

INTISARI

Triple negative breast cancer (TNBC) merupakan sub tipe kanker payudara dengan kemampuan metastasis yang tinggi. Senyawa doksorubisin dapat digunakan sebagai agen kemoterapi pada sel TNBC, namun penggunaannya pada waktu yang lama menimbulkan efek samping obat dan resistensi doksorubisin. Penggunaan agen ko-kemoterapi dilakukan untuk mengatasi permasalahan penggunaan doksorubisin. Senyawa pentagamavunon-0 (PGV-0) adalah salah satu senyawa yang berpotensi dikembangkan menjadi kandidat senyawa ko-kemoterapi

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi ko-kemoterapi senyawa PGV-0 terhadap sitotoksitas doksorubisin pada sel TNBC. Penelitian ini juga mengkaji pengaruh pemberian senyawa PGV-0 pada mekanisme apoptosis, *senescence* dan peningkatan ROS dari doksorubisin pada sel TNBC. Sel *line* 4T1 dipilih sebagai model uji *in-vitro* yang mewakili sel TNBC. Pengujian sitotoksitas dilakukan dengan 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromid (MTT) *assay*. Pada uji sitotoksik digunakan senyawa kurkumin untuk membandingkan potensi efek ko-kemoterapi dari PGV-0. Pengaruh senyawa PGV-0 pada induksi apoptosis, *senescence*, dan ROS doksorubisin masing-masing diujikan dengan *senescence-associated β galactosidase* (SA-β-Gal) *assay*, annexinV/Propidium Iodide (AnexinV/PI) *assay* dan 2',7'-*dichlorofluorescein diacetate* (DCFDA) *assay*.

Hasil uji sitotoksik menunjukkan nilai IC₅₀ senyawa PGV-0 sebesar 52 μM dan kurkumin sebesar 14 μM. Kombinasi doksorubisin (10 nM dan 100 nM) dengan kedua senyawa tersebut meningkatkan sitotoksitas doksorubisin dengan efek sinergisme (CI<0,9). Induksi apoptosis pada kelompok perlakuan doksorubisin (10 nM dan 100 nM) terdeteksi sejumlah 1,30 % dan 1,40%, sedangkan kombinasinya dengan PGV-0 konsentrasi IC₅₀ menunjukkan apoptosis sel sejumlah 82,8 % dan 88%. Pada uji *senescence*, doksorubisin tunggal (10 nM) menginduksi *senescence* sebesar 3,33%. Kombinasinya dengan PGV-0 (IC₅₀ dan ½ IC₅₀) meningkatkan induksi *senescence* sebesar 6,99 % dan 7,70 % sedangkan dengan kurkumin menunjukkan persentase sel *senescence* sebesar 6,88 % dan 7,31%. Kadar ROS intraseluler pada pemberian doksorubisin (10 nM) menunjukkan nilai 1,67%, sedangkan kombinasi dengan PGV-0 konsentrasi IC₅₀ meningkatkan kadar ROS sebesar 7,7 %. Data uji sitotoksik kombinasi menunjukkan potensi ko-kemoterapi senyawa PGV-0 yang lebih rendah dari kurkumin. Namun, senyawa PGV-0 meningkatkan induksi doksorubisin pada *senescence* lebih baik dari kurkumin pada sel 4T1. Hasil yang didapatkan menunjukkan bahwa senyawa PGV-0 memiliki potensi dikembangkan sebagai agen kemoprevensi pada terapi TNBC.

Kata kunci: PGV-0, ko-kemoterapi, apoptosis, *senescence*, ROS, TNBC, 4T1

ABSTRACT

Doxorubicin were known to induce apoptosis, senescence and increased of ROS level on cancer cell. Development of co-chemotherapeutic compound was carried out to reduce adverse effects and doxorubicin resistance. This study aimed to explore cytotoxic effects of doxorubicin in the presence of PGV-0, while investigated its effect on apoptosis, senescence and ROS level on TNBC. This study used 4T1 cell as in vitro model of TNBC. Cytotoxic measurement of PGV-0 and curcumin on 4T1 cell were performed using MTT assay resulting in IC₅₀ value of 52 µM and 14 µM. Cytotoxic combination of both compound at ¼ IC₅₀, ½ IC₅₀, and IC₅₀ with doxorubicin decreased cell viability of 4T1 with synergetic effect (CI<0,9). Apoptosis analysis were performed with annexin V/PI assay indicated that doxorubicin (10 nM and 100 nM) induce apoptosis each 1,30 % and 1,40%, while combnation treatment with PGV-0 (IC₅₀) increase cellular apoptosis each 82,8 % dan 88%. Senescence detections were carried out using SA-β-gal assay. The results detected doxorubicin induce 3,33% of cellular senescence. Combination with PGV-0 or curcumin (½ IC₅₀, and IC₅₀) increase senescence of doxorubicin amoun to 6,99 % and 7,70 % (PGV-0); 6,88 % and 7, 31% (curcumin). Quantification of ROS used DCFDA staining assay were showing doxorubicin concentration 10 nM increase 1,67% ROS level, while combination with PGV-0 (IC₅₀) increase ROS level 7,7% higher than single treatmen of doxorubicin. This result was indicated that co-chemotherapeutic properties of PGV-0 lower than curcumin. However, combination of doxorubicin with PGV-0 induce senescence higher than combination with curcumin. This finding revealed that PGV-0 has potential as a chemopreventive candidate of TNBC chemotherapy.

Key word: PGV-0, Co-chemotherapy, *senescence*, apoptosis, ROS, TNBC, 4T1