



Tinjauan Pustaka

HIPOXIA-INDUCIBLE FACTOR 1 (HIF-1) DAN ANGIOGENESIS TUMOR: MEKANISME, IMPLIKASI KLINIS, DAN POTENSI TERAPI***HIPOXIA-INDUCIBLE FACTOR 1 (HIF-1) AND TUMOR ANGIOGENESIS: MECHANISMS, CLINICAL IMPLICATIONS, AND THERAPEUTIC POTENTIAL******Ira Cinta Lestari,^{a*} Ramadhan Bestari,^b Dewi Pangestuti,^b Suryani Eka Mustika^c***^a*Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran, UISU, Jl. STM No.77, Medan, 20219, Indonesia*^b*Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, UISU, Jl. STM No.77, Medan, 20219, Indonesia*^c*Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, UISU, Jl. STM No.77, Medan, 20219, Indonesia***Histori Artikel**Diterima:
20 Februari 2025Revisi:
11 April 2025Terbit:
01 Juli 2025**Kata Kunci**Hipoksia, HIF-1,
Angiogenesis,
Kanker, Terapi Target**Keywords***Hypoxia, HIF-1,
Angiogenesis, Cancer,
Targeted Therapy****Korespondensi**Email:
Iracinta.lestari
@fk.uisu.ac.id**A B S T R A K**

Hipoksia memainkan peran penting dalam perkembangan dan progresi tumor melalui induksi angiogenesis. Salah satu mediator utama dalam respons hipoksia adalah *Hypoxia-Inducible Factor-1* (HIF-1), yang mengatur ekspresi gen pro-angiogenik seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Aktivasi HIF-1, baik melalui kondisi hipoksia maupun mutasi genetik, berkontribusi terhadap pembentukan pembuluh darah baru yang mendukung pertumbuhan dan metastasis tumor. Tulisan ini merupakan tinjauan pustaka naratif yang bertujuan merangkum mekanisme molekuler HIF-1 dalam angiogenesis tumor serta mengeksplorasi potensinya sebagai target terapi kanker. Pembahasan mencakup regulasi HIF-1 dalam kondisi normoksia dan hipoksia, dampaknya terhadap struktur pembuluh darah tumor, serta perkembangan terapi yang menargetkan jalur HIF-1, seperti inhibitor HIF-1 α , penghambat dimerisasi, dan agen penginduksi degradasi. Dengan memahami peran sentral HIF-1 dalam angiogenesis dan progresi tumor, artikel ini diharapkan dapat memberikan kontribusi sebagai dasar ilmiah bagi pengembangan terapi anti-angiogenesis dan studi lebih lanjut di bidang onkologi molekuler.

A B S T R A C T

Hypoxia plays a crucial role in tumor development and progression by inducing angiogenesis. One of the key mediators in the hypoxic response is Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1), which regulates the expression of pro-angiogenic genes such as vascular endothelial growth factor (VEGF). HIF-1 activation, whether through hypoxic conditions or genetic mutations, contributes to the formation of new blood vessels that support tumor growth and metastasis. This article is a narrative review aimed at summarizing the molecular mechanisms of HIF-1 in tumor angiogenesis and exploring its potential as a target for cancer therapy. The discussion includes HIF-1 regulation under normoxic and hypoxic conditions, its impact on the structure of tumor vasculature, and the development of therapies targeting the HIF-1 pathway, such as HIF-1 α inhibitors, dimerization blockers, and degradation-inducing agents. By understanding the central role of HIF-1 in angiogenesis and tumor progression, this article aims to contribute a scientific foundation for the development of anti-angiogenic therapies and future research in the field of molecular oncology.

DOI: <https://doi.org/10.30743/stm.v8i2.855>

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

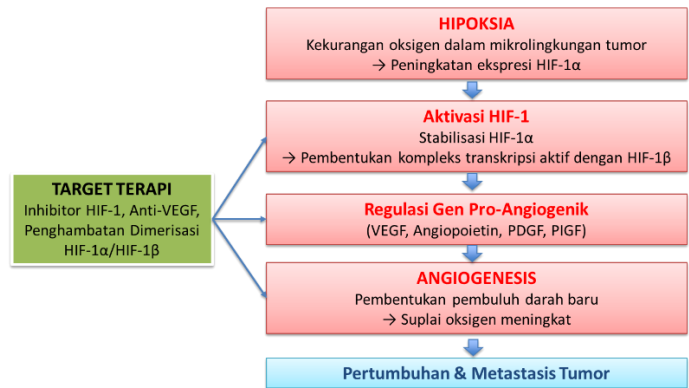
PENDAHULUAN

Pasokan oksigen dan nutrisi merupakan faktor esensial dalam mempertahankan fungsi jaringan serta homeostasis tubuh. Sistem kardiovaskular berperan dalam memastikan distribusi oksigen yang optimal. Dalam kondisi hipoksia, terjadi aktivasi faktor transkripsi yang memengaruhi angiogenesis, metabolisme glukosa, serta proliferasi sel, salah satunya adalah *Hypoxia-Inducible Factor-1* (HIF-1). HIF-1 merupakan faktor transkripsi sensitif oksigen yang memainkan peran kunci dalam respons adaptif terhadap kondisi hipoksia.^{1,2}

Angiogenesis adalah proses pembentukan pembuluh darah baru yang dapat terjadi secara fisiologis maupun patologis, termasuk pada kanker. Jalur aktivasi HIF-1 berperan sebagai regulator utama dalam proses ini, bekerja sama dengan berbagai faktor pro-angiogenik seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *placental growth factor* (PlGF), dan angiotensin.^{3,4} Pemahaman yang lebih mendalam tentang peran HIF-1 dalam mekanisme angiogenesis telah membuka peluang bagi pengembangan terapi, baik untuk merangsang angiogenesis dalam penyembuhan luka maupun untuk menghambat angiogenesis dalam pengobatan kanker dan penyakit lainnya.⁵

Tulisan ini disusun sebagai tinjauan pustaka naratif yang bertujuan untuk menyajikan sintesis komprehensif mengenai mekanisme kerja HIF-1 dalam angiogenesis tumor serta potensi perannya sebagai target terapi. Dengan merangkum teori dan temuan ilmiah terkini, artikel ini diharapkan dapat memberikan dasar konseptual yang kuat bagi penelitian lebih lanjut

dan pengembangan strategi klinis berbasis anti-angiogenesis.



Gambar 1. Peran hipoksia dan aktivasi HIF-1 dalam angiogenesis dan pertumbuhan tumor

MEKANISME ANGIOGENESIS

Angiogenesis adalah proses pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang telah ada sebelumnya. Proses ini dikendalikan oleh berbagai sinyal biologis, termasuk hipoksia, iskemia, dan kerusakan pembuluh darah. Ketiga kondisi tersebut menginduksi angiogenesis dengan meningkatkan ekspresi faktor-faktor pertumbuhan proangiogenik serta reseptornya.⁶

Angiogenesis berlangsung secara bertahap dan melibatkan berbagai faktor molekuler serta seluler yang kompleks. Pada tahap awal, terjadi peningkatan permeabilitas pembuluh darah sebagai respons terhadap sinyal proangiogenik utama, yaitu *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Molekul VEGF berperan dalam meningkatkan permeabilitas vaskular, memungkinkan ekstravasasi protein plasma yang membentuk kerangka bagi sel endotel yang akan bermigrasi. Selain VEGF, terdapat peran penting dari *Angiopoietin-1* (Ang-1) dan *Angiopoietin-2* (Ang-2) yang memiliki fungsi

berlawanan dalam regulasi pembuluh darah. Ang-1 bertindak sebagai inhibitor permeabilitas vaskular dengan menjaga stabilitas dinding pembuluh darah dan mencegah kebocoran plasma, sedangkan Ang-2 bekerja dengan cara mendestabilisasi pembuluh darah melalui pelepasan perlekatan sel otot polos, sehingga meningkatkan permeabilitas vaskular dan mempersiapkan lingkungan bagi pembentukan pembuluh darah baru.^{2,7}

Setelah terjadi peningkatan permeabilitas vaskular, enzim *matrix metalloproteinase* (MMP) mulai bekerja dengan mendegradasi komponen matriks ekstraseluler. Proses ini menciptakan jalur bagi migrasi sel endotel ke area yang membutuhkan vaskularisasi. Sel endotel kemudian mengalami proliferasi dan membentuk tunas kapiler baru. Dalam proses ini, integrin $\alpha\beta$ berperan dalam mendukung adhesi dan migrasi sel endotel ke matriks ekstraseluler, sementara VE-cadherin berperan dalam mempertahankan kelangsungan hidup sel endotel serta memperkuat adhesi antar sel endotel agar kapiler yang baru terbentuk memiliki stabilitas struktural. Setelah migrasi dan proliferasi, sel endotel mulai membentuk lumen sebagai dasar pembentukan saluran darah yang berfungsi secara fungsional. Perisit dan sel otot polos kemudian menyelubungi pembuluh darah yang baru terbentuk untuk memberikan dukungan struktural dan mencegah kebocoran. Pada tahap akhir ini, beberapa faktor pertumbuhan berperan dalam proses stabilisasi pembuluh darah, di antaranya Ang-1 yang kembali berfungsi dalam memperkuat stabilitas pembuluh darah, *platelet-derived growth factor BB* (PDGF-BB) yang merekrut perisit dan sel

otot polos ke sekitar pembuluh darah, serta *platelet-derived growth factor receptor* (PDGFR) yang mendukung maturasi pembuluh darah sehingga menjadi lebih stabil dan siap berfungsi.⁷⁻⁹

Angiogenesis dapat terjadi dalam dua kondisi utama, yaitu secara fisiologis dan patologis. Kedua proses ini memiliki jalur molekuler yang serupa namun dengan regulasi yang berbeda. Angiogenesis fisiologis terjadi pada kondisi normal, seperti perkembangan embrionik, penyembuhan luka, serta penetrasi vaskular pada jaringan avaskular seperti kornea dan kartilago. Sementara itu, angiogenesis patologis terjadi pada berbagai kondisi penyakit, seperti kanker, penyakit mata, dan inflamasi kronis. Pada kanker, sel tumor memanfaatkan angiogenesis untuk meningkatkan suplai oksigen dan nutrisi, memungkinkan pertumbuhan dan metastasis. Pada penyakit mata, angiogenesis abnormal dapat menyebabkan kondisi seperti retinopati diabetik dan degenerasi makula terkait usia. Sedangkan pada penyakit inflamasi kronis seperti rheumatoid arthritis, psoriasis, dan periodontitis, angiogenesis dapat berkontribusi terhadap peradangan yang berkelanjutan.^{6,10}

ANGIOGENESIS DALAM TUMOR

Angiogenesis dalam tumor merupakan proses kompleks yang dipengaruhi oleh mutasi pada *oncogene* dan *tumor suppressor gene*, serta gangguan pada faktor pertumbuhan. Aktivasi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dalam tumor dapat terjadi akibat berbagai stimulus, seperti hipoksia, inflamasi, aktivasi onkogen, dan hilangnya fungsi *tumor suppressor*

gene. Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, proses pensinyalan angiogenesis fisiologis sangat bergantung pada VEGF. Namun, dalam angiogenesis tumor, terjadi pergeseran peran VEGF terhadap faktor proangiogenik lainnya, seperti perekrutan sel mieloid serta peningkatan ekspresi faktor pertumbuhan vaskular lainnya, yaitu *placental growth factor* (PlGF) dan *fibroblast growth factor* (FGF). Kedua faktor ini berperan dalam memperkuat efek VEGF dalam mendukung pertumbuhan tumor melalui peningkatan vaskularisasi dan proliferasi sel endotel tumor.^{2,11}

Pada angiogenesis tumor, VEGF tidak hanya meningkatkan proliferasi dan kelangsungan hidup sel endotel, tetapi juga meningkatkan permeabilitas pembuluh darah tumor serta menghambat maturasi vaskular, sehingga menyebabkan pembentukan jaringan pembuluh darah yang abnormal. Selain itu, VEGF memiliki sifat imunomodulator yang dapat menghambat maturasi sel dendritik, menghambat aktivasi sel T, serta merekrut sel mieloid positif VEGFR1 ke area neovaskularisasi tumor. Mekanisme ini berkontribusi terhadap lingkungan tumor yang lebih toleran terhadap pertumbuhan sel kanker dan lebih resisten terhadap respons imun antitumor.^{10,11}

Karakteristik pembuluh darah dalam tumor berbeda secara signifikan dibandingkan dengan pembuluh darah normal. Pembuluh darah tumor cenderung tidak terorganisasi dengan baik, memiliki struktur yang heterogen, dan menunjukkan peningkatan permeabilitas yang berlebihan. Kondisi ini menghambat distribusi obat ke jaringan tumor dan

menyebabkan resistensi terhadap terapi kanker berbasis kemoterapi maupun imunoterapi. Selain itu, sel endotel yang menyusun pembuluh darah tumor sering kali mengalami abnormalitas genetik, yang menyebabkan perubahan sifat biologis dan fungsionalnya. *Tumor-associated endothelial cells* (TAECs) berukuran lebih besar dibandingkan sel endotel normal, dengan ikatan antar sel yang lebih lemah, sehingga meningkatkan risiko kebocoran pembuluh darah. Tidak seperti pembuluh darah normal yang mengikuti hirarki arterioli, kapiler, dan venula, pembuluh darah tumor berkembang secara acak dan tidak terstruktur. Perisit yang menyelubungi pembuluh darah tumor juga mengalami perubahan, dengan sitoplasma yang lebih menonjol ke arah parenkim tumor, serta membran basal yang tidak melekat erat dengan sel endotel, menyebabkan stabilitas vaskular yang buruk. Faktor-faktor ini menyebabkan aliran darah dalam tumor menjadi tidak efisien, menghasilkan lingkungan mikro yang hipoksik, yang pada akhirnya semakin menginduksi ekspresi VEGF dan memperparah angiogenesis tumor.^{6,12,13}

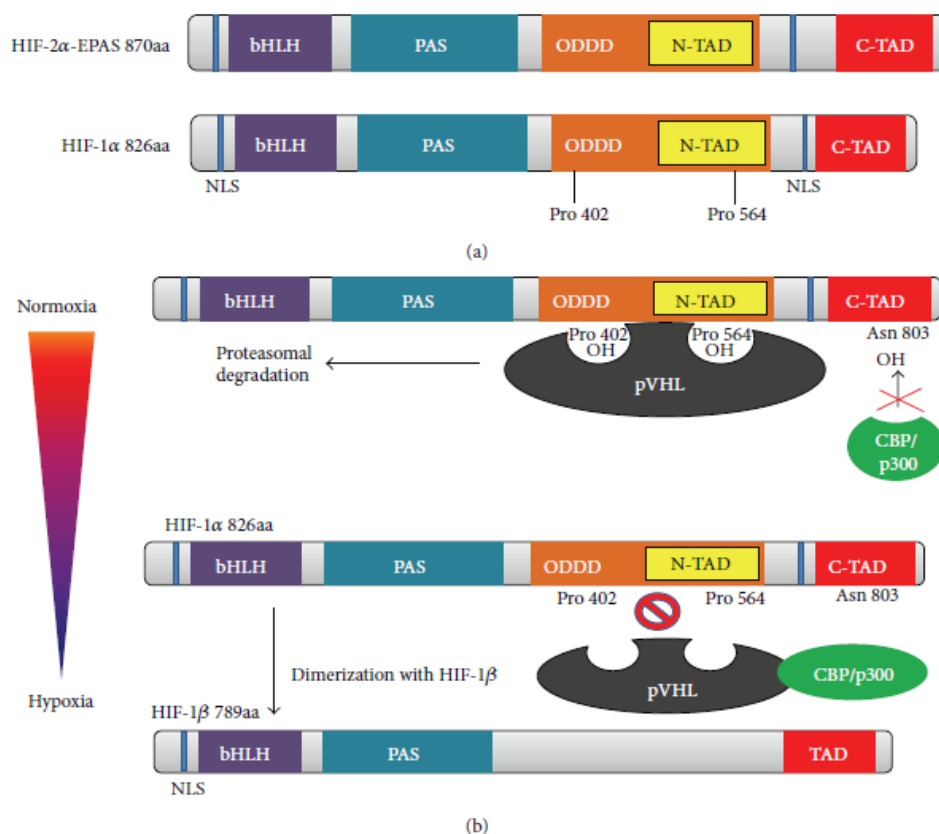
HIPOKSIA DAN *HYPOXIA-INDUCIBLE FACTOR-1* (HIF-1)

Hipoksia adalah kondisi di mana kadar oksigen dalam jaringan lebih rendah dari tingkat fisiologis normal. Kadar oksigen fisiologis bervariasi tergantung pada jenis jaringan. Sebagai contoh, darah arteri memiliki tekanan parsial oksigen (pO₂) sekitar 14%, miokardium 10%, dan otot rangka 5%. Sementara itu, beberapa jaringan seperti tulang, sumsum tulang,

timus, dan kartilago memiliki pO_2 yang jauh lebih rendah, yaitu di bawah 1%.^{9,14}

Salah satu mekanisme utama yang memungkinkan sel beradaptasi terhadap kondisi hipoksia adalah aktivasi *hypoxia-inducible factor-1* (HIF-1). Molekul HIF-1 adalah faktor transkripsi utama yang bertanggung jawab terhadap respons hipoksia dan berperan sebagai regulator kunci dalam homeostasis oksigen. Faktor ini pertama kali ditemukan sebagai pengatur ekspresi *erythropoietin* (EPO), hormon yang berperan dalam produksi eritrosit, sebagai respons terhadap kadar oksigen yang rendah dalam darah.^{14,15}

Protein HIF-1 terdiri dari dua subunit utama, yaitu subunit HIF-1 α dan HIF-1 β seperti terlihat pada Gambar 2. Subunit HIF-1 β juga dikenal sebagai *aryl hydrocarbon nuclear receptor translocator* (ARNT). Kedua subunit ini termasuk dalam famili faktor transkripsi *basic helix-loop-helix Per-Arnt-Sim* (bHLH-PAS). Domain PAS dan bHLH diperlukan untuk proses heterodimerisasi antara HIF-1 α dan HIF-1 β . Setelah terbentuknya kompleks HIF-1 α /HIF-1 β , domain bHLH berperan penting dalam pengikatan kompleks ini dengan DNA pada *hypoxia response elements* (HREs), yaitu sekuens spesifik (G/ACGTG) yang terdapat pada promotor atau enhancer gen target.^{2,14,15}

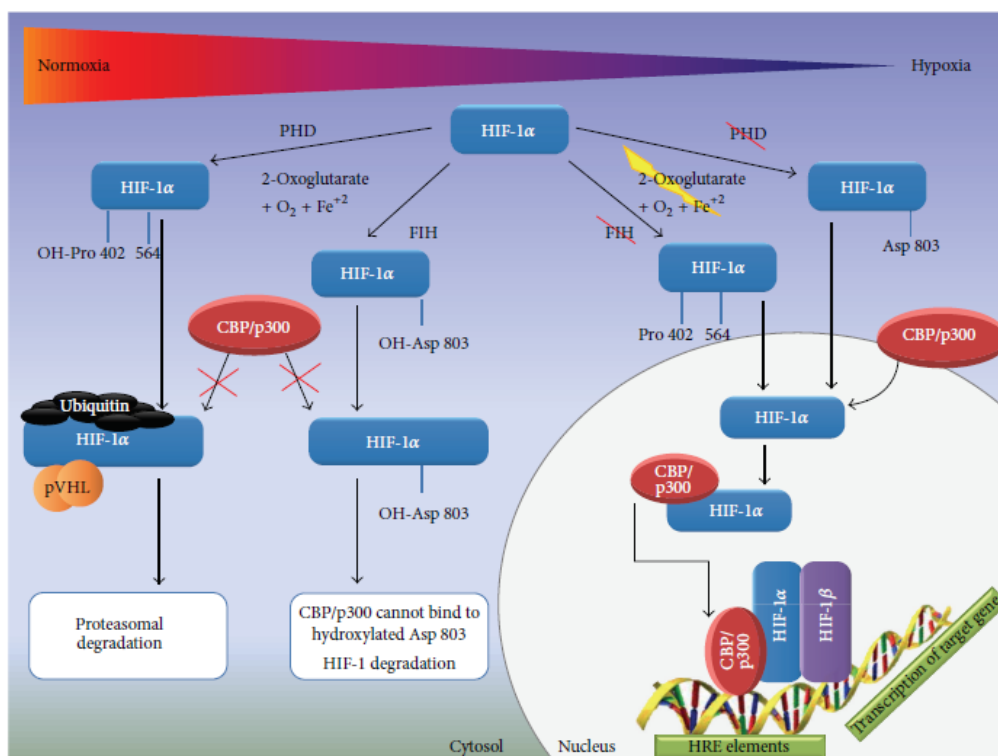


Gambar 2. Struktur gene HIF1- α dan ikatannya dengan DNA. (a) HIF-1 α and isoform HIF-2 α memiliki domain berikut: *nuclear localisation domain* (NLS), *DNA binding and dimerisation domains* (bHLH/PAS), *oxygen-dependent degradation domain* (ODDD), dan *cofactor interaction and transcriptional activity domains* (N-TAD/C-TAD). Isoform HIF-3 α tidak memiliki C-TAD domain. NLS: *nuclear localisation signal*; bHLH: *basic helix-loop-helix domain*; PAS: *Per-ARNT-Sim motif*; ODDD: *oxygen-dependent degradation domain*; N-TAD: *N-terminal transactivation domain*; C-TAD: *C-terminal transactivation domain*. (b) Dimerisasi HIF-1 α dengan HIF-1 β pada kondisi hipoksia membentuk faktor transkripsi HIF-1 yang berikatan dengan *hypoxia response elements* (HREs) dan mengaktifasi transkripsi gene terkait regulasi oksigen.¹⁷

Proses aktivasi transkripsi oleh HIF-1 tidak hanya bergantung pada pengikatan HREs, tetapi juga melibatkan interaksi dengan berbagai koaktivator transkripsi. Interaksi ini dimediasi oleh dua domain transaktivasi utama, yaitu *C-terminal transactivation domain* (C-TAD) dan *N-terminal transactivation domain* (N-TAD). C-TAD dan N-TAD memungkinkan HIF-1 untuk merekrut koaktivator seperti *CREB-binding protein/E1A binding protein p300* (CBP/p300), yang berperan dalam mengoptimalkan ekspresi gen target yang berkaitan dengan adaptasi hipoksia.^{9,14,15}

Subunit HIF-1 β diekspresikan secara konstitutif, sementara subunit HIF-1 α ditranslasi namun segera mengalami degradasi melalui proses ubiquitinasi dalam kondisi normoksia,

yaitu saat kadar oksigen mencukupi. Subunit HIF-1 α memiliki tiga isoform, yaitu HIF-1 α yang telah dijelaskan sebelumnya, HIF-2 α yang juga dikenal sebagai *endothelial PAS protein* (EPAS), dan HIF-3 α yang disebut *inhibitory PAS* (IPAS). Subunit HIF-2 α diekspresikan secara spesifik di endotel, paru, dan kartilago, serta memiliki 48% kesamaan sekuens asam amino dengan HIF-1 α . Sementara itu, HIF-3 α berfungsi sebagai regulator negatif HIF-1. Ketika HIF-3 α membentuk dimer dengan HIF-1 α , interaksi ini akan mencegah HIF-1 α berikatan dengan DNA, sehingga menghambat aktivitas transkripsi HIF-1.^{15,16} Mekanisme kerja dan regulasi HIF-1 α dalam kondisi normoksia dan hipoksia terlihat pada Gambar 3.



Gambar 3. HIF-1 α dalam kondisi normoksia dan hipoksia. Pada kondisi terdapatnya oksigen molekular, 2-oxoglutarate dan Fe²⁺, HIF-1 α terhidroksilasi pada residu proline 402 dan 564 yang berlokasi pada *O2-dependent degradation domain* (ODDD) oleh enzim *prolyl hydroxylase* (PHD). Hidroksilase menghasilkan ikatan von Hippel-Lindau (VHL) E3 ligase complex, yang mengubikuitinasi HIF-1 α , mentargetnyaa untuk degradasi di proteosome. Hidroksilasi residu asparagine mencegah ikatan CBP/p300 pada HIF-1 α . Pada kondisi hipoksia, substrat dan koaktivator hidroksilasi seperti O₂, Fe(II), dan 2-oxoglutarate menjadi terbatas, terjadi hambatan hidroksilasi HIF-1 α . HIF-1 α terakumulasi di sitosol, translokasi ke nukleus dan dimer dengan HIF-1 β . Dimer HIF-1 α / β berikatan pada HRE dan meregulasi ekspresi gene target.¹⁷

Dalam kondisi hipoksia, ekspresi HIF-1 α terus berlanjut hingga pasokan oksigen kembali memadai. Saat kadar oksigen mencukupi, sintesis HIF-1 α di sitoplasma akan mengalami hidroksilasi oleh enzim *prolyl hydroxylase* (PHD) pada residu prolin 402 dan 564, yang terletak di dalam *O₂-dependent degradation domain* (ODDD). Hidroksilasi ini merupakan mekanisme regulasi utama yang menandai HIF-1 α untuk degradasi. Setelah mengalami hidroksilasi, HIF-1 α akan dikenali oleh kompleks *Von Hippel-Lindau* (VHL) E3 ligase, yang kemudian menambahkan rantai ubiquitin sehingga HIF-1 α didegradasi oleh proteasom. Selain itu, aktivitas HIF-1 α juga dimodulasi melalui hidroksilasi residu asparagin 803 (Asn803) pada domain C-TAD oleh *factor inhibiting HIF-1* (FIH-1). Hidroksilasi ini mencegah interaksi antara HIF-1 α dengan koaktivator transkripsi CBP/p300, sehingga menghambat aktivasi transkripsi gen target HIF-1.^{15,16}

Enzim hidroksilase PHD dan FIH-1 bergantung pada keberadaan Fe(II) dan 2-oxoglutarate, serta hanya dapat berfungsi ketika

kedua molekul tersebut tersedia dalam jumlah cukup. Dalam kondisi hipoksia, ketersediaan O₂, Fe(II), dan 2-oxoglutarate menjadi terbatas, sehingga hidroksilasi HIF-1 α tidak dapat berlangsung. Akibatnya, HIF-1 α terakumulasi di sitoplasma, lalu mengalami translokasi ke nukleus, di mana ia berdimer dengan HIF-1 β . Kompleks HIF-1 α /HIF-1 β kemudian berikatan dengan *hypoxia response elements* (HRE) pada promotor gen target yang mengatur respons terhadap hipoksia.^{2,14} Aktivasi HIF-1 tidak hanya melibatkan interaksi dengan DNA, tetapi juga perekrutan berbagai faktor transkripsi, koaktivator, dan RNA polimerase II melalui kompleks *enhanceosome* di area promotor gen target.¹⁸

Secara keseluruhan, gen target HIF-1 berperan dalam adaptasi sel dan jaringan terhadap hipoksia akut maupun kronis.¹⁴ Lebih dari 40 gen target HIF-1 telah teridentifikasi, termasuk yang mengkode protein kunci dalam progresi tumor, seperti VEGF, *glucose transporters 1 and 3* (GLUT1, GLUT3), serta enzim-enzim yang terlibat dalam glikolisis seperti terlihat pada Tabel 1.^{19,20}

Tabel 1. Klasifikasi gene target yang diregulasi oleh HIF-1.²¹

No.	Klasifikasi Fungsi Gene	Gene Target HIF-1
1	Faktor transkripsi	TWIST1, Snail, ZEB1, ZEB2, ID2, SMAD7, PPAR γ , GATA1
2	<i>Histone modifiers</i>	JMJD2B, JMJD2C, MLL1
3	Enzim	MMP1, MMP3, LOX, ADAMTS1, ACE, ACE2, XPA, HK1, HK2
4	Reseptor, reseptor terkait tirosin kinase	CXCR4, CX3CR1, uPAR, PAI-1, 67-kDa laminin receptor, c-Met
5	<i>Small GTPases</i> , molekul sinyal intracellular	VEGF, TGF- α , TGF- β 3, IGF2, Cdc42, Rac1, RhoE, IRS-2
6	Transporter	glut-1, glut-3, MDR1, VDAC1, transferrin, ceruloplasmin, IGF-BP1 – 3
7	Protein membran	ANGPTL4, L1CAM, α 5 integrin, CD151, CD24, CD147, Galectin-1 and 3, MUC1, Semaphorin 4D, Caveolin-1
8	<i>Scaffold protein</i> , protein sitoplasma	HEF1, Lipirin- α 4
9	Protein matriselular	CYR61, NOV

Protein HIF-1 mengatur lebih dari 2% gen target pada sel endotel pembuluh darah, baik secara langsung maupun tidak langsung. Salah satu contoh regulasi ini adalah ekspresi *erythropoietin* (EPO), yang berperan dalam produksi sel darah merah sebagai respons terhadap hipoksia. Dalam kondisi hipoksia, sel hanya mampu menghasilkan dua molekul ATP melalui glikolisis anaerob. Untuk menjaga keseimbangan energi, sel meningkatkan asupan glukosa dengan mengekspresikan lebih banyak transporter glukosa serta enzim glikolisis. Selain itu, proliferasi dan kelangsungan hidup sel juga ditingkatkan melalui upregulasi faktor-faktor seperti *insulin-like growth factor-2* (IGF-2) dan *transforming growth factor-alpha* (TGF- α), yang dimediasi oleh aktivitas HIF-1.^{9,15,19}

Pada kultur mioblast yang mengalami hipoksia, ekspresi gen *MyoD* dan *Myf5*, yang berperan dalam proliferasi dan diferensiasi sel miogenik, meningkat secara signifikan dibandingkan dengan kondisi normoksia. Hal ini menunjukkan bahwa HIF-1 memiliki peran penting dalam regulasi perkembangan dan adaptasi sel terhadap lingkungan dengan kadar oksigen rendah.²²

Selain regulasi melalui faktor transkripsi, ekspresi gen HIF-1 juga dikontrol oleh *small non-coding RNA*, terutama *microRNA* (miRNA). Studi terbaru menunjukkan bahwa stabilisasi aktivitas HIF-1 berkaitan dengan peningkatan ekspresi *miR-429*, yang berfungsi menghambat aktivitas HIF-1 dengan menurunkan level *mRNA* HIF-1 α pada tahap awal hipoksia. Di sisi lain, *miR-17* dan *miR-20* menargetkan HIF-2 α selama fase adaptasi makrofag terhadap hipoksia, yang menunjukkan bahwa regulasi HIF-1 oleh

miRNA merupakan mekanisme kompleks yang turut mengatur respons seluler terhadap kondisi hipoksia.¹⁴

HIPOKSIA MENGINDUKSI ANGIOGENESIS

Hipoksia berperan sebagai pemicu utama angiogenesis, baik dalam kondisi fisiologis maupun patologis. Pada proses perkembangan embrio, hipoksia di uterus menstimulasi pembentukan pembuluh darah primer dari *angioblast*. Selain itu, kondisi hipoksia juga meningkatkan aktivitas sel endotel. Studi *in vitro* menunjukkan bahwa HIF-1 α menginduksi diferensiasi *endothelial progenitor cells* (EPC) ke arah arteri dengan cara menghambat faktor spesifikasi vena, seperti *Coupl-TFII*, *Hey2*, dan *delta-like ligand 4* (DII4). Hal ini menegaskan peran hipoksia dalam menentukan pola vaskularisasi selama perkembangan embrionik.^{2,8}

Pada individu dewasa, hipoksia dan ekspresi HIF-1 berkontribusi terhadap angiogenesis melalui beberapa mekanisme utama. Pertama, hipoksia mengaktifkan transkripsi gen-gen angiogenik dan reseptornya, seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *placental growth factor* (PlGF), *platelet-derived growth factor B* (PDGFB), serta *angiopoietin-1* (ANGPT1) dan *angiopoietin-2* (ANGPT2). Kedua, hipoksia meregulasi kemokin pro-angiogenik dan reseptornya, termasuk *stromal cell-derived factor 1 α* (SDF-1 α), *sphingosine-1-phosphate* (S1P), *C-X-C chemokine receptor type 4* (CXCR4), dan *sphingosine-1-phosphate receptors* (S1PRs), yang berperan dalam merekrut EPC ke lokasi

yang mengalami hipoksia. Ketiga, hipoksia meningkatkan proliferasi dan pembelahan sel endotel dengan menginduksi ekspresi gen yang mengatur siklus sel dan replikasi DNA.^{9,14}

Dengan demikian, HIF-1 berperan sebagai regulator utama dalam proses angiogenesis yang diinduksi oleh hipoksia, baik dalam konteks perkembangan normal maupun dalam kondisi patologis seperti kanker dan penyakit vaskular.

HIF-1 SEBAGAI REGULATOR ANGIO-GENESIS TUMOR

Hipoksia merupakan faktor utama dalam patofisiologi berbagai penyakit, termasuk kanker, karena berperan penting dalam perkembangan dan metastasis tumor. Angiogenesis, yaitu pembentukan pembuluh darah baru, juga menjadi proses krusial dalam pertumbuhan dan progresi tumor. Keterkaitan antara angiogenesis dan HIF dalam keganasan kanker dapat terjadi melalui dua mekanisme utama. Pertama, hipoksia pada sel tumor menyebabkan aktivasi HIF. Kedua, perubahan genetik akibat transformasi tumor, mutasi genetik, atau interaksi molekuler dapat menstimulasi aktivitas HIF secara independen dari tekanan oksigen. Aktivitas pro-angiogenik ini berkaitan erat dengan aktivasi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) oleh HIF, yang kemudian memicu terjadinya *angiogenic switch* selama perkembangan tumor.^{16,23}

Hipoksia menjadi aktivator utama HIF. Ketika sel tumor mengalami proliferasi, keseimbangan antara pasokan oksigen dan penggunaannya terganggu, menciptakan lingkungan mikro tumor yang hipoksia

(*intratumoural hypoxia*). Akibatnya, HIF-1 α yang tersintesis tidak mengalami ubiquitinasi dan degradasi di proteasome, sehingga mengalami akumulasi. HIF-1 yang terakumulasi kemudian menginduksi ekspresi berbagai gen pro-angiogenik, termasuk *VEGF* dan reseptornya (*Flt-1*, *Flk-1*, *Ang-1*, *Ang-2*, dan *Tie-2*). Di antara faktor-faktor tersebut, VEGF merupakan komponen utama dalam angiogenesis tumor. Ekspresi VEGF yang meningkat turut mengaktifkan faktor pro-angiogenik lainnya, yang pada akhirnya merangsang pertumbuhan tumor dengan menyediakan suplai oksigen dan nutrisi melalui pembuluh darah yang baru terbentuk.^{2,14}

Selain hipoksia, angiogenesis yang terkait dengan HIF juga dapat diaktifkan oleh faktor lain. Akumulasi HIF-1 α tidak selalu bergantung pada tekanan oksigen rendah, tetapi juga dapat terjadi akibat perubahan genetik yang menghambat ubiquitinasi dan degradasinya melalui proteasome. Proses karsinogenesis sering kali dikaitkan dengan mutasi pada gen supresor tumor seperti *pRb*, *p53*, *p21*, dan *PTEN*, yang berkontribusi terhadap peningkatan angiogenesis. Misalnya, delesi *p53* pada *human cancer cell line* telah terbukti menginduksi neovaskularisasi dan meningkatkan pertumbuhan tumor pada model hewan. Mutasi *PTEN* juga menyebabkan akumulasi HIF-1 α secara independen dari hipoksia, sehingga mengaktifkan ekspresi gen pro-angiogenik yang mendukung pertumbuhan tumor.^{14,16,23}

Peran HIF-1 dalam angiogenesis telah dikaitkan dengan berbagai jenis kanker. Pada melanoma, isoform *HIF-1 α -785*, yang tidak memiliki *oxygen-dependent degradation*

domain (ODDD), ditemukan dalam jumlah tinggi, menyebabkan ekspresi HIF-1 α yang lebih stabil.²³ Studi lain menunjukkan bahwa *NOX-2*, salah satu target gen HIF-1, menginduksi angiogenesis melalui jalur *Urotensin-II (U-II)*, peptida vasoaktif yang berperan dalam proses fisiologis maupun patofisiologis. Ekspresi *U-II* yang tinggi ditemukan pada penyakit kardiovaskular serta jaringan tumor.²⁴ Pada kanker payudara, jalur sinyal *HER2* lebih berperan dalam meningkatkan sintesis protein HIF-1 α dibandingkan dengan menghambat degradasinya.²⁵ Selain itu, ekspresi tinggi *nuclear receptor coactivator 1 (NCOA1)* dikaitkan dengan rekurensi dan metastasis, karena protein ini berperan dalam mengupregulasi ekspresi *VEGF α* dan *HIF-1 α* .²⁶

Selain mutasi genetik pada berbagai jalur sinyal kanker, penyakit genetik seperti *Von Hippel-Lindau (VHL) syndrome* juga dapat menyebabkan stimulasi HIF yang berhubungan dengan hipoksia. Pada penyakit ini, mutasi pada gen *VHL* menyebabkan hilangnya protein pVHL, yang seharusnya berfungsi sebagai ligase untuk ubiquitinasi HIF-1 α dan degradasinya melalui proteasome. Tanpa keberadaan pVHL, HIF-1 α mengalami akumulasi yang berlebihan, sehingga menginduksi angiogenesis secara tidak terkendali. Akibatnya, penderita sindrom ini memiliki risiko tinggi mengalami berbagai keganasan, seperti tumor pada sistem saraf pusat, *retinal hemangioblastoma*, serta *clear cell renal carcinoma*.²⁷

Ekspresi HIF-1 dalam jaringan tumor memiliki dampak besar terhadap progresi kanker dan tingkat kelangsungan hidup pasien. Polimorfisme pada gen *HIF-1 α* telah dikaitkan

dengan prognosis dan *survival rate* penderita *non-small-cell lung cancer (NSCLC)* pada populasi Chinese dan Han, di mana overekspresi HIF-1 α mempercepat glikolisis dalam sel tumor.²⁰ Selain itu, ekspresi HIF-1 α yang tinggi juga ditemukan sebagai faktor prognostik buruk pada kanker ovarium dan berkontribusi terhadap resistensi kemoterapi.²⁸ Pada kanker prostat, overekspresi *miR-182* menyebabkan penurunan ekspresi PHD dan FIH-1, yang merupakan regulator negatif HIF-1, sehingga meningkatkan ekspresi HIF-1 α . Hal ini memfasilitasi adaptasi sel tumor terhadap kondisi hipoksia dan mempercepat progresi tumor.²⁹

Secara keseluruhan, HIF-1 memiliki peran sentral dalam angiogenesis tumor melalui regulasi ekspresi gen pro-angiogenik, baik dalam kondisi hipoksia maupun akibat perubahan genetik. Aktivasi HIF-1 dalam berbagai jenis kanker tidak hanya mempercepat progresi tumor tetapi juga berkontribusi terhadap resistensi terhadap terapi. Oleh karena itu, HIF-1 menjadi target potensial dalam pengembangan strategi terapi kanker, terutama dalam menghambat angiogenesis yang mendukung pertumbuhan tumor.

HIF-1 SEBAGAI TARGET TERAPI KANKER

Terapi inhibisi angiogenesis pada kanker umumnya menargetkan faktor-faktor pro-angiogenik. Awalnya, strategi ini berfokus pada inhibisi aktivitas VEGF, seperti penggunaan bevacizumab (*anti-VEGF*) atau sunitinib (*anti-VEGFR2*).¹⁰ Namun, saat ini HIF-1 telah menjadi target terapi baru dalam pengobatan kanker. Inhibisi angiogenesis yang berkaitan

dengan HIF-1 dapat dilakukan melalui berbagai mekanisme, termasuk regulasi aktivitas HIF-1 α oleh molekul yang memodulasi transkripsinya, penghambatan dimerisasi antara HIF-1 α dan HIF-1 β , penekanan translasi protein HIF-1 α , penghambatan ikatan HIF-1 α dengan DNA, serta stimulasi degradasi protein HIF-1 α .²

Sejauh ini, *Food and Drug Administration* (FDA) telah menyetujui berbagai obat *anti-HIF*. Beberapa di antaranya adalah bortezomib dan amphotericin B, yang secara fungsional menghambat HIF-1 α dengan mencegah rekrutmen *p300* serta meningkatkan interaksi antara *FIH-1* dengan *C-TAD* pada HIF-1 α . Silibinin, flavonoid non-toksik, terbukti dapat menghambat akumulasi HIF-1 α yang berkaitan dengan hipoksia serta menghambat aktivitas transkripsi HIF-1 pada sel *HeLa* dan *hepatoma*, sekaligus bertindak sebagai inhibitor proliferasi sel. Selain itu, SAHA dan FK228, yang merupakan inhibitor *histone deacetylase* (*HDAC*), bekerja dengan menginduksi degradasi HIF-1 α melalui upregulasi *p53* dan *VHL*. Kemoterapi seperti *anthracycline* dan *doxorubicin* diketahui dapat menghambat ikatan HIF-1 α dengan DNA, sementara *acriflavine* mampu mencegah dimerisasi subunit HIF.^{7,8}

Ganetespib adalah inhibitor *heat shock protein 90* (HSP90) generasi kedua. HSP90 adalah a molekul *chaperone* yang penting dalam menjaga kestabilan fungsi berbagai protein termasuk HIF-1 α . Obat ini dapat mereduksi pertumbuhan, vaskularisasi dan metastasis tumor pada kasus kanker payudara. Salah satu agen terapi yang menjanjikan adalah *ganetespib*, inhibitor generasi kedua dari *heat shock protein 90* (HSP90). Molekul HSP90 merupakan

chaperone yang berperan dalam menjaga stabilitas dan fungsi berbagai protein, termasuk HIF-1 α . Ganetespib telah terbukti efektif dalam mereduksi pertumbuhan, vaskularisasi, dan metastasis tumor, terutama pada kanker payudara.^{30,31}

Selain itu, *temsirolimus* merupakan inhibitor kompetitif terhadap *mTORC1 kinase*, bagian dari kompleks *mTOR* yang berperan dalam stimulasi translasi berbagai mRNA, termasuk HIF-1 α . Dengan menghambat translasi HIF-1 α , temsirolimus telah digunakan sebagai terapi pada pasien dengan *clear cell renal carcinoma* stadium lanjut.²⁷

Flavopiridol (*alvocidib*), flavonoid sintetis yang merupakan turunan alkaloid dari tanaman asal India, saat ini tengah berada dalam uji klinis fase III. Obat ini merupakan inhibitor poten terhadap transkripsi HIF-1 α serta berbagai gen yang berperan dalam *cell cycle arrest*, sehingga berpotensi menjadi agen terapi yang efektif dalam pengobatan kanker.³²

Secara keseluruhan, pengembangan terapi berbasis inhibisi HIF-1 memberikan harapan baru dalam pengobatan kanker, terutama dalam menekan angiogenesis dan pertumbuhan tumor. Studi lebih lanjut masih diperlukan untuk meningkatkan efikasi serta mengurangi efek samping dari terapi berbasis HIF-1.

KESIMPULAN

Hipoksia merupakan kondisi yang berperan dalam meningkatkan progresi tumor, salah satunya melalui induksi angiogenesis yang dimediasi oleh HIF-1 sebagai molekul perantara utama. Selain itu, mutasi pada onkogen dan *tumor suppressor gene* juga dapat mengganggu

regulasi HIF-1, yang berkontribusi terhadap perkembangan kanker. Ekspresi HIF-1 yang tinggi pada jaringan tumor tidak hanya berdampak pada progresi penyakit dan tingkat kelangsungan hidup pasien, tetapi juga berperan dalam kemoresistensi terhadap terapi kanker.

Sebagai sebuah tinjauan pustaka naratif, artikel ini merangkum dan mengintegrasikan teori serta temuan mutakhir mengenai peran sentral HIF-1 dalam angiogenesis tumor dan potensi penargetannya dalam terapi kanker. Dengan menyajikan kajian komprehensif terhadap mekanisme molekuler dan relevansi klinis HIF-1, tulisan ini diharapkan dapat menjadi referensi ilmiah yang bermanfaat bagi pengembangan penelitian lanjutan serta perumusan pendekatan terapi kanker berbasis anti-angiogenesis.

DAFTAR REFERENSI

1. Kretschmer M, Rüdiger D, Zahler S. Mechanical aspects of angiogenesis. *Cancers (Basel)*. 2021;13(19):4987.
2. Basheeruddin M, Qausain S. Hypoxia-Inducible Factor 1-Alpha (HIF-1 α): An Essential Regulator in Cellular Metabolic Control. *Cureus*. 2024;16(7).
3. Goswami AG, Basu S, Huda F, et al. An appraisal of vascular endothelial growth factor (VEGF): the dynamic molecule of wound healing and its current clinical applications. *Growth Factors*. 2022;40(3–4):73–88.
4. Dudley AC, Griffioen AW. Pathological angiogenesis: mechanisms and therapeutic strategies. *Angiogenesis*. 2023;26(3):313–347.
5. Liu Z-L, Chen H-H, Zheng L-L, Sun L-P, Shi L. Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy for cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):198.
6. Haibe Y, Kreidieh M, El Hajj H, et al. Resistance mechanisms to anti-angiogenic therapies in cancer. *Front Oncol*. 2020;10:221.
7. Ansari MJ, Bokov D, Markov A, et al. Cancer combination therapies by angiogenesis inhibitors; a comprehensive review. *Cell Commun Signal*. 2022;20(1):49.
8. Ribatti D, Pezzella F. Overview on the different patterns of tumor vascularization. *Cells*. 2021;10(3):639.
9. Della Rocca Y, Fonticoli L, Rajan TS, et al. Hypoxia: molecular pathophysiological mechanisms in human diseases. *J Physiol Biochem*. 2022;78(4):739–752.
10. Elebiyo TC, Rotimi D, Evbuomwan IO, et al. Reassessing vascular endothelial growth factor (VEGF) in anti-angiogenic cancer therapy. *Cancer Treat Res Commun*. 2022;32:100620.
11. Lugano R, Ramachandran M, Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. *Cell Mol Life Sci*. 2020;77:1745–1770.
12. Eelen G, Treps L, Li X, Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis updated. *Circ Res*. 2020;127(2):310–329.
13. Wu J, Liu Y, Fu Q, Cao Z, Ma X, Li X. Characterization of tumor-associated endothelial cells and the development of a prognostic model in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Biochim Biophys Acta (BBA)-General Subj*. 2024;1868(3):130545.
14. Wu Q, You L, Nepovimova E, et al. Hypoxia-inducible factors: master regulators of hypoxic tumor immune escape. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):77.
15. Sasidharan R, Schippers JHM, Schmidt RR. Redox and low-oxygen stress: signal integration and interplay. *Plant Physiol*. 2021;186(1):66–78.
16. Alique M, Sánchez-López E, Bodega G, Giannarelli C, Carracedo J, Ramírez R. Hypoxia-inducible factor-1 α : the master regulator of endothelial cell senescence in vascular aging. *Cells*. 2020;9(1):195.
17. Zimna A, Kurpisz M. Hypoxia-Inducible Factor-1 in Physiological and Pathophysiological Angiogenesis: Applications and Therapies. *Biomed Res Int*. 2015;2015:1–13.
18. Fultang N, Li X, Li T, Chen YH. Myeloid-derived suppressor cell differentiation in cancer: Transcriptional regulators and enhanceosome-mediated mechanisms. *Front Immunol*. 2021;11:619253.
19. Belisario DC, Kopecka J, Pasino M, et al. Hypoxia dictates metabolic rewiring of

- tumors: implications for chemoresistance. *Cells*. 2020;9(12):2598.
20. Zhang Y, Wang J, Li Z. Association of HIF1-A gene polymorphisms with advanced non-small cell lung cancer prognosis in patients receiving radiation therapy. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(5):6849.
 21. Doktorova H, Hrabeta J, Khalil MA, Eckschlager T. Hypoxia-induced chemoresistance in cancer cells: The role of not only HIF-1. *Biomed Pap Med Fac Palacky Univ Olomouc*. 2015;159(2).
 22. Pircher T, Wackerhage H, Aszodi A, Kammerlander C, Böcker W, Saller MM. Hypoxic signaling in skeletal muscle maintenance and regeneration: a systematic review. *Front Physiol*. 2021;12:684899.
 23. Dzhililova DS, Makarova O V. HIF-dependent mechanisms of relationship between hypoxia tolerance and tumor development. *Biochem*. 2021;86:1163–1180.
 24. Le Joncour V, Guichet P-O, Dembélé K-P, et al. Targeting the urotensin II/UT G protein-coupled receptor to counteract angiogenesis and mesenchymal hypoxia/necrosis in glioblastoma. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:652544.
 25. Daks AA, Fedorova OA, Shuvalov OY, Parfenev SE, Barlev NA. The role of ERBB2/HER2 tyrosine kinase receptor in the regulation of cell death. *Biochem*. 2020;85:1277–1287.
 26. Kour A, Sambyal V, Guleria K, et al. In silico pathway analysis based on chromosomal instability in breast cancer patients. *BMC Med Genomics*. 2020;13:1–13.
 27. Hoefflin R, Harlander S, Schäfer S, et al. HIF-1 α and HIF-2 α differently regulate tumour development and inflammation of clear cell renal cell carcinoma in mice. *Nat Commun*. 2020;11(1):4111.
 28. Wang X, Du Z, Xu T, et al. HIF-1 α is a rational target for future ovarian cancer therapies. *Front Oncol*. 2021;11:785111.
 29. Gupta J, Tayyib NA, Jalil AT, et al. Angiogenesis and prostate cancer: MicroRNAs comes into view. *Pathol Pract*. 2023;248:154591.
 30. Liu Q, Guan C, Liu C, Li H, Wu J, Sun C. Targeting hypoxia-inducible factor-1 α : A new strategy for triple-negative breast cancer therapy. *Biomed Pharmacother*. 2022;156:113861.
 31. Youssef ME, Cavalu S, Hasan AM, Yahya G, Abd-Eldayem MA, Saber S. Role of ganetespib, an HSP90 inhibitor, in cancer therapy: from molecular mechanisms to clinical practice. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):5014.
 32. Joshi H, Tuli HS, Ranjan A, et al. The Pharmacological Implications of Flavopiridol: An Updated Overview. *Molecules*. 2023; 28(22):7530.