

PERAN FUCOIDAN TERHADAP ANGIOGENESIS

Muhammad Yusran^{1*}, Muhammad Irsan Saleh², Ernawati Sinaga³, Ramzi Amin⁴^{1,2,4}Program Studi Doktor Sains Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya³Program Studi Biologi, Fakultas Biologi dan Pertanian Universitas Nasional

Email Korespondensi: myusran.dr@gmail.com

Disubmit: 23 Desember 2025

Diterima: 11 Juli 2026

Diterbitkan: 01 Agustus 2026

Doi: <https://doi.org/10.33024/mahesa.v6i8.24160>

ABSTRACT

Angiogenesis is a tightly regulated biological process that supports tissue growth and wound healing. Dysregulation of this process may lead to various pathological conditions, including cancer, cardiovascular diseases, and diabetic retinopathy. Fucoidan is a sulfated polysaccharide derived from several marine species, such as brown seaweeds and sea cucumbers. Fucoidan has been reported to possess therapeutic potential in diseases associated with angiogenesis. To elucidate the role of fucoidan in the modulation of angiogenesis, both as a pro-angiogenic and anti-angiogenic agent across various pathological conditions. This article was prepared through a literature search conducted in EMBASE/Elsevier, Google Scholar, PubMed, ScienceDirect, and the Cochrane Review for publications from 2015 to 2025. The search terms included “angiogenesis”, “fucoidan”, “fucoidan AND (pro-angiogenic OR proangiogenic)”, and “fucoidan AND (anti-angiogenic OR antiangiogenic)”. Inclusion criteria comprised English-language, relevant full-text publications (2015-2025), including both original research articles and review papers. The synthesized evidence indicates that the effects of fucoidan on angiogenesis are influenced by molecular weight, degree of sulfation, source material, extraction methods, dosage, and disease context. Low-molecular-weight fucoidan tends to exert pro-angiogenic effects by enhancing endothelial cell proliferation and migration through the PI3K/AKT and AKT/Nrf2/HIF-1 α signaling pathways, thereby potentially accelerating wound healing. In contrast, high-molecular-weight fucoidan may exhibit anti-angiogenic properties by suppressing VEGF and HIF-1 α expression, inhibiting vascular tube formation, and modulating mechanisms associated with tumor progression, suggesting its potential application as a therapeutic target in cancer. Fucoidan is a context-dependent modulator of angiogenesis that may exert either pro- or anti-angiogenic effects depending on its physicochemical characteristics and biological context.

Keywords: Angiogenesis, Fucoidan, Pro-Angiogenik, Anti-Angiogenik.

ABSTRAK

Angiogenesis merupakan proses biologis yang diatur secara ketat untuk mendukung pertumbuhan jaringan dan proses penyembuhan luka. Adanya disregulasi pada proses ini dapat menyebabkan berbagai kondisi patologi seperti

kanker, penyakit kardiovaskular dan retinopati diabetik. Fucoïdan adalah polisakarida sulfat yang berasal dari beberapa spesies laut, seperti ganggang cokelat dan teripang. Fucoïdan dilaporkan memiliki potensi terapeutik pada penyakit yang terkait dengan angiogenesis. Untuk menguraikan peran fucoïdan dalam modulasi angiogenesis, baik sebagai agen pro-angiogenik maupun anti-angiogenik pada berbagai kondisi patologis. Penulisan artikel ini dilakukan melalui penelusuran literatur pada *EMBASE/Elsevier*, *Google Scholar*, *PubMed*, *ScienceDirect*, dan *Cochrane Review* untuk publikasi tahun 2015-2025. Kata kunci yang digunakan meliputi “angiogenesis”, “fucoïdan”, “fucoïdan AND (pro-angiogenic OR proangiogenic)”, dan “fucoïdan AND (anti-angiogenic OR antiangiogenic)”. Kriteria inklusi mencakup publikasi berbahasa Inggris dengan full-text yang relevan (2015-2025), termasuk artikel original maupun review. Hasil sintesis menunjukkan bahwa efek fucoïdan terhadap angiogenesis dipengaruhi oleh berat molekul, derajat sulfatasi, sumber bahan, metode ekstraksi, dosis, serta kondisi penyakit. Fucoïdan dengan berat molekul rendah cenderung bersifat pro-angiogenik melalui peningkatan proliferasi dan migrasi sel endotel melalui jalur PI3K/AKT dan AKT/Nrf2/HIF-1 α , sehingga berpotensi mempercepat penyembuhan luka. Sebaliknya, fucoïdan dengan berat molekul tinggi dapat bersifat anti-angiogenik, dengan menekan ekspresi VEGF dan HIF-1 α , menghambat pembentukan tabung vaskular, serta memodulasi mekanisme yang terkait progresivitas tumor, sehingga berpotensi dimanfaatkan sebagai target terapi kanker. Fucoïdan merupakan modulator angiogenesis yang dapat bersifat pro- maupun anti-angiogenik tergantung karakteristik dan konteks biologisnya.

Kata Kunci: Angiogenesis, Fucoïdan, Pro-Angiogenik, Anti-Angiogenik.

PENDAHULUAN

Angiogenesis adalah pembentukan pembuluh darah baru yang dapat terjadi pada kondisi fisiologis maupun patologis yang kemudian meluas ke area yang sebelumnya avaskular. Proses angiogenesis fisiologis dimulai sejak dari dalam kandungan dan terus berlanjut sampai usia tua (Li et al., 2025). Proses angiogenesis dikendalikan oleh sinyal kimia proangiogenik dalam tubuh yang merangsang pembentukan pembuluh darah baru dan perbaikan pembuluh darah yang rusak. Sebaliknya, sinyal kimia lain yang disebut penghambat angiogenesis menghambat pembentukan pembuluh darah. Sinyal kimia proangiogenik dan antiangiogenik ini biasanya seimbang, sehingga pembuluh darah terbentuk hanya ketika keseimbangan ini terganggu. Namun,

terkadang sinyal ini dapat menjadi tidak seimbang, menyebabkan peningkatan pertumbuhan pembuluh darah yang dapat menyebabkan kondisi atau penyakit abnormal (Saghiri et al., 2015).

Proses angiogenesis diatur oleh serangkaian peristiwa molekuler dan seluler, yang diaktifkan oleh sinyal intrinsik (seperti faktor genetik) dan rangsangan ekstrinsik (seperti hipoksia dan faktor pertumbuhan). Tahapan utama angiogenesis meliputi degradasi membran dasar pembuluh darah, aktivasi dan proliferasi sel endotel (EC), migrasi sel, serta rekonstruksi jaringan pembuluh darah (X. Liu et al., 2025), (Sharma, 2024). Pembuluh darah yang terganggu oleh hipoksia dan inflamasi membutuhkan pasokan darah dan kemudian melepaskan sinyal angiogenik yang

relevan, seperti VEGF dan Ang2. Proses ini berkontribusi pada inisiasi angiogenesis (Li et al., 2025). Angiogenesis sangat penting bagi banyak proses biologis, termasuk perbaikan jaringan setelah cedera, pertumbuhan tumor, dan perkembangan plasenta selama kehamilan. Namun, ketika proses ini terganggu, hal ini dapat menyebabkan beberapa penyakit, seperti kanker, penyakit kardiovaskular, dan gangguan retina. Kemampuan untuk mengendalikan angiogenesis telah menjadi target utama dalam strategi terapeutik yang ditujukan untuk meningkatkan dan menghambat pertumbuhan vaskular (Sharma, 2024).

Fucoidan memiliki potensi terapi baru dalam pencegahan penyakit terkait angiogenesis. Fucoidan secara signifikan menghambat angiogenesis secara in vitro dan ex vivo, yang menunjukkan bahwa fucoidan mungkin merupakan faktor antiangiogenik yang kuat (F. Liu et al., 2012). Namun, di sisi lain, fucoidan bertindak sebagai faktor proangiogenik dengan meningkatkan angiogenesis melalui jalur pensinyalan AKT/Nrf2/HIF-1 α sehingga dapat mempercepat penyembuhan luka (Wen et al., 2023). Peran fucoidan dalam angiogenesis sangat bergantung pada berat molekul, dimana aktivitas anti-angiogenik berhubungan dengan berat molekul tinggi, sedangkan berat molekul rendah dapat berperan sebagai agen pro-angiogenik (Ustyuzhanina et al., 2014). Tujuan penulisan ini adalah untuk menguraikan peran fucoidan terhadap angiogenesis sebagai faktor proangiogenik dan antiangiogenik pada berbagai kondisi patologis.

KAJIAN PUSTAKA

Angiogenesis adalah proses pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang sudah ada, dan merupakan peristiwa biologis penting dalam pertumbuhan jaringan, penyembuhan luka, dan respons terhadap hipoksia (Whelan, 2022). Proses ini diatur oleh keseimbangan antara sinyal kimia pro-angiogenik dan anti-angiogenik. Ketidakseimbangan ini dapat menyebabkan kondisi abnormal seperti kanker, penyakit kardiovaskular, retinopati diabetik, dan *delayed wound healing*.

Fucoidan adalah senyawa polisakarida sulfat (polimer L-fucose dan L-fucose-4-sulphate) yang ditemukan pada dinding sel berbagai spesies laut seperti alga coklat dan teripang. Fucoidan, polisakarida tersulfat yang ditemukan terutama di alga coklat, dikenal karena menunjukkan berbagai aktivitas biologis dan dikaitkan dengan kandungan sulfatnya (Jeong et al., 2025; Huerta et al., 2024; Luthuli et al., 2019). Sumber-sumber fucoidan antara lain dari (1) *Fucus vesiculosus*, (2) *Laminaria digitata*, (3) *Fucus evanescens*, (4) *Fucus serratus*, (5) *Ascophyllum nodosum*, (6) *Pelvetia canaliculata*, (7) *Cladosiphon okamuranus*, (8) *Sargassum fusiforme*, (9) *Laminaria japonica*, (10) *Sargassum horneri*, (11) *Nemacystus decipiens*, (12) *Padina gymnospora*, (13) *Laminaria hyperborea*.

Fukoidan adalah polisakarida yang kompleks secara kimia dengan berat molekul berkisar antara 100 hingga 5200 kDa. Polisakarida ini terkait dengan gugus sulfat, gugus asetil, dan monosakarida lainnya (yaitu, manosa, galaktosa, xilosa, dan lain-lain). Persentase tinggi polisakarida tersusun dari fukosa (sekitar 40%) tetapi dapat mencapai hingga 80% pada beberapa spesies (Mensah et al., 2023). Beberapa

penelitian menemukan bahwa fucoidan menunjukan potensi terapeutik dalam pencegahan penyakit terkait angiogenesis.

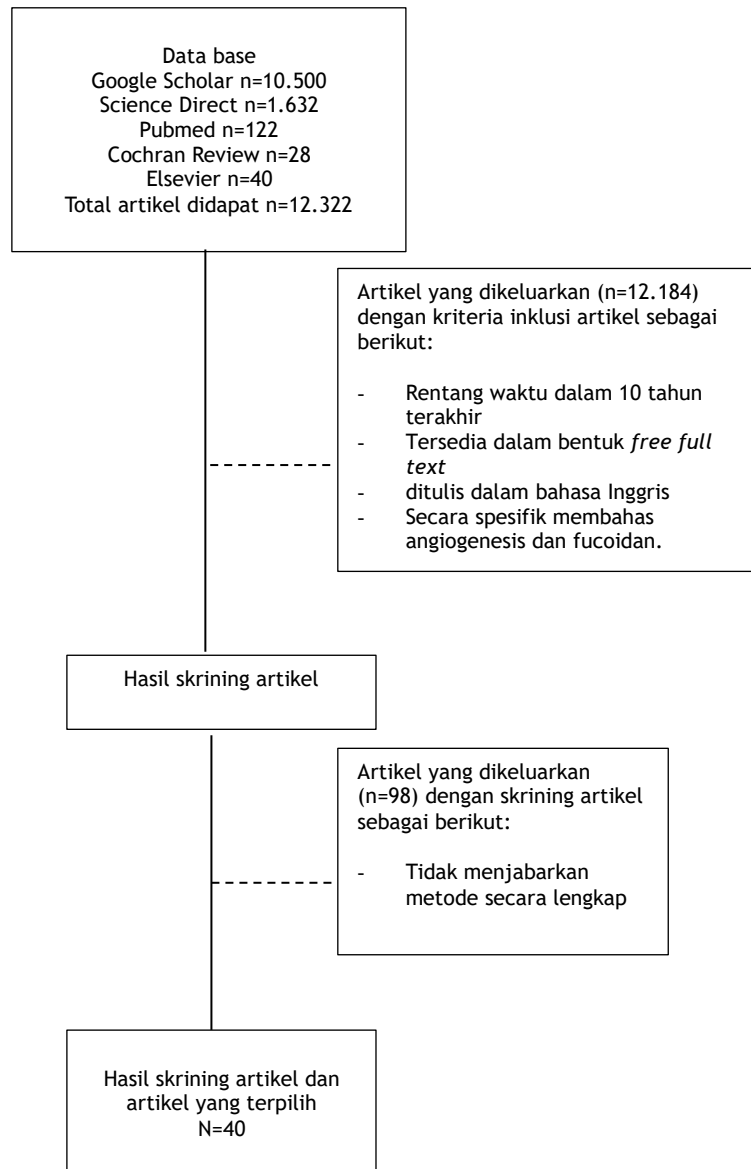
METODOLOGI PENELITIAN

Metode penulisan ini berbentuk *literature review*, yang dilakukan melalui beberapa tahapan yaitu perumusan pertanyaan penelitian dan tujuan, penelusuran rujukan, penapisan rujukan sesuai kriteria inklusi yang telah ditetapkan, penelaahan rujukan yang telah diperoleh dan penulisan tinjauan pustaka. Sumber penelusuran literatur menggunakan EMBASE/Elsevier, Science Direct, PubMed Central, Google Scholar, dan Cochrane Review. Kata kunci yang digunakan adalah (*angiogenesis*), (*Fucoidan*), (*Fucoidan*) AND (*pro-angiogenic OR proangiogenic*) dan (*Fucoidan*) AND (*anti-angiogenic OR antiangiogenic*). Kriteria inklusi yang digunakan meliputi bentuk publikasi atau tulisan dapat berupa tinjauan pustaka atau studi literatur, *original article*, *systematic review*, atau *meta-analysis* dengan kata kunci dan atau topik yang relevan dengan tujuan penulisan, tahun publikasi tulisan berada dalam rentang periode sepuluh tahun terakhir yaitu 2015-2025, kecuali studi atau

publikasi tersebut memiliki relevansi teori, topik dan atau temuan yang terkait dan mendukung tujuan *narrative review* yang sedang dikerjakan, tulisan atau publikasi yang tidak ditulis dalam bahasa internasional yaitu bahasa Inggris tidak disertakan sebagai referensi. Jika *full article* dari suatu publikasi tidak dapat diakses, maka dieksklusikan dari daftar referensi.

HASIL PENELITIAN

Penelusuran literatur menghasilkan total 12.322 artikel yang berkaitan dengan kata kunci angiogenesis dan fucoidan. Distribusi hasil pencarian per database adalah Google Scholar (n=10.500 artikel), Science Direct (n=1.632 artikel), Pubmed (n=122 artikel), Cochran Review (n=28 artikel) dan Elsevier (n=40 artikel). Selanjutnya dilakukan penapisan artikel berdasarkan kriteria yaitu publikasi 2015-2025, bahasa Inggris, dapat diakses secara penuh serta membahas angiogenesis dan fucoidan secara spesifik. Proses ini menghasilkan 40 artikel yang kemudian dianalisis secara naratif untuk menguraikan peran fucoidan terhadap angiogenesis sebagai faktor proangiogenik dan antiangiogenik pada berbagai kondisi patologis.



Gambar 1. Diagram Alur Pencarian Artikel

PEMBAHASAN

Definisi Angiogenesis

Angiogenesis didefinisikan sebagai proses pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang sudah ada (Whelan, 2022). Angiogenesis merupakan peristiwa biologis penting yang mendukung pertumbuhan jaringan, penyembuhan luka, dan respons terhadap hipoksia. Proses kompleks ini melibatkan berbagai mekanisme seluler dan molekuler, termasuk

proliferasi sel endotel, migrasi, dan pematangan pembuluh darah.

Angiogenesis diatur dengan ketat, dan disregulasinya dapat menyebabkan kondisi patologis, seperti kanker, penyakit kardiovaskular, dan retinopati diabetik (Sharma, 2024). Angiogenesis terbagi menjadi dua jenis utama yaitu *sprouting angiogenesis* dan *intussusceptive angiogenesis*. Keduanya terjadi pada baik pada orang dewasa atau di

dalam rahim, di hampir semua organ dan jaringan (Whelan, 2022).

Angiogenesis pada Kondisi Fisiologis

Proses angiogenesis fisiologis sangat penting selama perkembangan embrio, penyembuhan luka, dan pembentukan kolateral untuk meningkatkan perfusi organ. Namun, proses angiogenesis yang dipercepat secara abnormal atau angiogenesis patologis dikaitkan dengan berbagai gangguan, termasuk neovaskularisasi okular, yang menyebabkan hilangnya penglihatan (Whelan, 2022). Pada kondisi fisiologis pembentukan pembuluh darah baru melalui proses normal dan kompleks yang dikendalikan oleh biomolekul tertentu yang diproduksi oleh tubuh. Sinyal kimia lokal atau endogen sistemik mengkordinasikan fungsi endotel dan sel otot polos dinding pembuluh darah untuk memperbaiki pembuluh darah yang rusak. Pembentukan pembuluh darah baru berasal dari sel darah yang sudah ada sebelumnya melalui "*sprouting*" sel endotel, sehingga memperluas pohon pembuluh darah (Whelan, 2022), (Rajabi & Mousa, 2017).

Langkah-langkah menuju angiogenesis meliputi produksi protease, migrasi sel endotel dan proliferasi, pembentukan tabung vaskular, anastomosis tabung yang baru terbentuk, sintesis membran basal dan penggabungan pericyte dan sel otot polos. Setelah aktivasi sel endotel oleh rangsangan faktor angiogenik, enzim proteolitik diproduksi sehingga menyebabkan rusaknya matriks ekstraselular perivaskular dan membran basal vaskuler. Selanjutnya sel endotel berproliferasi dan bermigrasi ke daerah perivaskular, membentuk "*primary sprouts*". Lumenasi berikutnya dari "*primary sprouts*" ini selanjutnya mengarah pada

pembentukan lengkung kapiler yang diikuti oleh sintesis membran basal baru dan maturasi pembuluh darah untuk melengkapi struktur yang menyerupai tabung yang dapat dilalui darah (Whelan, 2022), (Rajabi & Mousa, 2017).

Angiogenesis pada Kondisi Patologis

Terdapat bukti yang terus bertambah bahwa banyak penyakit bergantung pada angiogenesis. Angiogenesis patologis merupakan ciri khas banyak kanker, retinopati diabetik, dan *delay wound healing*. "*Angiogenic switch*" mengacu pada peristiwa terbatas waktu yang ditentukan oleh perubahan lokal dalam lingkungan jaringan, di mana keseimbangan antara molekul pro-angiogenik dan anti-angiogenik condong ke arah aktivator, yang menghasilkan peningkatan vaskularisasi jaringan. Ketidakseimbangan antara faktor pro- dan anti-angiogenik menyebabkan penurunan sumber daya fungsional otak, jantung dan sistem peredaran darah, jaringan muskuloskeletal, dan sistem pernapasan (La Mendola et al., 2022).

Angiogenesis pada Kanker

Kanker merupakan suatu penyakit yang disebabkan oleh terjadinya pertumbuhan sel yang tidak normal, dimana proliferasi sel terjadi secara cepat dan tanpa kendali. Karsinogenesis atau onkogenesis adalah proses di mana sel-sel normal bertransformasi menjadi sel kanker. Hal ini ditandai oleh adanya perubahan pada tingkat genetik, epigenetik dan seluler secara progresif yang selanjutnya akan memprogram ulang sel tersebut sehingga terjadi pembelahan sel yang tidak terkontrol (Minhajati, 2019). Angiogenesis memungkinkan pertumbuhan tumor dan metastasis melalui tersedianya nutrisi dan

oksigen untuk sel tumor dan jaringan sekitarnya, dan juga dapat menjadi sarana dimana sel dapat lepas dari tumor primernya dan melalui aliran darah akan bermetastasis ketempat yang lebih jauh (Asprițoiu et al., 2021).

Saat ini secara luas diterima teori yang menyatakan bahwa '*angiogenic switch*' akan tidak aktif (off) ketika efek molekul pro-angiogenik seimbang dengan molekul anti-angiogenik, dan akan aktif (on) ketika keseimbangan tersebut lebih bergeser pada efek pro-angiogenic sehingga memicu proses angiogenesis (Asprițoiu et al., 2021). Obat-obatan yang menargetkan faktor antiangiogenik telah disetujui sebagai agen lini pertama dalam berbagai perawatan onkologi. Obat-obatan klinis sering menargetkan jalur pensinyalan VEGF selama angiogenesis. Tumor dapat menghindari terapi antiangiogenik melalui mekanisme angiogenesis lain yang melibatkan sel-sel endotel. Mekanisme ini meliputi *sprout* angiogenesis dimana sel-sel endotel berkembang biak dan bermigrasi berdasarkan kapiler yang ada; mimikri vaskulogenik berupa saluran vaskular terdiri dari sel-sel tumor; intususepsi pembuluh darah yang mengakibatkan sel-sel endotel terbagi menjadi dua pembuluh darah; ko-opsi vaskular yang menyerang jaringan normal kemudian sel-sel tumor memanfaatkan sistem vaskular yang sudah ada; angiogenesis yang berasal dari sel induk kanker dimana sel-sel tumor dengan sifat batang berdiferensiasi menjadi sel-sel endotel; dan angiogenesis yang berasal dari sumsum tulang yang menunjukkan sel-sel progenitor endotel yang berasal dari sumsum tulang berdiferensiasi menjadi sel-sel endotel untuk membentuk pembuluh darah (Zhang et al., 2024).

Angiogenesis pada Retinopati Diabetik

Neovaskularisasi retina merupakan penyebab utama gangguan penglihatan pada berbagai patologi mata, termasuk oklusi vena retina, degenerasi makula terkait usia, retinopati prematuritas, dan retinopati diabetik. Retinopati diabetik merupakan komplikasi mikrovaskular utama dari diabetes melitus. Patogenesisnya sangat terkait dengan angiogenesis dan permeabilitas vaskular yang disebabkan oleh rangsangan hipoksia dan hiperglikemia kronis (Rezzola et al., 2020), (Falcao, 2012). Angiogenesis patologis retina merupakan komponen kunci penyebab kebutaan ireversibel, seperti yang diamati pada retinopati diabetik proliferasif. Beberapa perubahan struktural dan molekuler yang terkait dengan retinopati diabetik proliferasif dikaitkan dengan adanya inflamasi yang tampaknya memainkan peran non-redundan dalam respons neovaskular yang menjadi ciri retina pasien retinopati diabetik proliferasif (Rezzola et al., 2020).

Angiogenesis adalah proses multi-langkah yang kompleks. Berbagai peristiwa diperlukan agar angiogenesis terjadi, termasuk interaksi antara reseptor permukaan sel, faktor terlarut, dan komponen matriks ekstraseluler. Beberapa jenis sel juga diperlukan, dengan sel endotel memainkan peran utama. Hipoksia mendorong pelepasan faktor angiogenik, seperti VEGF, yang bertanggung jawab untuk menginduksi pelepasan perisit dari dinding pembuluh, yang melemahkan interaksi di antara sel endotel dan meningkatkan permeabilitas vaskular. Selain itu, molekul pro-angiogenik secara langsung meningkatkan permeabilitas vaskular dengan

mengganggu sambungan adheren dan dengan menginduksi fosforilasi endotel-kadherin vaskular, sehingga memungkinkan ekstrasvasi protein serum dari lumen vaskular. Mediator pro-angiogenik merangsang aktivasi sel endotel yang tidak aktif, yang mengubah morfologinya dan memperoleh "fenotipe pro-angiogenik". Setelah diaktifkan, sel endotel berproliferasi dan bermigrasi ke stroma, mengikuti gradien kemotaktik yang diberikan oleh stimulus angiogenik. Akhirnya, neovessel menyelesaikan proses pematangannya dengan pengendapan membran basal dan perekrutan perisit/sel otot polos. Setelah semua langkah ini tercapai, produksi mediator proangiogenik menurun, neovessel dimodel ulang oleh aliran darah itu sendiri, dan sel endotel kembali ke kondisi tenang (Rezzola et al., 2020).

Kondisi hiperglikemia pada diabetes mellitus juga mendorong aktivasi jalur biokimia yang saling berhubungan, termasuk jalur poliol (sorbitol-aldosa reduktase) dan heksosamin, peningkatan produksi produk akhir glikasi lanjutan dan spesies oksigen reaktif, dan aktivasi protein kinase C, poli (ADP-ribosa) polimerase, dan sistem renin-angiotensin di endotelium retina. Semua kejadian ini berkontribusi pada peningkatan stres oksidatif, yang pada gilirannya memicu neovaskularisasi, inflamasi, dan neurodegenerasi dini (Xu et al., 2018), (Santiago et al., 2018). Interaksi erat antara inflamasi dan angiogenesis terjadi pada DR. Beberapa jalur pensinyalan digunakan bersama oleh proses neovaskularisasi dan inflamasi. Beberapa sitokin pro-inflamasi, termasuk IL6, IL1 α , IL18, osteopontin, *high mobility group box-1*, dan TNF α , dapat secara langsung mengaktifkan angiogenesis dengan bekerja pada sel-sel endotel.

Sitokin yang sama ini juga mendorong angiogenesis secara tidak langsung dengan mengaktifkan produksi lebih banyak faktor proangiogenik oleh leukosit dan endotelium. Sebaliknya, sel endotel yang distimulasi oleh faktor proangiogenik VEGF dan angiopoietin-1 meningkatkan ekspresi molekul adhesi sel, serta produksi faktor inflamasi (Rezzola et al., 2020).

Angiogenesis pada Delay Wound Healing

Luka kulit yang sembuh secara normal menunjukkan pertumbuhan kapiler dan regresi kapiler yang terkendali. Pada luka yang sembuh, kapiler baru tumbuh ke dalam luka dengan cepat, menghasilkan jaringan pembuluh darah baru yang melimpah hingga 10 kali lebih padat daripada jaringan normal. Permulaan angiogenesis diatur secara positif oleh beberapa faktor terlarut, salahsatunya VEGF-A, yang diproduksi sebagai respons terhadap hipoksia, adalah faktor proangiogenik yang paling dominan dalam penyembuhan luka. VEGF-A bertindak sebagai mediator proangiogenik yang kuat, tetapi juga meningkatkan permeabilitas vaskular, yang berkontribusi terhadap edema luka. Setelah cedera, kadar faktor proangiogenik meningkat, mencapai puncaknya sedikit sebelum kandungan kapiler maksimum terjadi, dan kemudian mereda hingga kadar yang hampir tidak terdeteksi (DiPietro, 2016).

Angiogenesis berperan sebagai pengatur utama dalam penyembuhan luka dan pembentukan jaringan parut. Interaksi antara angiogenesis dan respons inflamasi, yang dicirikan oleh partisipasi sel imun dan pengaturan sitokin, merupakan aspek mendasar dari perbaikan luka (Shi et al., 2023). Sejumlah

penelitian menggarisbawahi hubungan antara gangguan angiogenesis dan penyembuhan luka yang tertunda. Hipoksia, yang dipicu oleh kekurangan oksigen, mendorong aktivasi faktor-1 alfa yang dapat diinduksi hipoksia (HIF-1 α). Regulator utama ini tidak hanya memengaruhi pensinyalan VEGF hilir tetapi juga mengendalikan jalur HIF1 α -PDKFB3. Yang paling penting, PDKFB3 memainkan peran penting dalam menentukan persaingan di antara sel-sel ujung endotel dan, mirip dengan VEGF, berperan penting dalam inisiasi neogenesis vascular (Min et al., 2021).

Hipoksia dapat mengatur angiogenesis, termasuk sel endotel, melalui jalur HIF-1 α /Let-7s/AGO1/VEGF. Pada kondisi normoksik, enzim yang mengandung domain prolin hidroksilase (PHD) bertransisi ke keadaan aktif setelah bertemu oksigen dan zat besi divalen. Aktivasi ini menyiapkan tahap untuk hidroksilasi HIF-1 α , yang selanjutnya menjadikannya sasaran ubiquitinasi oleh protein Von Hippel-Lindau (VHL), suatu ligase ubiquitin E3. HIF-1 α yang terubikuitinasi kemudian mengalami degradasi melalui proteasom 26S. Namun, dalam keadaan hipoksia, HIF-1 α menjadi stabil dan bermigrasi ke dalam nukleus kemudian mengikat elemen respons hipoksia (HRE) yang terletak di dalam gen target HIF, sehingga memicu transkripsinya. Selain itu, kadar glukosa yang tinggi memicu akumulasi metilglioksal, yang mengganggu kestabilan HIF-1 α melalui mekanisme yang tidak bergantung pada PHD atau tidak bergantung pada VHL (Shi et al., 2023), (Zhu et al., 2020).

Definisi Fucoidan

Fucoidan adalah senyawa polisakarida sulfat (polimer L-fucose dan L-fucose-4-sulphate) yang ditemukan pada dinding sel berbagai

spesies laut seperti alga coklat dan teripang (Luthuli et al., 2019).

Secara struktural, fukoidan tersusun dari residu α -L-fukopiranosa yang terikat (1 $\rightarrow$ 3) dan (1 $\rightarrow$ 4). Struktur ini dapat ditemukan dalam dua bentuk berbeda, baik rantai panjang yang hanya terdiri dari α -L-fukopiranosa yang terikat (1 $\rightarrow$ 3) atau bentuk bergantian dari α -L-fukopiranosa yang terikat (1 $\rightarrow$ 3) dan (1 $\rightarrow$ 4). Fukoidan dari ordo fucales terdiri dari α -L-fukopiranosa yang terikat (1 $\rightarrow$ 3) dan (1 $\rightarrow$ 4), terutama yang diekstrak dari *A. nodosum*, *F. vesiculosus*, *F. evanscens*, dan *F. serratus*. Di sisi lain, rumput laut coklat seperti *Laminaria japonica*, *L. saccharina*, dan *Chorda filum* memiliki residu α -L-fukopiranosa yang terikat (1 $\rightarrow$ 3) sebagian besar pada karbon C2 atau C4 (Mensah et al., 2023).

Kandungan Fucoidan

Fukoidan merupakan salah satu polisakarida tersulfat dalam dinding sel rumput laut coklat yang mengandung L-fukosa, sulfat, dan sejumlah kecil monosakarida seperti galaktosa, xilosa, glukosa, dan manosa (Laeliocattleya et al., 2020). Metode ekstraksi sangat penting karena menentukan hasil dan kemurnian fukoidan yang diperoleh dari rumput laut. Meskipun hasil yang baik diperoleh dengan metode ekstraksi pelarut konvensional, metode ini memakan waktu dan produk akhir memerlukan pemurnian lebih lanjut yang tidak ideal untuk industri makanan dan farmasi. Metode ekstraksi fukoidan yang ramah lingkungan telah dikembangkan dan ini termasuk ekstraksi gelombang mikro, ekstraksi ultrasonik, ekstraksi enzim, ekstraksi cairan bertekanan dan metode ekstraksi medan listrik (Zhao et al., 2018), (Lomartire & Gonçalves, 2022).

Peran Fucoidan terhadap Angiogenesis

Proses angiogenesis didorong oleh dua kelompok mediator yang saling berlawanan yakni aktivator dan inhibitor. Aktivator terdiri dari serangkaian faktor pertumbuhan pleiotropik, molekul matriks dan adhesi, sinyal diferensiasi/spesifikasi, kemoatraktan, dan enzim yang berpartisipasi dalam mengendalikan salah satu dari lima atau lebih langkah yang membentuk kapiler baru. Inhibitor sama-sama beragam dalam komposisi dan fungsinya dan berfungsi menghalangi atau secara nyata melemahkan proliferasi sel endotel, transduksi sinyal, migrasi sel, ekspresi metaloproteinase matriks, kelangsungan hidup sel, dan perkembangan dan/atau perekrutan pra-kursor sel endotel (Polverini, 2002).

Fucoidan memiliki potensi terapi baru dalam pencegahan penyakit terkait angiogenesis. Peran fucoidan dalam angiogenesis sangat bergantung pada berat molekul, dimana aktivitas anti-angiogenik berhubungan dengan berat molekul tinggi, sedangkan berat molekul rendah dapat berperan sebagai agen pro-angiogenik. Peran fucoidan sebagai pro- atau anti-angiogenik, sangat bergantung pada sumber rumput laut, berat molekul, derajat sulfatasi dan jenis penyakit. Perbedaan struktural ini menyebabkan variasi dalam interaksinya dengan sel dan molekul biologis, sehingga menentukan peran fucoidan untuk memicu atau menghambat angiogenesis (Ustyuzhanina et al., 2014).

Studi terkini menunjukkan bahwa fucoidan dengan berat molekul rendah (LMWF) memiliki lebih banyak aksi biologis daripada fucoidan asli. LMWF, polisakarida tersulfat yang berasal dari rumput

laut coklat memiliki efek farmakologis fucoidan bervariasi menurut berat molekulnya, yang secara umum diklasifikasikan sebagai rendah (<10kDa), sedang (10-10.000kDa), atau tinggi >10.000kDa. LMWF memediasi penghambatan pertumbuhan spektrum luas sel karsinoma manusia, termasuk adenokarsinoma serviks HeLa, fibrosarkoma HT1080, leukemia K562, limfoma U937, adenokarsinoma paru A549, dan HL-60 (Min et al., 2021). LMWF menghambat invasi dan angiogenesis sel fibrosarkoma HT 1080 dan menginduksi apoptosis pada sel kanker MCF-7 melalui jalur yang dimediasi mitokondria. LMWF menginduksi apoptosis melalui jalur yang dimediasi mitokondria pada sel kanker payudara MDA-MB-231 dan juga membuktikan adanya peran yang saling terkait dari homeostasis Ca^{2+} , disfungsi mitokondria, dan aktivasi kaspase. LMWF memiliki kandungan sulfat lebih tinggi dari 20% yang ditemukan memiliki aktivitas antikoagulan yang mendalam serta efek antiproliferasi pada garis sel fibroblas (CCL39) dalam mode yang bergantung pada dosis (Senthilkumar et al., 2013).

Fucoidan dengan berat molekul rendah (LMWF) memiliki sifat antiinflamasi seperti aktivitas antikomplementer dengan penghambatan akumulasi leukosit dan proteolisis jaringan ikat. LMWF dapat digunakan untuk mengobati beberapa penyakit inflamasi yang mengalami degradasi matriks ekstraseluler yang tidak terkontrol. LMWF juga dapat meningkatkan parameter pembangunan kembali jaringan seperti pensinyalan oleh faktor pertumbuhan pengikat heparin (FGF-2, VEGF) dan pemrosesan kolagen pada fibroblas, sel otot polos, atau sel endotel dalam kultur. LMWF dapat mengikat kolagen fibrilar dan memberikan

perlindungan dan sinyal promosi faktor pertumbuhan pengikat heparin untuk meningkatkan biokompatibilitas pengganti tulang karsinoma yang dimurnikan. Memang, telah ditunjukkan bahwa LMWF meniru dan memulihkan sifat-sifat matriks non-kolagen tulang (proteoglikan, glikoprotein) (Senthikumar et al., 2013).

Fucoidan sebagai Faktor Proangiogenik

Proses angiogenesis terutama dipicu oleh hipoksia, serta berbagai rangsangan lain seperti pH asam, hipoglikemia, hipertensi, stres mekanis, peradangan kronis, dan stres oksidatif, yang dapat memulai atau mempercepat angiogenesis (Jayson et al., 2016). Jaringan yang sensitif terhadap hipoksia melepaskan HIF-1 α (faktor-1 α yang dapat diinduksi hipoksia), yang mengikat elemen respons hipoksia dan mengaktifkan transkripsi faktor proangiogenik lainnya. Semakin banyak bukti yang mendukung hipotesis bahwa jalur PI3K (phosphatidylinositol-3 kinase)/Akt (protein kinase B)/mTOR (mammalian target of rapamycin) bertindak sebagai sakelar utama yang mengendalikan sintesis HIF-1 α . HIF-1 α dapat mengaktifkan transkripsi lebih dari 40 gen, termasuk eritropoietin, transporter glukosa, enzim glikolitik, VEGF (faktor pertumbuhan endotel vaskular) dan gen lain yang produk proteinnya meningkatkan pengiriman oksigen atau memfasilitasi adaptasi metabolik terhadap hipoksia, serta mendorong angiogenesis, invasi dan metastasis tumor, dan resistensi terhadap terapi (Muz et al., 2015), (Turrini et al., 2023).

Fucoidan dapat meningkatkan aktivitas angiogenik. Fucoidan memiliki sifat proangiogenik melalui kemampuannya untuk memodulasi

faktor pertumbuhan pengikat heparin seperti FGF-2. Pada konsentrasi antitrombotik, fucoidan meningkatkan angiogenesis yang diinduksi FGF-2 dengan mengatur ekspresi protein permukaan angiogenik (terutama α_6). LMWF meningkatkan angiogenesis yang diinduksi FGF-2 pada sel endotel manusia, yang mungkin bermanfaat untuk remodeling darah di area iskemik (Wang et al., 2019). Studi terbaru telah melaporkan bahwa fucoidan mengaktifkan p38 dan kinase terminal N C-Jun (JNK) dengan menargetkan sumbu pensinyalan AKT/MMP-2 pada HUVEC (Kim et al., 2014).

Fucoidan dengan berat molekul rendah (LMWF) menunjukkan efek pro-angiogenik melalui beberapa mekanismenya antara lain LMWF meningkatkan proliferasi dan migrasi sel endotel dengan mempromosikan pertumbuhan dan pergerakan sel endotel, yang merupakan langkah awal dalam pembentukan pembuluh darah; mekanisme ini bergantung pada PI3K/AKT (Bouvard et al., 2015), LMWF dapat meningkatkan sifat pro-angiogenik sel progenitor endotel sehingga kemampuan EPCs untuk membentuk pembuluh darah baru meningkat (Bouvard et al., 2015), LMWF dapat berinteraksi dengan faktor pertumbuhan angiogenik (seperti FGF-2 atau SDF-1) dan reseptornya, mempotensiasi sinyal pro-angiogenik pada konsentrasi tertentu (Kim et al., 2014).

Fucoidan sebagai Faktor Anti Angiogenik

Sebagian besar obat antiangiogenik yang disetujui adalah terapi target yang diarahkan pada faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), reseptornya, atau molekul spesifik yang terlibat dalam angiogenesis. Obat antiangiogenik

juga dapat digunakan sebagai kemosenstizer dari strategi antikanker seperti kemoterapi, terapi target, dan inhibitor titik pemeriksaan imun pada beberapa tumor stadium lanjut. Secara khusus, beberapa senyawa alami telah ditemukan menargetkan sitokin yang terkait dengan angiogenesis tumor, dan jalur pensinyalan apoptosis, seperti kurkumin, artemisinin, epigallocatechin gallate, resveratrol, emodin, selastrol, timokuinon, plokabulin, dan tokotrienol, semuanya telah menunjukkan efek antiangiogenik yang menonjol dalam model praklinis angiogenesis. Fucoindans telah menunjukkan efek antiangiogenik dalam berbagai model eksperimental. Sel kanker dan sel endotel merupakan dua sel yang secara invitro dapat memberikan informasi yang berbeda dan saling melengkapi tentang potensi antiangiogenik fukoidan. Secara khusus, keduanya dapat memberikan informasi dalam mekanisme molekuler yang ditimbulkan oleh pengobatan dengan fukoidan, seperti modulasi ekspresi atau pelepasan target angiogenik. Sel endotel juga dapat memberikan informasi tentang pembentukan pembuluh darah baru atau kepadatan vaskular dan, dalam kultur bersama dengan sel kanker, dapat meniru lingkungan mikro tumor in vitro (Turrini et al., 2023).

Pada berbagai lini sel kanker, fukoidan mampu menghambat ekspresi dua regulator angiogenesis utama, yaitu VEGF dan HIF-1 α . Fukoidan yang diekstraksi dari *Fucus vesiculosus* dapat menghambat ekspresi mRNA isoform VEGF (VEGFA-VEGFD) pada lini sel kanker ovarium (sel ES-2 dan OV-90) (Bae et al., 2020). Sedangkan, penurunan regulasi VEGF oleh fukoidan secara sinergis ditingkatkan oleh obat

antikanker paclitaxel dan cisplatin. Ekspresi dua gen terkait angiogenesis lainnya [yaitu, KDR (kinase insert domain receptor) dan FLT4 (FMS related tyrosine kinase 4)] menurun secara signifikan pada sel kanker ovarium setelah pengobatan dengan fucoidan dan kemoterapi. Temuan ini, bersama dengan kemampuan fucoidan yang dilaporkan untuk mengurangi proliferasi, pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS) dan stres retikulum endoplasma (ER) dan menginduksi pelepasan sitokrom-c, mengungkap mekanisme antikanker multitarget untuk fucoidan pada sel kanker ovarium. Mekanisme di balik efek antiangiogenik tersebut adalah penghambatan ekspresi VEGF dan HIF-1 α dalam kondisi seperti hipoksia (Turrini et al., 2023), (Shen et al., 2017).

Fucoidan menginduksi aktivitas anti-tumor dengan menyebabkan apoptosis pada sel kanker. Fucoindan memberikan efek anti-angiogenik dengan menghambat migrasi sel endotel, proliferasi, dan pembentukan tabung secara in vitro. Fucoindan juga memiliki kemampuan untuk mengurangi VEGF dan bFGF (faktor pertumbuhan fibroblast basal) pada HUVEC. Selain itu, Fucoindan juga telah menunjukkan efek kemopreventif yang menjanjikan secara in vivo (Kwak, 2014). Fucoindan menunjukkan hasil yang sangat baik terhadap sel kanker paru-paru baik secara in vivo maupun in vitro. Fucoindan telah menunjukkan efek anti-metastasis pada sel kanker A549 (paru-paru) melalui penghambatan MMP-2 dan efek serupa pada karsinoma paru-paru yang ditransplantasikan secara in vivo dengan memengaruhi beberapa protein permukaan sel termasuk integrin, VEGF 1 dan p-selectin (Senthilkumar et al., 2013).

Aktivitas anti angiogenesis yang menjadi dasar terjadinya

penyakit degenerasi makula terkait usia dan retinopati diabetik juga didapatkan pada beberapa penelitian fucoidan. Fucoidan menurunkan regulasi sekresi VEGF pada sel ARPE19 dan menurunkan ekspresi HIF-1 α sehingga menghambat pembentukan VEGF (Yang et.al., 2013). Fucoidan berinteraksi dengan VEGF165 dan mencegah pengenalan terhadap reseptor VEGFR2 (Dörschmann et.al., 2019).

KESIMPULAN

Angiogenesis adalah proses pembentukan pembuluh darah baru yang penting untuk pertumbuhan jaringan dan penyembuhan luka. Disregulasi angiogenesis berperan pada berbagai kondisi patologis seperti kanker, penyakit kardiovaskular, dan retinopati diabetik. Sintesis literatur menunjukkan bahwa fucoidan merupakan modulator angiogenesis yang efeknya bergantung pada berat molekul, derajat/pola sulfatasi, sumber dan metode ekstraksi dan dosis. Fucoidan dengan berat molekul rendah cenderung pro-angiogenik dengan meningkatkan proliferasi dan migrasi sel endotel (misalnya melalui PI3K/AKT). Sebaliknya, fucoidan dengan berat molekul tinggi cenderung anti-angiogenik melalui penekanan VEGF/HIF-1 α dan penghambatan pembentukan pembuluh darah baru, sehingga berpotensi untuk penyembuhan luka maupun sebagai terapi adjuvan kanker. Oleh karena itu, diperlukan standarisasi karakterisasi fucoidan (berat molekul, pola sulfatasi, dan kemurnian) serta penguatan bukti melalui studi pra-klinis dan klinis yang lebih terarah untuk memastikan konsistensi efek, keamanan, dan efektivitasnya pada penyakit terkait angiogenesis.

DAFTAR PUSTAKA

- Asprițoiu, V. M., Stoica, I., Bleotu, C., & Diaconu, C. C. (2021). Epigenetic Regulation Of Angiogenesis In Development And Tumors Progression: Potential Implications For Cancer Treatment. In *Frontiers In Cell And Developmental Biology* (Vol. 9). <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.689962>
- Bae, H., Lee, J. Y., Yang, C., Song, G., & Lim, W. (2020). Fucoidan Derived From *Fucus Vesiculosus* Inhibits The Development Of Human Ovarian Cancer Via The Disturbance Of Calcium Homeostasis, Endoplasmic Reticulum Stress, And Angiogenesis. *Marine Drugs*, 18(1). <https://doi.org/10.3390/md18010045>
- Bouvard, C., Galy-Fauroux, I., Grelac, F., Carpentier, W., Lokajczyk, A., Gandrille, S., Collic-Jouault, S., Fischer, A. M., & Helley, D. (2015). Low-Molecular-Weight Fucoidan Induces Endothelial Cell Migration Via The Pi3k/Akt Pathway And Modulates The Transcription Of Genes Involved In Angiogenesis. *Marine Drugs*, 13(12). <https://doi.org/10.3390/md13127075>
- Dipietro, L. A. (2016). Angiogenesis And Wound Repair: When Enough Is Enough. *Journal Of Leukocyte Biology*, 100(5). <https://doi.org/10.1189/jlb.4mr0316-102r>
- Dörschmann P, Bittkau Ks, Neupane S, Roeder J, Alban S, Klettner A.(2019). Effects Of Fucoidans From Five Different Brown

- Algae On Oxidative Stress And Vegf Interference In Ocular Cells. *Marine Drugs*. 17(5):258
- Falcao, M. (2012). Diabetic Retinopathy: Understanding Pathologic Angiogenesis And Exploring Its Treatment Options. *The Open Circulation & Vascular Journal*, 3(1). <https://doi.org/10.2174/1877382601003010030>
- Huerta, M., Tejada, M., & Nieto, F. R. (2024). Fucoidan As A Promising Drug For Pain Treatment: Systematic Review And Meta-Analysis. *Marine Drugs*, 22(7), 1-17. <https://doi.org/10.3390/md22070290>
- Jayson, G. C., Kerbel, R., Ellis, L. M., & Harris, A. L. (2016). Antiangiogenic Therapy In Oncology: Current Status And Future Directions. In *The Lancet* (Vol. 388, Issue 10043). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01088-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01088-0)
- Jeong, S., Lee, S., Lee, G., Hyun, J., & Ryu, B. (2024). Systematic Characteristics Of Fucoidan: Intriguing Features For New Pharmacological Interventions. *International Journal Of Molecular Sciences*, 25(21). <https://doi.org/10.3390/ijms25211771>
- Kim, B. S., Park, J. Y., Kang, H. J., Kim, H. J., & Lee, J. (2014). Fucoidan/Fgf-2 Induces Angiogenesis Through Jnk- And P38-Mediated Activation Of Akt/Mmp-2 Signalling. *Biochemical And Biophysical Research Communications*, 450(4). <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.06.137>
- Kwak, J. Y. (2014). Fucoidan As A Marine Anticancer Agent In Preclinical Development. In *Marine Drugs* (Vol. 12, Issue 2). <https://doi.org/10.3390/md12020851>
- La Mendola, D., Trincavelli, M. L., & Martini, C. (2022). Angiogenesis In Disease. In *International Journal Of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 18). <https://doi.org/10.3390/ijms231810962>
- Laeliocattleya, R. A., Yunianta, Suloi, A. F., Gayatri, P. P., Putri, N. A., & Anggraeni, Y. C. (2020). Fucoidan Content From Brown Seaweed (*Sargassum Filipendula*) And Its Potential As Radical Scavenger. *Journal Of Physics: Conference Series*, 1430(1). <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1430/1/012023>
- Li, G., Gao, J., Ding, P., & Gao, Y. (2025). The Role Of Endothelial Cell-Pericyte Interactions In Vascularization And Diseases. In *Journal Of Advanced Research* (Vol. 67). <https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.01.016>
- Liu, F., Wang, J., Chang, A. K., Liu, B., Yang, L., Li, Q., Wang, P., & Zou, X. (2012). Fucoidan Extract Derived From *Undaria Pinnatifida* Inhibits Angiogenesis By Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Phytomedicine*, 19(8-9). <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2012.03.015>
- Liu, X., Zhang, J., Yi, T., Li, H., Tang, X., Liu, D., Wu, D., & Li, Y. (2025). Decoding Tumor Angiogenesis: Pathways, Mechanisms, And Future Directions In Anti-Cancer Strategies. *Biomarker Research*, 13(1), 1-29. <https://doi.org/10.1186/s40364-025-00779-X>
- Lomartire, S., & Gonçalves, A. M. M. (2022). Novel Technologies For Seaweed Polysaccharides

- Extraction And Their Use In Food With Therapeutically Applications—A Review. In *Foods* (Vol. 11, Issue 17). <https://doi.org/10.3390/foods11172654>
- Luthuli, S., Wu, S., Cheng, Y., Zheng, X., Wu, M., & Tong, H. (2019). Therapeutic Effects Of Fucoidan: A Review On Recent Studies. In *Marine Drugs* (Vol. 17, Issue 9). <https://doi.org/10.3390/md17090487>
- Minhajati, R. (2019). *Angiogenesis Dan Perannya Pada Kanker*. 1st Ed. Vol. 1. Makasar: Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Unhas
- Muz, B., De La Puente, P., Azab, F., & Azab, A. K. (2015). The Role Of Hypoxia In Cancer Progression, Angiogenesis, Metastasis, And Resistance To Therapy. *Hypoxia*. <https://doi.org/10.2147/hp.s93413>
- Polverini, P. J. (2002). Angiogenesis In Health And Disease: Insights Into Basic Mechanisms And Therapeutic Opportunities. *Journal Of Dental Education*, 66(8). <https://doi.org/10.1002/j.0022-0337.2002.66.8.tb03565.x>
- Rajabi, M., & Mousa, S. A. (2017). The Role Of Angiogenesis In Cancer Treatment. In *Biomedicines* (Vol. 5, Issue 2). <https://doi.org/10.3390/biomedicines5020034>
- Rezzola, S., Loda, A., Corsini, M., Semeraro, F., Annese, T., Presta, M., & Ribatti, D. (2020). Angiogenesis-Inflammation Cross Talk In Diabetic Retinopathy: Novel Insights From The Chick Embryo Chorioallantoic Membrane/Human Vitreous Platform. In *Frontiers In Immunology* (Vol. 11). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.581288>
- Saghiri, M. A., Asatourian, A., Orangi, J., Sorenson, C. M., & Sheibani, N. (2015). Functional Role Of Inorganic Trace Elements In Angiogenesis-Part I: Cr, Si, Zn, Cu, And S. In *Critical Reviews In Oncology/Hematology* (Vol. 96, Issue 1). <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.05.011>
- Santiago, A. R., Boia, R., Aires, I. D., Ambrósio, A. F., & Fernandes, R. (2018). Sweet Stress: Coping With Vascular Dysfunction In Diabetic Retinopathy. In *Frontiers In Physiology* (Vol. 9, Issue Jul). <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00820>
- Senthilkumar, K., Manivasagan, P., Venkatesan, J., & Kim, S. K. (2013). Brown Seaweed Fucoidan: Biological Activity And Apoptosis, Growth Signaling Mechanism In Cancer. In *International Journal Of Biological Macromolecules* (Vol. 60). <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2013.06.030>
- Sharma, R. (2024). Angiogenesis: Mechanisms, Roles, And Implications In Health And Disease. *Clinical Investigation*, 14(4), 551-553.
- Shen, H. Y., Li, L. Z., Xue, K. C., Hu, D. D., & Gao, Y. J. (2017). Antitumor Activity Of Fucoidan In Anaplastic Thyroid Cancer Via Apoptosis And Anti-Angiogenesis. *Molecular Medicine Reports*, 15(5). <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6338>
- Shi, Z., Yao, C., Shui, Y., Li, S., & Yan, H. (2023). Research Progress On The Mechanism Of Angiogenesis In Wound Repair And Regeneration. In *Frontiers*

- In Physiology* (Vol. 14).
<https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1284981>
- Turrini, E., Maffei, F., & Fimognari, C. (2023). Ten Years Of Research On Fucoïdan And Cancer: Focus On Its Antiangiogenic And Antimetastatic Effects. In *Marine Drugs* (Vol. 21, Issue 5).
<https://doi.org/10.3390/md21050307>
- Ustyuzhanina, N. E., Bilan, M. I., Ushakova, N. A., Usov, A. I., Kiselevskiy, M. V., & Nifantiev, N. E. (2014). Fucoïdins: Pro-Or Antiangiogenic Agents? In *Glycobiology* (Vol. 24, Issue 12).
<https://doi.org/10.1093/glycob/cwu063>
- Wang, Y., Xing, M., Cao, Q., Ji, A., Liang, H., & Song, S. (2019). Biological Activities Of Fucoïdan And The Factors Mediating Its Therapeutic Effects: A Review Of Recent Studies. *Marine Drugs*, 17(3).
<https://doi.org/10.3390/md17030183>
- Wen, W., Yang, L., Wang, X., Zhang, H., Wu, F., Xu, K., Chen, S., & Liao, Z. (2023). Fucoïdan Promotes Angiogenesis And Accelerates Wound Healing Through Akt/Nrf2/Hif-1 α Signalling Pathway. *International Wound Journal*, 20(9).
<https://doi.org/10.1111/lwj.14239>
- Whelan, S. (2022). What Is Angiogenesis? *Technology Networks*.
- Xu, J., Chen, L. J., Yu, J., Wang, H. J., Zhang, F., Liu, Q., & Wu, J. (2018). Involvement Of Advanced Glycation End Products In The Pathogenesis Of Diabetic Retinopathy. In *Cellular Physiology And Biochemistry* (Vol. 48, Issue 2).
<https://doi.org/10.1159/000491897>
- Yang, W.; Yu, X.; Zhang, Q.; Lu, Q.; Wang, J.; Cui, W.; Zheng, Y.; Wang, X.; Luo, D. (2013). Attenuation Of Streptozotocin-Induced Diabetic Retinopathy With Low Molecular Weight Fucoïdan Via Inhibition Of Vascular Endothelial Growth Factor. *Exp. Eye Res.* 115, 96-105
- Zhang, R., Yao, Y., Gao, H., & Hu, X. (2024). Mechanisms Of Angiogenesis In Tumour. *Frontiers In Oncology*, 14(March), 1-15.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1359069>
- Zhao, Y., Zheng, Y., Wang, J., Ma, S., Yu, Y., White, W. L., Yang, S., Yang, F., & Lu, J. (2018). Fucoïdan Extracted From Undaria Pinnatifida: Source For Nutraceuticals/Functional Foods. *Marine Drugs*, 16(9).
<https://doi.org/10.3390/md16090321>
- Zhu, Y., Zhang, J., Hu, X., Wang, Z., Wu, S., & Yi, Y. (2020). Extracellular Vesicles Derived From Human Adipose-Derived Stem Cells Promote The Exogenous Angiogenesis Of Fat Grafts Via The Let-7/Ago1/Vegf Signalling Pathway. *Scientific Reports*, 10(1).
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-62140-6>