

ABSTRACT

Nanoparticle capability in delivering, maintaining the integrity, and conserving the function of protein making it attractive due to the quick emergence of therapeutic protein in the market and also the higher success rate of therapeutic protein compared to small molecule drug. Even so, data shows that the major problem in clinical trial of therapeutic protein includes stability, protein immunogenicity, and side effect elicited by protein-target interaction in the area beyond the desired location. One of the possible way to resolve these problems is by designing a model of nanoparticle-based targeted therapeutic protein delivery.

Breast cancer was chosen as the target in the design of targeted therapeutic protein delivery model because of its high prevalence and mortality rate. On the other hand, breast cancer has gene expression characteristic that can be exploited for targeted drug delivery. EpCAM is one of the overly expressed protein in some breast cancer and highly correlated with poor prognosis and higher chance of metastasis. In this study, targeted therapeutic protein delivery model was produced by conjugating anti-EpCAM IgG1 onto chitosan-alginate nanoparticle loaded with BSA as the protein model.

Chitosan-alginate BSA nanoparticle was produced by mixing the solution of chitosan, alginate, and BSA with final concentration of 0.33%; 0.133%; and 0.167% respectively. Imaging with TEM shows the resulting nanoparticle having the size varied between 40-200 nm, and shows that the nanoparticle was formed from the aggregation of smaller particle. After conjugated with anti-EpCAM IgG1, nanoparticle size distribution were mostly ranging between 130-245 nm with mean value 184,37 nm, and zeta potential +23,43.

Efectivity and selectivity test using T47D breast cancer cell and Vero as control shows the ability of both the unconjugated and conjugated chitosan-alginate nanoparticle in increasing the uptake of BSA-FITC on both cell, but the unconjugated one shows the highest uptake. Conjugation with anti-EpCAM IgG1 AUA1 clone didn't shows higher selectivity towards T47D. Therefore it is necessary to develop better models using better targeting molecule.

Keywords: Nanoparticle, targeted therapy, chitosan, alginate, breast cancer, protein delivery.

INTISARI

Kemampuan nanopartikel dalam menghantarkan, menjaga keutuhan dan menjaga fungsi protein memberikan daya tarik tersendiri karena cepatnya protein terapeutik bermunculan di pasaran serta tingkat kesuksesan uji klinis yang lebih tinggi dibanding obat molekul kecil. Akan tetapi, data menunjukkan bahwa masalah utama dalam uji klinis pada protein terapeutik ialah stabilitas, imunogenisitas protein dan efek samping akibat interaksi protein terhadap targetnya namun pada lokasi yang tidak diinginkan. Salah satu langkah yang dapat ditempuh dalam mengatasi masalah-masalah tersebut ialah dengan merancang model penghantaran protein terapeutik tertarget berbasis nanopartikel.

Kanker payudara merupakan target yang dipilih dalam perancangan model penghantaran protein terapeutik tertarget karena tingginya prevalensi dan tingkat kematian akibat penyakit ini. Selain itu, kanker payudara memiliki karakteristik ekspresi gen yang dapat dieksploitasi untuk penghantaran obat tertarget. EpCAM merupakan salah satu contoh protein yang terekspresi secara berlebih pada sebagian kanker payudara dan berkaitan erat dengan prognosis yang buruk dan kecenderungan bermetastasis yang lebih tinggi. Penelitian ini bertujuan untuk membuat model penghantaran protein terapeutik tertarget untuk kanker payudara dengan mengkonjugasikan IgG1 anti-EpCAM pada nanopartikel kitosan-alginat berisi BSA sebagai model protein terapeutik.

Nanopartikel kitosan-alginat BSA dibuat dengan mencampur larutan kitosan, alginat, dan BSA dengan konsentrasi akhir masing-masing sebesar 0,33%; 0,133%; dan 0,167%. Pencitraan dengan TEM menunjukkan nanopartikel yang dihasilkan memiliki ukuran yang bervariasi antara 40-200 nm, dan memperlihatkan bahwa nanopartikel terbentuk dari agregasi partikel yang lebih kecil. Pasca konjugasi dengan IgG1 anti-EpCAM, didapati mayoritas distribusi ukuran nanopartikel berkisar antara 130-245 nm dengan mean sebesar 184,37 nm, dan potensial zeta +23,43.

Uji efektivitas dan selektivitas menggunakan sel kanker payudara T47D dan Vero sebagai kontrol menunjukkan kemampuan nanopartikel kitosan-alginat maupun nanopartikel terkonjugasi antibodi dalam meningkatkan pengambilan BSA-FITC oleh kedua sel, namun peningkatan tertinggi didapati pada nanopartikel yang tidak dikonjugasi antibodi. Konjugasi IgG1 anti-EpCAM klon AUA1 tidak menunjukkan selektivitas terhadap sel T47D. Sehingga perlu dikembangkan model yang lebih baik dengan memanfaatkan molekul pentarget yang lebih sesuai.

Kata kunci: Nanopartikel, terapi tertarget, kitosan, alginat, kanker payudara, penghantaran protein.