

Antitumor from Several Plant Compounds Against Hepatocellular Carcinoma Cell Line Hep3B: Mini Systematic Review

Wardatul Aini¹, Azizah Amatu Zikrah¹, Sutri Wulansari Safril¹, Zozy Aneloi Noli¹, Rita Maliza^{1*}

¹Departemen Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Andalas, Universitas Andalas, Indonesia;

Article History

Received : September 02th, 2023

Revised : September 25th, 2023

Accepted : October 03th, 2023

*Corresponding Author: **Rita Maliza**, Departemen Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Andalas, Universitas Andalas, Indonesia; Email: ritamaliza@sci.unand.ac.id

Abstract: Liver cancer is a global health challenge, with more than one million cases expected by 2025. Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common form of liver cancer and accounts for approximately 90% of cases. Nature provides a large source of natural medicines and compounds, one of which is plants. So, this article is made to contain information on the potential of several plants as antitumor agents. The method of preparing articles through literature review studies that collect articles from various sources such as ScienceDirect, google scholar, PubMed and others in the range of 2013 to 2023. There are ten plant bioactive compounds that have been tested in vitro on Hep3B cell lines to see their toxicity. These plant bioactive compounds play an important role in the proliferation phase, cell cycle, and cell apoptosis in liver cancer and have potential as antitumor.

Keywords: Antitumor, hepatocellular carcinoma, Hep3B.

Pendahuluan

Karsinoma hepatoseluler (HCC) adalah tumor primer hati dan merupakan lebih dari 90% tumor primer di hati (Asafo-Agyei dan Samant, 2023). HCC terjadi dalam kondisi sirosis pada sekitar 90% kasus. Penyebab sirosis sangat bervariasi di setiap negara (Mittal *et al.*, 2016). Sirosis hati dikaitkan dengan nodul regeneratif dan peningkatan risiko pengembangan karsinoma hepatoseluler (HCC) (Möller *et al.*, 2022). Karsinoma hepatoseluler adalah bentuk paling umum dari kanker hati. Adapun faktor risiko utama berkembangnya karsinoma hepatoseluler adalah akibat infeksi oleh virus hepatitis B dan virus hepatitis C. Selain itu, steatohepatitis non-alkohol terkait dengan sindrom metabolik atau diabetes melitus juga menjadi faktor risiko yang lebih sering terjadi di daerah Barat (Llovet *et al.*, 2021).

Karsinoma hepatoseluler menjadi masalah dalam kesehatan global, terdapat lebih dari satu juta kasus yang diperkirakan terjadi pada tahun 2025. (Llovet *et al.*, 2021). Karsinoma

hepatoseluler (HCC) adalah penyebab utama keempat kematian terkait kanker di seluruh dunia (McGlynn *et al.*, 2021). Penyebab kematian akibat kanker terbanyak kedua setelah kanker paru-paru pada pria adalah karsinoma hepatoseluler. HCC terjadi pada 80%-90% pasien dengan sirosis. Kasus Karsinoma hepatoseluler ini terjadi pada pasien sirosis adalah 2-4% per tahun (Asafo-Agyei dan Samant, 2023).

Tumbuhan menyediakan banyak senyawa antikanker baru, seperti alkaloid, flavonoid, glikosida, saponin, tanin, dan terpenoid yang ditemukan dari tanaman yang memiliki sifat antioksidan dan antikanker pada berbagai sel garis kanker, terutama pada sel garis kanker hati (Jain *et al.*, 2021). Senyawa fito bioaktif yang berasal dari tanaman dapat diantisipasi untuk memainkan fungsi yang semakin penting dalam pengembangan obat baru (Mazumder *et al.*, 2022). Berdasarkan studi terbaru bahwa senyawa bioaktif alami yang diperoleh dari tanaman obat yang dikombinasikan dengan obat antikanker memiliki potensi besar untuk menghancurkan sel

kanker dan tidak memberikan efek negatif pada sel normal. Sifat antikanker utama meliputi penghambatan pertumbuhan sel tumor, induksi apoptosis, kerusakan DNA, penghambatan topoisomerase I dan II, dan lain-lain. Senyawa bioaktif nabati utama dengan potensi terapeutik kanker termasuk kurkumin, camptothecin, diosgenin, epigallocatechin-3-gallate, homoharringtonine, piperine, podophyllotoxin, resveratrol, alkaloid vinca, dan lain-lain (Jain *et al.*, 2022).

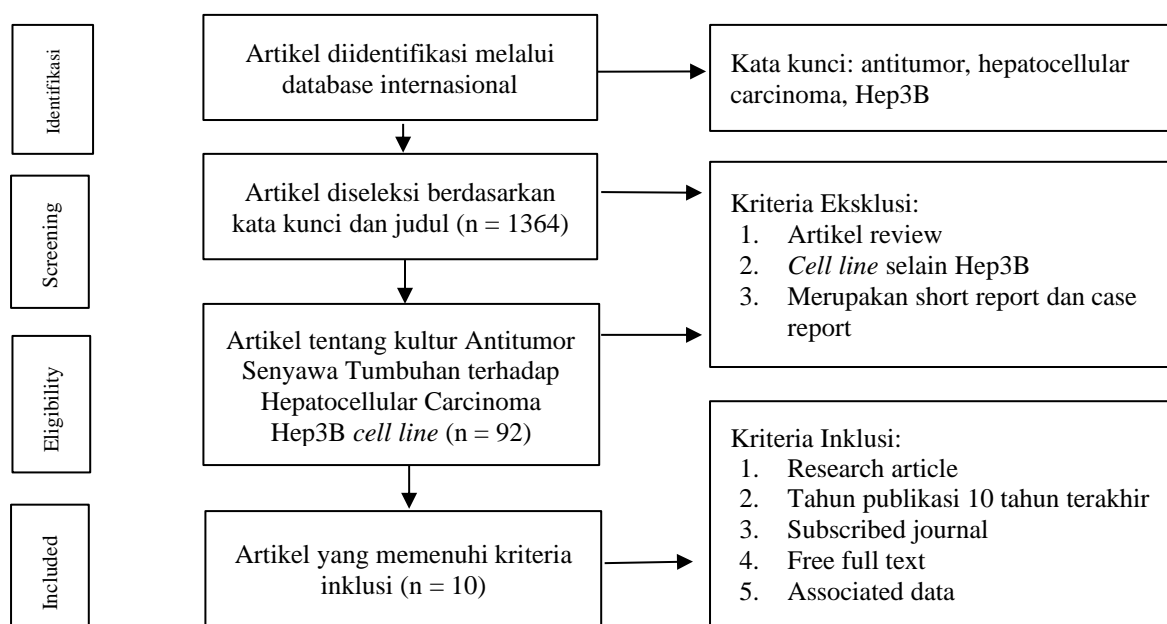
Cell line adalah salah satu alternatif pengujian secara *in vitro* yang paling banyak digunakan dalam biologi tumor dan pengembangan terapi. Pemahaman yang jelas pada tingkat proteom dapat membantu pemanfaatan *cell line* HCC dengan lebih baik untuk menganalisis mekanisme molekuler dan menyaring obat anti-tumor (Megger *et al.*, 2013). Perlu dilakukan studi literatur terkait potensi senyawa tumbuhan sebagai antitumor melalui mekanisme *cell line* HCC dan mekanisme bioaktif terhadap *cell line* tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh dari senyawa bioaktif tumbuhan terhadap

hepatocellular carcinoma *cell line* Hep3B.

Bahan dan Metode

Metode yang digunakan dalam penyusunan artikel review ini dengan mengumpulkan berbagai sumber terkait yang relevan mengenai antitumor dari beberapa senyawa tumbuhan terhadap hepatocellular carcinoma *cell line* Hep3B yang mengacu pada referensi 10 tahun terakhir dalam rentang tahun 2013 sampai 2023. Penelusuran artikel dilakukan menggunakan database Science Direct dan PubMed dengan keyword “antitumor”, “hepatocellular carcinoma” dan “Hep3B”. Artikel dilakukan analisis dan dilakukan penyeleksian berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

Adapun kriteria inklusi artikel ini adalah artikel penelitian yang membahas terkait senyawa tumbuhan yang bersifat antitumor dengan *cell line* Hep3B, dipublikasikan pada 10 tahun terakhir (Gambar 1.) Jurnal yang digunakan adalah subscribed journal, free full text, dan associated data. Pada artikel ini analisis yang digunakan secara deskriptif.



Gambar 1. Diagram Prisma

Hasil dan Pembahasan

Publikasi yang diidentifikasi sebanyak 1.364, kemudian 1.355 dikeluarkan karena tidak memenuhi kriteria inklusi kelayakan, 10 artikel memenuhi kriteria inklusi. Aliran bagan yang

menggambarkan pemilihan studi dan jumlah artikel di setiap tahanan ditunjukkan pada Gambar 1. Artikel yang memenuhi kriteria inklusi tersebut kemudian ditinjau kembali. Artikel dipelajari berdasarkan nama peneliti, tahun,

nama tumbuhan dan ekstrak senyawa yang digunakan, metodologi yang digunakan, dan hasil yang diperoleh (Tabel 1).

Tabel 1. Ringkasan Artikel Inklusi

| Author | Tahun | Judul | Senyawa Tanaman |
|--------------------------|-------|---|--|
| Bai <i>et al.</i> , | 2022 | Curcumin induces mitochondrial apoptosis in human hepatoma cells through BCLAF1-mediated modulation of PI3K/AKT/GSK-3B signaling | Curcumin |
| Yao <i>et al.</i> , | 2023 | Plumbagin is a novel GPX4 protein degrader that induces apoptosis in hepatocellular carcinoma cells | Plumbagin |
| Khan <i>et al.</i> , | 2020 | Emodin succinyl ester inhibits malignant proliferation and migration of hepatocellular carcinoma by suppressing the interaction of AR and EZH2 | Emodin |
| Ma <i>et al.</i> , | 2019 | Polysaccharides from <i>Hedyotis diffusa</i> enhance the antitumor activities of cytokine-induced killer cells | <i>Hedyotis diffusa</i> |
| Kim <i>et al.</i> , | 2021 | ROS-Mediated Anti-Tumor Effect of <i>Coptidis Rhizoma</i> Against Human Hepatocellular Carcinoma Hep3B Cells and Xenografts | <i>Coptidis rhizoma</i> |
| Guilitti <i>et al.</i> , | 2021 | Anti-tumor Effect of Oleic Acid in Hepatocellular Carcinoma Cell Lines via Autophagy Reduction | Asam Oleat |
| Zhang <i>et al.</i> , | 2019 | Berberine Inhibits Growth of Liver Cancer Cells by Suppressing Glutamine Uptake | Berberin |
| Ma <i>et al.</i> , | 2021 | Anti-Tumor Effects of Carrimycin and Monomeric Isovalerylsiramycin I on Hepatocellular Carcinoma in Vitro and in Vivo | Carrimycin dan isovalerylsiramycin I monomer |
| Khan <i>et al.</i> , | 2021 | Combination of curcumin with n-n-butyl haloperidol iodide inhibits hepatocellular carcinoma malignant proliferation by downregulating enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) - lncrna H19 to silence Wnt/ β -catenin signaling. | Curcumin dan N-n-butyl Haloperidol iodida |
| Wu <i>et al.</i> , | 2014 | Piper Betle Leaf Extracts Induced Human Hepatocellular Carcinoma Hep3B Cell Death via MAPKs Regulating the p73 Pathway in Vitro and in Vivo. | Coumarylquinic acid |

Curcumin

Curcumin adalah pigmen kuning yang diekstraksi dari rimpang kunyit. Kunyit memiliki banyak efek biologis, termasuk anti-inflamasi, antioksidan, pereda osteoarthritis, dan luka efek

penyembuhan. Curcumin, komponen aktif utama kunyit, dilaporkan memiliki aktivitas farmakologis dan banyak aplikasi potensial karena toksisitasnya yang rendah dan ketersediaannya yang mudah. Kurkumin

dilaporkan memiliki efek antioksidan, antiinflamasi, antikoagulan, antiaterosklerotik, antipenuaan, dan antitumor.

Pengobatan garis sel hepatoma manusia, HepG2 dan SK-Hep-1, dengan berbagai konsentrasi kurkumin menunjukkan penghambatan proliferasi sel yang bergantung pada waktu dan konsentrasi, peningkatan apoptosis, penghentian siklus sel pada fase G0/G1, penurunan potensial membran mitokondria, dan penurunan level ekspresi PI3K, p-PI3K, AKT, p-AKT, GSK-3 β , dan p-GSK-3 β . Apoptosis mitokondria terlibat dalam aktivitas antikanker kurkumin melalui penargetan ekspresi BCLAF1 dalam lini sel HepG2 dan SK-Hep-1, dan mekanisme tersebut mungkin mengacu pada regulasi jalur pensinyalan PI3K/AKT/GSK-3 β *in vitro* dan *in vivo* (Bai *et al.*, 2022). Penelitian serupa tentang efek anti kanker dari kurkumin juga menunjukkan hal yang sama.

Kurkumin menggunakan sifat anti-proliferasinya terhadap garis sel CRC secara *in vitro* dan *in vivo* melalui berbagai mekanisme, termasuk penekanan jalur sinyal apoptosis intrinsik dan ekstrinsik, penghentian siklus sel, dan aktivasi autophagy. Kurkumin juga memiliki sifat anti-angiogenesis. Dengan demikian, tinjauan ini bertujuan untuk menekankan efek biologis dan cara kerja kurkumin pada CRC. Selain itu, peran penting zat ini dalam kemoprevensi CRC juga ditekankan (Ojo *et al.*, 2022).

Plumbagin

Plumbagin adalah komponen alami yang terutama diisolasi dari akar *Plumbagin zeylanica L.*, dapat menginduksi apoptosis pada sel HCC secara *in vitro* dan *in vivo*. Plumbagin dapat menghambat pertumbuhan sel HCC dengan menginduksi downregulasi GPX4, tetapi tidak dengan enzim antioksidan lain seperti CAT, SOD1, dan TXN. Secara fungsional, *genetic silence* GPX4 meningkat, sedangkan ekspresi berlebih dari GPX4 menghambat apoptosis yang diinduksi plumbagin (bukan ferroptosis) dalam sel HCC. Selanjutnya, protein GPX4 secara khusus mengikat deubiquitinase USP31, tetapi tidak dengan deubiquitinase lain seperti CYLD, USP1, USP14, USP20, USP30, USP38, UCHL1, UCHL3, dan UCHL5. Sebagai penghambat enzim deubiquitinasi, terutama USP31,

plumbagin menginduksi ubiquitinasi GPX4 dan degradasi proteasomal GPX4 selanjutnya dalam sel HCC. Dengan demikian, penekanan tumor yang dimediasi plumbagin juga dikaitkan dengan penurunan regulasi GPX4 dan peningkatan regulasi apoptosis dalam model tumor xenograft subkutan. Secara keseluruhan, temuan ini menunjukkan mekanisme antikanker baru plumbagin dengan menginduksi degradasi protein GPX4 (Yao *et al.*, 2023).

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Yin *et al.* 2020 bahwa aktivitas antikanker plumbagin melalui beberapa jalur pensinyalan. Di antara jalur pensinyalan ini, gen pengatur utama yang diatur oleh PLB adalah NF- κ B, STAT3, dan AKT. Plumbagin juga bertindak sebagai penginduksi kuat spesies oksigen reaktif (ROS), penekan glutathione seluler, dan inhibitor proteasome baru, yang menyebabkan putusnya untai ganda DNA akibat kerusakan basa DNA oksidatif. Ulasan ini secara komprehensif merangkum aktivitas antikanker dan mekanisme plumbagin.

Emodin

Emodin adalah reagen anti kanker yang menjanjikan. Emodin (1,3,8-trihidroksi-6-methylantraquinone) adalah turunan anthraquinone dan komponen aktif yang diekstrak dari pengobatan tanaman tradisional Cina (*Rheum palmatum*). Untuk meningkatkan sifat fisikokimia dan anti kanker, pada penelitian Khan *et al.*, 2020 memodifikasi strukturnya dan mendapatkan turunan yang disebut emodin succinyl ester (ESE). ESE sangat menghambat proliferasi dan migrasi sel HCC secara *in vitro*. Studi lebih lanjut mengungkapkan bahwa pengobatan ESE menurunkan tingkat transkripsi dan ekspresi protein reseptor androgen (AR) dan penambah zeste homolog 2 (EZH2), dua faktor kunci yang berinteraksi untuk mendorong perkembangan agresif HCC. Sebaliknya, ekspresi AR yang berlebihan melemahkan efek penghambatan ESE pada ekspresi EZH2, dan sebaliknya. Paling utamanya adalah ekspresi berlebih dari AR atau EZH2 dapat menangkalkan proliferasi dan migrasi sel yang ditekan ESE.

Asosiasi AR dan EZH2 yang ditargetkan ESE dengan penekanan tumorigenitas lebih lanjut dikonfirmasi dalam model tikus HCC yang diinduksi xenograft dan diethylnitrosamine (DEN). Temuan ini memvalidasi efek terapeutik

ESE pada agresi HCC dengan menargetkan interaksi AR dan EZH2, menunjukkan bahwa ESE mungkin merupakan obat yang manjur di pengobatan klinis HCC (Khan *et al.*, 2020). Penelitian Hsu dan Chung (2012) mekanisme molekuler emodin secara keseluruhan meliputi penghentian siklus sel, apoptosis, dan promosi ekspresi faktor yang diinduksi hipoksia 1α , glutathione S-transferase P, N-asetiltransferase, dan enzim detoksifikasi glutathione fase I dan II sambil menghambat angiogenesis, invasi, migrasi, pembentukan hasil adisi karsinogen-DNA yang diinduksi bahan kimia, HER2/neu, CKII kinase, dan p34cdc2 kinase dalam sel kanker manusia.

Hedyotis diffusa

Hedyotis diffusa adalah obat herbal tradisional Tiongkok yang terkenal. Polisakarida yang diekstraksi dari *H. diffusa* (HDP) menunjukkan berbagai aktivitas farmakologis. Transfusi sel sitokine-induced killer (CIK) merupakan salah satu jenis imunoterapi seluler adoptif yang menjadi metode penting dalam imunoterapi kanker. Dalam penelitian ini, Ma *et al.*, 2019 menyelidiki efek imunostimulan HDP pada sel CIK. Sel-sel CIK dihasilkan dengan membiakkan dan merangsang monosit darah tepi dari sukarelawan sehat. Mereka diobati dengan HDP pada tiga konsentrasi berbeda (10, 50, dan 100 $\mu\text{g/mL}$). Efek HDP pada populasi sel CIK, produksi sitokin intraseluler, dan apoptosis diperiksa dengan flow cytometry. Efek antitumor HDP pada sel CIK ditentukan dengan uji sitotoksitas. Selanjutnya, efek HDP pada antitumor aktivitas sel CIK dalam model tikus diselidiki.

HDP meningkatkan persentase sel CIK CD3+CD56+ tetapi tidak secara signifikan mengubah persentase sel CIK CD4+, CD8+, atau CD4+CD25+. Sel CIK yang diobati dengan HDP menunjukkan kemampuan yang lebih besar untuk membunuh sel tumor, serta produksi interferon- γ dan tumor necrosis factor- α yang lebih tinggi, dibandingkan dengan sel CIK yang tidak diobati dengan HDP. Sel CIK yang diobati dengan HDP juga menemukan tingkat apoptosis yang lebih rendah secara *in vitro*. Selain itu, HDP yang dikombinasikan dengan sel CIK memiliki efek penghambatan yang lebih kuat pada pertumbuhan tumor pada model tikus dibandingkan dengan pengobatan CIK atau HDP

saja. Kesimpulannya, hasil menunjukkan bahwa HDP meningkatkan aktivitas antitumor sel CIK dan dapat digunakan untuk imunoterapi kanker yang dikombinasikan dengan CIK terapi sel (Ma *et al.*, 2019).

Ling *et al.* 2013 juga melakukan studi mengenai aktivitas antikanker dari *Hedyotis diffusa*, didapatkan hasil bahwa ekstrak air *Hedyotis diffusa* menstimulasi pembentukan ATP pada sel MCF12A epitel mammae normal dan sel kanker payudara MCF7, kemungkinan melalui peningkatan fosforilasi oksidatif mitokondria. Namun, peningkatan fosforilasi oksidatif mitokondria ini tidak bermanfaat bagi sel MCF7.

Coptidis Rhizoma

Coptidis Rhizoma (CR) adalah rimpang kering dari *Coptis chinensis* Franch, *C. deltoidea* C. Y. Cheong et Hsiao, atau *C. teeta* Wall yang telah terbukti memiliki sejumlah sifat farmakologis yang bermanfaat seperti efek antioksidan, anti-inflamasi, dan anti-kanker. CR menginduksi apoptosis tergantung caspase pada sel Hep3B. Efek CR pada proliferasi sel Hep3B dapat diselidiki melalui sel terpapar dengan berbagai konsentrasi CR selama 24 jam dan viabilitas sel diukur dengan uji 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-difeniltetrazolium bromida (MTT). Untuk mengkonfirmasi efek caspase pada apoptosis yang diinduksi CR, digunakan benzyloxycarbonyl-Val-Ala-Asp (OMe) fluoromethylketone (Z-VAD-FMK), sebuah penghambat caspase. CR memiliki lebih banyak sitotoksitas pada sel karsinoma mutan p53, termasuk sel Hep3B dan sel Hur7, dibandingkan dengan karsinoma liar p53 A549 dan sel HepG2. Selain itu, CR tampak lebih sensitif pada sel karsinoma dibandingkan sel normal.

CR secara signifikan menghambat pertumbuhan sel dan menginduksi apoptosis pada Hep3B sel melalui peningkatan ekspresi protein x terkait Bcl-2 (Bax) dan pembelahan poli-ADP ribose polimerase (PARP), mengurangi ekspresi Bcl-2, dan mengaktifkan caspase. CR juga meningkatkan pembentukan spesies oksigen reaktif intraseluler (ROS), yang menyebabkan hilangnya membran mitokondria potensial (MMP, $\Delta\Psi\text{m}$) dan aktivasi jalur apoptosis intrinsik yang dimediasi mitokondria. Selain itu, N-asetilsistein (NAC), penghambat

ROS, secara nyata memblokir efek CR pada apoptosis jalur. CR juga menginduksi ekspresi rantai cahaya 3 (LC3) - I / II, regulator autophagy utama, sedangkan autophagy yang dimediasi CR secara signifikan ditekan oleh NAC. Selain itu, pra-perawatan dengan NAC dengan sempurna melemahkan penghambatan invasi sel dan migrasi Hep3B yang dirangsang CR sel. Selain itu, pemberian CR secara oral menekan pertumbuhan tumor Hep3B pada tikus xenograft tanpa toksisitas, perubahan berat badan, atau perubahan profil hematologi dan biokimia (Kim *et al.*, 2021).

Kesimpulannya bahwa CR memiliki efek anti-tumor yang dihasilkan dari generasi ROS, dan mungkin merupakan intervensi farmakologis potensial untuk HCC. Penelitian serupa yang dilakukan Wang *et al.* 2015 membuktikan bahwa ekstrak *Coptidis Rhizoma* dan berberine dapat menekan perkembangan tumor dengan menghambat proliferasi sel abnormal, menghentikan siklus sel dan menginduksi kematian sel. Studi juga menyoroti tindakan ekstrak *Coptidis Rhizoma* dan berberin dalam menghambat invasi sel tumor dan angiogenesis, yang pada gilirannya menghapuskan metastasis kanker.

Asam Oleat

Asam oleat (OA) adalah komponen minyak zaitun yang memiliki manfaat seperti perlindungan terhadap steatosis hati dan beberapa jenis kanker. Pemberian OA dapat mengakumulasi lipid yang lebih tinggi, meningkatkan perilipin-2, dan mengurangi autophagy yang diamati dalam sel HCC dibandingkan dengan sel sehat. OA dengan adanya 10% FBS secara signifikan mengurangi viabilitas garis sel HCC pada 300 μ M melalui evaluasi pewarnaan Alamar Blue.

OA meningkatkan kematian sel sekitar 30%, menginduksi apoptosis dan nekrosis pada sel HCC tetapi tidak pada hepatosit yang sehat pada dosis 300 μ M. Selain itu, OA menginduksi penuaan pada Hep3B, mengurangi P-ERK di kedua garis sel HCC dan secara signifikan menghambat protein antiapoptosis c-Flip dan Bcl-2 dalam sel HCC tetapi tidak pada hepatosit yang sehat. OA pada dosis 300 μ M secara signifikan mengurangi migrasi dan invasi kedua garis sel HCC, sementara itu tidak ada efek pada sel sehat. Adapun peran autophagy dalam

ketergantungan OA efek dengan menggunakan penginduksi autophagy torin-1 memperlihatkan autophagy efek anti-kanker yang relevan dengan autophagy yang relevan dengan OA pada garis sel karsinoma hepatoseluler manusia (Giulitti *et al.*, 2021).

Penelitian yang dilakukan Jiang *et al.* 2017 asam oleat secara efektif menghambat proliferasi sel TSCC dengan cara yang bergantung pada dosis dan waktu. Pengobatan OA di TSCC secara signifikan menginduksi penghentian siklus sel G0/G1, meningkatkan proporsi sel apoptosis, menurunkan ekspresi CyclinD1 dan Bcl-2, dan meningkatkan ekspresi p53 dan pembelahan caspase-3.

Berberin

Metabolisme glutamin sangat penting untuk proliferasi sel kanker. Diangkut oleh SLC1A5, transporter yang bergantung pada Na⁺, glutamin diserap untuk digunakan lebih lanjut. Penelitian terbaru telah mengungkapkan efek anti-tumor dari berberin. Evaluasi efek berberin pada metabolisme glutamin sel kanker digunakan beberapa metode. Efek penghambatan berberin pada sel kanker hati dianalisis dengan uji CCK-8 dan EdU. Konsentrasi glutamin dideteksi oleh Analisis ELISA dan UHPLC-MRM-MS. Protein yang berhubungan dengan metabolisme glutamin ditentukan dengan Western blot, analisis imunofluoresen, dan imunohistokimia.

Berberin menghambat proliferasi sel Hep3B dan BEL-7404 secara *in vitro*. Berberin menekan penyerapan glutamin dengan menghambat SLC1A5. Peningkatan regulasi SLC1A5 menyebabkan meningkatkan penyerapan glutamin dan meningkatkan toleransi terhadap berberin. Berberin menekan SLC1A5 ekspresi dengan menghambat c-Myc. Selain itu, berberin menekan pertumbuhan xenograft tumor, dan ekspresi SLC1A5 dan c-Myc secara *in vivo*. Ekspresi SLC1A5 yang tinggi di karsinoma hepatoseluler (HCC) dikaitkan dengan prognosis yang buruk (Zhang *et al.*, 2019).

Kesimpulannya bahwa berberin dapat menekan proliferasi sel kanker hati dengan mengurangi Ekspresi SLC1A5. Hal ini didukung dengan penelitian Ispananing *et al.* (2015) bahwa senyawa berberin pada ekstrak etanol daun *Arcangelisia flava* memiliki potensi sebagai agen antikanker pada Sel Kanker

Payudara MCF-7.

Kombinasi Carrimycin dan Isovalerylsipramycin I monomer

Carrimycin adalah antibiotik makrolida 16 anggota dengan aktivitas antikanker, dan isovalerylsipramycin I monomer adalah komponen utamanya. Carrimycin dan isovalerylsipramycin I monomer dosis tergantung menghambat viabilitas sel karsinoma hepatoseluler, pembentukan koloni, dan DNA replikasi. Agen-agen ini secara nyata menekan migrasi dan invasi dan dipromosikan apoptosis dari garis sel. Western blotting dan RT-PCR menunjukkan bahwa carrimycin dan isovalerylsipramycin monomer I mengurangi kadar protein dan mRNA VEGF dan PD-L1 dengan cara yang bergantung pada dosis. Sehingga, Carrimycin dan isovalerylsipramycin I monomer telah terbukti berpotensi sebagai anti-tumor (Jin *et al.*, 2021).

Kombinasi Curcumin dan N-n-butyl Haloperidol iodida

Kombinasi curcumin dengan N-n-butyl Haloperidol iodida menghambat proliferasi dan migrasi berbahaya dan menginduksi apoptosis baik secara *vitro* atau *in vivo* pada hepatocellular carcinoma lebih baik dibandingkan hanya dengan curcumin atau N-n-butyl Haloperidol iodida saja. Mekanisme terjadi dengan supresi EZH2-H19 dan nt/b-catenin signaling down regulasi. Cahaya juga mempengaruhi mekanisme efek F2C pada hepatocellular carcinoma dan mengindikasikan bahwa F2C berpotensi aman untuk mengobati HCC (Khan, *et al.*, 2021).

Coumarylquinic Acid

Piper Betle leaf extract (PBL) telah banyak digunakan dalam pengobatan tradisional China dan India sebagai agen kemopreventif karena memiliki aktivitas antioksidan. Analisis fitokimia PBL disiapkan dalam bentuk coumarylquinic acid yang terbukti dapat membunuh sel kanker myeloid yang ditandai marker CD33+ pada membran sel dan sel normal tidak terpengaruh. Di dalam studi, digunakan garis sel Hep3B gen p53 menunjukkan bahwa induksi pensinyalan kerusakan DNA oleh PBL memicu ekspresi ATM, cAbl, dan p73 yang selanjutnya menyebabkan terhentinya siklus sel

dengan menurunkan siklin A dan menginduksi p21, dan kematian sel apoptosis dengan mengaktifkan Bax, caspase-3 dan caspase-9. Namun, pada data menunjukkan bahwa setelah sel diperlakukan dengan 0,5 mg ml⁻¹ PBL selama 48 jam, viabilitas sel dihambat secara signifikan dan tingkat kelangsungan hidup total kelompok PBL adalah sekitar 40% dibandingkan ke kelompok kontrol, sedangkan apoptosis tingkat ~ 8% di bawah kondisi yang sama. Perlakuan PBL tidak hanya menginduksi apoptosis tetapi juga autofagi.

Studi sebelumnya menetapkan bahwa PBL meningkatkan sensitivitas sel hepatoma menuju sitotoksitas cisplatin, yang merupakan agen perusak DNA. Penelitian oleh Jones, Dickman & Whitmarsh menunjukkan bahwa JNK diperlukan untuk p73- dimediasi apoptosis yang diinduksi oleh agen perusak DNA cisplatin. Digunakan antagonis MDM2 dan inhibitor MAPK untuk menyelidiki mekanisme seluler yang mendasari dan menunjukkan bahwa PBL tidak hanya memicu ATM-cAbl-p73 tetapi juga mengatur JNK dan aktivitas MAPK p38 yang mungkin memperkuat DNA pensinyalan kerusakan. Hasil ini menunjukkan bahwa PBL dapat digunakan secara sinergis dengan agen kemoterapi.

Skrining molekul kecil terbaru yang menargetkan jalur P73 oleh berbagai penelitian preklinis menunjukkan penghambatan pertumbuhan tumor. Hal ini mendorong aplikasi klinis menggunakan senyawa ini secara tersendiri atau terapi kombinasi. Penelitian menunjukkan bahwa potensi antitumor *in vitro* dan *in vivo* khususnya p53-null cell dari PBL mendukung pengobatan kemoterapeutik untuk mengobati hepatocellular carcinogenesis pada manusia di masa mendatang (Wu, *et al.*, 2014).

Kesimpulan

Ada sepuluh senyawa bioaktif tumbuhan yang telah dilakukan uji secara *in vitro* pada *cell line* Hep3B dalam analisis sifat sitotoksitasnya. Senyawa bioaktif tersebut memberikan pengaruh pada fase proliferasi, siklus sel, dan apoptosis sel pada kanker hati dan juga berpotensi sebagai antitumor.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kami ucapkan kepada Dr. Rita Maliza yang telah membimbing kami dalam penyusunan artikel ini.

Referensi

- Asafo-Agyei KO, Samant H. Hepatocellular Carcinoma. [Updated 2023 Mar 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559177/>
- Bai, C., Zhao, J., Su, J., Chen, J., Cui, X., Sun, M. & Zhang, X. (2022). *Curcumin induces mitochondrial apoptosis in human hepatoma cells through BCLAF1-mediated modulation of PI3K/AKT/GSK-3B signaling* [Preprint]. doi:10.21203/rs.3.rs-1493954/v1.
- Giulitti, F., Petrungaro, S., Mandatori, S., Tomaipitnca, L., deFranchis, V., D'Amore, A., Filippini, A., Gaudio, E., Ziparo, E. & Giampietri, C. (2021). Anti-tumor Effect of Oleic Acid in Hepatocellular Carcinoma Cell Lines via Autophagy Reduction. *Front. Cell Dev. Biol.*, (9):629182. doi: 10.3389/fcell.2021.629182
- Hsu, C., & Chung, G. (2012). Anticancer potential of emodin. *BioMedicine*, 2(3), 108-116. <https://doi.org/10.1016/j.biomed.2012.03.003>.
- Isparnaning, I. Yanuar., Puspitasari, E. dan Pangaribowo, D. A. (2015). Uji Sitotoksitas Ekstrak Etanol Daun Arcangelisia flava pada Sel Kanker Payudara MCF-7. *Artikel Ilmiah Hasil Penelitian Mahasiswa*.
- Jain, D., Murti, Y., Khan, W. U., Hossain, R., Hossain, M. N., Agrawal, K. K., Ashraf, R. A., Islam, M. T., Janmeda, P., Taheri, Y., Alshehri, M. M., Daştan, S. D., Yeskaliyeva, B., Kipchakbayeva, A., Sharifi-Rad, J. & Cho, W. C. (2021). Roles of Therapeutic Bioactive Compounds in Hepatocellular Carcinoma. *Oxid Med Cell Longev.* 2021 Oct 31;2021:9068850. doi: 10.1155/2021/9068850. PMID: 34754365; PMCID: PMC8572616.
- Jain, N., Kaushik, P., Pareek, A., Pareek, H. & Sharma, M. K. (2022). Plant-Based Bioactive Compounds in Cancer Therapeutics. In: Behera, K.K., Bist, R., Mohanty, S., Bhattacharya, M. (eds) *Prebiotics, Probiotics and Nutraceuticals*. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-16-8990-1_3
- Jiang, L., Wang, W., He, Q., Wu, Y., Lu, Z., Sun, J., Liu, Z., Shao, Y., & Wang, A. (2017). Oleic acid induces apoptosis and autophagy in the treatment of Tongue Squamous cell carcinomas. *Scientific Reports*, 7. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11842-5>.
- Khan, H., Jia, W., Yu, Z., Zaib, T., Feng, J., Jiang, Y., Song, H., Bai, Y., Yang, B. & Feng, H. (2020) 'Emodin succinyl ester inhibits malignant proliferation and migration of hepatocellular carcinoma by suppressing the interaction of AR and EZH2', *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 128, p. 110244. doi:10.1016/j.biopha.2020.110244.
- Khan, H., Ni, Z., Feng, H., Xing, Y., Wu, X., Huang, D., Chen, L., Niu, Y. & Shi, G. (2021). Combination of curcumin with n-n-butyl haloperidol iodide inhibits hepatocellular carcinoma malignant proliferation by downregulating enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) - lncrna H19 to silence Wnt/ β -catenin signaling. *Phytomedicine*, 91, 153706. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153706>
- Kim, S. Y., Park, C., Kim, M. Y., Ji, S. Y., Hwangbo, H., Lee, H., Hong, S. H., Han, M. H., Jeong, J., Kim, G., Son, C., Cheong, J. & Choi, Y. M. (2021). ROS-Mediated Anti-Tumor Effect of Coptidis Rhizoma against Human Hepatocellular Carcinoma Hep3B Cells and Xenografts. *Int. J. Mol. Sci.*, (22): 4797. <https://doi.org/10.3390/ijms22094797>.
- Llovet, J. M., Kelley, R. K., Villanueva, A. et al. (2021). Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primerr*, 7: 6.

- <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>
- Ma, C., Wei, Y., Liu, Q., Xin, Y., Cao, G. & Wang, X. (2019) 'Polysaccharides from *Hedyotis diffusa* enhance the antitumor activities of cytokine-induced killer cells', *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 117, p. 109167. doi:10.1016/j.biopha.2019.109167.
- Ma, J., Jin, Y., Zuo, H. X., Li, M. Y., Zhang, Z. H., Xing, Y., Wang, J. Y., Li, G., Piao, H., Gu, P. dan Jin, X. (2021). Anti-Tumor Effects of Carrimycin and Monomeric Isovalerylspiramycin I on Hepatocellular Carcinoma in Vitro and in Vivo. *Frontiers in Pharmacology*, (12):774231. doi: 10.3389/fphar.2021.774231.
- Mazumder, K., Aktar, A., Roy, P., Biswas, B., Hossain, M. E., Sarkar, K. K., Bachar, S. C., Ahmed, F., Monjur-Al-Hossain, A. S. M. & Fukase, K. (2022). A Review on Mechanistic Insight of Plant Derived Anticancer Bioactive Phytocompounds and Their Structure Activity Relationship. *Molecules*, 27(9):3036. doi: 10.3390/molecules27093036. PMID: 35566385; PMCID: PMC9102595.
- McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. (2021). Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 73(S1):4–13
- Megger, D. A., Pott, L. L., Ahrens, M., Padden, J., Bracht, T., Kuhlmann, K., Eisenacher, M., Meyer, H. E., Sitek, B. (2013). Comparison of Label-free and Label-based Strategies for Proteome Analysis of Hepatoma Cell Lines. *Biochimica et Biophysica Acta*. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2013.07.017>.
- Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, et al. (2016). Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in United States veterans is associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 14(1):124–31.e1.
- Möller, K., Zadeh, E. S., Görg, C., Dong, Y., Cui, X., Lim, A., Molo, C. Serra, C., Algbeze, A. M., Berzigotti, A., Piscaglia, F., Faiss, S., Dietrich, C. F. 2022. Focal liver lesions other than hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Diagnostic challenges. *Journal of Translational Internal Medicine*, 10 (4). 10.2478/jtim-2022-0068.
- Ojo OA, Adeyemo TR, Rotimi D, Batiha GE-S, Mostafa-Hedeab G, Iyobhebe ME, Elebiyo TC, Atunwa B, Ojo AB, Lima CMG and Conte-Junior CA. (2022). Anticancer Properties of Curcumin Against Colorectal Cancer: A Review. *Front. Oncol.* 12:881641. doi: 10.3389/fonc.2022.881641
- Wang N, Tan HY, Li L, Yuen MF, Feng Y. Berberine and Coptidis Rhizoma as potential anticancer agents: Recent updates and future perspectives. *J Ethnopharmacol.* 2015 Dec 24;176:35-48. doi: 10.1016/j.jep.2015.10.028. Epub 2015 Oct 19. PMID: 26494507.
- Wu, P., Tseng, H., Chyau, C., Chen, J. & Chou, F. (2014). Piper Betle Leaf Extracts Induced Human Hepatocellular Carcinoma Hep3B Cell Death via MAPKs Regulating the p73 Pathway in Vitro and in Vivo. *Food Funct*, 5: 3320–3328. doi: 10.1039/c4fo00810cwww.rsc.org/foodfunction.
- Yao, L., Yan, D., Jiang, B., Xue, Q., Chen, X., Huang, Q., Qi, L., Tang, D., Chen, X. & Liu, J. (2023) 'Plumbagin is a novel GPX4 protein degrader that induces apoptosis in hepatocellular carcinoma cells', *Free Radical Biology and Medicine*, 203, pp. 1–10. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2023.03.263.
- Yin, Z., Zhang, J., Chen, L., Guo, Q., Yang, B., Zhang, W., & Kang, W. (2020). Anticancer Effects and Mechanisms of Action of Plumbagin: Review of Research Advances. *BioMed Research International*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/6940953>
- Zhang, P., Wang, Q., Lin, Z., Yang, P., Dou, K. & Zhang, R. (2019). Berberine Inhibits Growth of Liver Cancer Cells by Suppressing Glutamine Uptake. *Oncotargets and Therapy*, (12): 11751–11763. <http://doi.org/10.2147/OTT.S235667>.