

Pengaruh Kombinasi Cisplatin dan *mimic* miR-143-3p Terenkapsulasi Eksosom terhadap Viabilitas dan Induksi Apoptosis *Triple Negative Breast Cancer Cell Line* MDA-MB-23

INTISARI

Triple Negative Breast Cancer (TNBC) merupakan subtype kanker payudara yang bersifat agresif, resisten terhadap terapi hormonal, dan memiliki tingkat kekambuhan tinggi. Salah satu pendekatan terapeutik yang potensial adalah penggunaan *microRNA* miR-143-3p, yang diketahui memiliki aktivitas *tumor suppressor*. Namun, keterbatasan stabilitas dan efisiensi penghantaran miRNA menjadi tantangan utama dalam aplikasinya. Eksosom, vesikel ekstraseluler berukuran nano, menawarkan solusi sebagai sistem *delivery* yang efektif dan mampu melindungi miRNA dari degradasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek kombinasi cisplatin dan miR-143-3p terenkapsulasi dalam eksosom (ExomiR) terhadap viabilitas dan apoptosis sel kanker payudara TNBC MDA-MB-231. Eksosom diisolasi dari sekretom sel *Human Umbilical Vein Endothelial Cells* (HUVEC) dan dikarakterisasi menggunakan *Nanoparticle Tracking Analysis* (NTA). Transfeksi miR-143-3p ke dalam eksosom dilakukan dengan *Exo-Fect™ Exosome Transfection Kit*. Viabilitas sel diuji menggunakan *MTT assay*, sedangkan analisis apoptosis dilakukan melalui *flow cytometry* Annexin V-FITC/PI dan dikonfirmasi dengan pewarnaan *acridine orange-propidium iodide* (AO/PI).

Uji viabilitas sel dengan *MTT assay* menunjukkan bahwa kombinasi cisplatin dan ExomiR 2× menurunkan viabilitas sel secara signifikan menjadi $20,03 \pm 1,63\%$, dibandingkan kontrol sel ($100 \pm 4,24\%$) dan perlakuan cisplatin tunggal ($33,70 \pm 5,04\%$). Perlakuan ExomiR tanpa cisplatin juga menurunkan viabilitas menjadi $91,27 \pm 9,62\%$ ($P > 0,05$), sementara *naked* miR-143-3p tidak memberikan efek signifikan ($105,1 \pm 18,32\%$). Uji apoptosis menggunakan *flow cytometry* dan double staining AO/PI menunjukkan bahwa kombinasi cisplatin dan ExomiR 2× (CIS EM2×) secara signifikan meningkatkan persentase apoptosis lanjut dibandingkan cisplatin tunggal maupun kombinasi dengan *naked* miR-143-3p. Hasil ini menunjukkan bahwa ExomiR, terutama dalam kombinasi dengan cisplatin, berpotensi sebagai terapi yang efektif dalam menurunkan viabilitas dan meningkatkan apoptosis lanjut sel TNBC.

Kata kunci: Apoptosis, cisplatin, eksosom, miR-143-3p, Triple Negative Breast Cancer.

The Effect of Cisplatin Combined with Exosome-Encapsulated Mimic miR-143-3p on Viability and Apoptosis Induction in Triple-Negative Breast Cancer Cell Line MDA-MB-231

ABSTRACT

Triple Negative Breast Cancer (TNBC) is an aggressive subtype of breast cancer that is resistant to hormonal therapies and associated with a high recurrence rate. One promising therapeutic approach is the use of the tumor-suppressive microRNA miR-143-3p. However, the limited stability and delivery efficiency of miRNA present major challenges for its application. Exosomes, nanosized extracellular vesicles, offer a potential solution as an effective delivery system capable of protecting miRNAs from degradation. This study aimed to evaluate the effects of combining cisplatin and miR-143-3p encapsulated in exosomes (ExomiR) on the viability and apoptosis of TNBC MDA-MB-231 cells. Exosomes were isolated from the secretome of Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVEC) and characterized using Nanoparticle Tracking Analysis (NTA). Transfection of miR-143-3p into exosomes was performed using the Exo-Fect™ Exosome Transfection Kit. Cell viability was assessed using the MTT assay, while apoptosis analysis was carried out by Annexin V-FITC/PI flow cytometry and confirmed by acridine orange-propidium iodide (AO/PI) double staining.

The MTT assay results showed that the combination of cisplatin and ExomiR 2× significantly reduced cell viability to $20.03 \pm 1.63\%$, compared to control cells ($100 \pm 4.24\%$) and cisplatin alone ($33.70 \pm 5.04\%$). Treatment with ExomiR alone also decreased cell viability to $91.27 \pm 9.62\%$ ($P > 0.05$), while naked miR-143-3p had no significant effect ($105.1 \pm 18.32\%$). Apoptosis analysis via flow cytometry and AO/PI staining showed that the cisplatin + ExomiR 2× combination (CIS EM2×) significantly increased late apoptosis compared to cisplatin alone or cisplatin + naked miR-143-3p. These findings suggest that ExomiR, particularly in combination with cisplatin, has strong potential as an effective therapy for reducing cell viability and enhancing late apoptosis in TNBC cells.

Keywords: Apoptosis, cisplatin, exosome, miR-143-3p, Triple Negative Breast Cancer.