

## INTISARI

Pengembangan agen kemoprevensi bertarget metastasis masih menjadi tantangan utama pada terapi kanker payudara *triple-negative* (TNBC). Tingginya resiko metastasis pada TNBC diperantarai oleh tingginya level *reactive oxygen species* (ROS) pada sel kanker. Kurkumin dan analognya merupakan salah satu agen kemoprevensi yang diketahui dapat meningkatkan level ROS hingga di atas ambang batas sehingga diketahui dapat bersifat toksik pada sel kanker sehingga dapat dijadikan target kunci dalam mekanisme penghambatan tumorigenesis mengarah metastasis. Senyawa Pentagamavunone-0 (PGV-0), salah satu analog kurkumin yang dilaporkan memiliki efek sitotoksik pada berbagai sel kanker sehingga potensinya dalam menghambat metastasis pada TNBC menarik untuk dipelajari lebih lanjut. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi efek penghambatan tumorigenesis bertarget metastasis dari PGV-0, yang meliputi sitotoksik 2D dan 3D, anti-migrasi, dan penekanan ekspresi *metalloproteinase-9* (MMP-9) pada model sel TNBC terpapar stres seluler, sel 4T1. Senyawa PGV-0 menunjukkan efek sitotoksik pada sel 2D dan 3D 4T1 dengan nilai  $IC_{50}$  masing-masing 49  $\mu$ M dan 26  $\mu$ M. Di sisi lain, PGV-0 menunjukkan efek anti-migrasi. Perlakuan tunggal PGV-0 menunjukkan efek penghambatan pada migrasi sel masing-masing sebesar 54% dan 51%. Selain itu, kombinasi PGV-0 dengan doksorubisin secara signifikan menghambat migrasi sel masing-masing sebesar 41% dan 38%. Berdasarkan hasil uji *gelatin-zymography* menunjukkan bahwa PGV-0 dapat menekan ekspresi MMP-9 yang ditunjukkan dengan level ekspresi MMP-9 sebesar 38%. Menariknya ketika dikombinasikan dengan doksorubisin dapat menekan ekspresi MMP-9 secara signifikan yang ditunjukkan dengan level ekspresi MMP-9 sebesar 3%. Dari semua data-data yang telah didapat disimpulkan bahwa PGV-0 berpotensi untuk dikembangkan sebagai agen anti-tumorigenesis bertarget metastasis pada pasien TNBC.

**Kata kunci :** Pentagamavunon-0 (PGV-0), antimigrasi, MMP-9, sel 4T1, spheroid

## ABSTRACT

*The development of chemoprevention agents targeting metastasis remains the main challenge in triple-negative breast cancer (TNBC) therapy. Metastatic cancer cells is characterized by high levels of reactive oxygen species (ROS) production. Curcumin and its analogs are chemoprevention agents that are known can increase ROS levels above the threshold so that they are known to be toxic to cancer cells so that they can be used as the main target in the mechanism of inhibition of tumorigenesis leading to metastasis. Pentagamavunone-0 (PGV-0), one of the curcumin analogue, which is reported to have a cytotoxic effect on various cancer cells, furthermore its potential in inhibiting metastasis in TNBC, is exciting to be studied further. This study aims to explore the anti-migratory effect from PGV-0, which includes 2D and 3D cytotoxic, anti-migration, and suppression of metalloproteinase-9 (MMP-9) expression in TNBC cell models exposed to cellular stress, 4T1 cells. PGV-0 showed cytotoxic effects on 2D and 3D 4T1 cells with  $IC_{50}$  value of 49  $\mu$ M and 26  $\mu$ M, respectively. In addition, PGV-0 performed anti-migratory effect. The single treatment at 25  $\mu$ M PGV-0 and 50  $\mu$ M showed inhibitory effect on cell migration by 54% and 51% respectively. Whilst, the combination PGV-0 with doxorubicin significantly inhibited cell migration by 41% and 38%, respectively. Based on the results of the gelatin-zymography showed that PGV-0 could suppress MMP-9 as indicated by the MMP-9 expression level of 38%. Interestingly, when combined with doxorubicin can significantly reduce MMP-9 as reported by the MMP-9 expression level of 3%. In conclusion, PGV-0 is potential to be developed as anti-tumorigenesis agent in metastatic cancer of TNBC.*

**Keywords:** *Pentagamavunone-0 (PGV-0), anti-migration, MMP-9, 4T1 cells, spheroid*