

INTISARI

Pentagamavunon-1 (PGV-1) adalah analog monokarbonil kurkumin yang memiliki aktivitas antikanker lebih superior dibandingkan dengan kurkumin. Peningkatan efektivitas PGV-1 sebagai agen kemoterapi dapat dilakukan dengan mengkombinasikannya dengan senyawa alam, salah satunya diosmin. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan efek kombinasi diosmin dan PGV-1 terhadap sitotoksitas, modulasi siklus sel, dan induksi senesens pada sel kanker payudara tipe *triple negative* (TNBC), 4T1. Uji sitotoksik tunggal yang dilakukan dengan *MTT assay* menunjukkan bahwa PGV-1 dan diosmin memiliki efek sitotoksik semakin kuat seiring dengan peningkatan dosis (*dose-dependent manner*) dengan nilai IC_{50} masing-masing sebesar 9 μ M dan 389 μ M. Uji sitotoksik kombinasi menunjukkan efek sinergis antara PGV-1 dan diosmin dengan nilai *combination index* <1. Uji modulasi siklus sel dengan pengecatan May Grunwald-Giemsa menunjukkan bahwa PGV-1 mampu menghambat siklus sel pada fase pro-metafase yang terlihat dari terbentuknya sel dengan ciri khas mitotik katastropik, sedangkan kombinasinya dengan diosmin meningkatkan jumlah sel yang mengalami mitotik katastropik. *SA- β -galactosidase assay* menunjukkan bahwa baik PGV-1 maupun diosmin mampu menginduksi senesens meskipun kombinasi keduanya tidak meningkatkan senesens dibandingkan dengan pemberian tunggal. Eksplorasi lebih jauh dengan studi bioinformatika menunjukkan bahwa PGV-1 dan diosmin masing-masing mentarget protein yang berperan penting pada modulasi siklus sel kanker payudara TNBC, yakni CDK1, KIF11, dan AURKA. Oleh karena itu, dapat diprediksi bahwa kemampuan kombinasi diosmin dan PGV-1 dalam memodulasi siklus sel yang menyebabkan kematian sel kanker 4T1 berkaitan dengan penghambatan protein-protein tersebut. Dapat disimpulkan bahwa kombinasi kedua senyawa ini berpotensi untuk dikembangkan sebagai strategi kemoterapi pada TNBC dengan pembuktian mekanisme molekuler lebih lanjut.

Kata kunci: Pentagamavunon-1 (PGV-1), diosmin, sel kanker payudara 4T1, siklus sel, bioinformatika.

ABSTRACT

Pentagamavunon-1 (PGV-1) is a monocarbonyl analogue of curcumin which has superior anticancer activity compared to curcumin. The effectiveness of PGV-1 as a chemotherapeutic agent is carried out by combining it with natural compounds, one of which is diosmin. This study aimed to determine the effect of the combination of diosmin and PGV-1 on cytotoxicity, cell cycle modulation, and induction of senescence in triple negative breast cancer cells (TNBC), 4T1. A single cytotoxic test performed with the MTT assay showed that PGV-1 and diosmin had a stronger cytotoxic effect with increasing dose (dose-dependent manner) with IC₅₀ values of 9 μ M and 389 μ M, respectively. The combination cytotoxic test showed a synergistic effect between PGV-1 and diosmin with a combination index value <1. Cell cycle modulation test with May Grunwald-Giemsa staining showed that PGV-1 was able to inhibit the cell cycle in the pro-metaphase phase as seen from the formation of cells with catastrophe mitotic characteristics, while its combination with diosmin increased the number of cells undergoing catastrophic mitosis. The SA- β -galactosidase assay showed that both PGV-1 and diosmin were able to induce senescence although the combination of the two did not increase senescence compared to single administration. Further exploration with bioinformatics studies showed that PGV-1 and diosmin each target proteins that play an important role in modulating the TNBC breast cancer cell cycle, namely CDK1, KIF11, and AURKA. Therefore, it can be predicted that the ability of the combination of diosmin and PGV-1 to modulate the cell cycle leading to 4T1 cancer cell death is related to the inhibition of these proteins. It can be concluded that the combination of these two compounds has the potential to be developed as a chemotherapy strategy in TNBC with further evidence of molecular mechanisms.

Keywords: *Pentagamavunon-1 (PGV-1), diosmin, breast cancer cells 4T1, cell cycle, bioinformatics.*