

INTISARI

Hesperetin (Hst) merupakan senyawa golongan flavanon yang banyak ditemukan pada jeruk dan lemon. Hst diketahui memiliki aktivitas sebagai agen kemoprevensi dan sitotoksik terhadap sel MCF-7. Sementara itu, doksorubisin (Dox) sebagai salah satu *first line* terapi kanker payudara ternyata mampu menginduksi metastasis melalui aktivasi jalur TGF β . Tujuan dari penelitian ini yaitu mengeksplorasi efek Hst sebagai agen kokemoterapi yang dikombinasi dengan Dox pada sel kanker payudara overekspresi HER2, yaitu MCF-7/HER2.

Efek kombinasi diuji melalui uji sitotoksik, siklus sel, apoptosis, dan ekspresi HER2. Uji sitotoksik tunggal dan kombinasi dilakukan dengan metode MTT. Uji modulasi siklus sel dan induksi apoptosis dilakukan dengan *flowcytometry*. Aktivitas antimetastasis Hst dianalisis melalui uji hambatan invasi dan migrasi sel. Uji penghambatan migrasi sel meliputi pengamatan pembentukan lamellipodia, migrasi sel dengan *scratch wound healing assay*, dan ekspresi Rac1 dengan *western blot*. Efek terhadap invasi sel kanker diuji melalui ekspresi MMP9 dengan *gelatin zymograph*.

Hst dan Dox dapat menurunkan viabilitas sel secara *dose dependent* dengan nilai IC_{50} berturut-turut yaitu 377 dan 0,8 μ M. Kombinasi Hst dan Dox dengan dosis 95 dan 0,2 μ M berefek sinergis dengan nilai indeks kombinasi 0,63. Kombinasi Hst dan Dox mampu menyebabkan *cell cycle arrest* pada G2/M dan menginduksi apoptosis pada sel MCF-7/HER2. Hst dan kombinasinya dengan Dox juga menurunkan ekspresi HER2. Di samping itu, Hst menghambat pembentukan lamellipodia dan migrasi sel jika dikombinasi dengan Dox 10 nM. Efek antimetastasis Hst tersebut terkait dengan penurunan ekspresi Rac1 dan MMP9. Dengan demikian maka Hst dapat dikembangkan sebagai agen kokemoterapi yang dikombinasi dengan Dox melalui modulasi siklus sel pada fase G2/M, induksi apoptosis, penghambatan migrasi, dan invasi sel kanker payudara MCF-7/HER2.

Kata Kunci: Hesperetin, doksorubisin, MCF-7/HER2, siklus sel, metastasis

ABSTRACT

Hesperetin (Hst) is a flavanon compound mostly found in oranges and lemons. Hst has chemopreventive and cytotoxic activity againsts MCF-7 cells. Meanwhile, Doxorubicin (Dox) as drug of choice in breast cancer induced metastasis through activation of TGF β pathway. The aim of this study was to explore Hst potency as co-chemotherapeutics agent combined with Dox toward MCF-7/HER2 cells. MCF-7/HER2 characteristic is positif ER, PR, and expressing HER2 protein.

Cytotoxic assay was performed using MTT assay. Cell cycle modulation and apoptotic induction was analyzed using flowcytometry. Rac1 and HER2 expression was measured by western blot. Antimetastatic assay performed through Hst activity to inhibit cell invasion and migration. Cell migration assay was confirmed by lamellipodia formation observation and scratch wound healing assay. Inhibition of MMP9 expression was performed using gelatin zymography.

Hst and Dox decreased cell viability in dose dependent manner with IC₅₀ 377 and 0,8 μ M respectively. Combination of Hst and Dox at the doses of 95 and 0,2 μ M respectively showed synergistic effect. Combination index value measured by CompuSyn[®] was 0,63. Hst-Dox caused cell cycle arrest at G2/M phase and induced apoptosis on MCF-7/HER2 cells. Hst also decreased HER2 and Rac1 expression. Hst inhibited lamellipodia formation and cell migration. Antimetastasis activity of Hst was associated with decreasing of Rac1 and MMP9 expression. Thus, combination of Hst-Dox induced cell cycle at G2/M phase, apoptosis, inhibited migration and invasion of MCF-7/HER2 breast cancer cells.

Keywords : Hesperetin, doxorubicin, MCF-7/HER2, cell cycle, metastasis