

**POTENSI *NANODIAMOND* SEBAGAI *CARRIER ANNONACIN*
DAN *SQUAMOCIN* TERHADAP EKSPRESI mRNA *c-JUN* DAN
NOTCH4 PADA KULTUR SEL *MICHIGAN CANCER*
*FOUNDATION-7***

SKRIPSI



ADELAH PUTRI MILENIA SARI

**PROGRAM STUDI S1 BIOLOGI
DEPARTEMEN BIOLOGI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
2022**

**POTENSI NANODIAMOND SEBAGAI CARRIER ANNONACIN
DAN SQUAMOCIN TERHADAP EKSPRESI mRNA *c-JUN* DAN
NOTCH4 PADA KULTUR SEL MICHIGAN CANCER
FOUNDATION-7**

SKRIPSI

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh
Gelar Sarjana Sains Bidang Biologi
pada Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Airlangga

Adelah Putri Milenia Sari

NIM : 081811433058

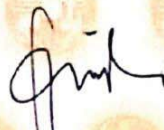
Disetujui oleh:

Pembimbing I



Dr. Dwi Winarni, M.Si
NIP. 196511071989032001

Pembimbing II



Firli Rahmah P. D., M.Si., Ph.D.
NIP. 199012122019083201

LEMBAR PENGESAHAN NASKAH SKRIPSI

Judul : Potensi *Nanodiamond* Sebagai *Carrier Annonacin* dan
Squamocin Terhadap Ekspresi mRNA *c-JUN* dan *NOTCH4*
Pada Kultur Sel *Michigan Cancer Foundation-7*.

Penyusun : Adelah Putri Milenia Sari

NIM : 081811433058

Pembimbing I : Dr. Dwi Winarni, M.Si.

Pembimbing II : Firli Rahmah Primula Dewi, M.Si., Ph.D.

Tanggal Seminar : 18 Juli 2022

Disetujui oleh:

Pembimbing I



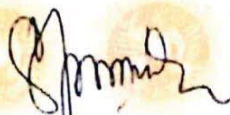
Dr. Dwi Winarni, M.Si
NIP. 196511071989032001

Pembimbing II



Firli Rahmah P. D., M.Si., Ph.D.
NIP. 199012122019083201

Mengetahui,
Ketua Departemen Biologi
Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Airlangga



Prof. Dr. Sri Puji Astuti W., M.Si.
NIP. 196602211992032001

PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI

Skripsi ini tidak dipublikasikan, namun tersedia di perpustakaan dalam lingkungan Universitas Airlangga, diperkenankan untuk dipakai sebagai referensi kepustakaan, tetapi pengutipan harus seizin penyusun dan harus menyebutkan sumbernya sesuai kebiasaan ilmiah. Dokumen skripsi ini merupakan hak milik Universitas Airlangga

SURAT PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : Adelah Putri Milenia Sari

NIM : 081811433058

Program Studi : Biologi

Fakultas : Sains dan Teknologi

Universitas : Airlangga

Jenjang : Sarjana (S1)

Menyatakan, bahwa saya tidak melakukan plagiat penulisan naskah skripsi saya yang berjudul:

Potensi *Nanodiamond* Sebagai *Carrier Annonacin* dan *Squamocin* Terhadap Ekspresi mRNA *c-JUN* dan *NOTCH4* Pada Kultur Sel *Michigan Cancer Foundation-7*

Apabila dikemudian hari saya terbukti melakukan tindakan plagiat, maka saya menerima sanksi yang telah ditetapkan.
Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 18 Juli 2022



Adelah Putri Milenia Sari

NIM. 081811433058

Adelah Putri Milenia Sari, 2022. Potensi *Nanodiamond* sebagai *Carrier Annonacin* dan *Squamocin* Terhadap Ekspresi mRNA *c-JUN* dan *NOTCH4* Pada Kultur Sel *Michigan Cancer Foundation-7* (MCF-7). Skripsi ini di bawah bimbingan: Dr. Dwi Winarni, M.Si. dan Firli Rahmah Primula Dewi, S.Si., M.Si., Ph.D., Departemen Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Airlangga, Surabaya.

ABSTRAK

Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui pengaruh *annonacin* dan *squamocin* pada *nanodiamond* sebagai *carrier* terhadap penurunan marker metastasis kanker payudara pada sel *Michigan Cancer Foundation-7* (MCF-7) melalui penghambatan aktivitas PKC α berdasarkan level ekspresi *c-JUN* dan *NOTCH4*. Dilakukan pengkulturan pada sel MCF-7, lalu *coating annonacin* dan *squamocin* pada *nanodiamond*, kemudian pengukuran *c-JUN* dan *NOTCH4* dengan qRT-PCR. Penelitian ini menggunakan rancangan acak lengkap (*completely randomized design*) dengan kelompok-kelompok yaitu kelompok kontrol (K), kelompok *nanodiamond* (ND), kelompok *annonacin* (AN), kelompok *nanodiamond* dan *annonacin* (NDAN), kelompok *squamocin* (SQ), kelompok *nanodiamond* dan *squamocin* (NDSQ). Data hasil konsentrasi mRNA *c-JUN*, dan *NOTCH4* dianalisis secara statistik menggunakan program SPSS dan GraphPad Prism 9.0 for Windows. Distribusi data konsentrasi mRNA *c-JUN*, dan *NOTCH4* dianalisis dengan uji One Way ANOVA ($p < 0,05$). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa nilai IC₅₀ senyawa *annonacin* yaitu sebesar 57,37 $\mu\text{g/mL}$ dan nilai IC₅₀ senyawa *squamocin* yaitu sebesar 62,93 $\mu\text{g/mL}$. Pemberian *annonacin* yang dikonjugasikan dengan *nanodiamond* sebagai *carrier* menunjukkan adanya pengaruh penurunan ekspresi mRNA *c-JUN* sebesar 52% dan *NOTCH4* sebesar 32% dibandingkan dengan pemberian *annonacin* tanpa *nanodiamond* pada sel MCF-7. Pemberian *squamocin* yang dikonjugasikan dengan *nanodiamond* sebagai *carrier* menunjukkan adanya pengaruh terhadap penghambatan aktivitas sel MCF-7 berdasarkan hasil penurunan ekspresi mRNA *c-JUN* sebesar 71% dan *NOTCH4* sebesar 56% dibandingkan dengan pemberian *squamocin* tanpa *nanodiamond* pada sel MCF-7. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian *annonacin* dan *squamocin* dengan *nanodiamond* sebagai *carrier* berpengaruh terhadap penghambatan aktivitas ekspresi mRNA *c-JUN* dan *NOTCH4* pada Sel MCF-7.

Kata Kunci : *annonacin*, *squamocin*, *nanodiamond*, *c-JUN*, *NOTCH4*, sel MCF-7

Adelah Putri Milenia Sari, 2022. Nanodiamond Potential as Carrier of Annonacin and Squamocin Against mRNA Expression *c-JUN* and *NOTCH4* In *Michigan Cancer Foundation-7* Cell Culture (MCF-7). This skripsi is under the supervision of: Dr. Dwi Winarni, M.Si. and Firli Rahmah Primula Dewi, S.Si., M.Si., Ph.D., Departement of Biology, Faculty of Science and Technology, Universitas Airlangga, Surabaya.

ABSTRACT

The purpose of this study was to determine the effect of annonacin and squamocin on nanodiamond as carrier to decrease breast cancer metastatic markers in Michigan Cancer Foundation-7 (MCF-7) cell through inhibition of PKC α activity based on *c-JUN* and *NOTCH4* expression levels. Cultured on MCF-7 cells, then coating annonacin and squamocin on nanodiamond, then measuring c-JUN and *NOTCH4* by qRT-PCR. This study used a completely randomized design with groups namely control group (K), nanodiamond group (ND), annonacin group (AN), nanodiamond and annonacin (NDAN) group, squamocin group (SQ), nanodiamond group and squamocin (NDSQ). Data from the concentration of *c-JUN*, and *NOTCH4* mRNA were statistically analyzed using SPSS and GraphPad Prism 9.0 for Windows programs. The distribution of *c-JUN*, and *NOTCH4* mRNA concentrations were analyzed by One Way ANOVA ($p < 0.05$). The results of this study indicate that the IC₅₀ value of the annonacin compound is 57.37 g/mL and the IC₅₀ value of the squamocin compound is 62.93 g/mL. The administration of annonacin conjugated with nanodiamond as a carrier showed an effect of decreasing the expression of *c-JUN* mRNA by 52% and *NOTCH4* by 32% compared to the administration of annonacin without nanodiamond in MCF-7 cell. The administration of squamocin conjugated with nanodiamond as a carrier showed an effect on inhibiting the activity of MCF-7 cell based on the results of a 71% decrease in *c-JUN* mRNA expression and 56% *NOTCH4* compared to the administration of squamocin without nanodiamond in MCF-7 cells. This indicates that the administration of annonacin and squamocin with nanodiamond as a carrier has an effect on inhibiting the activity of *c-JUN* and *NOTCH4* mRNA expression in MCF-7 cells.

Keywords: annonacin, squamocin, nanodiamond, *c-JUN*, *NOTCH4*, MCF-7 . cell

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan ridho-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **Potensi *Nanodiamond* Sebagai *Carrier Annonacin* dan *Squamocin* Terhadap Ekspresi mRNA *c-JUN* dan *NOTCH4* Pada Kultur Sel *Michigan Cancer Foundation-7*** dengan baik. Skripsi ini merupakan bagian dari penelitian yang diselenggarakan oleh Ibu Firli Rahmah Primula Dewi, S.Si., M.Si., Ph.D. Penyusunan naskah skripsi ini merupakan syarat kelulusan program studi S1 Biologi Universitas Airlangga dalam memperoleh Sarjana Sains (S.Si)

Dalam penulisan naskah skripsi dapat berjalan baik dan lancar karena adanya pengarahan, bimbingan, dan bantuan dari berbagai pihak yang telah membantu. Disamping itu, penulis menyadari sepenuhnya bahwa dalam penulisan dan penyusunan naskah skripsi masih jauh dari kata sempurna dan tentunya masih banyak kekurangan yang perlu diperbaiki sehingga dapat membuahkan hasil penulisan yang maksimal. Oleh karena itu, saran dan kritik yang bersifat membangun dari berbagai pihak sangat diharapkan demi kesempurnaan naskah skripsi ini. Semoga naskah skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca sebagai bahan penelitian lanjutan untuk perkembangan ilmu pengetahuan.

Surabaya, 18 Juli 2022

Adelah Putri Milenia Sari
NIM. 081811433058

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan ridho-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **Potensi *Nanodiamond* Sebagai *Carrier Annonacin* dan *Squamocin* Terhadap Ekspresi mRNA *c-JUN* dan *NOTCH4* Pada Kultur Sel *Michigan Cancer Foundation-7*** dengan baik. Dalam penyusunan dan penulisan skripsi ini tidak luput dari dukungan berbagai pihak, sehingga penulis menyampaikan terima kasih yang sebanyak-banyaknya kepada:

1. Dr. Dwi Winarni, M.Si., selaku Pembimbing I yang telah memberikan ilmu serta bimbingan yang bermanfaat kepada penulis dalam penulisan naskah skripsi ini.
2. Firli Rahmah Primula Dewi, S.Si., M.Si., Ph.D., selaku Pembimbing II dan penyandang dana yang telah memberikan kepercayaan untuk bergabung dalam proyek penelitian, serta memberikan ilmu yang bermanfaat untuk penulisan naskah skripsi ini.
3. Prof. Dr. Sri Puji Astuti W., M.Si., selaku Penguji III dan Ketua Departemen Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi yang telah memberikan arahan, kritik, serta saran dalam menyempurnakan naskah skripsi ini.
4. Dr. Ni'matuzahroh sebagai penguji IV yang telah memberikan masukan, kritik, dan saran dalam penyusunan skripsi ini.
5. Prof. Dr. Bambang Irawan, M.Sc. selaku dosen wali yang senantiasa memberikan bimbingan, nasihat, dan motivasi kepada penulis sebagai mahasiswa perwalian selama menjalani masa perkuliahan.
6. Intan Ayu Pratiwi, M.Si. selaku koordinator skripsi yang selalu memberikan informasi dan arahan terkait system pelaksanaan ujian skripsi.
7. Bapak dan Ibu dosen Universitas Airlangga yang senantiasa mendidik serta memberikan ilmu dan pemahaman yang baik kepada penulis sebagai mahasiswa selama masa perkuliahan.

8. Seluruh staf dan karyawan Departemen Biologi yang senantiasa membantu berjalannya proyek penelitian.
9. Ibu yang telah memberikan dukungan penuh, memberikan kepercayaan dan motivasi bahwa penulis mampu dalam menyelesaikan studi kuliah dan penyusunan naskah skripsi.
10. Ayah yang telah berkorban waktu dan tenaga dalam membantu biaya selama kuliah serta dukungan dalam menyelesaikan naskah skripsi.
11. Rekan tim penelitian: Bimaji, Sephia, Tata, Umi atas kerja sama, bantuan tenaga dan pikiran selama penelitian hingga skripsi.
12. Teman-teman S1 Biologi angkatan 2018 atas segala kesempatan berbagi suka duka dan dukungan
13. Santriwan santriwati serta dewan guru PPM Khoirul Huda 2 yang telah memberikan dukungan, motivasi, dan semangat dalam penyusunan naskah skripsi ini.
14. Member NCT, khususnya Lee Taeyong yang telah memberikan motivasi serta dukungan secara tidak langsung tetapi sangat berarti.
15. Seluruh pihak yang turut membantu dan tidak dapat disebutkan satu per satu atas dukungan langsung maupun tidak langsung yang telah diberikan.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PERNYATAAN NASKAH SKRIPSI	ii
LEMBAR PENGESAHAN NASKAH SKRIPSI	iii
PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI	iv
SURAT PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS.....	v
ABSTRAK	vi
KATA PENGANTAR	viii
UCAPAN SYUKUR	ix
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Hipotesis Penelitian	6
1.4.1 Hipotesis kerja	6
1.4.2 Hipotesis statistik	6
1.5 Manfaat Penelitian	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Kanker	8
2.2 Kanker Payudara	10
2.3 <i>Drug Delivery</i>	10
2.4 <i>Nanodiamond</i>	11
2.5 <i>Annonacin</i>	15
2.6 <i>Squamocin</i>	17
2.7 <i>c-JUN</i>	18
2.8 <i>NOTCH4</i>	21

2.9	Sel <i>Michigan Cancer Foundation-7</i>	24
BAB III METODE PENELITIAN		26
3.1	Tempat dan Waktu Penelitian	26
3.2	Alat dan Bahan	26
3.2.1	Alat Penelitian	26
3.2.2	Bahan Penelitian	26
3.3	Prosedur Penelitian	27
3.3.1	<i>Coating annonacin</i> dan <i>squamocin</i> pada <i>nanodiamond</i>	27
3.3.2	Penentuan IC ₅₀ dengan MTT assay.....	27
3.3.3	Kultur sel dan pemberian perlakuan	28
3.3.4	Isolasi mRNA	29
3.3.5	Sintesis cDNA	30
3.3.6	Pengukuran <i>c-JUN</i> dan <i>NOTCH4</i> dengan qRT-PCR....	30
3.4	Rancangan Penelitian	31
3.5	Variabel Penelitian	32
3.5.1	Variabel bebas	32
3.5.2	Variabel terikat	32
3.5.3	Variabel kontrol	32
3.6	Analisis Data	32
3.7	Kerangka Operasional Penelitian	33
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		34
4.1	Hasil Penelitian	34
4.1.1	Uji sitotoksik dan penentuan konsentrasi inhibitor (IC ₅₀) terhadap sel MCF-7	34
4.1.2	Pengaruh pemberian <i>annonacin</i> dan <i>squamocin</i> dengan <i>nanodiamond</i> sebagai <i>carrier</i> dalam menghambat ekspresi <i>c-JUN</i>	36
4.1.3	Pengaruh pemberian <i>annonacin</i> dan <i>squamocin</i> dengan <i>nanodiamond</i> sebagai <i>carrier</i> dalam menghambat ekspresi <i>NOTCH4</i>	37
4.2	Pembahasan	39

4.2.1	Uji sitotoksik dan penentuan konsentrasi inhibitor (IC ₅₀) terhadap sel MCF-7	39
4.2.2	Pengaruh pemberian <i>annonacin</i> dan <i>squamocin</i> dengan <i>nanodiamond</i> sebagai <i>carrier</i> dalam menghambat ekspresi <i>c-JUN</i>	40
4.2.3	Pengaruh pemberian <i>annonacin</i> dan <i>squamocin</i> dengan <i>nanodiamond</i> sebagai <i>carrier</i> dalam menghambat ekspresi <i>NOTCH4</i>	42
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN		46
5.1	Kesimpulan	46
5.2	Saran	46
DAFTAR PUSTAKA		xlvi
LAMPIRAN		liii

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Judul Gambar	Halaman
2.1	Struktur <i>nanodiamond</i>	12
2.2	Struktur <i>annonacin</i>	16
2.3	Struktur <i>squamocin</i>	17
2.4	Jalur persinyalan PKC α yang melibatkan <i>AP-1</i> , <i>FRA-1</i> , dan FOXC2	21
2.5	Jalur pensinyalan <i>NOTCH</i> dan target <i>downstream</i> kanker Payudara	23
3.1	Kerangka operasional penelitian	33
4.1	Grafik IC ₅₀ pada senyawa <i>annonacin</i>	35
4.2	Grafik IC ₅₀ pada senyawa <i>squamocin</i>	35
4.3	Perbandingan ekspresi mRNA <i>c-JUN</i> pada masing-masing kelompok	37
4.4	Perbandingan ekspresi mRNA <i>NOTCH4</i> pada masing-masing kelompok	39

DAFTAR TABEL

No.	Judul Tabel	Halaman
3.1	Primer <i>forward</i> dan <i>reverse</i> yang akan digunakan	31

DAFTAR LAMPIRAN

No.	Judul Lampiran	Halaman
1	Data hasil qPCR ekspresi <i>c-JUN</i> pada masing-masing kelompok	L-1
2	Analisis statistika <i>c-JUN</i>	L-2
3	Data hasil qPCR ekspresi <i>NOTCH4</i> pada masing-masing kelompok	L-3
4	Analisis statistika <i>NOTCH-4</i>	L-4