

**POTENSI HESPERIDIN SEBAGAI AGEN KO-KEMOTERAPI
DOXORUBICIN MELALUI PENINGKATAN EFEK SITOTOKSIK DAN
PENURUNAN EKSPRESI HER2 PADA SEL KANKER PAYUDARA
OVEREKSPRESI HER2**

INTISARI

Kanker payudara yang mengalami overekspresi HER2 dapat meningkatkan progresi tumor, resistensi sel terhadap agen kemoterapi, dan migrasi tumor. Hesperidin (Hsd) merupakan senyawa golongan flavanon yang banyak ditemukan pada jeruk dan lemon. Hsd diketahui memiliki aktivitas sebagai kemoprevensi dan sitotoksik pada beberapa sel kanker, sementara itu doxorubicin (Dox) sebagai salah satu *firstline* terapi kanker payudara. Tujuan dari penelitian ini yaitu mengeksplorasi Hsd sebagai agen ko-kemoterapi yang dikombinasi dengan Dox terhadap efek sitotoksik dan penurunan ekspresi HER2. Pada penelitian ini dilakukan uji sitotoksik tunggal-kombinasi, uji modulasi siklus sel, uji induksi apoptosis, dan uji ekspresi HER2 pada sel MCF-7/HER2 serta MCF-7/EV (*mock cell line*). Uji sitotoksik tunggal dan kombinasi dilakukan dengan metode MTT. Uji modulasi siklus sel dan induksi apoptosis menggunakan reagen PI dan Annexin V-PI dengan metode *floctometry*. Uji ekspresi HER2 menggunakan *western blot*. Hsd dan Dox dapat menurunkan viabilitas sel secara *dose dependent* dengan IC_{50} 200 μ M dan 0,8 μ M pada sel MCF-7/HER2 serta 350 μ M dan 2 μ M pada sel MCF-7/EV. Kombinasi beberapa konsentrasi Hsd-Dox pada sel MCF-7/HER2 memiliki efek sinergis sedangkan pada sel MCF-7/EV lebih banyak menimbulkan efek aditif dan antagonis. Kombinasi Hsd-Dox dapat mengakumulasi sel pada fase G2-M dan dapat menginduksi apoptosis pada sel MCF-7/HER2. Kombinasi Hsd-Dox juga dapat menurunkan ekspresi HER2 pada sel MCF-7/HER2. Dengan demikian kombinasi Hsd-Dox memiliki efek sitotoksik pada sel MCF-7/HER2 dan dapat menurunkan ekspresi HER2.

HESPERIDIN POTENCY AS A CO-CHEMOTHERAPY AGENT FOR DOXORUBICIN THROUGH CYTOTOXIC EFFECT ENHANCMENT AND HER2 EXPRESSION INHIBITION OF HER2-OVEREXPRESSING BREAST CANCER CELLS

ABSTRACT

Breast cancer which undergoes HER2 overexpression could increase the tumor progression, the cell resistance toward chemotherapy agents, and also the tumor migration. Hesperidin (Hsd) is a flavanon substances which mostly found in orange and lemon fruits. Hsd is known as a substance that shows chemoprevention and cytotoxic activities for several cancer cells while doxorubicin (Dox) is known as firtsline therapy for breast cancer. The purpose of this research is to explore Hsd as a co-chemotherapy agent which is combined with Dox toward their cytotoxic effect and the supress of HER2 expression. This research conducted single-combination cytotoxic test, cell cycle modulation test, apoptosis induction test, and HER2 expression test in MCF-7/HER2 and MCF-7/EV (mock cell line) cell line. Single-combination cytotoxic test was conducted using MTT assay. Cell cycle modulation and apoptosis induction test were conducted using flowcytometry method under the use of PI and Annexin V-PI reagents. While the expression of HER2 test was conducted using western blot method. Hsd and Dox showed a dose-dependent and decrease cell viability with IC_{50} 200 μ M and 0,8 μ M in MCF-7/HER2 and IC_{50} 350 μ M for Hsd and 2 μ M for Dox in MCF-7/EV cell line. Combination of several concentration of Hsd-Dox in MCF-7/HER2 showed synergetic effect while in MCF-7/EV cell line showed additive and antagonist effect. Combination of Hsd –Dox could accumulate cells in G₂-M phase and could induce apoptosis in MCF-7/HER2 cell. Combination of both substances could also decrease the expression of HER2 protein in MCF-7/HER2 cell. Thus the combination of Hsd-Dox showed cytotoxic effect toward MCF-7/HER2 cells and abled to decrease the expression of HER2.