

## INTISARI

Terdapat 2,3 juta wanita di dunia terdiagnosis kanker payudara dalam kurun waktu satu tahun, dimana 670 ribu diantaranya mengalami kematian. Salah satu penyebab malignansi kanker payudara adalah aktivitas hormon estrogen, dimana 70% kanker payudara merupakan reseptor estrogen positif (ER+). Metode kemoterapi menggunakan obat golongan *Specific Estrogen Receptor Modulator* (SERM) seperti tamoxifen sering menjadi solusi untuk menghambat induksi hormon estrogen pada sel kanker payudara ER+. Namun, timbulnya mekanisme resistensi antiestrogen membuat efektivitas dari tamoxifen masih perlu ditingkatkan. Potensi kombinasi tamoxifen dengan senyawa ko-kemoterapi terus dikembangkan untuk meningkatkan efektivitasnya. Asam ursolat merupakan senyawa herbal golongan triterpenoid yang diketahui mampu menginduksi apoptosis hingga *autophagy* pada sel kanker payudara melalui induksi protein Bcl-2. Senyawa analog kurkumin PGV-1 juga berpotensi untuk menginduksi apoptosis dengan menginduksi kinerja caspase-3 dan caspase-7, serta penurunan ekspresi Bcl-2 pada sel kanker payudara. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek sinergis dari kombinasi tamoxifen, PGV-1, dan asam ursolat guna menghambat pertumbuhan dan perkembangan sel kanker payudara MCF-7. Desain eksperimental dilakukan *in vitro* melalui pengujian sitotoksik tunggal, kombinasi 2, dan *triple combination* dengan metode MTT, pengujian siklus sel dengan *PI-staining flow cytometry*, pencarian target protein potensial dengan pendekatan *in silico*, dan konfirmasi interaksi protein dan ligan dengan *molecular docking*. Hasil penelitian menunjukkan aktivitas sinergis antara ketiga senyawa yang ditunjukkan dengan penurunan viabilitas sel MCF-7 dan nilai  $CI < 1$ . Profil siklus sel menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kontrol dengan *triple combination* pada fase G2/M. Lebih lanjut, analisis *in silico* menunjukkan hasil dimana protein AKT1 dan mTOR *signalling pathway* menjadi target aksi dan target mekanisme molekuler potensial dari *triple combination*, dimana keduanya berperan dalam mekanisme *autophagy*. Simulasi *molecular docking* juga memperlihatkan bahwa ketiga ligan dari *triple combination* yang digunakan mampu mentarget protein AKT1 dan PARP1 yang berperan penting dalam menginduksi terjadinya *autophagy* dan penghentian siklus sel. Secara keseluruhan, strategi *triple combination* yang dilakukan memiliki sifat yang sinergis dan dapat menghambat pertumbuhan sel kanker payudara luminal A. Selain itu juga berpotensi untuk diteliti lebih lanjut guna mengkonfirmasi mekanisme kematian sel sebelum dikembangkan sebagai kandidat terapi kanker payudara ER+ yang lebih efektif.

**Kata Kunci** : Kanker payudara ER+, Tamoxifen, Asam ursolat, PGV-1, Kematian Sel

## ABSTRACT

There are 2.3 million women in the world diagnosed with breast cancer within one year, of which 670 thousand die. One of the causes of malignant breast cancer is the activity of the hormone estrogen, where 70% of breast cancers are estrogen receptor positive (ER+). The chemotherapy method uses class drugs *Specific Estrogen Receptor Modulator* (SERM) such as tamoxifen is often a solution to inhibit the induction of the hormone estrogen in ER+ breast cancer cells. However, the emergence of antiestrogen resistance mechanisms means that the effectiveness of tamoxifen still needs to be improved. The potential combination of tamoxifen with co-chemotherapy compounds continues to be developed to increase its effectiveness. Ursolic acid is a triterpenoid herbal compound which is known to be able to induce apoptosis *autophagy* in breast cancer cells through induction of the Bcl-2 protein. The curcumin analogue compound PGV-1 also has the potential to induce apoptosis by inducing the performance of caspase-3 and caspase-7, as well as reducing Bcl-2 expression in breast cancer cells. This study aims to evaluate the synergistic effect of the combination of tamoxifen, PGV-1, and ursolic acid to inhibit the growth and development of MCF-7 breast cancer cells. An experimental design was carried out *in vitro* through single cytotoxic testing, combination of 2, and *triple combination* with the MTT method, cell cycle testing with *PI-staining flow cytometry*, search for potential protein targets by approach *in silico*, and confirm protein and ligand interactions with *molecular docking*. The results showed synergistic activity between the three compounds as indicated by a decrease in MCF-7 cell viability and a CI value <1. The cell cycle profile showed significant differences between controls and *triple combination* in the G2/M phase. Further, analysis *in silico* shows the results where the AKT1 and mTOR proteins *signalling pathway* to be targets of action and targets of potential molecular mechanisms of *triple combination*, where both play a role in the mechanism *autophagy*. Simulation *molecular docking* also showed that the three ligands of *triple combination* used is able to target the AKT1 and PARP1 proteins which play an important role in inducing its occurrence *autophagy* and cell cycle arrest. Overall, strategy *triple combination* This method has synergistic properties and can inhibit the growth of luminal A breast cancer cells. Apart from that, it also has the potential to be studied further to confirm the mechanism of cell death before being developed as a more effective candidate for ER+ breast cancer therapy.

**Keywords :** ER+ breast cancer, Tamoxifen, PGV-1, Ursolic acid, Cell death