

MEKANISME PENSINYALAN VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR DALAM PERKEMBANGAN DAN PENYEBARAN KANKER***Vascular Endothelial Growth Factor Signaling Mechanism in Cancer Development and Spread***

**Nana Liana^{1*}, Roland Helmizar², Ruhsyahadati³, Rahma Triyana⁴,
Muhammad Rizki Saputra⁵**

^{1,2,3,4,5}Universitas Baiturrahmah, Padang, Indonesia

***Email: nana_liana@fk.unbrah.ac.id**

Abstract

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) is a key mediator in the process of angiogenesis, playing a crucial role in the development and spread of malignant tumors. VEGF consists of several isoforms, primarily VEGF-A, which exert their effects through receptors VEGFR-1, VEGFR-2, and VEGFR-3, as well as co-receptors neuropilin-1 and -2. Activation of VEGF signaling pathways stimulates endothelial cell proliferation, migration, and survival, increases vascular permeability, and facilitates the formation and invasion of tumor-associated blood vessels. VEGF expression is regulated by various factors, including hypoxia via HIF-1 α activation, oncogenes such as KRAS and Src, and the suppression of tumor suppressor genes such as p53 and PTEN. Additionally, several growth factors including EGF, PDGF, and IGF contribute to the regulation of VEGF. VEGF signaling also promotes tumor invasion by activating proteolytic enzymes such as MMP-2, MMP-9, and uPA, which degrade the basement membrane. Due to its central role in angiogenesis and tumor invasion, VEGF is a strategic target in anti-angiogenic therapies for various types of cancer. A comprehensive understanding of the structure, function, and regulation of VEGF is essential for the development of more effective molecular therapies.

Keywords: Angiogenesis, Tumor invasion, VEGF

Abstrak

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) merupakan mediator utama dalam proses angiogenesis yang berperan penting dalam perkembangan dan penyebaran tumor ganas. VEGF terdiri atas beberapa isoform, terutama VEGF-A, yang bekerja melalui reseptor VEGFR-1, VEGFR-2, dan VEGFR-3, serta ko-reseptor neuropilin-1 dan -2. Aktivasi jalur pensinyalan VEGF menstimulasi proliferasi, migrasi, dan ketahanan hidup sel endotel, meningkatkan permeabilitas vaskular, serta memfasilitasi pembentukan dan invasi tumor pembuluh darah. Ekspresi VEGF diatur oleh berbagai faktor, termasuk hipoksia melalui aktivasi HIF-1 α , onkogen seperti KRAS dan Src, serta penekanan fungsi gen supresor tumor seperti p53 dan PTEN. Selain itu, beberapa faktor pertumbuhan seperti EGF, PDGF, dan IGF ikut berperan dalam regulasi VEGF. Jalur pensinyalan VEGF juga berkontribusi terhadap invasi tumor melalui aktivasi enzim proteolitik seperti MMP-2, MMP-9, dan uPA yang merusak membran basal. Karena peran sentralnya dalam angiogenesis dan invasi tumor, VEGF menjadi target strategis dalam terapi anti-angiogenik untuk berbagai jenis kanker. Pemahaman mendalam terhadap struktur, fungsi, dan regulasi VEGF penting dalam pengembangan terapi molekuler yang lebih efektif.

Kata Kunci: Angiogenesis, tumor invasif, VEGF

PENDAHULUAN

Pertumbuhan dan penyebaran kanker sangat bergantung pada angiogenesis, yaitu proses pembentukan pembuluh darah baru dari sel endotel yang sudah ada. Pada tumor ganas, angiogenesis menjadi tidak terkendali dan mendukung pertumbuhan serta metastasis melalui suplai oksigen dan nutrisi, serta menyediakan jalur penyebaran hematogen. Aktivasi angiogenesis telah diidentifikasi sebagai salah satu ciri khas keganasan (*hallmarks of cancer*).¹

Faktor utama yang mengatur angiogenesis adalah *vascular endothelial growth factor* (VEGF), glikoprotein yang diekspresikan oleh sel tumor dan endotel. VEGF mendorong proliferasi dan migrasi sel endotel serta meningkatkan permeabilitas vaskular, memfasilitasi pembentukan pembuluh darah abnormal di jaringan kanker. Ekspresi VEGF sering meningkat pada mikrolingkungan tumor akibat hipoksia dan sinyal molekuler.^{2,3}

Famili VEGF terdiri dari beberapa isoform (VEGF-A hingga VEGF-E, serta PlGF) yang berinteraksi dengan tiga reseptor tirosin kinase (VEGFR-1, -2, -3) dan dua ko-reseptor (neuropilin-1 dan -2). Di antara semuanya, VEGF-A berperan paling dominan dalam angiogenesis tumor dan menjadi target utama terapi anti-angiogenik pada berbagai jenis kanker.⁴

Tinjauan Pustaka

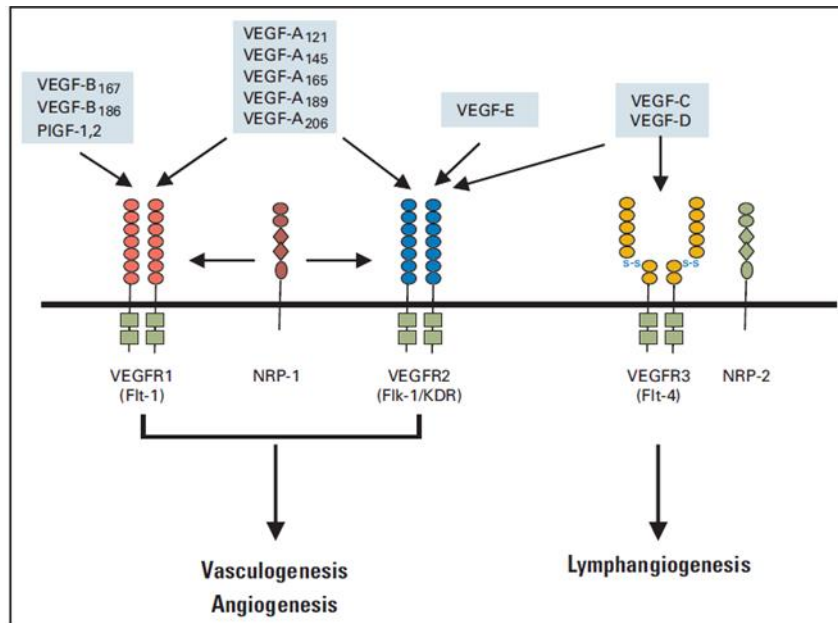
Struktur VEGF

Gen VEGF terletak pada kromosom 6p21.3 dan bagian dari famili gen *platelet derived growth factor* (PDGF). Secara struktur VEGF adalah glikoprotein heterodimerik 40-kDa yang dibentuk dari polipeptida antiparalel membentuk *cysteine knot homodimer* secara kovalen terhubung ke dua ikatan disulfida intermolekul.^{5,6} Gen VEGF terdiri atas 5 anggota famili (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E), dan *placental growth factor* (PlGF) yang berikatan dan mengaktifkan tiga reseptor tirosin kinase (VEGFR-1, VEGFR-2 dan VEGFR-3).

VEGF-A (umumnya disebut sebagai VEGF) diekspresikan di sel endotel, sel otot pembuluh darah, fibroblas dan sel tumor yang berfungsi menstimulasi proliferasi, migrasi sel endotel, pembentukan lumen dan permeabilitas vaskular.⁷ VEGF-B diidentifikasi sebagai faktor pertumbuhan sel endotel yang diekspresikan di otot jantung dan otot rangka, namun fungsinya sebagai faktor angiogenik belum jelas. VEGF-C dan VEGF-D memainkan peran penting dalam limfangiogenesis dan ekspresinya berkorelasi dengan perkembangan metastasis kelenjar getah bening, mendukung ketahanan hidup sel endotel dan memodulasi aktivitas pensinyalan VEGF (gambar 1).^{3,4}

Vascular endothelial growth factor reseptor terdiri atas regio *ligand-binding extracellular* yang terbentuk dari tujuh *immunoglobulin-like domain*. Regio ekstraseluler ini terhubung dengan *cytoplasmic catalytic domain* melalui heliks transmembran pendek.⁸ VEGFR-1 (Flt-1) berikatan dengan VEGF-A, VEGF-B dan PlGF. VEGFR-1 diekspresikan di sel endotel dan sel non endotel seperti monosit, makrofag, *bone marrow-derived hematopoietic progenitor cell*, sel tropoblastik, *mesangial renal cell*, sel tumor dan *vascular smooth muscle cell* (VSMC). Aktivasi VEGFR-1 menyebabkan perkembangan pembuluh embrionik untuk diferensiasi sel endotel, hematopoiesis, kemotaksis makrofag dan monosit, migrasi sel endotel, perekrutan sel progenitor endotel dari sumsum tulang ke pembuluh darah tumor dan angiogenesis patologik seperti tumor, inflamasi,

iskemia, preeklamsia.⁶



Gambar 1. Spesifisitas ikatan dari berbagai anggota famili VEGF dan reseptornya.⁴

VEGFR-2 (Flk-1/KDR) adalah glikoprotein 210-230 kDa, berikatan dengan VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D. VEGFR-2 diekspresikan pada sel endotel vaskular dan non sel endotel seperti sel hematopoetik dan megakariosit. VEGFR-2 adalah mediator utama angiogenesis tumor yang distimulasi VEGF, penting untuk perkembangan pembuluh darah embrionik dan selama angiogenesis fisiologis seperti di uterus saat siklus reproduksi.⁸ VEGFR-3 diekspresikan pada sel endotel limfatik, khusus berikatan dengan VEGF-C dan VEGF-D yang terlibat dalam pembentukan limfatik jaringan normal dan tumor.³ Selain itu VEGF juga dapat berinteraksi dengan ko-reseptor seperti heparan sulfat proteoglikan dan neuropilin-1 (NRP-1) dan neuropilin-2 (NRP-2).⁸

Fungsi VEGF

1. Permeabilitas

Vascular endothelial growth factor adalah penginduksi permeabilitas paling kuat, yang dikenal 50.000 kali lipat lebih kuat daripada histamin. Kemampuan meningkatkan permeabilitas mikrovaskular yang berkaitan dengan hiperpermeabilitas pembuluh tumor sebagian besar disebabkan oleh ekspresi VEGF dari sel tumor. Peningkatan permeabilitas menyebabkan kebocoran beberapa protein plasma seperti fibrinogen dan protein pembekuan lainnya. Ini dapat menyebabkan deposisi fibrin di ruang ekstrasvaskuler yang memperlampt pembersihan cairan edema dan mengubah stroma anti-angiogenik menjadi lingkungan pro-angigenik. VEGF meningkatkan permeabilitas diberbagai pembuluh darah termasuk kulit, dinding peritoneum, mesenterium, diafragma dan kondisi patologik seperti asites maligna dan efusi pleura maligna.⁴

Mekanisme bagaimana VEGF meningkatkan permeabilitas mikrovaskular belum jelas sepenuhnya. Peneliti menemukan VEGF menginduksi fenestrasi endotel yang memberikan jalur transeluler untuk ekstrasvasi terlarut. Baru-baru ini terdapat bukti bahwa permeabilitas yang diinduksi VEGF diperantarai oleh

jalur *calcium dependen* yang melibatkan produksi *nitric oxide* (NO), aktivasi jalur Akt, peningkatan cGMP dan aktivasi jalur Erk 1/2 dengan cara menstimulasi prostaglandin PGI₂.⁴

2. Aktivasi Sel Endotel

Vascular endothelial growth factor memberikan efek yang berbeda pada endotel pembuluh darah. Efek ini meliputi perubahan morfologi sel endotel, perubahan sitoskeleton dan stimulasi migrasi serta pertumbuhan sel endotel. VEGF menyebabkan peningkatan ekspresi berbagai gen sel endotel yang berbeda seperti urokinase, *tissue type plasminogen activator*, *plasminogen activator inhibitor tipe 1*, matriks metalloprotease, *GLUT-1 glukosa transporter*, *nitic oxide synthase*, integrin, dan berbagai mitogen.⁴

3. Ketahanan Hidup

Vascular endothelial growth factor pertama kali terbukti sebagai faktor ketahanan hidup sel endotel retina dan sekarang terbukti mendukung ketahanan hidup sel endotel di *in vitro* dan *in vivo*. Pada *in vitro* VEGF menghambat apoptosis dengan mengaktifkan jalur PI3K-Akt, dan menginduksi ekspresi protein anti-apoptotik seperti Bcl-2 serta meningkatkan regulasi anggota famili inhibitor apoptosis seperti survivin dan *X-linked inhibitor of apoptosis* (XIAP). Pada *in vivo* penghambatan VEGF terbukti menyebabkan perubahan apoptosis luas pada pembuluh retina imatur (tanpa pembungkus perisit). Injeksi VEGF eksogen menunjukkan ketahanan pembuluh darah retina imatur dari destruksi dan ketergantungan VEGF khususnya pada sel endotel pembuluh darah tumor yang baru terbentuk. Hilangnya ketergantungan VEGF pada pembuluh matur dihubungkan dengan pembentukan perisit.^{4,9}

4. Proliferasi

Vascular endothelial growth factor adalah mitogen untuk sel endotel. Sel endotel berproliferasi melibatkan aktivasi VEGFR-2 yang dimediasi oleh kinase ekstraseluler Erk1/2. Aktivitas mitogenik VEGF juga dapat melibatkan jalur protein kinase C yang mungkin diatur oleh NO.⁴

5. Migrasi dan Invasi

Degradasi dari membran basal penting untuk migrasi dan invasi sel endotel. VEGF menginduksi berbagai enzim dan protein dalam proses degradasi meliputi *matrix-degrading metalloproteinases*, *metalloproteinase interstitial collagenase* dan *serine protease* seperti *urokinase-type plasminogen activator* (uPA) and *tissue-type plasminogen activator*. Aktivasi berbagai senyawa ini mengarahkan lingkungan prodegradatif yang memfasilitasi migrasi dan pertunasan sel endotel.⁴

Penelitian lain menunjukkan VEGF mempromosikan ekspresi *urokinase-type plasminogen activator reseptor* (uPAR) pada sel endotel vaskular. Sistem PA-plasmin khususnya interaksi uPA dengan uPAR adalah elemen penting dalam rantai proses seluler yang memediasi invasi seluler termasuk proteolisis dan remodeling jaringan. Temuan ini konsisten dengan aktivitas pro-angiogenik VEGF. Selanjutnya telah ditunjukkan bahwa uPA itu sendiri menyebabkan peningkatan produksi berbagai faktor angiogenik termasuk VEGF, hal ini mungkin terdapat *loop* regulasi autokrin.⁴

Mekanisme intraseluler VEGF menyebabkan peningkatan migrasi sel endotel, melibatkan pensinyalan terkait *focal adhesion kinase* (FAK) yang menyebabkan pergantian adhesi fokal dan organisasi filamen aktin serta p38 reorganisasi aktin yang diinduksi MAPK. Selain itu NO juga memainkan peran

penting dalam migrasi sel endotel yang diinduksi VEGF. *Nitric oxide* terlibat dalam podokinesis dari sel endotel dan aktivasi Akt-dependen dari *nitric oxide sintase* telah terbukti diperlukan untuk migrasi sel yang diinduksi VEGF. *Nitric oxide* juga meregulasi integritas adhesi fokal dan fosforilasi tirosin FAK sehingga terdapat *crosstalk* pensinyalan antara FAK dan NO dalam regulasi migrasi.⁴

HASIL DAN PEMBAHASAN

Regulator Ekspresi VEGF dan VEGFR

1. Hipoksia

Pertambahan ukuran tumor dapat menyebabkan sel-sel tumor mengalami hipoksia karena peningkatan jarak dari pembuluh darah terdekat. Peran hipoksia dalam mengatur produksi VEGF disediakan oleh protein *von Hippel-Lindau* (*vHL*). Pada kondisi normal *vHL* mendegradasi *hypoxia inducible factor-1 α* (*HIF-1 α*). *HIF-1 α* dihidroksi menjadi dua residu *proline* (402 dan 564) oleh protein *prolyl hydroxylase domain* (*PHD*). Hidroksilasi ini adalah suatu sinyal untuk berinteraksi dengan protein *vHL* dan tambahan *HIF-1 α* dari rantai multi-ubiquitin membuatnya mengalami degradasi oleh *proteasome*. Degradasi mencegah dimerisasi *HIF-1 α* dan pengikatan promotor pada gen VEGF, sehingga menekan transkripsi gen VEGF dan produksi gen VEGF.^{4,10,11}

Pada kondisi hipoksia *PHD* dihambat (aktivitasnya membutuhkan oksigen) dan *HIF-1 α* tidak terdegradasi. Sensor oksigen lainnya *factor inhibiting HIF-1* (*FIH-1*) juga inaktif sehingga memungkinkan interaksi dengan co-aktivator seperti *CBP/p300*. Subunit *HIF-1 α* dan *-1 β* berikatan dengan *hypoxia response elements* (*HRE*) dan kompleks ini bertranslokasi ke inti dan berikatan dengan promotor VEGF menyebabkan peningkatan transkripsi VEGF, menstimulasi produksi VEGF dan angiogenesis.^{4,10,11}

2. Faktor Pertumbuhan dan Sitokin

Faktor pertumbuhan dan sitokin mengatur ekspresi faktor angiogenik secara tidak langsung. Faktor pertumbuhan yang berperan penting dalam angiogenesis diantaranya *epidermal growth factor receptor* (*EGFR*; *ErbB1*), *HER-2/neu* (*ErbB2*), *insulin-like growth factor-I receptor* (*IGF-IR*), *hepatocyte growth factor*, dan *platelet-derived growth factor* (*PDGF*). *Epidermal growth factor receptor* dan *HER-2/neu* dalam regulasi VEGF dan angiogenesis telah divalidasi pada beberapa tumor meliputi karsinoma kolon, karsinoma pankreas, karsinoma gaster, karsinoma payudara, *glioblastoma multiforme*, *non small cell lung cancer*, dan *renal cell carcinoma*. Penelitian terbaru menunjukkan aktivasi *IGF-IR* menyebabkan overekspresi pada berbagai kanker seperti karsinoma kolorektal, karsinoma pankreas, karsinoma payudara dan adenokarsinoma endometrium yang dikaitkan dengan agresifitas penyakit dan metastase. *Hepatocyte growth factor* menginduksi ekspresi VEGF pada sel tumor melalui aktivasi *c-MET*. Famili *PDGF* memodulasi angiogenesis *in vivo* dengan mengatur kelangsungan hidup sel endotel dan perekrutan sel otot polos perisit.⁴

3. Onkogen dan Gen Supresor Tumor

Banyak onkogen yang terlibat dalam proses angiogenesis menginduksi VEGF. Proto-onkogen *Src* yang mengkode protein tirosin kinase terlibat dalam regulasi ekspresi VEGF dan mempromosikan neovaskularisasi tumor. Induksi ekspresi VEGF oleh onkogen *KRAS* atau *HRAS* mutan sudah dilaporkan di berbagai keganasan seperti kanker pankreas, karsinoma kolon dan *non-small cell*

lung cancer. Selain itu gangguan genetik alel KRAS mutan pada karsinoma kolon dihubungkan dengan pengurangan aktivitas VEGF.⁴

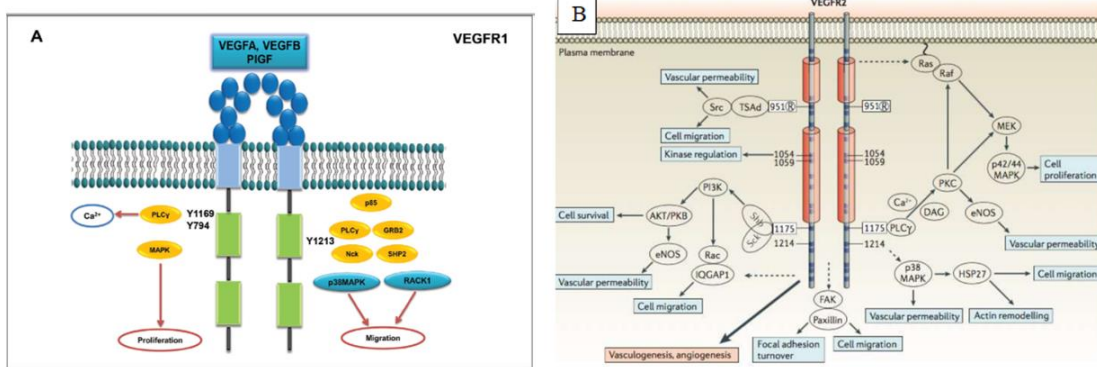
Salah satu gen supresor tumor yang terlibat paling intensif dalam patologi molekuler keganasan solid adalah p53. Beberapa studi menyatakan p53 memiliki peran utama dalam pengaturan VEGF tumor ganas. Studi pada karsinoma kolon dan adenokarsinoma endometrium menunjukkan transfeksi stabil dari p53 *wild-type* menyebabkan penurunan ekspresi VEGF. Perubahan genetik gen supresor tumor seperti p53, PTEN dan vHL dapat menginduksi aktivitas HIF-1 sehingga terjadi peningkatan VEGF.⁴

Jalur Sinyal VEGF

Pengikatan VEGF ke VEGFR-1 dan -2 menginduksi homodimerisasi dua subunit reseptor yang selanjutnya memicu autofosforilasi dari tirosin kinase domain yang terletak dalam sitoplasma. Residu fosforilasi ini menyediakan bagian perlengketan untuk molekul pensinyalan hilir. Interaksi antara VEGFR dan efektor pensinyalan hilir terutama diperantarai oleh Src homology-2 (SH-2) dan *phosphotyrosine-binding* (PTB) domain. Fosforilasi reseptor dikontrol ketat oleh internalisasi dan degradasi dan enzim tirosin defosforilasi, *protein tyrosine phosphatase* (PTP) seperti *protein tyrosine phosphate 1B* (PTP1B), *vascular endothelial PTP* (VE-PTP), *SH2-domain containing PTP* (SHP-1 dan SHP-2) dan *densityenhanced phosphatase* (DEP-1).⁸

Aktivitas VEGFR-1 tirosin kinase diinduksi lemah oleh ligannya karena adanya penekanan dalam *domain juxtamembran VEGFR1*. Pola fosforilasi VEGFR1 adalah ligan dependen. Aktivasi Tyr794 dan Tyr1169 bertanggung jawab atas pengikatan dan aktivasi *phospholipase C-γ* (PLCγ), yang menyebabkan pelepasan Ca²⁺ dan menghasilkan inositol 1,4,5 trifosfat. Tyr1213 mengikat berbagai protein yang mengandung domain SH2 seperti *growth factor receptor bound protein 2* (GRB2), SHP-2, *non-catalytic region of tyrosine kinase adaptor protein* (Nck), PLCγ dan subunit p85 dari *phosphoinositide 3-kinase* (PI3K) (gambar 2.A).⁸

Aktivasi VEGFR-1 juga menyebabkan kemotaksis dan migrasi sel non endotel (monosit, makrofag, leukosit PMN, *hematopoietic stem cell*, VSMC) melalui aktivasi jalur pensinyalan PI3K/PKB/Akt dan MAPK/ERK (p38-MAPK/ERK1/2). Selain migrasi sel inflamatori juga terjadi sekresi sitokin inflamasi seperti TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), *macrophage inflammatory protein-1beta* (MIP-1β). Aktivasi VEGFR-1 juga menginduksi sekresi enzim proteolitik seperti *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9) ke matriks ekstraseluler sehingga menyokong penyebaran tumor.⁶



Gambar 2. Transduksi sinyal VEGF. A. Skema aktivasi dan dimerisasi VEGFR-1.⁸**B. Skema aktivasi dan dimerisasi VEGFR-2.¹²**

Transduksi sinyal VEGFR2 memperantarai ketahanan hidup, proliferasi, migrasi endotel dan pembentukan lumen vaskular. Setelah ligan berikatan dengan reseptor terjadi fosforilasi dengan lokasi utama Tyr951, Tyr1054 dan Tyr1059 pada *kinase insert domain* dan Tyr1175 dan Tyr1214 pada *C-terminal domain*. Fosforilasi Tyr951 bertaut dengan domain SH-2 sehingga mengaktifkan Src dan menyebabkan reorganisasi dan migrasi aktin VEGF-A dependen. Fosforilasi Tyr1059 menyebabkan aktivasi Src dan selanjutnya fosforilasi dari residu lainnya terutama Tyr1175 dan protein aktin *IQ (isoleucine/glutamine)-motif-containing GTP activating protein* (IQGAP1). Aktivasi IQGAP1 bertanggung jawab mengatur hubungan sel, proliferasi dan migrasi. Fosforilasi Tyr1175 sangat penting untuk ikatan PLC γ , tetapi juga memungkinkan pengikatan adaptor protein SHB (*SH2-domain containing adaptor protein B*) dan *SHC-related adaptor protein* (Sck). *Focal adhesion kinase* direkrut melalui SHB dan memediasi adhesi dan migrasi sel endotel. Fosforilasi Tyr1175 juga memungkinkan pengikatan GRB2 sehingga memobilisasi faktor penukaran nukleotida, *son of sevenless* (SOS) ke VEGFR-2 dan mengaktifkan jalur mitogenik RAS-MAPK (gambar 2 B).⁸

Aktivasi PLC γ menyebabkan pengaktifan tiga isoform PKC berbeda, dan bersama dengan aktivasi *downstream* ERK memediasi proliferasi sel. Regio non katalitik dari protein adaptor tirosin kinase dan Src terlarut *family tyrosine kinase Fyn* direkrut melalui fosforilasi Tyr214. Kompleks Nck-Fyn memungkinkan aktivasi *p21-activated protein kinase, cell division cycle 42* (cdc42) dan p38MAPK. Mediator lipid dihasilkan melalui pemutusan protein *GRB2-binding* (GAB1) yang nantinya mengaktifasi Rac melalui *Phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate* (PIP3). Aktivasi Rac-1 penting untuk motilitas sel. Protein anti-apoptotik *B-cell lymphoma 2* (Bcl2), XIAP dan survivin juga diekspresikan untuk ketahanan hidup sel endotel.⁸

Selain berperan dalam angiogenesis, VEGF juga berfungsi dalam invasi tumor melalui sekresi enzim proteolitik. Invasi diawali dengan pemisahan sel tumor satu dengan yang lain disebabkan oleh berkurangnya molekul adhesi interseluler seperti E-cadherin. Selanjutnya sel tumor menembus membran basal dan matriks ekstraseluler. Proses ini diperantarai oleh MMP-2, MMP-9 dan uPA. MMP-2 dan MMP-9 memecah kolagen tipe IV dan laminin dari membran basal sehingga sel tumor mencapai matriks ekstraseluler, menembus membran basal pembuluh dan invasi ke limfovaskular.^{1,4}

Vascular endothelial growth factor selain berikatan dengan VEGFR juga berikatan dengan ko-reseptor seperti neuropilin NPR-1. Neuropilin 1 diekspresikan oleh sel tumor dan sel endotel.¹³ Suatu studi melaporkan bahwa VEGF mempromosikan tumorigenesis melalui jalur pensinyalan autokrin yang diperantarai oleh NPR-1.¹⁴ Overekspresi NPR-1 dihubungkan dengan peningkatan agresivitas tumor meliputi karsinoma derajat diferensiasi tinggi.¹³⁻¹⁵ Studi Hansel DE, *et al.* menemukan ekspresi NPR-1 pada adenokarsinoma kolon lebih tinggi daripada adenoma kolon.¹⁶

Kemampuan NPR-1 dalam menginduksi perilaku agresif sel kanker belum jelas. Studi terbaru telah mengidentifikasi bahwa ekspresi NPR-1 pada *gastric cancer cell line* berhubungan dengan jalur Erk, PI3K/Akt dan p38.¹⁶ Cao Y *et al* (2012) menemukan bahwa NPR-1 mengontrol diferensiasi dan tumorigenesis sel

kanker ginjal. Transduksi pensinyalan VEGF/NRP-1 mengaktivasi jalur Ras diikuti fosforilasi ERK1/2 dan protein Akt sehingga terjadi proliferasi sel tumor. Akan tetapi masih belum jelas apakah NRP-1 memediasi aktivasi Ras secara langsung atau tidak langsung dan mekanisme pastinya membutuhkan studi lebih lanjut.¹⁴

KESIMPULAN

VEGF adalah glikoprotein utama yang mengatur angiogenesis dan berperan penting dalam perkembangan serta penyebaran kanker. Isoform VEGF, khususnya VEGF-A, bekerja melalui reseptor VEGFR-1, VEGFR-2, dan VEGFR-3, serta ko-reseptor seperti neuropilin-1 untuk mengaktifkan jalur pensinyalan yang mendorong proliferasi, migrasi, ketahanan hidup sel endotel, dan peningkatan permeabilitas vaskular.

Eksresi VEGF dikendalikan oleh hipoksia (melalui HIF-1 α), onkogen (KRAS, Src), gen supresor tumor (p53, PTEN), serta faktor pertumbuhan lain seperti EGF dan PDGF. Jalur VEGF juga memfasilitasi invasi tumor melalui aktivasi enzim proteolitik seperti MMP. Karena perannya yang krusial dalam angiogenesis tumor dan invasi, VEGF menjadi target utama dalam terapi anti-kanker berbasis anti-angiogenik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kumar V, Abbas AK AJ. (2018). *Robbins Basic Pathology*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier. 630–634.
2. Gunantara I. (2019). Ekspresi Vascular Endothelial Growth Factor Berhubungan Positif dengan Kedalaman Invasi pada Adenokarsinoma Kolorektal. *Maj Patol*, 28 (2): 44-49.
3. Coleman WB, Tsongalis GJ. (2017). *The Molecular Basis of Human Cancer*. 2nd ed. New York: Springer. 757–770.
4. Hicklin DJ, Ellis LM. (2012). Role of the Vascular Endothelial Growth Factor Pathway in Tumor Growth and Angiogenesis. 23 (5): 1011-1027.
5. Karaman S, Leppä V, Matti. (2018). Vascular endothelial growth factor signaling in development and disease. 1–8.
6. Elincoici Castm, Ca Adbiboş, Man Seşuş, Rginean Mamă, Ihu Cam, Strate MII. (2018). Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis. 59 (2): 455-467.
7. Lamalice L, Boeuf FL HJ. (2007). Endothelial Cell Migration During Angiogenesis. 782-794.
8. Pardali E GR, WJ. (2013). *Tumor Angiogenesis Regulators*. Gonzalez-Perez RR, Rueda BR, editors. CRC Press. 1-36.
9. Breier G. (2005). *Mechanisms of Angiogenesis* Edited. Breier MC and G, editor. Berlin.
10. M. Christiane Brahimi-Horn, Julie Laferrière, Nathalie Mazure and JP. (2008). *Tumor Angiogenesis Basic Mechanisms and Cancer Therapy*. Fusenig DM dan N, editor. New York: Springer.
11. Schmoll H Joachim. *Critical Role of Anti-Angiogenesis and VEGF Inhibition in Colorectal Cancer*.
12. Olsson A karin, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-welsh L. (2006). *Reviews VEGF receptor signalling — in control of vascular function*. 359-371.



13. Parikh AA, Fan F, Liu WB, Ahmad SA, Stoeltzing O, Reinmuth N. (2004). Neuropilin-1 in Human Colon Cancer Expression , Regulation , and Role in Induction of Angiogenesis. 164 (6): 2139-2151.
14. Cao Y, Guangqi E, Wang E, Pal K, Dutta SK, Bar-sagi D. (2012). VEGF Exerts an Angiogenesis-Independent Function in Cancer Cells to Promote Their Malignant Progression. 72 (16): 3912-3919.
15. Karla Esbona, MS, Zhanhai Li, Lee Wilke M. (2014). Intraoperative Imprint Cytology and Frozen Section Pathology for Margin Assessment in Breast Conservation Surgery: A Systematic Review. 13 (12): 871-882.
16. Hansel DE, Wilentz RE, Yeo CJ. (2004). Expression of Neuropilin-1 in High-grade Dysplasia , Invasive Cancer , and Metastases of the Human Gastrointestinal Tract. 28 (3): 347-356.

