

ABSTRACT

Piperine is a popular secondary metabolite derived from the fruits of black pepper plant. Prior researches have shown that piperine exhibited anticancer effects against numerous carcinoma cell lines. To date, there have not been any studies conducted to evaluate the anticancer effect of piperine against nasopharyngeal carcinoma (NPC) cell lines. Hence, this study aimed to investigate the cytotoxicity and selectivity potential of piperine on NPC cells and to study the molecular interaction of piperine and a panel of proteins via molecular docking technique. A total of five cell lines (NP69, TW01, HK1, TW04 and C666-1) were used in this study. The cytotoxicity assay revealed that piperine inhibited the proliferation of normal nasopharyngeal epithelial (NPE) and NPC cells. With reference to the reported IC_{50} value, SI value for all four NPC cell lines was recorded to be less than 1. This demonstrated that piperine treatment did not show selective toxicity for NPC cells. In addition, the *in vitro* results suggested that the caspase-3 activity of the NPE and NPC cell lines were effectively increased upon piperine treatment at 20 g/mL and 40 μ g/mL. Conversely, in the 60 μ g/mL treatment group, the lowest caspase-3 activity was reported for all cell lines. This suggested a possibility for piperine to act through a different signalling pathway or cell death mechanisms in order to suppress cell proliferation. The AutoDock Vina software was used for the molecular docking simulation. Generally, a negative binding value was recorded for all the protein-ligand complexes. This indicated a spontaneous binding between piperine and the relevant proteins. Additionally, a lower binding affinity was reported in several Toll like receptor (TLR) proteins which were TLR2, TLR6 and TLR8. This showed a higher potency for piperine to regulate cellular responses via the TLRs signalling pathway. In summary, the *in vitro* results showed that piperine suppressed the growth of NPC cells by the activation of

apoptosis whereas the *in silico* data provided an additional information on the molecular interaction between piperine and the corresponding proteins.

Keywords: Piperine, apoptosis, AutoDock Vina, TLR proteins, nasopharyngeal carcinoma

***Penilaian in vitro dan in silico mengenai Antikanser dan Aktiviti berkaitan Apoptosis
Sebatian Piperine ke atas Saluran Sel Karsinoma Nasofaring***

ABSTRAK

Kompaun piperine ialah metabolit sekunder yang popular yang diperolehi daripada buah-buahan tumbuhan lada hitam. Penyelidikan terdahulu telah menunjukkan bahawa piperine mempamerkan kesan antikanser terhadap banyak sel karsinoma. Sehingga kini, belum ada kajian yang dijalankan untuk menilai kesan antikanser piperine terhadap saluran sel karsinoma nasofaring (NPC). Oleh itu, kajian ini bertujuan untuk menyiasat potensi sitotoksiti dan selektiviti piperine pada sel NPC dan untuk mengkaji interaksi molekul piperine dan panel protein melalui teknik dok molekul. Sebanyak lima garisan sel (NP69, TW01, HK1, TW04 dan C666-1) telah digunakan dalam kajian ini. Ujian sitotoksiti mendedahkan bahawa piperine menghalang percambahan sel epitelium nasofaring (NPE) dan NPC normal. Dengan merujuk kepada nilai IC50 yang dilaporkan, nilai SI bagi keempat-empat garisan sel NPC direkodkan kurang daripada 1. Ini menunjukkan bahawa rawatan piperine tidak menunjukkan ketoksikan terpilih untuk sel NPC. Di samping itu, keputusan in vitro mencadangkan bahawa aktiviti caspase-3 bagi garisan sel NPE dan NPC telah meningkat dengan berkesan apabila rawatan piperine pada 20 g/mL dan 40 µg/mL. Sebaliknya, dalam kumpulan rawatan 60 µg/mL, aktiviti caspase-3 terendah telah dilaporkan untuk semua garisan sel. Ini mencadangkan kemungkinan piperine bertindak melalui laluan isyarat yang berbeza atau mekanisme kematian sel untuk menyekat percambahan sel. Perisian AutoDock Vina digunakan untuk simulasi dok molekul. Secara amnya, nilai pengikatan negatif direkodkan untuk semua kompleks protein-ligan. Ini menunjukkan pengikatan spontan antara piperine dan protein yang berkaitan. Selain itu, pertalian pengikatan yang lebih rendah telah dilaporkan dalam beberapa protein reseptor

seperti Tol (TLR) iaitu TLR2, TLR6 dan TLR8. Ini menunjukkan potensi yang lebih tinggi untuk piperine untuk mengawal selia tindak balas selular melalui laluan isyarat TLR. Ringkasnya, keputusan in vitro menunjukkan bahawa sebatian piperine menindas pertumbuhan sel NPC dengan pengaktifan apoptosis manakala data in silico memberikan maklumat tambahan mengenai interaksi molekul antara piperine dan protein yang sepadan.

Kata kunci: *Piperine, apoptosis, AutoDock Vina, protein TLR, karsinoma nasofaring*