

INTISARI

Kanker payudara Luminal A menyumbang angka kekambuhan terbanyak dalam jangka kurang dari 5 tahun, dengan prevalensi mencapai 70% dari total kasus. Eksosom *Human Wharton's Jelly* (EHWJ) merupakan vesikel ekstraseluler dari jaringan tali pusat yang mengandung miRNA guna menghambat pertumbuhan sel kanker. Dengan demikian, eksosom berpotensi sebagai terapi penghambat progresivitas kanker. Penelitian ini bertujuan mengeksplorasi efek EHWJ dalam menghambat progresivitas kanker, terkhusus pada regulasi *cell cycle*, proliferasi, dan kemampuan migrasi. Jenis sel yang digunakan adalah MCF-7 *cell line* sebagai model subtype Luminal A. Metode yang digunakan mencakup uji antiproliferasi dengan *MTT assay*, uji antimigrasi sel dengan *scratch wound healing assay*, analisis *cell cycle* dengan *flow cytometry*, serta evaluasi ekspresi gen TGF- β , Smad2, p21, dan SNAIL dengan qRT-PCR. Analisis statistik data dilakukan dengan *Two-way* dan *One-way* ANOVA menggunakan *software* SPSS ($p < 0,05$).

Konsentrasi rendah EHWJ menyebabkan penurunan %viabilitas sel secara signifikan sebagai representasi efek penghambatan proliferasi ($p < 0,05$). Peningkatan durasi inkubasi 72 jam mampu menghambat proliferasi secara signifikan pada konsentrasi rendah dan menengah ($p < 0,05$). Hasil pengujian migrasi menunjukkan semakin rendah konsentrasi yang digunakan, semakin baik efek menghambat migrasinya ($p < 0,05$). Sedangkan, konsentrasi tinggi mengalami perubahan morfologi epitelial yang diduga sebagai respon EMT. Pada evaluasi *cell cycle*, diketahui terdapat *arrest* pada fase G0/G1 akibat perlakuan EHWJ $2,1 \times 10^4$ partikel/mL yang diduga sebagai respon *senescence*, sedangkan perlakuan EHWJ $4,2 \times 10^4$ partikel/mL tidak terjadi perubahan progresi siklus ($p > 0,05$) yang diduga sebagai *reversible arrest*. Hasil qRT-PCR menunjukkan konsentrasi rendah EHWJ ($2,1 \times 10^4$ dan $4,2 \times 10^4$) mengalterasi TGF- β *pathway* sebagai *tumor suppressor* melalui upregulasi gen TGF- β , Smad2, dan p21. Di samping itu, diketahui tidak terjadi perubahan ekspresi gen SNAIL pada EHWJ $4,2 \times 10^4$ partikel/mL ($p > 0,05$), sedangkan pada EHWJ $2,1 \times 10^4$ partikel/mL mengalami downregulasi ($p < 0,05$). Dengan demikian, EHWJ mampu menekan progresivitas kanker melalui penghambatan proliferasi, migrasi, regulasi *cell cycle*, serta alterasi gen TGF- β *pathway* sebagai *tumor suppressor*.

Kata Kunci: Eksosom *Wharton's Jelly*, kanker, *cell cycle*, proliferasi, migrasi, TGF- β *pathway*.

ABSTRACT

The Luminal A subtype exhibited high recurrence rate, up to 70% of cases within five years. Exosomes isolated from Human Wharton's Jelly (EHWJ) are extracellular vesicles derived from umbilical cord tissue containing microRNAs that showed cancer growth inhibition capability. Thus, EHWJ became a promising therapeutic candidate. This study examined the role of EHWJ on breast cancer progression in MCF-7 cell-line model of Luminal A subtype, focused on cell cycle regulation, proliferation, and migration. The methods comprised MTT assay to assess cell viability, scratch wound healing assay to evaluate migratory capacity, flow cytometry to analyze cell cycles, and qRT-PCR to measure TGF- β , Smad2, p21, and SNAIL gene expression. Statistical analyses were performed using two-way and one-way ANOVA with SPSS software (p-values <0,05).

Results demonstrated that EHWJ low concentrations significantly reduced cell viability, reflecting an antiproliferative effect. Proliferation was further suppressed at 72 hours of incubation treatment at both low and medium concentrations. Scratch assays revealed effective migratory inhibition at EHWJ low concentrations, whereas high concentrations induced morphological changes associated with epithelial-to-mesenchymal transition (EMT). Cell cycle analysis indicated G0/G1-arrest at the concentration of 2.1×10^4 particles/mL possibly underwent senescence. In contrast, treatment of EHWJ 4.2×10^4 particles/mL did not significantly affect cell cycle progression, possibly modulating cytostasis. Additionally, qRT-PCR results showed that EHWJ low concentration upregulated tumor-suppressor genes of TGF- β pathway, including TGF- β , Smad2, and p21. Parallely, there was no significant change in SNAIL expression at EHWJ 4.2×10^4 particles/mL, whereas a significant downregulation was observed at EHWJ 2.1×10^4 particles/mL. In conclusion, these findings suggest that EHWJ effectively suppressed cancer progression by inhibiting proliferation and migration, regulating the cell cycle, and altering TGF- β tumor suppressor pathway.

Keywords: *Wharton's Jelly-derived exosomes, cancer, cell cycle, proliferation, migration, TGF- β pathway.*