

INTISARI

Jumlah kasus kanker di seluruh dunia terus meningkat, sehingga upaya untuk melakukan identifikasi (diagnosis) dan pengobatan (terapi) yang lebih efisien dan aman menjadi tantangan tersendiri dalam pengembangan obat kanker ke depannya. Ketidakmampuan obat untuk tepat sasaran ke sel-sel kanker tanpa merusak jaringan sehat, serta kurangnya biokompatibilitas obat dalam tubuh, merupakan kendala utama dalam pengobatan kanker. Penggunaan *mesoporous silica nanoparticle* (MSN) sebagai wahana atau agen teranostik, yaitu kemampuan MSN bertindak sebagai wahana terapi sekaligus diagnostik, menawarkan solusi potensial untuk pengobatan kanker di masa depan. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan potensi baru pengobatan kanker berbasis MSN sebagai wahana teranostik yang dapat mengemban senyawa radioaktif ^{131}I serta relatif biokompatibel dan dapat mengarah ke target (bersifat *targeting*).

Metode Stöber, *liquid crystal templating*, dan penambahan agen *pore expander* digunakan dalam mensintesis dan memodifikasi MSN agar MSN yang dihasilkan dapat memenuhi kriteria sebagai partikel mesopore dan nano. *Tetraethyl orthosilicate* (TEOS) digunakan sebagai prekursor Si, dan *cetyltrimethylammonium bromide* (CTAB) digunakan sebagai templat. *Triethanolamine* (TEA) dengan *Poly(ethylene oxide)-Poly(propylene oxide) Block Copolymer* (surfaktan F127) digunakan sebagai senyawa pendispersi dan penstabil sterik untuk memodifikasi MSN dan meningkatkan biokompatibilitas MSN. Templat dihilangkan melalui ekstraksi dan *freeze drying*, sedangkan penambahan surfaktan F127 diikuti sonikasi untuk memfasilitasi redispersi tanpa mengurangi sifat nano-struktural. Fungsionalisasi gugus amina pada MSN dilakukan menggunakan prekursor 3-Aminopropyltriethoxysilane (APTES) dengan teknik *postsynthesis grafting*. Studi interaksi MSN dengan senyawa obat radioiodin ^{131}I dilakukan dengan metode radioiodinasi substitusi elektrofilik dan adsorpsi langsung. Studi sitotoksitas, yaitu interaksi antara MSN terhadap sel normal dan sel kanker, dipelajari dengan metode *colorimetric assay* menggunakan MTT atau *(3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide)*. Lebih lanjut, dilakukan juga uji *cellular uptake* dan afinitas MSN- ^{131}I terhadap sel kanker menggunakan metode *binding assay*.

Dari studi preparasi dan modifikasi MSN ini, telah dihasilkan MSN *bulk* yang stabil dan dapat diredispersikan dalam air. *Mesoporous silica nanoparticle* dengan luas permukaan spesifik dan volume pori yang tinggi serta distribusi pori yang relatif seragam dihasilkan pada suhu sintesis yang relatif rendah dengan waktu sintesis 18 jam. Penambahan TEA dan surfaktan F127 menghasilkan ukuran nanopartikel antara 100-150 nm yang relatif *monodispersed*. Penambahan n-heksana sebagai *pore expander* memberikan hasil signifikan dalam mengontrol keseragaman dan distribusi pori MSN. Adapun ukuran diameter pori rata-rata dari MSN yang dihasilkan pada kondisi ternaik adalah 4,47 nm dan 5,1 nm, yang mana hal ini menunjukkan ukuran untuk nanopartikel mesopori.

Fungsionalisasi gugus amina pada permukaan pori MSN meningkatkan kemampuan MSN mengemban ^{131}I yang ditunjukkan dengan nilai *radiochemical yield* (RCY) dan *radiochemical purity* (RCP) yang relatif tinggi ($\geq 95\%$), stabil, dan memenuhi standar IAEA. Sebagai tambahan, diperoleh formulasi radioiodinasi MSN metode adsorpsi langsung, yang merupakan metode relatif baru dan sederhana dalam radiolabeling nanopartikel.

Studi ini menunjukkan peningkatan kinerja MSN melalui efek sinergi dari modifikasi dengan surfaktan F127 dan fungsionalisasi gugus amina pada sifat *targeting* dan biokompatibilitas MSN. MSN yang dilapisi dengan surfaktan F127 dan difungsionalisasi dengan gugus amina memiliki nilai $\text{IC}_{50} \sim 250 \mu\text{g/mL}$ terhadap sel normal, menunjukkan sitotoksitas yang rendah dan biokompatibilitas yang baik. Sebaliknya, MSN yang dimodifikasi dan difungsionalisasi (MSN-NH₂-F127) menunjukkan sitotoksitas yang tinggi terhadap sel kanker seperti pada sel kanker lini LNCaP, DU 145, and or RM1 prostate cancer cell lines. ($\text{IC}_{50} < 33 \mu\text{g/mL}$), mencerminkan selektivitas MSN-NH₂-F127 sebagai pembawa obat.

Senyawa MSN-NH₂-F127 yang dilabeli dengan ^{131}I (MSN-NH₂-F127- ^{131}I) memiliki kinerja yang tinggi dengan nilai cellular uptake mencapai 375 kali dari kontrol. Parameter *binding assay* seperti EC_{50} (*half maximal effective concentration*) dan K_d (*dissociation constant*) yang rendah (11 – 12 nM) menunjukkan potensi MSN-NH₂-F127- ^{131}I sebagai agen terapeutik. Nilai K_d aktivitas dari MSN-NH₂-F127- ^{131}I yang rendah (12,5 nM) terhadap sel kanker mengindikasikan kemampuan deteksi senyawa dalam aplikasi diagnostik. MSN-NH₂-F127- ^{131}I diperkirakan memiliki efek signifikan dalam menurunkan *Survival Fraction* (SF) sel kanker. Kesimpulan dari studi ini adalah bahwa preparasi MSN, modifikasi dengan F127 dan fungsionalisasi gugus amina terhadap MSN dapat menjadikan MSN kandidat potensial sebagai wahana teranostik.

Kata kunci : *mesoporous silica nanoparticle* (MSN), kanker, teranostik, *radiolabeling*, iodine-131

ABSTRACT

The number of cancer cases throughout the world continues to increase, so efforts to identify (diagnose) and treat (therapy) more efficiently and safely are a challenge in the development of cancer drugs in the future. The inability of drugs to target cancer cells without damaging healthy tissue, as well as the lack of biocompatibility of medicines in the body, are the main obstacles in cancer treatment. Use *mesoporous silica nanoparticle* (MSN) as a vehicle or theranostic agent, namely the ability of MSN to act as a therapeutic and diagnostic vehicle, offering a potential solution for cancer treatment in the future. This research aims to obtain new potential for MSN-based cancer treatment as a theranostic vehicle that can carry radioactive compounds ^{131}I , is relatively biocompatible, and can direct to the target (nature *targeting*).

Stöber method, liquid crystal templating, and adding agents pore expander are used in synthesizing and modifying MSN so that the resulting MSN can meet the criteria as mesopore and nanoparticles. (TEOS) is used as a precursor of Si, and cetyltrimethylammonium bromide (CTAB) is used as a template. Triethanolamine (TEA) with Poly(ethylene oxide)-Poly(propylene oxide) Block Copolymer (surfactant F127) was used as a dispersing compound and steric stabilizer to modify MSN and improve the biocompatibility of MSN. The template is removed through extraction and freeze drying, while the addition of surfactant F127 was followed by sonication to facilitate redispersion without reducing the nano-structural properties. Functionalization of the amine group on MSN was performed using the 3-Aminopropyltriethoxysilane (APTES) precursor and postsynthesis grafting. Interaction study of MSN with radioiodine drug compounds ^{131}I was carried out using electrophilic substitution and direct adsorption methods. Cytotoxicity studies, namely the interaction between MSNs on normal cells and cancer cells, were studied using the technique colorimetric assay using MTT or (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide). Furthermore, tests were carried out on cellular uptake and affinity of MSN- ^{131}I against cancer cells using the method binding assay.

From this MSN preparation and modification study, MSN has been produced in bulk, which is stable and can be re-dispersed in water. Mesoporous silica nanoparticles with a high specific surface area, pore volume, and a relatively uniform pore distribution are produced at a relatively low synthesis temperature with a synthesis time of 18 hours. Adding TEA and F127 surfactant produces nanoparticle sizes between 100-150 nm, which are relatively monodispersed. Adding n-hexane as a pore expander significantly controlled the uniformity and distribution of MSN pores. The average pore diameter size of MSN produced under increasing conditions is 4.47 nm and 5.1 nm, which indicates the size of mesoporous nanoparticles. Functionalization of amine groups on the surface of MSN pores increases MSN's carrying capacity ^{131}I is indicated by the value radiochemical

yield (RCY) and radiochemical purity (RCP), which is relatively high ($\geq 95\%$), stable, and meets IAEA standards. In addition, a direct adsorption method of MSN radioiodination formulation was obtained, a relatively new and simple process in nanoparticle radiolabeling.

This study shows the enhanced performance of MSNs through the synergistic effect of modification with surfactant F127 and functionalization of amine groups on the properties targeting and MSN biocompatibility. MSN coated with F127 surfactant and functionalized with amine groups has an IC_{50} value of $\sim 250 \mu\text{g/mL}$ against normal cells, showing low cytotoxicity and good biocompatibility. In contrast, modified and functionalized MSN (MSN-NH₂-F127) shows high cytotoxicity against the LNCaP, DU 145, and or RM1 prostate cancer cell lines ($IC_{50} < 33 \mu\text{g/mL}$), reflecting the selectivity of MSN-NH₂-F127 as a drug carrier.

The compound MSN-NH₂-F127, labeled with ¹³¹I (MSN-NH₂-F127-¹³¹I), demonstrates high performance, with cellular uptake values reaching 375 times that of the control. The low EC₅₀ (half-maximal effective concentration) and K_d (dissociation constant) values, 11–12 nM, indicate the potential of MSN-NH₂-F127-¹³¹I as a therapeutic agent. The low activity K_d value of 12.5 nM against the LNCaP, DU 145, and RM1 prostate cancer cell lines further underscores the compound's potential in diagnostic applications. MSN-NH₂-F127-¹³¹I is estimated to significantly reduce the survival fraction (SF) of cancer cells, highlighting its potential as a theranostic vehicle.

Keywords: mesoporous silica nanoparticle (MSN), cancer, theranostic, radiolabeling, iodine-131