

Abstrak

Missense mutation pada p53 bertanggung jawab terhadap lebih dari 50% kasus kanker. Keberadaan p53 mutan mengakibatkan jalur p53 kehilangan fungsinya untuk melakukan apoptosis dan menghentikan siklus sel kanker, meningkatkan resistensi dan keganasan sel kanker. Akumulasi p53 mutan di inti sel kanker merupakan target yang potensial. Oleh karena itu pada penelitian ini dilakukan sintesis, uji aktivitas antikanker, dan telaah secara komputasi senyawa Kardiena dan turunannya yang menyasar p53 mutan untuk mengaktifkan kembali jalur p53 dalam melaksanakan apoptosis dan menghentikan siklus sel kanker.

Sintesis Kardiena dan turunannya dilakukan dengan mereaksikan turunan benzaldehida dan etil asetoasetat menggunakan katalis dimetilamina. Senyawa hasil sintesis dihitung rendemennya, uji jarak lebur, dan dielusidasi strukturnya. Kardiena dan turunannya dilakukan uji aktivitas sitotoksik, telaah secara komputasi dengan melakukan penambatan pada kristal struktur 2BIM, analisa imunositokimia dengan PAb-1620, analisa kesesuaian konformasi dengan p53 *wt*, siklus sel, aktivasi caspase-3, dan apoptosis dengan metode *flow cytometri* pada panel *cell line*: MCF-7, WiDr, dan T47D.

Senyawa Kardiena-1,-2,-8,-9,-10, dan -11 sesuai yang diharapkan tetapi Kardiena,-4,-5,-6,-7, dan -12 tidak sesuai yang diharapkan. Kardiena-1,-2,-8,-9,-10 dan -11 mempunyai aktivitas sitotoksik terhadap ketiga *cell line* tersebut terutama *cell line* yang membawa p53 mutan. Kardiena,-4,-5,-6,-7, dan -12 tidak mempunyai aktivitas sitotoksik terhadap ketiga *cell line*. Konformasi kompleks Kardiena (-2,-8,-9,-10)-p53mutan WiDr dan kompleks Kardiena (-9,-10)-p53mutan T47D menyerupai konformasi p53 *wt*. Seluruh kompleks tersebut berhasil mengaktifkan kembali jalur p53 untuk melakukan apoptosis melalui aktivasi caspase-3 dan menghentikan siklus sel pada fase G2-M. Senyawa Kardiena-9 mempunyai aktivitas antikanker terbaik dan lebih baik dibanding 5'-FU terhadap *cell line* WiDr.

Kata kunci: kanker, *missense mutation* p53, p53 mutan, mengaktifkan jalur p53, antikanker, Kardiena.

Abstract

A missense mutation in p53 is responsible for more than 50% of cancer cases. The existence of mutant p53 causes losses of the p53 pathway function to execute apoptosis and arrest cancer cell cycle, increasing resistance, and cancer cell malignancy. The accumulation of mutant p53 in the nucleus of cancer cells is a potential target. Therefore, in this study, a synthesis, anticancer activity evaluation, and computational study of kardiena compounds and their derivatives were carried out targeting mutant p53 to reactivate the p53 pathway in executing apoptosis and arresting the cancer cell cycle.

The synthesis of kardiena and its derivatives were done by reacting the benzaldehyde and ethyl acetoacetate derivatives using dimethylamine as the catalyst. The yield of the synthesized compounds was calculated, the melting point evaluation, and their structure elucidated. Kardiena and its derivatives were evaluated for cytotoxic activity, a computational study by docking to the crystal structure of 2BIM, immunocytochemistry analysis with PAb-1620, conformational analysis with p53 wt, cell cycle, caspase-3 activation, and apoptosis using flow cytometry on cell lines: MCF-7, WiDr, and T47D.

Kardiena-1, -2, -8, -9, -10, and -11 were expected but kardiena, -4, -5, -6, -7, and -12 were not as expected. Kardiena-1, -2, -8, -9, -10, and -11 have cytotoxic activity against these three cell lines, especially cell lines that carry mutant p53. Kardiena, -4, -5, -6, -7, and -12 did not have cytotoxic activity against the three cell lines. Complex of kardiena (-2, -8, -9, -10)-p53 WiDr mutant and complex of kardiena (-9, -10)-p53 mutant T47D resembled the p53 wt conformation. All of these complexes succeeded in reactivating the p53 pathway to execute apoptosis through caspase-3 activation and arresting the cell cycle in the G2-M phase. Kardiena-9 had the best anticancer activity and was better than 5'-FU against the WiDr cell line.

Key words: cancer, *missense mutation* p53, mutant p53, p53 pathway reactivator, anticancer, Kardiena.