

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL *Gelidium latifolium* TERHADAP
EKSPRESI PROTEIN EGFR PADA KANKER SERVIKS:
STUDI *IN VITRO* PADA SEL HeLa**

Salwa Afifah Maharani¹, Feliks Richard Zen Chandra¹, Athallah Jemila Maharani Balqis¹, Waode Nurul Iman Albaiti¹, Budiono Raharjo², Deddy Hartanto², Farida Anggraini Soetedjo², Stephani Linggawan², Yohanes Timothy Raharjo³, Anton Sumarpo^{4*}

¹Undergraduate Medical Program, Faculty of Medicine, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya, Indonesia

² Faculty of Medicine, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya, Indonesia

³Faculty of Medicine, Widya Mandala Catholic University, Indonesia

⁴Faculty of Medicine, Maranatha Christian University, Indonesia

*)Email Korespondensi : anton.sumarpo@med.maranatha.edu

Abstract: Effect of Ethanol Extract of *Gelidium latifolium* on EGFR Protein Expression in Cervical Cancer: An In Vitro Study Using HeLa Cells. Cervical cancer remains a global health problem with high incidence rates in Indonesia, while access to conventional therapy is still limited. Overexpression of epidermal growth factor receptor (EGFR) plays an important role in the pathogenesis of cervical cancer induced by human papillomavirus (HPV) infection. This study aimed to analyze the effect of ethanol extract of *Gelidium latifolium* on EGFR protein expression in the HeLa cell line in vitro. Extraction was performed through multilevel maceration with 96% ethanol. HeLa cells were cultured in DMEM medium and treated with extract concentrations of 0 (control), 200, 300, and 400 µg/mL for 24 and 48 hours. Cell viability was assessed using the CCK-8 assay, while EGFR protein expression was analyzed via immunofluorescence using a FITC-conjugated anti-EGFR antibody and DAPI nuclear staining. The results demonstrated that the extract suppressed cell viability in a dose-dependent, yet time-independent manner ($p=0.1991$), with IC50 values of 276.8 µg/mL (24 h) and 246.6 µg/mL (48 h). Furthermore, EGFR protein expression decreased significantly as the extract concentration increased, showing expression levels of 72.4% (200 µg/mL, $p<0.05$), 48.7% (300 µg/mL, $p<0.01$), and 25.3% (400 µg/mL, $p<0.001$) relative to the control. In conclusion, the ethanol extract of *Gelidium latifolium* effectively downregulates EGFR protein expression in HeLa cells in vitro, highlighting its potential to be developed as a low-cost and sustainable natural adjuvant therapy for cervical cancer.

Keywords: *Gelidium latifolium*, cervical cancer, HeLa cells, EGFR

Abstrak: Pengaruh Ekstrak Etanol *Gelidium latifolium* terhadap Ekspresi Protein EGFR pada Kanker Serviks: Studi *In Vitro* dengan Sel HeLa. Kanker serviks tetap menjadi masalah kesehatan global dengan tingkat insidensi yang tinggi di Indonesia, sementara akses terhadap terapi konvensional masih terbatas. Ekspresi berlebih (*overexpression*) dari *epidermal growth factor receptor* (EGFR) berperan penting dalam patogenesis kanker serviks yang diinduksi oleh infeksi *human papillomavirus* (HPV). Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh ekstrak etanol *Gelidium latifolium* terhadap ekspresi protein EGFR pada galur sel HeLa secara *in vitro*. Ekstraksi dilakukan melalui maserasi bertingkat menggunakan etanol 96%. Sel HeLa dikultur dalam medium DMEM dan diberi perlakuan ekstrak dengan konsentrasi 0 (kontrol), 200, 300, dan 400 µg/mL selama 24 dan 48 jam. Viabilitas sel dinilai menggunakan uji CCK-8, sedangkan ekspresi protein EGFR dianalisis melalui teknik imunofluoresensi menggunakan antibodi anti-EGFR terkonjugasi FITC dan pewarnaan inti DAPI. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak tersebut menekan viabilitas sel secara *dose-dependent* (bergantung pada dosis), namun tidak

bergantung waktu dengan nilai $R^2=0,9967$ per 24 jam dan $R^2=0,9986$ per 24 jam ($p=0,1991$), dengan nilai IC50 sebesar 276,8 $\mu\text{g/mL}$ (24 jam) dan 246,6 $\mu\text{g/mL}$ (48 jam). Selanjutnya, ekspresi protein EGFR menurun secara signifikan seiring dengan peningkatan konsentrasi ekstrak, menunjukkan tingkat ekspresi sebesar 72,4% (200 $\mu\text{g/mL}$, $p<0,05$), 48,7% (300 $\mu\text{g/mL}$, $p<0,01$), dan 25,3% (400 $\mu\text{g/mL}$, $p<0,001$) dibandingkan dengan kontrol. Sebagai kesimpulan, ekstrak etanol *Gelidium latifolium* secara efektif menurunkan ekspresi protein EGFR pada sel HeLa secara *in vitro*, menyoroti potensinya untuk dikembangkan sebagai terapi adjuvan alami yang berbiaya rendah dan berkelanjutan untuk kanker serviks.

Kata Kunci : *Gelidium latifolium*, kanker serviks, sel HeLa, EGFR

PENDAHULUAN

Kanker serviks uteri hingga saat ini masih menjadi beban kesehatan global yang signifikan sehingga menjadikan penyakit ini sebagai penyebab kematian kedua tertinggi akibat kanker pada organ reproduksi perempuan (Cupertino et al., 2026). Lebih lanjut, tingginya insidens kanker serviks di Indonesia mencerminkan masih besarnya tantangan dalam akses terhadap layanan pencegahan primer, seperti vaksinasi HPV, skrining dini, dan pengobatan yang memadai (Winarto et al., 2026).

Patogenesis kanker serviks secara fundamental dipicu oleh infeksi persisten *Human Papillomavirus* (HPV) onkogenik. Virus ini menginisiasi karsinogenesis melalui integrasi DNA ke dalam genom inang, yang selanjutnya memicu ekspresi onkoprotein E6 dan E7. Kondisi ini menginaktivasi protein supresor tumor p53 dan pRb, sehingga menyebabkan disregulasi siklus sel, ketidakstabilan genom, dan akumulasi mutasi (Sun et al., 2026). Selain itu, infeksi HPV juga diketahui meningkatkan jalur persinyalan yang dimediasi oleh *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), yang pada gilirannya memperkuat transformasi ganas pada sel epitel serviks (Anwar et al., 2026).

EGFR, atau ErbB1, merupakan reseptor tirosin kinase transmembran yang meregulasi proses fundamental seluler seperti proliferasi, diferensiasi, dan kelangsungan hidup sel (Martinez-Useros & Garcia-Foncillas, 2015). Pada kanker serviks, peningkatan ekspresi EGFR memiliki korelasi yang kuat dengan derajat keganasan dan prognosis klinis yang buruk (Gupta et al., 2026). Aktivasi EGFR yang berlebihan memicu tiga jalur persinyalan

utama, yaitu jalur RAS-MAPK yang mendorong proliferasi melalui aktivasi faktor transkripsi seperti c-Fos dan c-Jun, jalur PI3K-AKT-mTOR yang menghambat apoptosis dan meningkatkan sintesis protein untuk pertumbuhan sel, serta jalur JAK-STAT yang berperan vital dalam kelangsungan hidup dan proliferasi sel (Sabanayagam et al., 2025; Saeed Mohamed et al., 2025; Smolenschi et al., 2025; Tanadi et al., 2020). Dalam konteks ini, galur sel HeLa yang berasal dari adenokarsinoma serviks sering digunakan sebagai model *in vitro* karena kemampuannya mengekspresikan EGFR dan tingginya ketergantungan pada jalur persinyalan tersebut untuk mempertahankan fenotipe keganasannya (Bannach et al., 2020).

Gelidium latifolium, salah satu spesies alga merah (*Rhodophyta*), telah menarik banyak perhatian sebagai sumber potensial senyawa bioaktif. Kandungan utamanya meliputi polisakarida sulfat, senyawa fenolik seperti florotanin, serta pigmen karotenoid yang telah terbukti memiliki aktivitas antioksidan, anti-inflamasi, dan antikanker (Cadar et al., 2025). Studi sebelumnya menggunakan sel melanoma B16-F10, bukan sel HeLa, dan belum pernah mengukur ekspresi EGFR, menunjukkan peningkatan stres oksidatif dan disregulasi rasio Bax/Bcl-2, dengan tingkat inhibisi mencapai 85% pada konsentrasi 200 $\mu\text{g/mL}$ (Prasedya et al., 2021). Selain itu, penelitian lain juga melaporkan kemampuannya dalam menghambat fosforilasi protein *downstream* yang terlibat dalam proses *autophagy* sel kanker (Kim et al., 2022). Di sisi lain, belum ada penelitian yang secara spesifik mengevaluasi pengaruh

ekstrak *G. latifolium* terhadap regulasi protein EGFR pada galur sel HeLa. Oleh karena itu, memvalidasi peran *G. latifolium* dalam memodulasi EGFR akan memberikan landasan molekuler yang kuat untuk mengembangkannya sebagai kandidat terapi adjuvan (Wilailak et al., 2025). Berdasarkan kesenjangan tersebut, penelitian ini bertujuan untuk menguji hipotesis bahwa pemberian ekstrak etanol *G. latifolium* secara signifikan dapat menurunkan ekspresi protein EGFR pada galur sel HeLa.

METODE

Desain dan Sampel Penelitian

Penelitian *true experimental (posttest-only control group design)* ini dilakukan pada Agustus–November 2025 di Laboratorium Biokimia FK Universitas Wijaya Kusuma Surabaya dan FK Universitas Brawijaya Malang. Sampel berupa 24 kultur galur sel HeLa (rumus Federer, $n=6$ /kelompok) yang memenuhi kriteria inklusi (viabilitas >95%, *passage* 5-15, konfluensi 70-80%, bebas kontaminasi). Sampel diacak ke dalam kelompok kontrol (0 $\mu\text{g/mL}$) dan tiga kelompok perlakuan ekstrak etanol *Gelidium latifolium* (200, 300, 400 $\mu\text{g/mL}$).

Bahan dan Variabel Penelitian

Variabel bebas adalah konsentrasi ekstrak, sedangkan variabel terikat adalah ekspresi protein EGFR. Bahan utama meliputi ekstrak *G. latifolium* dengan pelarut DMSO 0,1% dan medium DMEM dengan suplemen 10% FBS, 1% *penicillin-streptomycin*, dan 0,25 $\mu\text{g/mL}$ *amphotericin B*. Untuk pewarnaan *immunofluorescence*, digunakan antibodi primer anti-EGFR, antibodi sekunder terkonjugasi FITC, serta DAPI untuk pewarnaan inti sel.

Kultur Sel dan Analisis Imunofluoresensi

Sel HeLa disemai pada *microplate* 6-sumuran (1×10^4 sel/sumuran). Setelah 24 jam inkubasi (37°C, 5% CO_2), sel diberi perlakuan ekstrak dan diinkubasi kembali selama 24 dan 48 jam. Sel kemudian difiksasi dengan paraformaldehida 4%, dipermabilisasi

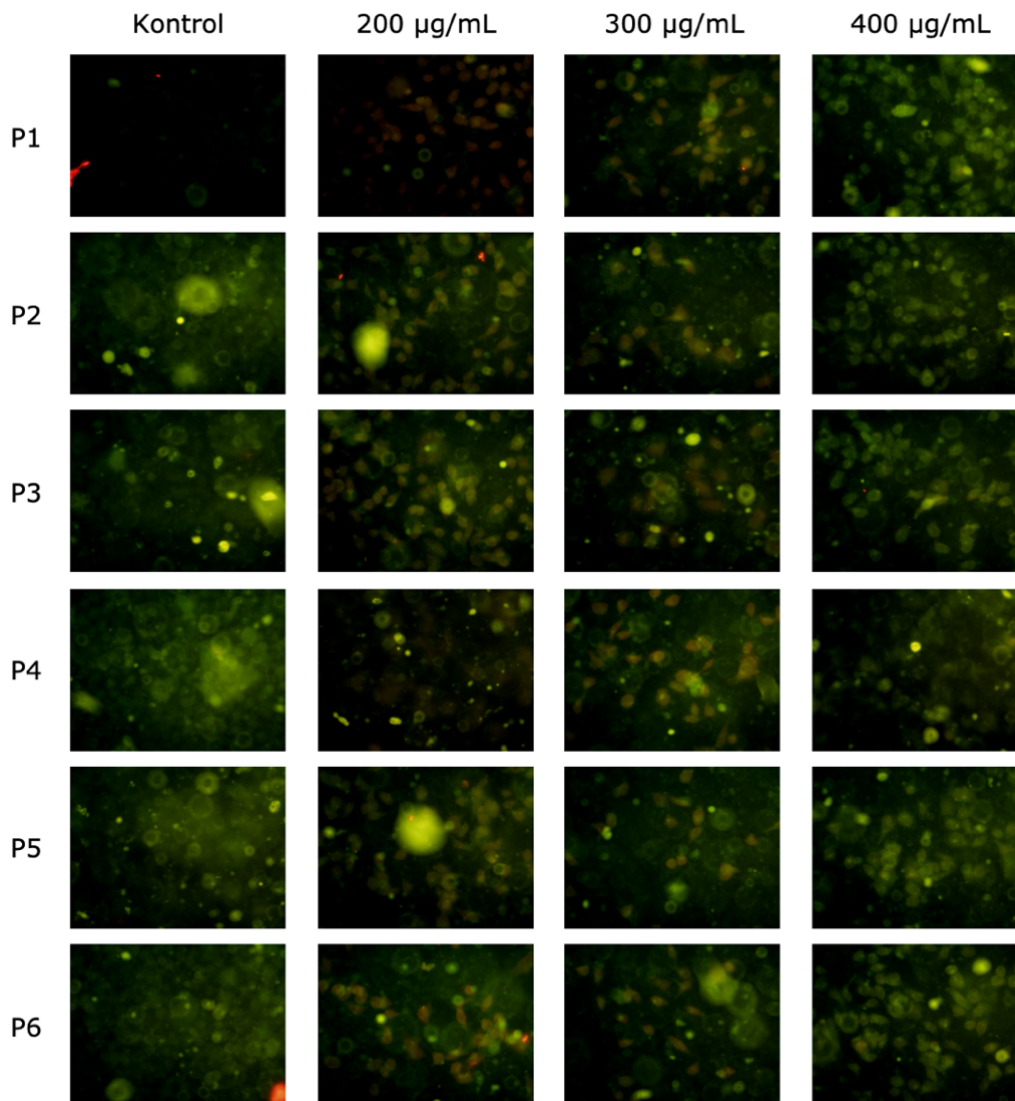
menggunakan Triton X-100 0,1%, lalu diinkubasi dengan antibodi anti-EGFR (1:200) dan antibodi sekunder FITC (1:500). Inti sel diwarnai dengan DAPI. Observasi dilakukan secara *blinded* (tersamar) menggunakan mikroskop fluoresensi pada lima lapang pandang acak. Intensitas fluoresensi dikuantifikasi menggunakan perangkat lunak ImageJ untuk memperoleh nilai *mean fluorescence intensity* (MFI)

Analisis Data

Normalitas data dievaluasi dengan uji *Shapiro-Wilk*. Perbedaan rerata ekspresi EGFR antar-kelompok dianalisis menggunakan uji *One-Way ANOVA* yang dilanjutkan dengan *post-hoc* LSD, jika data normal dan homogen, atau uji non-parametrik *Kruskal-Wallis*. Perbandingan efek waktu paparan (24 vs 48 jam) terhadap viabilitas sel dianalisis menggunakan uji perbandingan model (*Comparison of Fits*) pada perangkat lunak GraphPad Prism.

HASIL

Ekstraksi dilakukan melalui maserasi bertingkat menggunakan etanol 96% selama tiga siklus, yang dilanjutkan dengan evaporasi menggunakan *rotary evaporator*. Dari 100 gram serbuk alga kering, diperoleh 0,37 gram ekstrak pasta (rendemen 0,37%). Sel HeLa dikultur dalam medium DMEM yang disuplementasi 10% FBS dan 1% *penicillin-streptomycin* pada suhu 37°C dengan 5% CO_2 . Uji sitotoksitas menggunakan metode CCK-8 menunjukkan bahwa ekstrak etanol *G. latifolium* menekan viabilitas sel HeLa secara *dose-dependent* (bergantung pada dosis). Nilai IC_{50} yang diperoleh adalah 276,8 $\mu\text{g/mL}$ pada paparan 24 jam dan 246,6 $\mu\text{g/mL}$ pada 48 jam. Uji perbandingan model (*Comparison of Fits*) menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik antar-waktu paparan ($p = 0,1991$), mengindikasikan bahwa efek sitotoksik tersebut bersifat *time-independent*.



Gambar 1. Ekspresi Protein EGFR pada Lini Sel HeLa

Visualisasi *immunofluorescence* menunjukkan penurunan intensitas fluoresensi hijau (FITC, protein EGFR) seiring peningkatan konsentrasi ekstrak etanol *G. latifolium*. Pewarnaan inti DAPI (biru) mengonfirmasi keberadaan sel. Baris atas: kontrol (tanpa perlakuan), baris bawah kiri ke kanan: perlakuan 200, 300, dan 400 µg/mL.

Analisis ekspresi protein EGFR dievaluasi menggunakan teknik *immunofluorescence* dengan antibodi primer anti-EGFR dan antibodi sekunder terkonjugasi FITC, serta pewarnaan inti sel menggunakan DAPI untuk normalisasi jumlah sel. Pengamatan

dilakukan menggunakan mikroskop fluoresensi dan intensitas fluoresensi diukur menggunakan perangkat lunak ImageJ. Hasil pengukuran persentase ekspresi relatif protein EGFR pada masing-masing kelompok perlakuan disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Ekspresi Relatif Protein EGFR pada Sel HeLa setelah Perlakuan Ekstrak Etanol *Gelidium Latifolium*

Konsentrasi	Mean (%)	SD	Signifikansi
0 (Kontrol)	100	8,2	-
200 µg/mL	72,4	6,5	p < 0,05
300 µg/mL	48,7	5,9	p < 0,01
400 µg/mL	25,3	4,1	p < 0,001

Berdasarkan Tabel 1, terjadi penurunan ekspresi protein EGFR yang progresif dan signifikan seiring dengan peningkatan konsentrasi ekstrak. Pada pemberian konsentrasi 200 µg/mL, ekspresi EGFR menurun menjadi 72,4% dibandingkan kelompok kontrol ($p < 0,05$). Penurunan ini semakin nyata pada konsentrasi 300 µg/mL dengan sisa ekspresi sebesar 48,7% ($p < 0,01$), dan mencapai titik supresi terendah pada konsentrasi 400 µg/mL, yaitu 25,3% ($p < 0,001$). Seluruh tingkat penurunan menunjukkan signifikansi statistik yang menguat sejalan dengan peningkatan dosis, mengonfirmasi adanya efek

Hasil kuantitatif dan visual ini secara definitif mengonfirmasi bahwa ekstrak etanol *Gelidium latifolium* mampu menekan ekspresi protein EGFR pada galur sel HeLa secara signifikan.

PEMBAHASAN

Penelitian ini membuktikan bahwa ekstrak etanol *Gelidium latifolium* memiliki efikasi yang signifikan dalam menghambat pertumbuhan galur sel kanker serviks HeLa secara *in vitro*. Hasil uji sitotoksitas memperlihatkan penurunan viabilitas sel yang drastis, dengan nilai IC₅₀ mencapai 276,8 µg/mL pada 24 jam dan 246,6 µg/mL pada 48 jam. Temuan ini secara fundamental menjawab tujuan khusus penelitian sekaligus mempertegas potensi ekstrak alga merah ini sebagai kandidat agen antikanker alami.

Aktivitas sitotoksik yang kuat tersebut sangat selaras dengan profil bioaktif rumput laut merah, khususnya kandungan polisakarida sulfat, senyawa fenolik, dan pigmen karotenoid yang secara akumulatif diketahui mampu menghambat proliferasi sel kanker melalui peningkatan stres oksidatif dan induksi apoptosis intrinsik (Yan et al., 2025). Secara mekanistik, polisakarida sulfat berinteraksi dengan reseptor permukaan sel untuk memodulasi jalur sinyal proliferasi, sementara senyawa fenolik memicu produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) berlebih yang merusak mitokondria dan menginisiasi kaskade kematian sel (Prasedya et al., 2021). Mekanisme ini menjadi sangat

inhibisi yang sangat bergantung pada konsentrasi ekstrak.

Dokumentasi visual ekspresi protein EGFR pada masing-masing kelompok perlakuan disajikan pada Gambar 1. Visualisasi ini memperlihatkan penurunan intensitas fluoresensi hijau (FITC), yang merepresentasikan protein EGFR, seiring dengan peningkatan konsentrasi ekstrak, di mana pendaran paling redup teramati pada kelompok 400 µg/mL. Pewarnaan inti dengan DAPI mengonfirmasi integritas dan keberadaan sel pada setiap lapang pandang.

Pola supresi yang konsisten pada semua konsentrasi uji mengindikasikan bahwa modulasi jalur EGFR berperan penting dalam mekanisme antikanker.

relevan dengan etiologi kanker serviks yang didominasi oleh infeksi persisten HPV, di mana onkoprotein E6 dan E7 secara aktif menghambat apoptosis melalui inaktivasi protein supresor tumor p53 dan pRb (Tantyo et al., 2019; Zelini et al., 2025). Kemampuan ekstrak *G. latifolium* dalam menerobos blokade apoptosis tersebut menawarkan pendekatan terapeutik yang sangat potensial.

Studi terdahulu menemukan bahwa ekstrak etanol *G. latifolium* mampu menghambat proliferasi sel melanoma B16-F10 hingga 85% (pada dosis 200 µg/mL) melalui disregulasi gen pro-apoptosis dan peningkatan rasio Bax/Bcl-2 (Prasedya et al., 2021). Meskipun nilai IC₅₀ pada sel HeLa dalam penelitian ini relatif lebih tinggi, perbedaan tersebut sangat wajar dan dapat diatribusikan pada variasi galur sel serta kondisi mikro-lingkungan kultur. Hal ini justru menegaskan bahwa ekstrak tersebut memiliki spektrum aktivitas antikanker yang luas (Prasedya et al., 2021; Yan et al., 2025). Studi lain melaporkan bahwa senyawa bioaktif alga merah memicu *autophagy* melalui disregulasi jalur persinyalan *downstream*, sehingga memfasilitasi efek sitotoksik multipel tanpa bergantung pada satu target tunggal (Kim et al., 2022).

Analisis kinetika melalui kurva *dose-response* menunjukkan tidak adanya perbedaan bermakna antar-waktu paparan ($p = 0,1991$). Hal ini mengindikasikan bahwa efek sitotoksik ekstrak bersifat *time-independent*. Penghambatan pertumbuhan sel telah mencapai titik maksimal dalam kurun waktu 24 jam dan tidak meningkat secara signifikan meskipun durasi diperpanjang. Pola farmakodinamika ini menyiratkan bahwa mekanisme aksi ekstrak bekerja secara cepat, kemungkinan melalui induksi stres oksidatif akut atau disfungsi mitokondria yang langsung memicu apoptosis tanpa memerlukan akumulasi toksik jangka panjang. Karakteristik *time-independent* ini sangat menguntungkan secara klinis karena berpotensi mengurangi risiko terjadinya resistensi sel kanker akibat adaptasi terhadap paparan terapeutik yang berkepanjangan (Prasedya et al., 2021; Yan et al., 2025).

Secara molekuler, temuan paling krusial dari penelitian ini adalah supresi ekspresi protein EGFR yang bersifat progresif dan *dose-dependent*. Berdasarkan hasil *immunofluorescence*, intervensi ekstrak pada dosis tertinggi (400 $\mu\text{g/mL}$) mampu mendegradasi ekspresi EGFR hingga tersisa 25,3%, atau dengan kata lain terjadi daya hambat sebesar 74,7% dibandingkan kontrol. Penurunan ekspresi EGFR yang masif ini membuktikan bahwa modulasi jalur persinyalan EGFR merupakan salah satu rute utama dalam mekanisme antikanker *G. latifolium* (Dong et al., 2025).

Pada patogenesis kanker serviks, onkoprotein E7 HPV aktif meningkatkan transkripsi gen EGFR melalui rekrutmen faktor transkripsi dan menstabilkan proteinnya (Carrillo-Beltrán et al., 2020). Mengingat sel HeLa sangat bergantung pada EGFR, inhibisi oleh ekstrak *G. latifolium* dapat menghambat kaskade persinyalan penunjang proliferasi sel seperti RAS-MAPK dan PI3K-AKT-mTOR (Subramaniam et al., 2026).

Penelitian ini membuktikan bahwa efek sitotoksik *G. latifolium* turut diregulasi oleh modulasi protein EGFR,

sekaligus memperkuat paradigma *multitargeting* antikanker dari makroalga. Secara praktis, ekstrak ini berpeluang dikembangkan sebagai terapi adjuvan kanker serviks berbiaya rendah yang memanfaatkan sumber daya laut lokal. Namun, penelitian ini masih memiliki keterbatasan berupa rendemen ekstrak yang rendah (0,37%), desain yang sepenuhnya *in vitro*, pengukuran semi-kuantitatif tanpa validasi Western blot, belum adanya kontrol positif (seperti inhibitor EGFR), jumlah replikasi yang relatif terbatas, serta belum adanya uji selektivitas terhadap sel non-kanker.

KESIMPULAN

Ekstrak etanol *Gelidium latifolium* terbukti secara signifikan mampu menekan viabilitas sel kanker serviks HeLa sekaligus menurunkan ekspresi protein EGFR secara progresif (*dose-dependent*), dengan tingkat supresi mencapai 74,7% pada konsentrasi 400 $\mu\text{g/mL}$. Temuan ini menegaskan bahwa modulasi jalur persinyalan EGFR merupakan salah satu rute utama dalam mekanisme antikanker ekstrak alga merah ini. Secara praktis, *G. latifolium* memiliki prospek besar untuk dikembangkan sebagai agen terapi adjuvan yang terjangkau dengan memanfaatkan sumber daya maritim lokal. Untuk mendukung pengembangan klinis ke depannya, sangat direkomendasikan untuk melakukan penelitian lanjutan yang mencakup elucidasi fitokimia spesifik, validasi kuantitatif menggunakan *Western blot*, serta uji efikasi secara *in vivo*.

DAFTAR PUSTAKA

Anwar, N., Pervez, S., Moatter, T., Stark, M., Chundrigger, Q., Ali, T. S., Awan, S., & Antonsson, A. (2026). Analysis of EGFR signaling pathway; miRNAs and inflammatory biomarkers in a high-risk oral cancer population in Pakistan—An exploratory study. *PloS One*, 21(2), e0340264. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0340264>

- Bambang, A., Tanadi, C., & Sumarpo, A. (2019). Deciphering the role of AMPK-related kinase 5 in human cancer progression and metastasis. *Biomedical Research and Therapy*, 6(10), 3396–3404. <https://doi.org/10.15419/bmrat.v6i10.568>
- Bannach, C., Brinkert, P., Kühling, L., Greune, L., Schmidt, M. A., & Schelhaas, M. (2020). Epidermal Growth Factor Receptor and Abl2 Kinase Regulate Distinct Steps of Human Papillomavirus 16 Endocytosis. *Journal of Virology*, 94(11), e02143-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.02143-19>
- Cadar, E., Popescu, A., Dragan, A.-M.-L., Pesterau, A.-M., Pascale, C., Anuta, V., Prasacu, I., Velescu, B. S., Tomescu, C. L., Bogdan-Andreescu, C. F., Sirbu, R., & Ionescu, A.-M. (2025). Bioactive Compounds of Marine Algae and Their Potential Health and Nutraceutical Applications: A Review. *Marine Drugs*, 23(4), 152. <https://doi.org/10.3390/md23040152>
- Carrillo-Beltrán, D., Muñoz, J. P., Guerrero-Vásquez, N., Blanco, R., León, O., de Souza Lino, V., Tapia, J. C., Maldonado, E., Dubois-Camacho, K., Hermoso, M. A., Corvalán, A. H., Calaf, G. M., Boccardo, E., & Aguayo, F. (2020). Human Papillomavirus 16 E7 Promotes EGFR/PI3K/AKT1/NRF2 Signaling Pathway Contributing to PIR/NF- κ B Activation in Oral Cancer Cells. *Cancers*, 12(7), 1904. <https://doi.org/10.3390/cancers12071904>
- Cupertino B, L., de Souza Carvalho, G., Zanetti de Albuquerque, L., Gonçalves Kischinhevsky, D., Dos Santos, A. L. S., de Freitas Maciel, L., Ávila Small, I., Lopes da Silva, J., & de Melo, A. C. (2026). Social inequities and clinical outcomes in young women with cervical cancer: Real-world evidence. *PloS One*, 21(3), e0343651. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0343651>
- Dong, X., Qiu, Y., Jia, N., Wu, Y., Nie, Q., Wen, J., Zhao, C., & Zhai, Y. (2025). Recent advances of edible marine algae-derived sulfated polysaccharides in antiviral treatments: Challenges vs. opportunities. *Frontiers in Nutrition*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1561119>
- Gupta, K., Mandal, S., Singh, M., & Mala, Y. M. (2026). The expression of p16, epidermal growth factor receptor and CD44 in squamous cell carcinoma uterine cervix. *Indian Journal of Pathology & Microbiology*. https://doi.org/10.4103/ijpm.ijpm_455_22
- Kim, J. H., Kim, D. H., Jo, S., Cho, M. J., Cho, Y. R., Lee, Y. J., & Byun, S. (2022). Immunomodulatory functional foods and their molecular mechanisms. *Experimental & Molecular Medicine*, 54(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s12276-022-00724-0>
- Martinez-Useros, J., & Garcia-Foncillas, J. (2015). The challenge of blocking a wider family members of EGFR against head and neck squamous cell carcinomas. *Oral Oncology*, 51(5), 423–430. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncol.2015.02.092>
- Prasedya, E. S., Ardiana, N., Padmi, H., Ilhami, B. T. K., Martyasari, N. W. R., Sunarwidhi, A. L., Nikmatullah, A., Widyastuti, S., Sunarpi, H., & Frediansyah, A. (2021). The Antiproliferative and Apoptosis-Inducing Effects of the Red Macroalgae Gelidium latifolium Extract against Melanoma Cells. *Molecules*, 26(21), 6568. <https://doi.org/10.3390/molecules26216568>
- Sabanayagam, R., Krishnamoorthy, S., Balasubramanian, V., & Muthusami, S. (2025). EGF induces SOD activity, TNF- α /IL-6 expression and complement

- regulatory proteins in cervical cancer cells: Suppression by EGCG. *Medical Oncology*, 43(1), 15.
<https://doi.org/10.1007/s12032-025-03126-0>
- Saeed Mohamed, S., Hassan, Z. K., Fahmy, A. M., Youssef, A. S. E.-D., Fattah, N. F. A., Khater, A. I., Soliman, H. K., & Hafez, M. M. (2025). Clinical significance of HPV DNA and EGFR mutations in Egyptian NSCLC. *Infectious Agents and Cancer*, 20(1), 86.
<https://doi.org/10.1186/s13027-025-00712-9>
- Sahamastuti, A. A. T., Andre, A., Foustine, S., Sumarpo, A., & Hartiadi, L. Y. (2019). Synergistic antibacterial activities of ginger and lemongrass essential oils as an alternative prevention to food-borne disease. *IJLS*, 1(02).
- Smolenschi, C., Sisoudiya, S. D., Hollebecque, A., Sivakumar, S., Montesion, M., Euzen, V., Boige, V., Boilève, A., Valery, M., Sourouille, I., Bayle, A., Aldea, M., Rodriguez, J. E., Gelli, M., Dall'Olio, F. G., Tarabay, A., Pudlarz, T., Bahleda, R., Fuerea, A., ... Vasseur, D. (2025). Comprehensive molecular landscape of anal squamous cell carcinoma: Analysis of tissue and liquid biopsies from 1844 patients. *NPJ Precision Oncology*, 9(1), 404.
<https://doi.org/10.1038/s41698-025-01181-4>
- Subramaniam, B., Li, Y., Xiong, Z., Paiboonrungruang, C., Bui-Linh, C., Spitz, F., & Chen, X. (2026). The PI3K pathway is a downstream effector of NRF2 activation in the esophagus. *Translational Oncology*, 63, 102629.
<https://doi.org/10.1016/j.tranon.2025.102629>
- Sumarpo, A., Ito, K., Saiki, Y., Ishizawa, K., Wang, R., Chen, N., Sunamura, M., & Horii, A. (2020). Genetic and epigenetic aberrations of ABCB1 synergistically boost the acquisition of taxane resistance in esophageal squamous cancer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 526(3), 586–591.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.03.114>
- Sun, S., Deng, Y., Ren, J., Han, X., Bing, J., Wang, T., Hao, Z., Tian, H., Zhang, L., & Tan, W. (2026). Structurally-optimised HPV16 E7/E6 mRNA-LPP mediates dose-sparing efficacy via tumour microenvironment reprogramming. *Molecular Biomedicine*, 7(1), 17.
<https://doi.org/10.1186/s43556-026-00412-9>
- Susanto, S., Sumarpo, A., Parikesit, A. A., Ishida, E., Tabuchi, K., & Sugahara, T. (2018). Immunostimulatory effect of tempoyak (fermented durian) on inducing cytokine production (IL-6 and TNF-α) by RAW 264.7 cells. *Biodiversitas*, 19, 318–322.
<https://doi.org/10.13057/biodiv/d190143>
- Tanadi, C., Bambang, A., Wendi, I. P., Sidharta, V. M., Hananta, L., & Sumarpo, A. (2020). The predictive value of PRDM2 in solid tumor: A systematic review and meta-analysis. *PeerJ*, 8, e8826.
<https://doi.org/10.7717/peerj.8826>
- Tantyo, N. A., Karyadi, A. S., Rasman, S. Z., Salim, M. R. G., Devina, A., & Sumarpo, A. (2019). The prognostic value of S100A10 expression in cancer. *Oncology Letters*, 17(2), 1417–1424.
<https://doi.org/10.3892/ol.2018.9751>
- Wilailak, S., Kengsakul, M., & Kehoe, S. (2025). Strategic approaches for global cervical cancer elimination: An update review and call for national action. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 171 Suppl 1(Suppl 1), 120–128.
<https://doi.org/10.1002/ijgo.70276>

- Winarto, H., Glenardi, G., Habiburrahman, M., Kusuma, F., Nuranna, L., Purwoto, G., Utami, T., Anggraeni, T., & Nuryanto, K. (2026). Exploring Knowledge, Attitudes, Practices, and Information-Seeking on HPV Infection and Cervical Cancer Prevention in Rural Indonesia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 27(2), 693–704. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2026.27.2.693>
- Yan, S., Ma, J.-J., Wu, D., Huang, G.-L., Yu, X.-W., & Wang, Y.-N. (2025). Value-added biotransformation of agricultural byproducts by cellulolytic fungi: A review. *Critical Reviews in Biotechnology*, 45(4), 982–1001. <https://doi.org/10.1080/07388551.2024.2423152>
- Zelini, P., Zavaglio, F., Dominioni, M., Valsecchi, M., Lo Grasso, L., d'Angelo, P., Giardina, F., Romano, G., Paolucci, S., Lilleri, D., Cassaniti, I., Spinillo, A., Baldanti, F., & Gardella, B. (2025). Detection of human papillomavirus (HPV)-specific T cell response in women with low-grade cervical intraepithelial lesion and HPV vaccinated subjects. *Frontiers in Immunology*, 16, 1733404. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1733404>