

INTISARI

HER2 merupakan reseptor protein yang berperan penting dalam malignansi kanker, sehingga HER2 menjadi pertimbangan sebagai target dalam pengembangan agen kemoterapi kanker. Pentagamaboronon-0 (PGB-0) merupakan senyawa analog kurkumin yang diketahui mampu berinteraksi dengan *ATP-binding site* HER2 yang dikonfirmasi dengan penurunan ekspresi HER2 secara *in vitro*. Namun, dalam pengembangan PGB-0 sebagai agen kemoterapi terkendala pada solubilitasnya yang rendah. Pentagamaboronon-0 Sorbitol (PGB-0-So) merupakan formulasi akuos PGB-0 dengan sorbitol yang mampu meningkatkan kelarutan PGB-0. Senyawa ini awalnya dikembangkan sebagai senyawa pembawa boron untuk terapi berbasis *Boron Neutron Capture Therapy* (BNCT). Tujuan penelitian ini, yaitu untuk mengetahui aktivitas sitotoksik dan anti-metastasis PGB-0-So terhadap sel kanker payudara yang mengalami overekspresi HER2, MCF-7/HER2. Untuk memastikan *cellular uptake* senyawa PGB-0-So ke dalam sel, dilakukan uji akumulasi boron menggunakan *inductively coupled plasma* (ICP) yang menunjukkan peningkatan *cellular uptake* PGB-0-So dibanding PGB-0. Berdasarkan uji sitotoksitas PGB-0-So dengan *MTT assay* dihasilkan nilai IC_{50} sebesar 35 μ M serta kombinasinya dengan Doksorubisin memberikan efek sinergis. Analisis *flow cytometry* dengan pewarnaan propidium iodida (PI) dan Annexin V-FITC menunjukkan bahwa PGB-0-So secara berturut-turut mampu menginduksi *S phase arrest* dan apoptosis pada konsentrasi 36 μ M. Uji produksi ROS intraseluler dengan pewarnaan 2',7' -dichlorofluorescein diacetate (DCFDA) menunjukkan peningkatan produksi ROS pada *dose-dependent manner*. Uji aktivitas migrasi dengan *scratch wound healing assay* menunjukkan efek penghambatan migrasi melalui penurunan ekspresi protein *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9). Secara keseluruhan, PGB-0-So menunjukkan aktivitas sitotoksik dan anti-metastasis pada sel MCF-7/HER2, sehingga senyawa ini berpotensi untuk dikembangkan menjadi agen kemoterapi dalam pengobatan kanker payudara yang mengalami overekspresi HER2.

Kata kunci: PGB-0-So, MCF-7/HER2, kanker payudara, sitotoksitas, metastasis

ABSTRACT

HER2 is a protein receptor that plays an important role in cancer malignancy, so HER2 is being considered as a target in the development of cancer chemotherapeutic agents. Pentagamaboronon-0 (PGB-0) is a curcumin analogue compound known to be able to interact with HER2 ATP-binding sites and decrease HER2 expression on the MCF-7/HER2 cells. However, like curcumin, PGB-0 is less soluble in water. Pentagamaboronon-0 Sorbitol (PGB-0-So) is a aqueous formulation of PGB-0 with sorbitol capable of increasing solubility of PGB-0. This compound has been developed as anti-cancer chemotherapeutic agent and boron carrying pharmaceutical for boron neutron capture therapy (BNCT). The aims of this study are to investigate the cytotoxic and anti-metastatic activities of PGB-0-So toward HER2-overexpressed breast cancer cells, MCF-7/HER2. To ensure cellular uptake of PGB-0-So within the cells, we conducted boron accumulation analysis using inductively coupled plasma (ICP) exhibiting the increasing of PGB-0-So cellular uptake compared to that of PGB-0. Based on MTT cytotoxicity assay PGB-0-So performed cytotoxic activity with the IC_{50} value of 35 μ M. Flow cytometry analysis using propidium iodide (PI) and annexin V-FITC revealed that PGB-0-So induced S phase arrest and apoptosis on the MCF-7/HER2 cells, respectively. Intracellular ROS production analysis using 2',7' -dichlorofluorescein diacetate (DCFDA) also showed that PGB-0-So elevated ROS *level* production in dose-dependent manner. Scratch wound healing migration assay demonstrated inhibitory effect on cell migration through the suppression of *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9) expression. In conclusion, PGB-0-So performed cytotoxic and anti-metastatic activities toward MCF-7/HER2 cells, then it is potential to be developed as a chemotherapeutic agent against HER2-overexpressed breast cancer.

Keywords: PGB-0-So, MCF-7/HER2, breast cancer, cytotoxicity, metastasis