

ABSTRAK

Latar Belakang: Pengembangan senyawa antikanker penting dilakukan mengingat tingginya resistensi dan rekurensi pengobatan tamoksifen pada kanker payudara tipe reseptor estrogen positif. Dilaporkan bahwa senyawa turunan calkon baru, (e)-1-(4'-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-on, mempunyai sitotoksitas potensial pada sel line kanker payudara T47D dengan IC50 5,28 µg/mL (*in vitro*). Penelitian ini melanjutkan uji senyawa tersebut secara *in vivo* pada model kanker payudara tikus tipe reseptor estrogen positif. Penelitian ini mengkaji bagaimana aktivitas, mekanisme aksi molekular, dan kemungkinan senyawa tersebut sebagai terapi target pada miR-18a yang meregulasi Dicer-1 dan PTEN yang merupakan *tumor suppressor gene* pada jalur PI3K/Akt..

Metode: Dua puluh empat ekor tikus betina dibagi menjadi enam kelompok. Kelompok K1 diberikan minyak jagung. Kelompok K2, K3, P1, P2, dan P3 diinduksi dengan DMBA yang dilarutkan dengan minyak jagung 20 mg/kgBB selama 5 minggu. Setelah muncul tumor, K2 diberikan pelarut dan K3 diberikan tamoksifen. Kelompok P1, P2, P3 diberikan (e)-1-(4'-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-on dengan variasi dosis, yaitu 5, 15, dan 45 mg/kgBB/hari selama 21 hari. Volume dan jumlah tumor diukur pada hari ke-0, 7, 14, dan 21. Pada hari ke-22, plasma diambil untuk diperiksa miR-18a dan miR-21 dengan qRT-PCR. Tikus dikorbankan dan jaringan payudara diambil untuk diperiksa histopatologis dengan HE dan ekspresi Dicer-1, reseptor estrogen, Ki-67, caspase-9, MMP-9, dan PTEN dengan imunohistokimia.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan seluruh kanker payudara merupakan ERα-positif. Volume tumor, ekspresi miR-18a, miR-21, Ki-67, dan MMP-9 lebih rendah pada kelompok yang diberikan senyawa (e)-1-(4'-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-on dibandingkan dengan kelompok K2. Ekspresi Dicer-1 dan PTEN lebih tinggi pada kelompok yang diberikan senyawa (e)-1-(4'-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-on dibandingkan dengan K2 ($p < 0.05$). Ekspresi caspase-9 dan multiplikasi tumor tidak berbeda bermakna pada seluruh kelompok ($p > 0.05$). Terdapat perbaikan gambaran histopatologis yang bermakna secara klinis pada kelompok yang diberikan senyawa (e)-1-(4'-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-on dibandingkan dengan K2 (RR=3). Efektifitas calkon dosis 5 mg/kgBB lebih baik daripada dosis 15 dan 45 mg/kgBB.

Kesimpulan: (e)-1-(4'-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-on memiliki aktivitas antikanker melalui jalur PI3K/Akt. Senyawa ini dapat meregulasi miR-18a yang mentarget Dicer-1. Dengan demikian, senyawa (e)-1-(4'-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-on potensial dikembangkan sebagai antikanker.

Kata kunci: senyawa (e)-1-(4'-aminofenil)-3-fenilprop-2-en-1-on, microRNA-18a, Dicer-1, jalur PI3K/Akt, kanker payudara tikus tipe reseptor estrogen positif

ABSTRACT

Background: Development of novel anticancer is urgently needed due to the high resistance and recurrence of ER α -positive breast cancer to tamoxifen. Previous study reported that a new chalcone derivative, (e)-1-(4'-aminophenyl)-3-phenylprop-2-en-1-one, has a potential cytotoxicity against T47D breast cancer cell line with IC50 5.28 $\mu\text{g/mL}$ (*in vitro*). This study evaluated its further effect on ER α -positive breast cancer model in rat (*in vivo*). We investigated the anticancer activity, molecular mechanism, and its action on miR-18a expression that regulated Dicer-1 and PTEN tumor suppressor through PI3K/Akt as a therapy target in cancer.

Methods: Twenty-four female rats were divided into six groups. Group K1 received corn oil. Group K2, K3, P1, P2, and P3 were induced by DMBA dissolved in corn oil 20 mg/kgBW for five weeks. On appearance of tumor, K2 received vehicle, and K3 received tamoxifen. Whereas, P1, P2, P3 received (e)-1-(4'-aminophenyl)-3-phenylprop-2-en-1-one with different doses, i.e. 5, 15, and 45 mg/kgBW/day respectively for 21 days. Tumor volume and number were measured on day 0, 7, 14, and 21. On day 22, plasma was collected to measure the miR-18a and miR-21 expression by qRT-PCR. Rats were terminated and breast tissues were collected for hematoxylin-eosin histopathological examination and immunohistochemistry to assess Dicer-1, estrogen receptor, Ki-67, caspase-9, MMP-9, and PTEN expression.

Result: The result showed that all of the breast tissues were ER α -positive. Tumor volume, miR-18a, miR-21, Ki-67, and MMP-9 expression were significantly lower in rat that received (e)-1-(4'-aminophenyl)-3-phenylprop-2-en-1-one compared to group K2 ($p < 0.05$). Dicer-1 and PTEN expression were higher in rat that received (e)-1-(4'-aminophenyl)-3-phenylprop-2-en-1-one compared to group K2 ($p < 0.05$), but caspase-9 and tumor multiplication were similar between all groups. Moreover, there was an improvement in clinically significant histopathological feature (RR=3). The effect of 5 mg/kgBW chalcone was better than 15 and 45 mg/kgBW.

Conclusion: (e)-1-(4'-aminophenyl)-3-phenylprop-2-en-1-one has positive anticancer activity through PI3K/Akt pathway. This compound regulates miR-18a expression that targeted Dicer-1. Hence, (e)-1-(4'-aminophenyl)-3-phenylprop-2-en-1-one is a potential novel anticancer candidate in the future.

Keywords: (e)-1-(4'-aminophenyl)-3-phenylprop-2-en-1-one, microRNA-18a, Dicer-1, PI3K/AKT pathway, ER α -positive breast cancer model