

## **IDENTIFIKASI GEN TARGET POTENSIAL DAN MEKANISME**

# **MOLEKULER TERKAIT PENGATASAN RESISTENSI TAMOKSIFEN PADA KANKER PAYUDARA OLEH SENYAWA PAEONIFLORIN DENGAN ANALISIS BIOINFORMATIKA**

### **INTISARI**

Tamoksifen adalah komponen sentral dari pengobatan kanker payudara ER-positif sebagai antagonis ER (estrogen reseptor). Namun, lebih dari separuh kanker payudara ER-positif lanjut secara intrinsik resisten terhadap tamoksifen dan sekitar 40% akan memperoleh resistansi selama pengobatan. Paeoniflorin (PF) merupakan suatu senyawa yang ditemukan di *Paeonia lactiflora* and *Paeonia suffruticosa* diketahui memiliki potensi antikanker dan khususnya dalam mengatasi resistensi terhadap tamoksifen. Meskipun demikian mekanismenya belum dijelaskan lebih lanjut. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui lebih dalam mekanisme aksi PF dalam potensinya sebagai terapi pengatasan resistensi tamoksifen.

Penelitian ini berupa penelitian *in silico* dengan pendekatan bioinformatika menggunakan data sekunder yang berasal dari GEO NCBI. Bahan berupa data *microarray* yang berasal dari GSE67916 dan GSE85871 pada *database* GEO NCBI yang selanjutnya dianalisis sehingga memperoleh *Differentially Expressed Genes* (DEGs). DEGs dianalisis lebih lanjut menggunakan *database* DAVID v6.8, STRING-DB v11.0, cBioPortal, dan aplikasi CytoScape.

Hasil menunjukkan bahwa PF diperkirakan memiliki target aksi pada persinyalan FGFR2 melalui Ras, PI3K/Akt yang mengatur siklus sel, dan jalur terkait apoptosis dalam mengatasi resistensi Tamoksifen pada kanker payudara. Dalam menjalankan fungsi ini, PF memiliki mekanisme molekuler dengan menurunkan tingkat ekspresi Ras, MEK, dan ERK (Extracellular signal-regulated kinase) yang berperan dalam persinyalan jalur FGFR2 melalui Ras. Kemudian, PF juga dapat menurunkan tingkat ekspresi NOTCH-1 pada jalur persinyalan NOTCH yang diketahui memiliki peran dalam kanker payudara dan *cross talk* dengan jalur FGFR melalui Ras. Selain itu PF dapat menurunkan ekspresi PI3K, Akt, CDK4, dan CyclinD1 pada jalur PI3K yang mengatur siklus sel, dan bcl-2 pada jalur terkait dengan apoptosis. Hasil penelitian ini perlu divalidasi lebih lanjut untuk pengembangan PF sebagai terapi kombinasi tamoksifen.

**Kata Kunci: Kanker payudara, resistensi tamoksifen, PF, bioinformatika**

### **ABSTRACT**

*Tamoxifen is a central component of ER-positive breast cancer-positive treatment as ER (Estrogen receptor) antagonist. However, more than half of advanced ER-positive breast cancers are intrinsically resistant to Tamoxifen, and about 40% will acquire resistance during treatment. Paeoniflorin (PF) is a compound found in Paeonia lactiflora and Paeonia suffruticosa, which is known to have anticancer potential and, particularly, in overcoming resistance to Tamoxifen, although the mechanism is not yet advanced. Therefore, this study aims to look deeper into the action of PF in its potential as a treatment for Tamoxifen resistance.*

*This research is an in silico study with a bioinformatics approach using secondary data from the GEO NCBI. Microarray data originating from GSE67916 and GSE85871 in the NCBI GEO NCBI database was then analyzed to obtain Differentially Expressed Genes (DEGs). Further DEGs analysis using the DAVID v6.8, STRING-DB v11.0, cBioPortal Database, and the CytoScape application.*

*The results show that PF is thought to have targeted action on FGFR2-Ras, PI3K/Akt regulating cell cycle, and apoptosis-related pathways in overcoming Tamoxifen resistance in breast cancer. In carrying out this function, PF has a molecular mechanism by lowering the expression level of Ras, MEK, and ERK (Extracellular signal-regulated kinase) which play a role in signaling the FGFR2-Ras. Next, PF can also decrease the expression level of NOTCH-1 in the NOTCH signaling pathway known to have a role in breast cancer and cross talk with the FGFR pathway via Ras. In addition, PF can decrease the expression level of PI3K, Akt, CDK4, and CyclinD1 in the PI3K pathway that regulates the cell cycle, and bcl-2 in a pathway associated with apoptosis. The results of this study need to be further validated for the development of PF as a combination therapy for Tamoxifen.*

**Key Word: Breast Cancer, Tamoxifen Resistance, Paeoniflorin, and Bioinformatics**