

INTISARI

Pengobatan berbasis antibodi monoklonal yaitu trastuzumab masih menjadi pilihan pertama untuk kanker payudara dengan sub tipe HER2-positif dengan angka kejadian resistensi sekitar 20-30% dari seluruh populasi. Namun, terapi tunggal menggunakan trastuzumab dengan jangka yang cukup panjang dapat menyebabkan resistensi melalui jalur PI3K/AKT. Jalur PI3K merupakan jalur yang mengatur proses proliferasi, diferensiasi, dan siklus sel kanker. Oleh karena itu, diperlukan terapi gabungan untuk mengatasi resistensi dan meningkatkan efektivitas terapi untuk pasien dengan jangka panjang. Capsaicin merupakan kandidat senyawa obat dengan aktivitas sitotoksik dan penghambatan jalur PI3K, sehingga potensial untuk dikembangkan dalam mengatasi resistensi trastuzumab pada terapi kanker payudara. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi gen tertarget potensial dan mekanisme molekuler dari capsaicin dalam mengatasi resistensi trastuzumab. Penelitian dilakukan secara *in silico* dengan pendekatan bioinformatika dengan memanfaatkan *database* GeneCards dan alat *enrichment analysis* seperti DAVID, cBioportal, STRING, STITCH, *software* Cytoscape serta *plugin* CytoHubba. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa gen tertarget potensial untuk mengatasi resistensi kanker payudara HER2-positif terhadap trastuzumab menggunakan senyawa capsaicin yaitu; *AKT1*, *MYC*, *TP53*, *ESR1*, *CCND1* dengan modulasi jalur persinyalan PI3K-AKT yang meregulasi siklus sel dan melibatkan MYC. Hasil yang diperoleh perlu diteliti lebih lanjut untuk menguji aktivitas capsaicin dalam mengatasi resistensi trastuzumab pada terapi kanker payudara HER2-positif.

Kata kunci: Kanker Payudara, Resistensi Trastuzumab, Capsaicin, Bioinformatika

ABSTRACT

Monoclonal antibody-based therapy, namely trastuzumab, is still the first choice for HER2-positive breast cancer, with an incidence of resistance of about 20-30% of the entire population. However, single therapy using trastuzumab for an extended period can cause resistance through the PI3K/AKT pathway. PI3K is a pathway that regulates the process of proliferation, differentiation, and the cancer cell cycle. Therefore, combination therapy is needed to overcome resistance and increase the effectiveness of therapy in patients with long-term use. Capsaicin is a candidate drug compound with cytotoxic activity and inhibition of the PI3K pathway. This study aims to identify potential target genes and molecular mechanisms of capsaicin in overcoming trastuzumab resistance. The research was conducted in silico model with bioinformatics approach using GeneCards database and enrichment analysis tools such as DAVID, cBioportal, STRING, STITCH, Cytoscape software, and the CytoHubba plugin. This study indicates that the targeted gene can potentially treat overcome HER2-positive breast cancer resistance to trastuzumab using capsaicin compounds, namely; *AKT1*, *MYC*, *TP53*, *ESR1*, and *CCND1* with the modulation of the PI3K-AKT signaling pathway that regulates the MYC-induced cell cycle arrest. The results obtained need to be investigated further to test the activity of capsaicin in overcoming trastuzumab resistance in HER2-positive breast cancer therapy.

Keywords: Breast Cancer, Trastuzumab Resistance, Capsaicin, Bioinformatics