

## ABSTRACT

Health professionals in Indonesia estimate HNSCC to rise 30% by 2030. Genetics, lifestyle, and environment affect OSCC and NPC subtypes. Turmeric longa's bioactive component curcumin has promising anticancer potential, however its fast metabolism and poor solubility limit its application. Dibenzylidene-acetones (DBA) target inflammation-related pathways that promote cancer growth, making them promising therapeutics. We employed dry lab approaches, including bioinformatic methods for gene expression and immune infiltration, and a cheminformatic approach to assess the pharmacokinetics of our new curcumin analogs. Additionally, we performed molecular docking of Dibenzylidene-Acetones (DBA) as curcumin analogs complex with PLAU, LAMC2, and CHD3 to validate our findings. Additionally, a wet lab approach is employed, which includes toxicity analysis by  $IC_{50}$  using SRB analysis. Extracellular matrix genes are significantly expressed in HNSCC, depending on tumor stage and histological grade. High expression in patient tissue samples is linked to poor clinical outcomes. Higher ECM gene expression reduces overall and disease-free survival. Genes with a poor correlation with  $CD8^+$  T cell infiltration are positively connected to cancer-associated fibroblasts, suggesting a role in developing a tumor-supportive environment. C104, C122, and C147 meet Lipinski's Rule of Five, helping drug development. C122 and C147 pass the blood–brain barrier, but not C104. C105 and C122 bind to targets more firmly than 5-fluorouracil (5-FU) in docking assays, suggesting improved therapeutic efficacy. In vitro investigations reveal reduced  $IC_{50}$  values for C122 compared to 5-FU in HNSCC cell lines (SAS, CAL-27, Ca9-22) and patient primary tumor cells. C122's anti-tumor activities were enhanced by 5-FU, suggesting a synergistic HNSCC treatment.

**Keywords** : HNSCC, Dibenzylidene-Acetones (DBA), Curcumin analogs, Molecular docking, Drugs efficacy.

## INTISARI

Tenaga kesehatan di Indonesia memperkirakan bahwa kasus Karsinoma Sel Skuamosa Kepala dan Leher (HNSCC) akan meningkat sebesar 30% pada tahun 2030. Faktor genetik, gaya hidup, dan lingkungan turut memengaruhi subtype Karsinoma Sel Skuamosa Oral (OSCC) dan Karsinoma Nasofaring (NPC). Senyawa bioaktif utama dari *Curcuma longa*, yaitu kurkumin, memiliki potensi antikanker yang menjanjikan, namun keterbatasan dalam kelarutan dan metabolisme yang cepat menghambat aplikasinya secara klinis. Dibenzilidenaaseton (DBA) merupakan analog kurkumin yang menargetkan jalur inflamasi yang berperan dalam progresi kanker, sehingga berpotensi sebagai agen terapeutik baru. Studi ini mengintegrasikan pendekatan *dry lab*, termasuk analisis bioinformatika untuk ekspresi gen dan infiltrasi imun, serta keminformatika untuk mengevaluasi parameter farmakokinetik dari analog kurkumin yang dikembangkan. Selain itu, dilakukan *molecular docking* antara kompleks DBA dengan protein target PLAU, LAMC2, dan CHD3 untuk memvalidasi interaksi molekuler. Pendekatan *wet lab* juga diterapkan melalui analisis toksisitas menggunakan nilai  $IC_{50}$  dengan metode Sulforhodamine B (SRB). Gen-gen matriks ekstraseluler (ECM) menunjukkan ekspresi tinggi pada jaringan HNSCC, bergantung pada stadium dan derajat histologis tumor. Ekspresi yang meningkat pada sampel jaringan pasien dikaitkan dengan luaran klinis yang buruk, termasuk penurunan keselamatan hidup secara keseluruhan dan bebas penyakit. Gen-gen tersebut menunjukkan korelasi negatif terhadap infiltrasi sel T  $CD8^+$  dan korelasi positif dengan fibroblas terkait kanker (CAF), yang berperan dalam pembentukan lingkungan tumor yang mendukung. Dari hasil evaluasi farmakokinetik, senyawa C104, C122, dan C147 memenuhi kriteria Lipinski's Rule of Five. C122 dan C147 mampu menembus sawar darah-otak, sedangkan C104 tidak. Hasil *docking* menunjukkan bahwa C105 dan C122 memiliki afinitas ikatan yang lebih kuat terhadap target dibandingkan 5-fluorourasil (5-FU), mengindikasikan potensi efektivitas terapeutik yang lebih tinggi. Uji *in vitro* menunjukkan bahwa C122 memiliki nilai  $IC_{50}$  yang lebih rendah dibandingkan 5-FU pada lini sel HNSCC (SAS, CAL-27, Ca9-22) serta sel tumor primer pasien. Aktivitas antitumor C122 meningkat secara sinergis ketika dikombinasikan dengan 5-FU, menunjukkan potensi sebagai terapi kombinasi untuk HNSCC.

**Kata kunci:** HNSCC, Dibenzilidena-Aseton (DBA), Analog Kurkumin, *Molecular Docking*, Efikasi Obat