

INTISARI

Pentagamavunon-1 (PGV-1) memiliki efek antikanker yang lebih kuat dibandingkan kurkumin terhadap sel TNBC 4T1, namun masih harus dioptimalkan. Kombinasi dengan piperin diharapkan dapat meningkatkan efektivitas dari PGV-1. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek sitotoksik, induksi *mitotic catastrophe* dan *senescence*, serta protein target potensial kombinasi senyawa PGV-1 dan piperin pada sel TNBC, 4T1. Uji sitotoksik yang dilakukan dengan MTT *assay* menunjukkan bahwa senyawa PGV-1 memiliki efek sitotoksik dengan nilai IC_{50} sebesar 9 μ M sementara piperin memiliki efek sitotoksik yang kurang kuat dengan nilai IC_{50} sebesar 800 μ M pada sel 4T1. Namun, perlakuan kombinasi keduanya dengan sub-dosis IC_{50} menunjukkan efek peningkatan sitotoksik yang sinergis dengan nilai $CI < 1$. Pengecatan dengan *May-Grünwald – Giemsa* menunjukkan bahwa kombinasi PGV-1 dan piperin (1 μ M dan 400 μ M) secara signifikan ($p < 0,001$) mampu menginduksi *mitotic catastrophe* lebih banyak dibandingkan dengan perlakuan tunggal. Sejalan dengan pengujian *senescence* dengan *SA- β -galactosidase assay* yang menunjukkan bahwa perlakuan kombinasi PGV-1 pada dosis 1 μ M dengan piperin konsentrasi 400 μ M mampu meningkatkan persentase *senescence cell* hingga 34% lebih tinggi secara signifikan ($p < 0,001$) dibandingkan dengan perlakuan PGV-1 tunggal. Selanjutnya, hasil penelusuran UALCAN dan *SwissTargetPrediction* mengungkapkan bahwa PGV-1 dan piperin menarget protein yang berbeda. PGV-1 menarget lima protein (TOP2A, CDK1, KIF11, CHEK1, dan QPCT) sementara tujuh protein ditemukan sebagai target piperin yaitu AURKB, PLK1, CDK1, AURKA, CDC7, QPCT, dan SLC6A9. Analisis lebih lanjut diketahui bahwa CDK1, KIF11, AURKA, AURKB dan PLK1 berkontribusi dalam regulasi progresi mitosis dan diprediksi berpengaruh terhadap peristiwa *mitotic catastrophe*. Kesimpulan penelitian ini antara lain piperin mampu meningkatkan efektivitas PGV-1, kombinasi keduanya mampu menginduksi *mitotic catastrophe* dan *senescence* lebih baik dibandingkan perlakuan tunggal dengan menarget protein regulator mitosis. Dengan demikian, piperin berpotensi dikembangkan sebagai agen kombinasi PGV-1 untuk pengobatan TNBC.

Kata kunci: Piperin, PGV-1, TNBC, *Mitotic catastrophe*, *Senescence*, Protein Target.

ABSTRACT

Pentagamavunon-1 shows a strong anticancer effect toward 4T1 TNBC cells, but it still needs to be optimized. The combination with piperine is expected to increase the PGV-1 effectiveness. This study aims to determine the cytotoxic effect, mitotic catastrophe and senescence induction, and the potential target protein of PGV-1 and piperine against TNBC. Cytotoxic assay performed by MTT showed that PGV-1 revealed a cytotoxic effect with an IC_{50} value of 9 μ M while piperine exhibited a less strong cytotoxic effect with an IC_{50} value of 800 μ M. The combination of both showed a synergistic cytotoxic enhancement effect with CI value <1 . MGG staining showed that the combination of PGV-1 and piperine significantly induced more mitotic catastrophe events than the single treatment. In line with the senescence assay using *SA- β -galactosidase* showed that the combination of PGV-1 and piperine increased the percentage of senescence cells up to 34% significantly higher than PGV-1 alone. Furthermore, bioinformatic analysis revealed that PGV-1 targeted five proteins (TOP2A, CDK1, KIF11, CHEK1, and QPCT) while seven proteins were found to be piperine targets, namely AURKB, PLK1, CDK1, AURKA, CDC7, QPCT, and SLC6A9. Further analysis revealed that CDK1, KIF11, AURKA, AURKB and PLK1 contribute to the mitotic progression and are predicted to influence mitotic catastrophe events. The conclusion of this study is that piperine increases the PGV-1 effectiveness, the combination of the two induces mitotic catastrophe and senescence with sharing mitotic regulatory protein target. Thus, piperine is potential to be developed as a PGV-1 combination agent for TNBC treatment.

Keywords: Piperine, PGV-1, TNBC, Mitotic catastrophe, Senescence, Protein Target