

# **VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF) PADA PASIEN GASTRITIS DAN ADENOKARSINOMA**

Gontar Alamsyah Siregar

Divisi Gastroentero-Hepatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara / RSUP H. Adam Malik Medan

## **Pendahuluan**

VEGF merupakan salah satu faktor penting dalam proses angiogenesis terutama pada adenokarsinoma. VEGF berkontribusi dalam neovaskularisasi tumor yang berespon untuk meningkatkan kebutuhan pengiriman nutrisi dan oksigen, hal ini dibutuhkan untuk keberlangsungan hidup sel tumor. VEGF berperan penting dalam vaskulogenesis selama embriogenesis, angiogenesis fisiologis, dan neovaskularisasi malginansi. Transkripsi VEGF dipicu oleh hipoksia dan berbagai sinyal pertumbuhan. Sel endotel yang distimulasi oleh VEGF bermigrasi dan berproliferasi, menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler, merangsang MMPs, membelah dan merekrut elemen pendukung, seperti perisit.<sup>1,2</sup>

Dalam keadaan normal, VEGF diekspresikan dalam kadar yang bervariasi oleh berbagai jaringan, termasuk di antaranya otak, ginjal, hati, dan limpa.<sup>3</sup> Tekanan oksigen dapat berfungsi sebagai regulator VEGF. Paparan kondisi hipoksia menginduksi ekspresi VEGF dengan cepat. Sebaliknya, dalam kondisi kadar oksigen normal (normoksia), ekspresi VEGF menurun dan mengalami stabilisasi. Tingkat ekspresi VEGF juga bergantung pada jumlah sitokin inflamatori dan hormon pertumbuhan, termasuk di antaranya Epidermal Growth Factor (EGF), Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), platelet derived growth factor (PDGF), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), dan transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1).<sup>4</sup>

Gastritis merupakan suatu kondisi medis yang ditandai dengan peradangan pada lapisan lambung. Berbeda dengan dispepsia, yang bukan merupakan suatu diagnosis melainkan suatu sindroma. Sementara gastritis adalah diagnosis yang bisa ditegakkan secara histologis, bukan diagnosis klinis. Gastritis merupakan proses inflamasi pada mukosa dan submukosa lambung sebagai respon terhadap jejas (injury) yang dapat bersifat akut maupun kronik.<sup>5</sup> Infeksi dengan kuman *Helicobacter pylori* merupakan penyebab tersering gastritis kronik aktif di seluruh dunia. Sementara gastritis kimiawi seperti akibat NSAID merupakan faktor resiko terpenting nomor 2 terjadinya ulkus peptikum setelah gastritis *H.pylori*.<sup>6</sup>

*Helicobacter pylori* memegang peranan penting terjadinya gastritis dan ulkus peptikum. Infeksi *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) diperkirakan terjadi pada 50% populasi di dunia di mana sebagian besar infeksi tersebut terjadi di negara-negara berkembang yaitu sebesar 70-

90% dan hanya 40-50% di negara-negara industri. Gastritis terkait NSAID ini juga merupakan masalah medis yang sering dijumpai di praktek klinis. Sekitar 11% populasi US mengalami masalah ini.<sup>7,8,9</sup>

Mekanisme umum yang terlibat dalam patogenesis inflamasi dan lesi epitelial ulseratif adalah neoangiogenesis yang merupakan perkembangan pembuluh darah baru dari prekursor endotelial yang ada. Vascular endothelial growth factor (VEGF) merupakan salah satu marker penting untuk neoangiogenesis. Terjadi peningkatan ekspresi gen VEGF pada proses penyembuhan lesi peptik. Banyak penelitian yang menunjukkan bahwa terjadi peningkatan kadar VEGF pada kasus keganasan termasuk Ca gaster. Tetapi dari penelitian didapatkan bahwa terjadi peningkatan VEGF pada lesi pra keganasan gaster seperti gastritis kronik atrofi dan metaplasia intestinal, yang menunjukkan adanya peningkatan ekspresi VEGF berkontribusi terhadap proses awal dari karsinogenesis gaster.<sup>9</sup> Penelitian oleh Maciorkowska E, et al terhadap anak-anak yang terinfeksi H.pylori didapatkan bahwa VEGF tertinggi pada kondisi gastritis moderate dan berat.<sup>10</sup>

Sementara pada gastritis non H.pylori juga terjadi peningkatan VEGF sebagai respons fisiologis terhadap kerusakan endotel yang bisa disebabkan oleh pajanan aspirin, indometasin, NSAID lain, asam empedu, alkohol, iskemia, bahan korosif. Kerusakan endotel mikrovaskular menyebabkan stasis mikrovaskular, berhentinya suplai oksigen, dan transport nutrisi, sehingga merangsang peningkatan VEGF untuk angiogenesis.<sup>11</sup>

## **Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)**

### **Angiogenesis**

Angiogenesis adalah pembentukan pembuluh darah baru yang berasal dari pembuluh darah yang telah ada. Angiogenesis sangat dibutuhkan dalam pembentukan organ baru serta untuk diferensiasi saat embriogenesis, penyembuhan luka dan fungsi reproduksi wanita.<sup>12,13</sup> Angiogenesis dapat dipicu oleh berbagai kondisi patologis, seperti reumatoid arthritis, retinopati diabetik, degenerasi makular, psoriasis dan pertumbuhan serta metastasis tumor.<sup>13,14</sup>

Tumor membutuhkan angiogenesis untuk tumbuh di atas ukuran 1-2 mm<sup>3</sup>.<sup>13</sup> Angiogenesis diperlukan untuk suplai oksigen, nutrien, faktor pertumbuhan dan hormon, enzim proteolitik, mempengaruhi faktor hemostatik yang mengontrol koagulasi dan sistem fibrinolitik, dan penyebaran sel-sel tumor ke tempat jauh.<sup>40</sup>

Angiogenesis merupakan proses yang sangat kompleks, yang diregulasi secara ketat oleh faktor-faktor proangiogenik (VEGF) dan faktor-faktor anti angiogenik.<sup>38,40</sup> Suatu tumor

avaskular bergantung pada difusi pasif untuk suplai oksigen dan makanan serta untuk pembuangan produk sisa. Hal ini membatasi ukuran tumor sampai sekitar 2 mm, yang disebut keadaan dorman. Sel-sel tumor yang hipoksik akan memproduksi faktor-faktor pertumbuhan, termasuk VEGF. Tumor juga memproduksi inhibitor endogen angiogenesis, seperti TGF- $\beta$ . Mulanya inhibitor melebihi faktor pertumbuhan dan sel endotel tetap diam. Akan tetapi, saat tumor mampu memproduksi cukup faktor pertumbuhan dan/atau menekan ekspresi inhibitor, akan terjadi ‘angiogenic switch’ menuju proses angiogenesis.<sup>14</sup> ‘Angiogenic switch’ merupakan pertanda proses malignansi.<sup>15</sup>

### **Permulaan Angiogenesis**

Pada permulaan angiogenesis, stimulus angiogenik yang diterima menyebabkan sel endotel kapiler sekitar tumor teraktivasi, kontak yang erat dengan sel sekitar akan menghilang dan mensekresi enzim proteolitik (protease) yang mempunyai efek mendegradasi jaringan ekstraseluler. Ada banyak jenis enzim proteolitik tersebut, tetapi secara garis besar dibagi menjadi matrix metalloproteases (MMPs) dan plasminogen activator (PA)/sistem plasmin. Target awal protease adalah membran dasar. Setelah terdegradasi, sel endotel akan dapat bergerak melalui gap yang ada pada membran dasar menuju matriks ekstraseluler. Sel-sel endotel sekitar akan bergerak mengisi gap pada membran dasar dan mengikuti sel-sel endotel sebelumnya menuju matriks ekstraseluler. Karena itu, fungsi pertama faktor pertumbuhan angiogenik adalah menstimulasi produksi protease oleh sel-sel endotel. Hal ini merupakan faktor kunci pada rangkaian angiogenesis, sebab tanpa adanya aktivitas proteolitik, sel-sel endotel akan dihambat oleh membran dasar hingga tidak dapat keluar dari kapiler (pembuluh) induk.<sup>14</sup>

### **Migrasi Sel Endotel, Proliferasi dan Pembentukan Pembuluh**

Setelah ekstravasasi, sel endotel terus mensekresi enzim proteolitik, yang akan mendegradasi matriks ekstraseluler. Sel endotel terus bergerak menjauhi pembuluh induk menuju tumor, membentuk tunas kecil. Sel endotel akan bertambah dari pembuluh induk hingga tunas memanjang. Awalnya tunas-tunas ini bergerak paralel satu sama lain, akan tetapi pada jarak tertentu dari pembuluh induk, mulai condong menuju tunas lainnya. Hal ini akan membentuk loop tertutup (anastomose), yang akan memungkinkan dimulainya sirkulasi pada pembuluh yang baru. Ini merupakan peristiwa penting dalam pembentukan jaringan vaskular fungsional, akan tetapi stimulus yang pasti terhadap perubahan arah tunas dan anastomosis masih belum diketahui.<sup>14</sup>

## **Famili VEGF**

Famili VEGF yang secara genetik berhubungan sebagai faktor pertumbuhan angiogenik dan limfangiogenik terdiri dari 6 glikoprotein yaitu VEGF-A (biasa disebut VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, dan placenta growth factor (PlGF).<sup>15</sup>

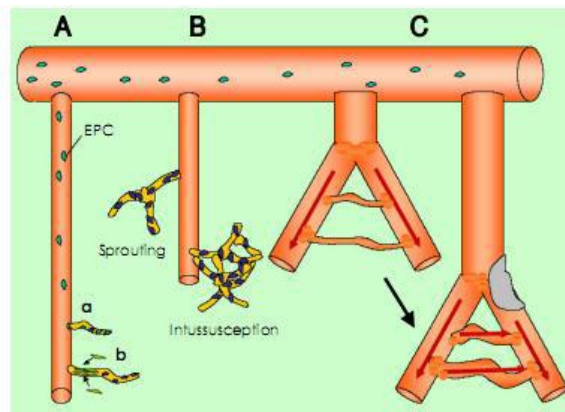
Vascular endothelial growth factor (VEGF) adalah glikoprotein proangiogenik yang berfungsi meningkatkan proliferasi, migrasi, survival pada sel endotel serta meningkatkan permeabilitas kapiler. VEGF merupakan sebuah basa, 34-46-kDa homodimeric, heparin-binding glycoprotein dan gen VEGF berada di kromosom 6p12. Ekspresi VEGF berpotensi pada respon terhadap hipoksia dan aktivasi oleh onkogen VEGF, yang juga disebut vascular permeability factor (VPF), termasuk ke dalam keluarga supergene VEGF-platelet-derived growth factor (PDGF). VEGF adalah sinyal kunci yang digunakan oleh sel yang kekurangan oksigen (oxygen-hungry cells) untuk memicu pertumbuhan pembuluh darah. VEGF adalah regulator utama angiogenesis yang bekerja dengan menstimulasi mitogenesis dari sel endotel dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah. Banyak peneliti mengemukakan bahwa level VEGF dalam sirkulasi berhubungan dengan besarnya tumor dan metastase penyakit, dan kadar VEGF dalam sirkulasi berhubungan dengan progresifitas penyakit. Hal ini menandakan bahwa ada kemungkinan untuk mengukur level VEGF dalam serum dan plasma darah.<sup>3,16,17,18</sup>

## **Peran VEGF pada Angiogenesis dan Vaskulogenesis**

Semua sel membutuhkan asupan oksigen dan nutrisi dari pembuluh darah disekitarnya untuk bertahan hidup. Setiap sel berada tidak jauh dari pembuluh darah agar asupan oksigen dan nutrisi tetap terjaga. Setiap sel terletak tidak lebih dari 0,1 hingga 0,2 mm dari jarak difusi oksigen dari pembuluh darah. Dalam hal ini sel tumor juga membutuhkan asupan oksigen dan nutrisi yang dibawa oleh darah melalui pembuluh darah untuk tetap tumbuh. Pada awalnya, tumor muncul sebagai sebuah sel, yang kemudian tumbuh menjadi kanker dan mulai membelah, membentuk sel-sel kanker baru. Awalnya, sel-sel ini mendapatkan nutrisi dari pembuluh darah yang ada didekatnya. Akan tetapi, karena sel terus membelah maka sel yang berada di tengah menjadi berada jauh dari pembuluh darah sehingga ia harus mempunyai pembuluh darah sendiri. Tanpa oksigen dan nutrisi dari pembentukan pembuluh darah baru, tumor tidak akan tumbuh lebih besar dari 1 milimeter.<sup>19</sup>

Rendahnya level oksigen dan nutrisi, membatasi fungsi dan viabilitas jaringan. Respon alami terhadap keadaan iskemia jaringan adalah meningkatkan angiogenic growth factor

bersama dengan pengadaan dan mobilisasi elemen-elemen seluler dalam sirkulasi untuk memfasilitasi pertumbuhan pembuluh darah baru (neovaskularisasi). Neovaskularisasi merupakan hasil dari beberapa proses yaitu vaskulogenesis, angiogenesis, dan arteriogenesis. Angiogenesis adalah sprouting kapiler baru dari kapiler yang sudah ada. Angiogenesis dirangsang terutama oleh hipoksia jaringan melalui Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 expression. HIF-1 mengaktifasi transkripsi beberapa gen seperti VEGF, reseptor VEGF flt-1, neuropilin-1, dan angiopoietin-2.<sup>19</sup>



Gambar Skema mekanisme neovaskularisasi.

- A. Vaskulogenesis, pertumbuhan kapiler dari sel-sel endotel progenitor (EPC),
- B. Angiogenesis, pertumbuhan kapiler baru dari pembuluh darah yang sudah ada,
- C. Arteriogenesis, pertumbuhan kolateral dengan remodeling dari kolateral yang sudah ada.<sup>19</sup>

## Regulasi VEGF

Berbagai mekanisme dapat meregulasi ekspresi VEGF, yang paling penting adalah hipoksia. Studi menunjukkan hypoxia inducible factor-1(HIF-1) adalah mediator utama terhadap respon hipoksia tersebut. Berbagai studi menunjukkan bahwa berbagai faktor pertumbuhan dan sitokin dapat meregulasi ekspresi faktor angiogenik pada sel-sel tumor hingga menginduksi angiogenesis secara tidak langsung, seperti EGFR dan HER2, platelet-derived growth factor (PDGFs) dan COX-2. Beberapa onkogen berperan dalam regulasi VEGF, seperti c-src, BCR-ABL, dan ras. Gen supresor tumor p53 berperan penting dalam regulasi VEGF. Perubahan genetik yang terjadi pada p53 akan meningkatkan ekspresi VEGF.<sup>13,15</sup>

Regulator ekspresi VEGF dan VEGFR adalah sebagai berikut :

### 1). Hipoksia

Hipoksia berperan penting dalam regulasi ekspresi VEGF. Hypoxia inducible factor-1(HIF-1) merupakan mediator kunci untuk respon hipoksik ini dan produk gen supresor

tumor von Hippel Lindau (vHL) memiliki peran penting. Di bawah kondisi normoksik, HIF-1 $\alpha$  secara cepat didegradasi oleh jalur ubiquitin-proteosom, suatu proses yang dikontrol oleh produk gen supresor tumor vHL. Jika vHL tidak ada atau bermutasi, HIF-1 $\alpha$  akan bersatu dengan HIF-1 $\beta$ , sehingga kompleks ini akan bentranslokasi pada nukleus dan terikat pada promotor VEGF yang mengarah pada peningkatan transkripsi VEGF.<sup>15,20,21</sup>

## 2). Faktor pertumbuhan dan sitokin

Beberapa studi telah menunjukkan bahwa faktor pertumbuhan dan sitokin dapat meregulasi ekspresi faktor angiogenik pada sel tumor sehingga secara tidak langsung menginduksi angiogenesis. Pentingnya sistem epidermal growth factor receptor (EGFR;ErbB1) dan HER2/neu (ErbB2) dalam regulasi VEGF dan angiogenesis telah divalidasi pada beberapa sistem tumor, termasuk karsinoma kolon, kanker pankreas, kanker lambung, kanker payudara, glioblastoma multiforme, kanker paru, dan karsinoma sel renal.<sup>15,20</sup>

Insulin-like growth factor-I receptor (IGF-IR) sering overekspresi pada beberapa kanker manusia, dan telah dihubungkan dengan agresivitas penyakit dan pembentukan metastase. Sistem model eksperimental telah menunjukkan pentingnya aktivasi sistem IGF-IR dalam menengahi angiogenesis dengan meningkatkan regulasi ekspresi VEGF pada kanker payudara, endometrium, pankreas dan kolorektal.<sup>15</sup>

Prostaglandin berperan penting dalam berbagai proses biologis, dan prostaglandin tertentu saat ini mempunyai implikasi dalam angiogenesis tumor melalui peningkatan regulasi ekspresi VEGF. Prostaglandin-endoperoxide synthase (juga dikenal dengan cyclooxygenase [COX]) merupakan enzim terbatas yang terlibat dalam transformasi oksidatif asam arakidonat menjadi berbagai senyawa prostaglandin. Dalam dekade terakhir, berbagai studi telah mengkonfirmasi hubungan antara overekspresi COX-2 dan dan progresi tumor serta peningkatan angiogenesis (ekspresi VEGF) pada berbagai keganasan solid seperti kanker lambung, colon, prostat, payudara dan pankreas. Sebagai tambahan, beberapa studi in vivo menunjukkan COX-2 menengahi ekspresi VEGF pada berbagai lapisan sel, akan tetapi hal ini kemungkinan bergantung pada jenis tumor, karena penghambat COX-2 tidak mempunyai efek pada semua jenis tumor.<sup>15</sup>

## 3). Onkogen dan gen supresor tumor

Banyak onkogen telah mempunyai implikasi pada proses angiogenesis tumor solid, sebagian karena kemampuannya menginduksi faktor pertumbuhan angiogenik seperti VEGF. Protoonkogen c-src mengkode protein tyrosine kinase, yang terlibat dalam

regulasi ekspresi VEGF dan dalam memajukan neovaskularisasi tumor yang sedang tumbuh. Onkogen BCR-ABL telah diidentifikasi mempunyai peran kunci dalam patogenesis molekular leukemia, yang telah dipertimbangkan sebagai keganasan yang tergantung pada angiogenesis.<sup>15</sup>

### **Aliran Darah Mikrovaskular, Regulasi, dan Respons terhadap Injuri**

Endotel mikrovaskular mampu membentuk vasodilator poten seperti Nitric oxide (NO) dan prostasiklin yang melindungi mukosa gaster terhadap injuri serta melawan kerja vasokonstriktor yang bisa merusak mukosa seperti leukotrien, tromboxan A<sub>2</sub>, dan endotelin. Ketika mukosa gaster terekspos iritan terjadi peningkatan aliran darah mukosa guna menyingkirkan/ mendilusi zat tersebut.<sup>52</sup>

NO merupakan vasodilator poten yang dibentuk dari L-arginine oleh enzim NO synthase (NOS) yang diekspresikan di sel endotel. Di mukosa gaster, NO berperan penting untuk pertahanan mukosa dengan meregulasi jumlah darah yang masuk ke sirkulasi mukosa. NO melindungi mukosa gaster terhadap injuri seperti etanol, dll. Sementara menghambat NOS (menyebabkan penurunan NO) meningkatkan resiko cedera mukosa gaster.

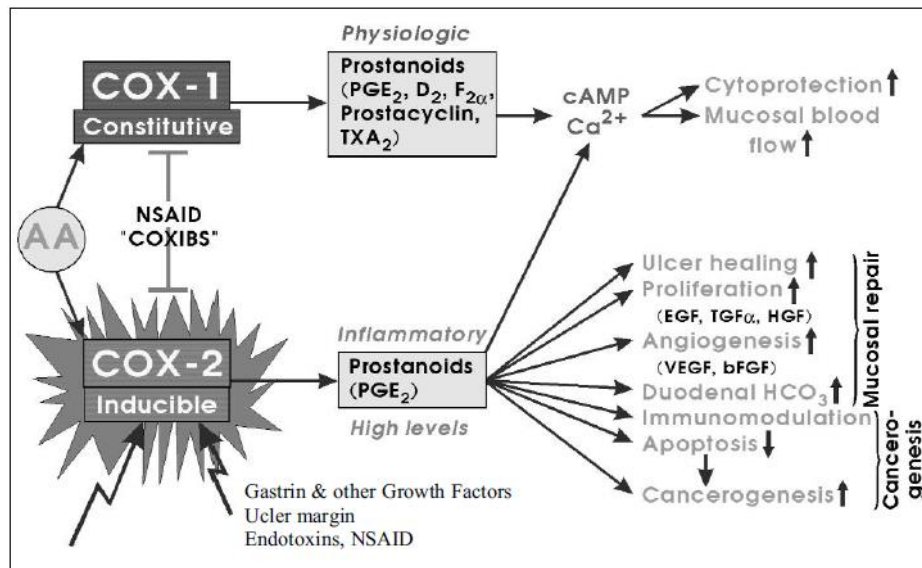
Regenerasi mukosa setelah injuri akut terdiri dari 2 proses yaitu :<sup>22,23,24</sup>

#### 1. Re-epitelisasi (restitusi) dan proliferasi sel

Mukosa gaster memiliki kemampuan untuk memperbaiki kerusakan. Restitusi merupakan proses sel-sel yang viabel membatasi area yang rusak dan bermigrasi untuk melapisi membran basalis. Beberapa faktor pertumbuhan terbukti menstimulasi migrasi sel dan meningkatkan aliran darah. Selain itu untuk re-epitelisasi, memperbaiki erosi memerlukan sel epitel untuk mengisi defek mukosa,. TGF- $\alpha$  dan EGF yang bersifat mitogenik terhadap sel progenitor, meningkatkan pelepasan musin gaster, menstimulasi migrasi sel.

#### 2. Angiogenesis

Memperbaiki injuri juga memerlukan angiogenesis yang merupakan pembentuka pembuluh darah baru. Hal ini penting untuk memfasilitasi suplai nutrisi dan oksigen ke area yang cedera, sehingga memungkinkan terjadinya proliferasi dan migrasi sel. Angiogenesis penting untuk memperbaiki injuri mukosa gaster akut maupun proses penyembuhan ulkus gastroduodenal kronik. VEGF merupakan salah satu faktor angiogenesis kuat untuk sel endotel vaskular. Pada erosi mukosa gaster akibat etanol, terjadi peningkatan VEGF di mukosa yang mengitari nekrosis dan peningkatan faktor angiogenesis diikuti dengan respons angiogenik.



Gambar Proses Perbaikan Mukosa akibat Inflamasi.<sup>25</sup>

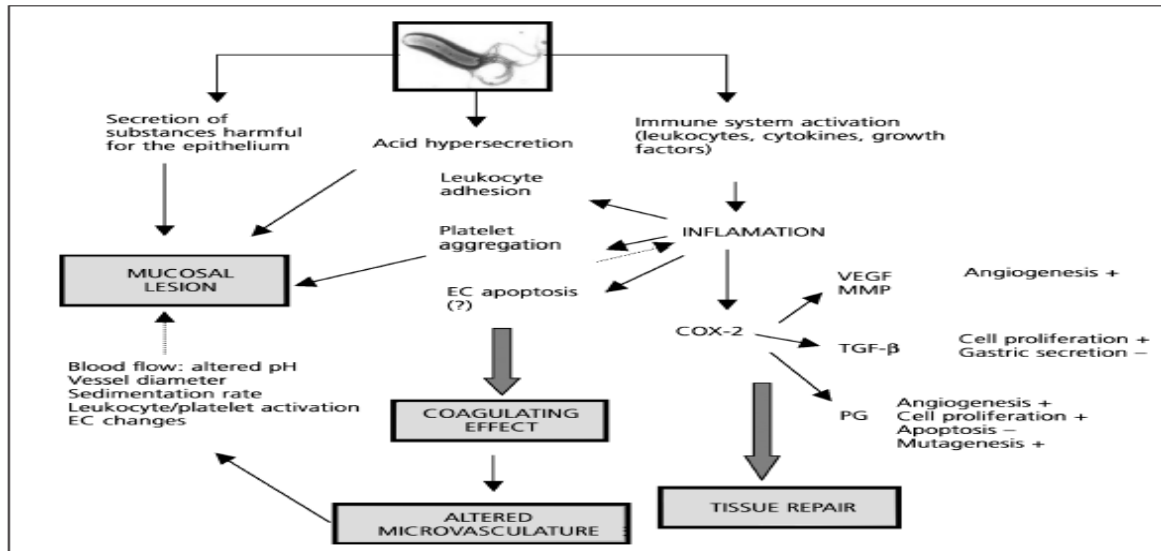
Adanya inflamasi akan meningkatkan faktor pertumbuhan untuk meningkatkan proliferasi sel guna proses penyembuhan ulkus dan perbaikan mukosa melalui peningkatan sekresi bikarbonat dan angiogenesis yang dimediasi faktor pertumbuhan proangiogenik seperti VEGF dan bFGF.<sup>25</sup>

### VEGF pada Gastritis *H. pylori*

Neoangiogenesis merupakan perkembangan pembuluh darah baru dari prekursor endotelial yang ada, yang menjadi mekanisme umum yang terlibat dalam patogenesis inflamasi dan lesi epitel ulkus, dan juga pertumbuhan tumor malignan dan metastasis. Di antara faktor pro-angiogenesis sejauh ini VEGF merupakan stimulus paling poten terjadi neoangiogenesis.<sup>26</sup>

Di lambung, terjadi peningkatan ekspresi VEGF untuk penyembuhan lesi peptik. Dan pada adenokarsinoma gaster sering terjadi peningkatan ekspresi VEGF disertai peningkatan densitas pembuluh darah kecil intratumor. Lebih lanjut lagi, peningkatan ekspresi VEGF juga terjadi pada lesi pra keganasan gaster seperti gastritis kronik atrofi dan metaplasia intestinal. Hal ini diperkirakan terjadi karena ekspresi VEGF diinduksi oleh *H.pylori* yang menyebabkan inflamasi mukosa gaster dan berperan pada awal proses karsinogenesis gaster melalui angiogenesis. VEGF berperan utama dalam perbaikan mukosa gaster dan terjadi peningkatan berlebihan pada ca gaster.<sup>26</sup>

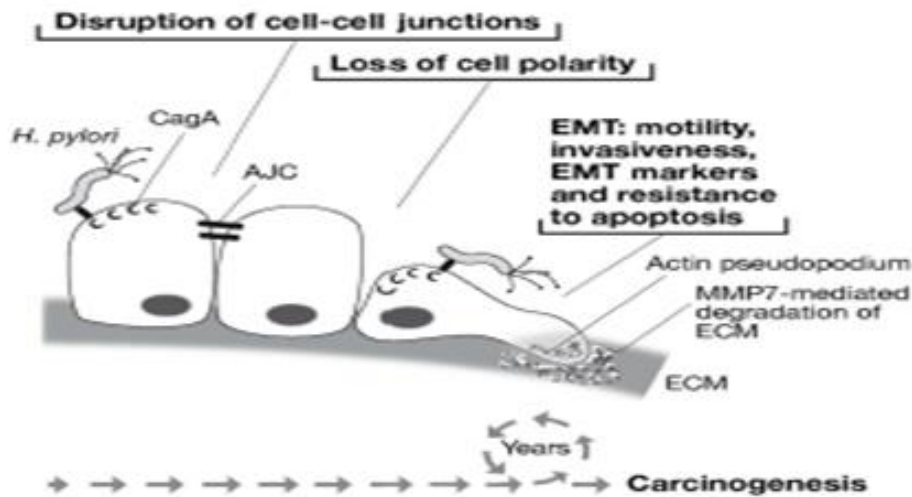




Gambar Skema secara umum infeksi *H. pylori* pada mukosa<sup>27</sup>  
 (VEGF : vascular endothelium growth factor; EC : endothelial cell; TGF- $\beta$  : tumor growth factor beta; PG : prostaglandin; MMP : matrix metalloprotease; COX-2 : cyclooxygenase 2; - : inhibits; + : activates).

VEGF meningkatkan ekspresi VEGF pada sel epitel gaster manusia secara *in vitro* dan tampaknya efek ini bergantung pada aktivasi epidermal growth factor receptor (EGFR), MAP kinase, cyclooxygenase-2 (COX-2) mediated pathway. Kadar VEGF secara signifikan lebih tinggi pada mukosa yang terinfeksi *H.pylori* yaitu terutama antrum gaster. Mukosa gaster yang terinfeksi *H.pylori* sekitar 5,5 kali meningkat pada kadar VEGF di antrum ( $p < 0,05$  versus mukosa antrum yang tidak terinfeksi) dan 2 kali meningkat pada korpus ( $p < 0,05$  versus mukosa korpus yang tidak terinfeksi). Dan ternyata peningkatan VEGF ini sejalan dengan jumlah pembuluh-pembuluh darah kecil baru. Jumlah pembuluh darah baru pada korpus gaster lebih tinggi pada yang terinfeksi *H.pylori* dibandingkan yang tidak terinfeksi walaupun secara statistik tidak signifikan. Ekspresi VEGF dan neoangiogenesis lebih terbukti pada mukosa antrum daripada korpus pada pasien yang terinfeksi *H.pylori* diperkirakan akibat peningkatan ekspresi dan pelepasan gastrin secara lokal dari sel G antrum. Gastrin diketahui menstimulasi ekspresi COX-2 dan hal ini menyebabkan peningkatan ekspresi VEGF.<sup>28</sup>

Caputo R, et al menemukan bahwa *H.pylori* meningkatkan ekspresi VEGF secara spesifik berhubungan dengan adanya toksin VacA.<sup>29</sup> Penelitian-penelitian tersebut sejalan dengan Mueller et al bahwa terjadi peningkatan ekspresi VEGF pada gaster tikus yang terinfeksi *H.pylori*.<sup>30</sup> Strowski et al melaporkan bahwa *H.pylori* menstimulasi ekspresi VEGF pejamu pada sel epitel gaster manusia.<sup>31</sup>



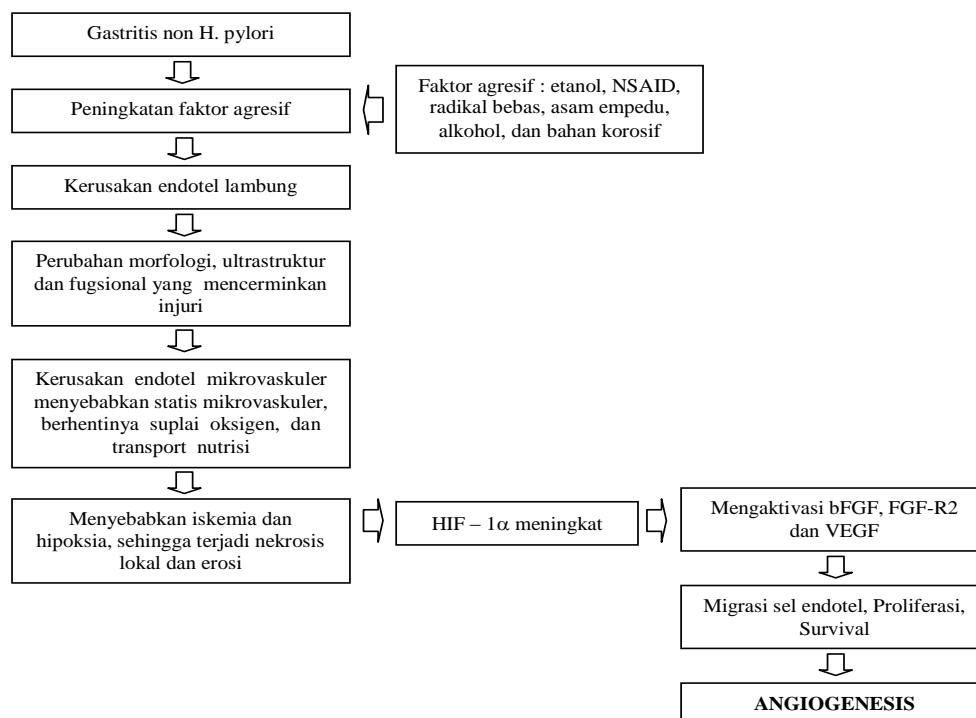
Gambar H. pylori yang berhubungan dengan karsinogenesis melalui CagA yang menginduksi transisi mesenkimal epitel (EMT).<sup>32</sup>

H. pylori menginjeksi Cag A ke dalam sel dan mengganggu hubungan antar sel, dimana daerah yang paling terpengaruhi yaitu pada daerah apical junction kompleks. Cag A ini akan mengakibatkan kehilangan polaritas antar sel dan akan menyebabkan kematian sel epitel dan terganggunya integritas sel epitel. Sel-sel epitel yang rusak harus diganti dengan sel-sel baru yang berasal dari jaringan lain. Sel-sel epitel jaringan lain harus berubah fungsi menjadi sel mesenkimal yang motil dan invasif agar dapat menggantikan sel epitel pada jaringan yang rusak oleh H. pylori. Apabila membutuhkan sel-sel baru, maka program apoptosis akan dihentikan untuk mencegah jumlah sel yang ada berkurang. Dan bila terjadi pajanan Cag A secara berulang - ulang selama bertahun tahun dapat menyebabkan terjadinya karsinogenesis.<sup>32</sup>

### VEGF pada Gastritis Non H. pylori

Sel endotel dari pembuluh darah merupakan target utama berbagai faktor seperti etanol, NSAID, iskemia-reperfusi, dan radikal bebas. Mukosa gaster terpapar aspirin, indometasin, NSAID lain, asam empedu, alkohol, iskemia, bahan korosif menyebabkan perubahan morfologi, ultrastruktur, dan fungsional yang mencerminkan terjadinya injuri. Kerusakan endotel mikrovaskular menyebabkan stasis mikrovaskular, berhentinya suplai oksigen, dan transport nutrisi. Kerusakan mikrovaskular terjadi sejak awal injuri mukosa, menyebabkan nekrosis sel kelenjar, dan menambah daerah yang mengalami iskemia. Adanya faktor agresif yang meningkat bisa menyebabkan pembentukan trombus dan stasis mikrovaskular, yang menyebabkan iskemia dan hipoksia, sehingga terjadi nekrosis lokal dan erosi.<sup>33</sup>

Injuri mukosa gaster berhubungan dengan peningkatan signifikan 4-6x dari VEGF. Angiogenesis mukosa gaster secara bermakna distimulasi oleh VEGF, basic fibroblast growth factor (bFGF), prostaglandin E2, dan prostasiklin. VEGF merupakan faktor angiogenik poten dan mitogen spesifik sel endotel karena reseptornya (flt-1 dan flk-1) terbatas di sel endotel, walau sel lain seperti prekursor sel endotel dan beberapa sel kanker mengeskpresikan reseptor ini. VEGF (yang awalnya diidentifikasi sebagai faktor permeabilitas vaskuler) dihasilkan oleh sel otot polos vaskuler, sel tumor, dan sel endotel, dan hal ini berdampak pada stimulasi normal angiogenesis yang fisiologis untuk penyembuhan luka maupun ulkus.<sup>34</sup>



Gambar Kejadian molekuler untuk aktivasi angiogenesis<sup>34</sup>

Keterangan : HIF-1a: hypoxia inducible factor; SRF, serum response factor; Erk, extracellular regulated protein kinase; Egr, early growth response; VEGF, vascular endothelial growth factor; bFGF, basic fibroblast growth factor; KDR, kinase domain receptor; Cox, cyclooxygenase

VEGF, bFGF, dan Ang1 menstimulasi proliferasi dan migrasi sel endotel yang menghasilkan jaringan mikrovaskuler. Produksi VEGF distimulasi oleh PDGF, TGF-β1, dan bFGF, serta sitokin, NO, Prostaglandin seri E, dan hipoksia. Hipoksia menstimulasi produksi VEGF melalui hypoxia-inducible transcription factor (HIF)-1. HIF-1 ini bisa dijadikan sebagai marker iskemia.<sup>34</sup>

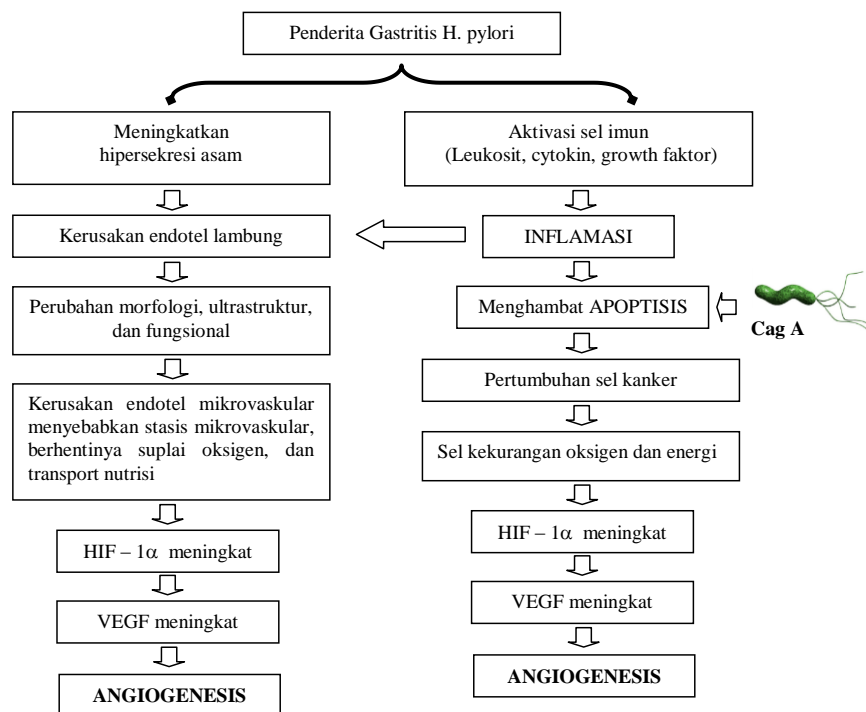
Peptida angiogenik Ang1, Ang2, dan reseptor spesifik endotel Tie1 dan Tie2 terlibat dalam proses angiogenik terjadi setelah kerja dari VEGF dan reseptor-reseptornya. Ang1

bekerja dengan stabilisasi pembuluh darah dan menyokong maturasi pembuluh darah sehingga Ang1 berfungsi setelah kerja dari VEGF. Ang2 mungkin tidak bekerja setelah aksi VEGF tetapi lebih mendukung fungsi VEGF dan menyebabkan rekrutmen sel otot polos vaskuler.<sup>34</sup>

### VEGF pada Gastritis H. Pylori dengan Adenokarsinoma<sup>35</sup>

Reseptor VEGF merupakan target aksi lainnya bagi pengobatan kanker. Aktivitas reseptor VEGF akan memicu proses angiogenesis, yaitu proses pembentukan pembuluh darah baru di sekitar tumor untuk menyuplai kebutuhan nutrisi sel. Penghambatan angiogenesis merupakan salah satu pendekatan terapi kanker, dengan cara menghentikan suplai darah ke tempat terjadinya tumor .

Sebetulnya angiogenesis adalah sebuah proses yang sehat. Tetapi pada penderita kanker, proses pembentukan pembuluh darah baru ini akan membuat tumor memiliki jaringan pembuluh darah sendiri yang akan membuatnya tumbuh dengan cepat dan ganas. Anti-angiogenesis adalah terapi yang bertujuan untuk menghentikan pembentukan pembuluh darah baru. Karena tanpa suplai darah, sel tumor/ kanker akan mati. Tanpa memiliki pembuluh darah sendiri, tumor hanya dapat tumbuh maksimal satu milimeter saja.



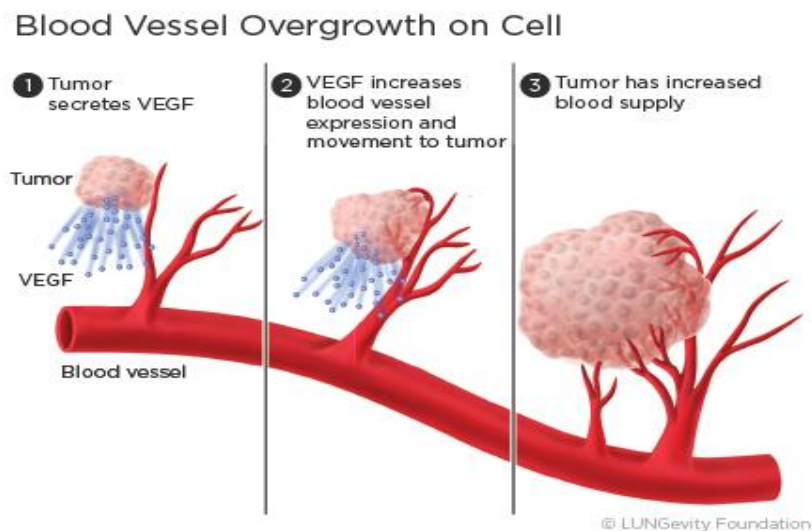
Gambar Skema infeksi H. pylori dengan angiogenesis

Faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) adalah sinyal kimia yang diproduksi oleh sel-sel yang merangsang pertumbuhan pembuluh darah baru. Ini adalah bagian dari sistem

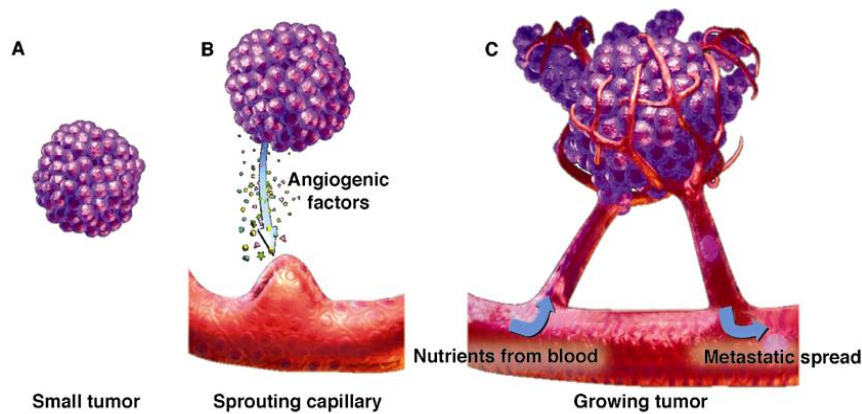
yang mengembalikan pasokan oksigen ke jaringan bila sirkulasi darah tidak memadai. Fungsi normal VEGF adalah untuk menciptakan pembuluh darah baru selama perkembangan embrio, pembuluh darah baru setelah cedera, dan pembuluh darah baru (sirkulasi kolateral) untuk memotong pembuluh diblokir.

Proses awalnya terjadi ketika manusia menghirup oksigen ke dalam tubuh. Sel tubuh manusia memerlukan oksigen yang digunakan sebagai energi menjalankan proses – proses molekuler. Kemudian oksigen tersebut dikirimkan melalui darah, dan sebagian besar sel – sel tubuh berada dalam rentang 10 milimeter dari pembuluh kapiler. Sel – sel tumor juga seperti itu, bila massa sel – sel tumor telah lebih besar dari 1 milimeter, hal tersebut menyebabkan sel kekurangan oksigen dan energi. Sel tumor akan terus berkembang bila dibentuk pembuluh darah baru (angiogenesis). Vascular endothelial growth factor atau VEGF adalah sinyal kunci yang digunakan oleh sel yang kekurangan oksigen (oxygen-hungry cells) untuk memicu pertumbuhan pembuluh darah, terutama dalam hal ini yaitu sel – sel tumor.

Eksresi reseptor VEGF pada sel endotel berbeda diantara 3 jenis reseptor. Reseptor yang pertama yaitu VEGFR-1, reseptor ini diekspresikan pada pembuluh darah tertentu. Berfungsi untuk Merangsang perkembangan (embriogenik) angiogenesis. Reseptor ini selektif pada 3 ligan yaitu VEGF-A, VEGF-B, PlGF. Reseptor kedua yaitu VEGFR-2, reseptor ini diekspresikan hampir pada semua sel endotel tubuh. Berfungsi untuk Menengah angiogenik yang merupakan efek paling hilir VEGF. Reseptor ini selektif pada 3 ligan yaitu VEGF-A, VEGF-C, dan VEGF-D. Lalu reseptor ketiga yaitu VEGFR-3, reseptor ini diekspresikan pada pembuluh darah tertentu. Berfungsi untuk Meningkatkan lymphangiogenesis Reseptor ini selektif pada ligan VEGF-C dan VEGF-D.



Gambar Proses angiogenesis pada tumor<sup>36</sup>



Gambar Pertumbuhan pembuluh darah baru pada tumor <sup>37</sup>

VEGF akan menempel pada vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR). Setelah itu akan terjadi peristiwa dimerisasi atau perubahan konformasi pada VEGF reseptor. Lalu terjadi autofosforilasi atau transfosforilasi. Proses autofosforilasi ini terjadi pada tyrosine kinase reseptor yang berada di sitosol. Proses ini membutuhkan suatu fosfat, sehingga proses dapat berjalan bila fosfat menempel pada tyrosine kinase reseptor. Tirosin yang terfosforilasi (phosphotyrosine) akan bertindak sebagai tempat ikatan bagi protein lain, yaitu protein yang mengandung SH2 domains (Grb2).

SH2 domain (Src homology region 2) merupakan suatu jenis kelompok protein yang dapat mengenal tirosin yang terfosforilasi. Setelah itu Grb2 terikat dengan SOS. SOS adalah suatu guanyl nucleotiderelease protein (GNRP). Jika teraktivasi akan menyebabkan pertukaran GDP dengan GTP pada suatu protein G, yaitu Ras. Nantinya Ras ini yang awalnya inaktif menjadi aktif. Ras merupakan protein penting dalam signaling RTK berfungsi mengantarkan signal dari reseptor tyrosine kinase ke dalam nukleus. Ras yang teraktivasi akan mengaktifkan kinase seluler yaitu raf-1. Kemudian Raf-1 kinase akan memfosforilasi cellular kinase yang lain yaitu MEK sehingga MEK menjadi aktif. MEK aktif ini akan diubah menjadi ERK di dalam nukleus sel. Salah satu target akhir kinase cascade adalah faktor transkripsi. Fosforilasi faktor transkripsi akan menjadi aktif dan mengikat DNA lalu akan mempengaruhi perubahan transkripsi gen. yang kemudian tumbuh dan membentuk pembuluh darah baru. Pembuluh darah baru itu akan membuat sel kanker tumbuh dengan cepat, semakin banyak mengeluarkan VEGF, dan pada gilirannya semakin memicu tumbuhnya jaringan pembuluh darah baru lagi. Ketika VEGF yang diekspresikan, dapat berkontribusi terhadap penyakit. Kanker padat tidak dapat tumbuh melampaui ukuran yang terbatas tanpa suplai darah yang cukup, kanker yang dapat mengekspresikan VEGF dapat tumbuh dan bermetastasis.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Hicklin DJ, Ellis LM. VEGF expression in colorectal cancer. *J. Clin Oncol.* 2005;23(8):1011-27.
2. Zheng Huachuan, Takahashi Hiroyuki, Murai Yoshihiro, Cui Zhengguo, Nomoto Kazuhiro, Niwa Hideki, Tsuneyama Koichi, Takano Yasuo. Expressions of MMP-2, MMP-9 and VEGF are Closely Linked to Growth, Invasion, Metastasis and Angiogenesis of Gastric Carcinoma *Anticancer Research*, 2006; 26: 3579-3584.
3. Mesiano, S., Ferrara., et al. (1998). Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Ovarian Cancer. *Am J Pathol.* 153:1249-1256.
4. Goren HG, Soker S, Vlodavsky I, Neufeld G. The binding of vascular endothelial growth factor to its receptors is dependent on cell surface-associated heparin-like molecules. *J Biol Chem.* 1992;267(9): 6093-8.
5. El-Zimaity HMT. Recent advances in the histopathology of gastritis. *Current Diagnostic Pathology.* 2007;13:340-8.
6. Rugge M, Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis. *Human pathology.* 2005;36:228-33.
7. Fox JG, Megraud F. Helicobacter. In: Murray PR, editor. *Manual of clinical microbiology.* 9th ed. Pennsylvania: Elsevier Mosby; 2007. hlm.947-62.
8. Cesar ACG, Cury PM, Payao SLM. Comparison of histological and molecular diagnosis of Helicobacter pylori in benign lesions and gastric adenocarcinoma. *Braz J Microbiol.* 2005;36(1):261-6.
9. Banerjee A, Mukhopadhyay AK, Paul S, Bhattacharyya A and Swarnakar S. Unveiling the Intricacies of Helicobacter pylori-induced Gastric Inflammation: T Helper cells and Matrix Metalloproteinases at a Crossroad. In: Mozsik G, editor. *Current Topics in Gastritis.* Croatia: InTech Publishers; 2013. Chapter 7.
10. Maciorkowska E, Marcinkiewicz S, Kaczmarek M, Kemon A. Inflammatory changes of the gastric mucosa and serum concentration of chosen growth factors in children. *Adv Med Sci.* 2010; 55(1):59-66.
11. Tarnawski AS, Chai J, Jones MK. Esophageal and Gastrointestinal Microcirculation: Essential for Mucosal Protection, a Target for Injury, and a Critical Component of Injury and Ulcer Healing. In: Ishii H, Suematsu M, Tanishita K, editor. *Organ microcirculation: a gateway to diagnostic and therapeutic intervention.* Tokyo: Springer; 2005. Hlm 49-61.
12. Joško Jadwiga, Bolesław Gwozdz, Halina Jędrzejowska-Szypułka, Stanisław Hendryk. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its effect on angiogenesis. *Med Sci Monit* 2000; 6(5): RA1047-1052
13. Rosen Lee S. Clinical Experience With Angiogenesis Signaling Inhibitors: Focus on Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Blockers. *Cancer Control.* March/April 2002, Vol.9, No.2 Supplement
14. Plank M.J and Sleeman B. D. A reinforced random walk model of tumour angiogenesis and anti-angiogenic strategies. *Math Med Biol* (2003) 20 (2): 135-181
15. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol.* 2005 Feb 10;23(5):1011-27.

16. Berman HM, Westbrook J, Feng Z, Gilliland G, Bhat TN, Weissig H, Shindyalov IN, Bourne PE: The protein data bank. *Nucleic acids research* 2000; 28: 235-42.
17. Tortora,G., Ciardiello,F. (2004). *Angiogenesis : A Target for Cancer Therapy*. *Current Pharmaceutical Design*. 10:11-26
18. Harapan, Permata, 2010, *Vascular Endothelial Growth Factor ( VEGF )*. *Indocancer, Pusat Informasi Cancer*. [http://www.indocancer.com/update/article\\_detail.asp?cat=17&id=9](http://www.indocancer.com/update/article_detail.asp?cat=17&id=9) (Diakses 10 Mei 2015)
19. Ryu, J.K. 2008. *Therapeutic Angiogenesis: The Pros and Cons and the Future*. *Korean Circ J* , 38:73-9.
20. Choi Kyu-Sil, Bae Moon-Kyoung, Jeong Joo-Won, Moon Hyo-Eun and Kim Kyu-Won. *Hypoxia-induced Angiogenesis during Carcinogenesis*. *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*. 2003. Vol. 36 No.1.pp.120-127
21. Taberero Josep. *The Role of VEGF and EGFR Inhibition: Implications for Combining Anti-VEGF and Anti-EGFR Agents*. *Mol Cancer Res* 2007;5(3).
22. Jones MK, Itani RM,Wang H, et al. *Activation of VEGF and Ras genes in gastric mucosa during angiogenic response to ethanol injury*. *Am J Physiol*. 1999a;276:G1345–55.
23. Fornai M, Antonioli L, Colucci R, Tuccori M, Blandizzi C. *Pathophysiology of gastric ulcer development and healing: molecular mechanism and novel therapeutic options*. In: Chai J, editor. *Peptic Ulcer Disease*. Shanghai: Intech; 2011. hlm. 113-42.
24. Jones MK, Tomikawa M, Mohajer B, Tarnawski AS. *Gastrointestinal mucosal regeneration: role of growth factors*. *Frontiers in Bioscience*. 1999b;4:303-9.
25. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowska I, Pawlik T. *Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation*. *Journal of physiology and pharmacology*. 2005; 56(Suppl 3):33-55.
26. Tahara T, Arisawa T, Shibata T, Nakamura M, Yamashita H, Yoshioka D, et al. *Effect of Polymorphisms in the 3'-Untranslated Region (3'-UTR) of VEGF Gene on Gastric Premalignant Condition*. *Anticancer research*. 2009; 29:458-90.
27. Bergers G, Brekken R, McMahon G, et al. *Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis*. *Nature cell biology* 2000, vol. 2, pp. 737-744
28. Tarnawski AS, Chai J, Jones MK. *Esophageal and Gastrointestinal Microcirculation: Essential for Mucosal Protection, a Target for Injury, and a Critical Component of Injury and Ulcer Healing*. In: Ishii H, Suematsu M, Tanishita K, editor. *Organ microcirculation: a gateway to diagnostic and therapeutic intervention*. Tokyo: Springer; 2005. Hlm 49-61.
29. Caputo R, Tuccillo C, Manzo BA, Zarrilli R, Tortora G, Blanco CDV, et al. *Helicobacter pylori VacA Toxin Up-Regulates Vascular Endothelial Growth Factor Expression in MKN 28 Gastric Cells through an Epidermal Growth Factor Receptor-, Cyclooxygenase-2-dependent Mechanism*. *Clin Cancer Res*. 2003;9:2015-21.
30. Mueller A, Merrel DS, Grimm J, Falkow S. *Profiling of microdissected gastric epithelial cells reveals a cell-type specific response to Helicobacter pylori infection*. *Gastroenterology*. 2004;127:1446–62.
31. Strowski MZ, Cramer T, Schafer G, Juttner S, Walduck A, Schipani E, et al. *Helicobacter pylori stimulates host vascular endothelial growth factor-A (vegf-A) gene*



- expression via MERK/ERK-dependent activation of Sp1 and Sp3. *FASEB J.* 2004;18:218–20.
32. Stein Markus, Paolo Ruggiero, Rino Rappuoli and Fabio Bagnoli et al. *Helicobacter pylori* CagA: from pathogenic mechanisms to its use as an anti-cancer vaccine. *Frontier in immunology*. doi: 10.3389/fimmu.2013.00328
  33. Mairi Macarthur, Georgina L. Hold, and Emad M. El-Omar. 2004. Inflammation and Cancer. II. Role of chronic inflammation and cytokine gene polymorphisms in the pathogenesis of gastrointestinal malignancy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 286: G515-G520, 2004; 10.1152/ajpgi.00475.2003.
  34. Tarnawski AS, Chai J, Jones MK. Esophageal and Gastrointestinal Microcirculation: Essential for Mucosal Protection, a Target for Injury, and a Critical Component of Injury and Ulcer Healing. In: Ishii H, Suematsu M, Tanishita K, editor. *Organ microcirculation: a gateway to diagnostic and therapeutic intervention*. Tokyo: Springer; 2005. Hlm 49-61.
  35. John. 2006. VEGF Pathway. [http://www.biooncology.com/research-education/vegf\\_pathway.index](http://www.biooncology.com/research-education/vegf_pathway.index). diakses tanggal 22 maret 2015.
  36. Blood vessel overgrowth on cell. About lung cancer <http://www.lungevity.org/about-lung-cancer/lung-cancer-101/treatment-options/angiogenesis-inhibitors> (diakses 12 Mei 2015)
  37. Siemann DW. Vascular targeting agent. *Horizons in Cancer Therapeutics : From Bench to Bedside*. 2002;3(2):4-15