

INTISARI

Triple negative breast cancer (TNBC) merupakan tipe kanker payudara dengan karakteristik ekspresi negatif reseptor estrogen (ER), reseptor progesteron (PR), dan *Human Epidermal Growth Factor Receptor* (HER-2), sehingga pengobatan lini pertamanya adalah dengan kemoterapi. Pentagamavunon-1 (PGV-1) merupakan senyawa monokarbonil kurkumin analog yang potensial sebagai agen kemoprevensi karena aktivitas antikanker yang kuat. PGV-1 diunggulkan terkait kemampuannya dalam memodulasi apoptosis, menghambat siklus sel dan menginduksi *senescence*. Upaya untuk meningkatkan efektivitas PGV-1 terhadap sel kanker terus dilakukan. Di sisi lain, telah terungkap bahwasannya galangin, senyawa berbasis bahan alam, bersifat antiproliferatif terhadap sel kanker, namun aman bagi sel normal. Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan PGV-1 sebagai agen antikanker dengan efektivitas yang lebih tinggi daripada agen tunggal. Pada penelitian ini, sel 4T1, sel model TNBC diberi perlakuan kombinasi PGV-1 dan galangin. Hasilnya, senyawa PGV-1 dan galangin menunjukkan efek sitotoksik dengan nilai IC_{50} 8 μ M dan 120 μ M. Kombinasi kedua senyawa tersebut menunjukkan efek sinergis, ditandai dengan nilai *Combination Index* (CI) < 1. Selanjutnya, pewarnaan dengan reagen May Grunwald-Giemsa menunjukkan terjadinya peristiwa *mitotic catastrophe*, yang ditandai dengan morfologi mikronukleus dan multinukleus. Di sisi lain, induksi *senescence* juga teramati pada masing-masing perlakuan tunggal senyawa. Persentase sel *senescence* meningkat seiring dengan perlakuan kombinasi kedua senyawa. Lebih lanjut, penelusuran bioinformatik menunjukkan bahwa PGV-1 dan galangin masing-masing menarget protein yang berperan penting pada induksi *arrest* siklus sel, yakni CDK1, PLK1, dan AURKB. Ketiganya merupakan protein *over-expressed* pada TNBC. Berdasarkan pemaparan tersebut, disimpulkan kombinasi PGV-1 dan galangin bersifat sinergis, sehingga berpotensi sebagai agen kemoterapi melalui mekanisme induksi *mitotic catastrophe*, dan *senescence*.

Kata Kunci: Galangin, PGV-1, TNBC, *mitotic catastrophe*, *senescence*.

ABSTRACT

Chemotherapy is the best medication for Triple-negative breast cancer (TNBC), a type of breast cancer characterized by negative expression of ER, PR, and HER-2. Pentagamavunon-1 (PGV-1), a potential chemo-prevention agent considering its strong cytotoxic effect. PGV-1 is excellent to modulate apoptosis, inhibit the cell cycle and induce senescence in cancer cells. Improvement to get higher effectiveness of PGV-1 is a new challenge. In addition, it has been revealed that galangin, a natural compound, has antiproliferative activity against cancer cells, but is safe for normal cells. This study is aimed to develop PGV-1 as an anticancer agent with higher effectiveness than a single agent. In this study, 4T1, a TNBC model cells were treated with a combination of PGV-1 and galangin. As a result, PGV-1 and galangin showed a cytotoxic effect with IC50 values of 8 μ M and 120 μ M. The combination of those compounds showed a synergistic effect, indicated by the value of Combination Index (CI) < 1. Furthermore, staining with May Grunwald-Giemsa reagent indicated the occurrence of mitotic catastrophe, which is characterized by micronuclear and multinucleated morphology. Moreover, senescence percentage was higher than single treatment. Furthermore, bioinformatics investigations showed that PGV-1 and galangin target CDK1, PLK1, and AURKB, over-expression protein in TNBC that play an important role in cell cycle arrest. In conclusion, the combination of PGV-1 and galangin exhibit a synergistic effect, as it potential to be a chemotherapeutic drug by the mechanism of mitotic catastrophe and senescence induction.

Keywords: Galangin, PGV-1, TNBC, *mitotic catastrophe*, *senescence*