

ABSTRACT

Background: Globally, breast cancer continues to be a primary contributor to oncology-related mortality. In particular, HER2-positive subtypes present major clinical challenges, as they are frequently linked to unfavorable clinical outcomes and resistance to conventional therapies.

Objective: This study aimed to investigate the chemosensitizer potential of Cucurbitacin E in MCF-7/HER2 cells through integrated bioinformatics and in vitro approaches.

Methods: Potential molecular targets of CuE associated with lapatinib resistance were identified using bioinformatics analysis involving target prediction, protein-protein interaction (PPI), enrichment analysis, and hub gene identification. Further in vitro validation was conducted on MCF-7/HER2 cells involving MTT assay, colony forming assay, and quantitative real time PCR (qRT-PCR).

Results: Bioinformatics analysis identified ten hub genes associated with resistance-related signaling networks. In vitro studies identified IC₅₀ values of 1.73 and 17.07 μ M for CuE and lapatinib respectively. Subsequent combination assay showed enhanced lapatinib sensitivity using lower concentrations, it is also shown that the combination could reduce the colony forming ability of MCF-7/HER2 cells. Gene expression analysis showed significantly reduced *AKT1* expression following combination treatment, and the presence of adaptive compensatory transcriptional responses including the *ESR1*, *EGFR*, and *STAT3*.

Conclusions: Cucurbitacin E displays chemosensitizer potential in combination with lapatinib on the MCF-7/HER2 cells. The combination of CuE and lapatinib inhibited cell viability, suppressed long term proliferation, and modulated key resistance-related genes. These results support further investigation of CuE as a complementary strategy to overcome lapatinib resistance cells.

Keywords: Combinatorial strategies, HER2-positive breast cancer, PI3K/AKT signaling

INTISARI

Latar belakang: Secara global, kanker payudara masih menjadi salah satu penyebab utama kematian terkait kanker. Subtipe HER2-positif menimbulkan tantangan klinis yang besar karena sering berkaitan dengan luaran klinis yang kurang baik dan resistensi terhadap terapi konvensional.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan mengevaluasi potensi Cucurbitacin E sebagai kemosenstizer pada sel MCF-7/HER2 melalui pendekatan bioinformatika dan *in vitro* yang terintegrasi.

Metode: Target molekuler potensial CuE yang berkaitan dengan resistensi lapatinib diidentifikasi melalui prediksi target, analisis interaksi protein-protein (PPI), analisis pengayaan, dan identifikasi gen hub. Validasi *in vitro* pada sel MCF-7/HER2 dilakukan menggunakan uji MTT, uji pembentukan koloni, dan quantitative real-time PCR (qRT-PCR).

Hasil: Analisis bioinformatika mengidentifikasi sepuluh gen hub yang berkaitan dengan jaringan pensinyalan resistensi. Uji *in vitro* menghasilkan nilai IC₅₀ sebesar 1,73 uM untuk CuE dan 17,07 uM untuk lapatinib. Uji kombinasi selanjutnya menunjukkan peningkatan sensitivitas terhadap lapatinib pada konsentrasi yang lebih rendah; kombinasi juga menurunkan kemampuan sel MCF-7/HER2 untuk membentuk koloni. Analisis ekspresi gen menunjukkan penurunan ekspresi AKT1 yang bermakna setelah perlakuan kombinasi serta adanya respons transkripsi adaptif-kompensatorik yang melibatkan ESR1, EGFR, dan STAT3.

Kesimpulan: Cucurbitacin E menunjukkan potensi sebagai kemosenstizer dalam kombinasi dengan lapatinib pada sel MCF-7/HER2. Kombinasi CuE dan lapatinib menghambat viabilitas sel, menekan proliferasi jangka panjang, dan memodulasi gen-gen utama yang berkaitan dengan resistensi. Hasil ini mendukung penelitian lebih lanjut mengenai CuE sebagai strategi komplementer untuk mengatasi resistensi terhadap lapatinib.

Kata kunci: strategi kombinasi, kanker payudara HER2-positif, pensinyalan PI3K/AKT