

INTISARI

Lapatinib merupakan terapi tertarget untuk kanker payudara HER2+ yang sudah bermetastasis, tetapi dilaporkan telah terjadi resistensi yang menyebabkan kekambuhan dan menurunnya respons terhadap terapi. Kombinasi lapatinib dengan agen terapi lain dapat mengatasi resistensi. Baicalein telah diketahui memiliki aktivitas antikanker terhadap berbagai jenis kanker. Namun, belum diketahui efek antikanker baicalein pada kanker payudara HER2+ resisten lapatinib. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi gen target potensial dan mengevaluasi efek baicalein dalam meningkatkan sensitivitas lapatinib pada kanker payudara HER2+ resisten lapatinib melalui studi *in silico* dan studi *in vitro*.

Uji *in silico* dilakukan melalui pendekatan bioinformatika untuk mengidentifikasi gen target potensial baicalein pada kanker payudara HER2+ resisten lapatinib. Pada analisis bioinformatika digunakan beberapa *database* untuk memperoleh gen terkait kanker payudara HER2+ resisten lapatinib dan gen terkait baicalein. Seluruh gen yang diperoleh dianalisis irisannya yang dilanjutkan untuk menilai informasi gen dengan WebGestalt dan David Bioinformatics, interaksi protein-protein dengan STRING, dan penentuan 10 top gen target potensial (hub gen) dengan Cytohubba pada CytoScape yang selanjutnya dilakukan analisis perubahan genetik dan kelangsungan hidup dengan cBioportal. Uji *in vitro* untuk mengevaluasi sitotoksitas baicalein dilakukan dengan metode MTT. Sel HCC1954 parental dan Sel HCC1954 resisten lapatinib (HCC1954-RL) diberi perlakuan dengan baicalein pada konsentrasi 10 - 200 μM serta kombinasi baicalein bersama lapatinib pada konsentrasi 20 μM bersama 0,5 μM . Analisis data berupa IC_{50} dan persentase viabilitas sel.

Hasil bioinformatika menunjukkan bahwa baicalein berpotensi memodulasi gen *AKT1*, *IL6*, *EGFR*, *BCL2*, *SRC*, *ESR1*, *INS*, *EGF*, *HIF1A*, dan *KRAS* yang berperan pada kanker payudara HER2+ resisten terhadap lapatinib. Pada uji *in vitro*, kombinasi baicalein (20 μM) dan lapatinib (0,5 μM) tidak meningkatkan sensitivitas lapatinib pada sel kanker payudara HER2+ resisten lapatinib. Kemungkinan konsentrasi baicalein tersebut belum mencapai konsentrasi efektif minimum, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut dengan konsentrasi baicalein yang lebih tinggi untuk mengevaluasi efektivitasnya.

Kata Kunci: Baicalein, Resistensi Lapatinib, Kanker Payudara HER2+, Gen Target Potensial, Uji Sitotoksitas.

ABSTRACT

Lapatinib is a targeted therapy for metastatic HER2+ breast cancer, but resistance has been reported leading to relapse and decreased response to therapy. Combining lapatinib with other therapeutic agents can overcome resistance. Baicalein has been known to have anticancer activity against various cancers. However, the anticancer effect of baicalein on lapatinib-resistant HER2+ breast cancer is unknown. Therefore, this study aims to identify potential target genes and evaluate the effect of baicalein in improving lapatinib sensitivity in lapatinib-resistant HER2+ breast cancer through in silico and in vitro studies.

In silico study was conducted through a bioinformatics approach to identify potential target genes of baicalein in lapatinib-resistant HER2+ breast cancer. In bioinformatics analysis, several databases were used to obtain lapatinib-resistant HER2+ breast cancer-related genes and baicalein-related genes. All genes obtained were slice analysed followed by assessing gene information with WebGestalt and David Bioinformatics, protein-protein interactions with STRING, and determination of the top 10 potential target genes (hub genes) with Cytohubba on CytoScape which was further analysed for genetic changes and survival with cBioportal. In vitro assay to evaluate the cytotoxicity of baicalein was performed by MTT method. Parental HCC1954 cells and lapatinib-resistant HCC1954 cells (HCC1954-RL) were treated with baicalein at concentrations of 10 - 200 μ M and a combination of baicalein with lapatinib at concentrations of 20 μ M and 0.5 μ M. Data analysis was in the form of IC50 and percentage of cell viability.

Bioinformatics results showed that baicalein has the potential to modulate *AKT1*, *IL6*, *EGFR*, *BCL2*, *SRC*, *ESR1*, *INS*, *EGF*, *HIF1A*, and *KRAS* genes that play a role in lapatinib-resistant HER2+ breast cancer. In the in vitro study, combination of baicalein (20 μ M) and lapatinib (0.5 μ M) did not increase lapatinib sensitivity in lapatinib-resistant HER2+ breast cancer cells. It is possible that the baicalein concentration has not reached the minimum effective concentration, so further research is needed with higher concentrations of baicalein to evaluate its effectiveness.

Keywords: Baicalein, Lapatinib Resistance, HER2+ Breast Cancer, Hub Gene, Cytotoxicity Assay.