

综述

缺氧诱导因子-1在胰腺癌中的作用

黑钰¹, 徐向荣¹, 王逢会^{1,2*}¹延安大学基础医学院, 延安 716000; ²延安市真菌资源开发与生物防治重点实验室, 延安 716000)

摘要: 胰腺癌是常见的实质性恶性肿瘤之一, 预后差、生存期短, 且一直处于高度缺氧的微环境中。缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)是一种异源二聚体转录因子, 同时也是细胞缺氧后的重要调节蛋白, 能够介导肿瘤发生发展中的重要生物学过程。HIF-1可通过多种途径影响胰腺癌进展。本文从不同层面综述了HIF-1调节胰腺癌发生发展的作用机制, 以期为胰腺癌的治疗提供新思路 and 理论基础。

关键词: 缺氧; 缺氧诱导因子-1; 胰腺癌

Roles of HIF-1 in pancreatic cancer

HEI Yu¹, XU Xiangrong¹, WANG Fenghui^{1,2*}¹School of Basic Medicine, Yan'an University, Yan'an 716000, China;²Yan'an City Fungi Resources Development and Biological Control Key Laboratory, Yan'an 716000, China)

Abstract: Pancreatic cancer is one of the common substantial malignant tumors with poor prognosis and short survival, and is always in a highly hypoxic microenvironment. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) is a heterodimeric transcription factor and an important regulatory protein after cellular hypoxia, which can mediate important biological processes in tumor development. HIF-1 can also affect pancreatic cancer progression through multiple pathways. In this work, we reviewed the mechanisms by which HIF-1 regulates the development of pancreatic cancer at different levels, with a view to providing new ideas and theoretical basis for the treatment of pancreatic cancer.

Key Words: hypoxia; hypoxia-inducible factor-1; pancreatic cancer

胰腺癌是消化系统恶性程度最高的肿瘤, 死亡率几乎等同于发病率, 5年生存率不到10%^[1,2]。胰腺癌现有的治疗手段主要为外科手术切除治疗和放化疗, 免疫治疗、靶向治疗等新型治疗手段仍存在缺失, 因此挖掘新的药物分子靶点和开发新型治疗手段对改善患者预后、延长生存期尤为重要。

缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1,

HIF-1)是HIFs的家族成员之一, 同时也是缺氧后细胞中表达的重要调节蛋白, 可以通过调控下游700多个靶基因介导肿瘤发展中的重要生物学过程。目前已知的HIFs家族(HIF-1、HIF-2、HIF-3)成员, 都存在由O₂敏感的 α 亚基(HIF-1 α 、HIF-2 α 和HIF-3 α)和O₂不敏感的 β 亚基(HIF-1 β)组成的异二聚体结构, 其中HIF-1 α 是最具特征的亚型, 其亚基中存在两个富含酸性和疏水性氨基酸的反式激活

收稿日期: 2023-09-26

基金项目: 陕西省高校科协青年人托举计划项目(20200310); 陕西省卫生健康科研基金项目(2021D053)

第一作者: E-mail: heiyu1261581611@163.com

*通信作者: E-mail: wangfenghui2022@163.com

结构域, N-末端的转录激活区域和C-末端的转录激活区域, 而HIF-1 β 亚单位由于缺乏N-末端的转录激活区域结构域, 与HIF-1 α 在功能上存在较大差异。HIF-2 α 与HIF-1 α 在结构上相似, 表现出与HIF-1 β 异质二聚的能力, 但表达位置和功能特性不同。HIF-1 α 广泛存在于人体各个组织器官, 而HIF-2 α 仅在胚胎细胞、成人血管内皮细胞、肺、胎盘和心脏中表达。此外, 它们的转录靶点也存在差异, 这种差异导致HIF-1 α 可参与不同的代谢途径, HIF-2 α 则仅参与促红细胞生成素的合成和铁代谢。HIF-1 α 的特殊结构和功能特性导致其可介导胰腺癌、乳腺癌、结肠癌等多种肿瘤进展^[3-5], 且在结肠和乳腺的癌前病变中也发现了HIF-1 α 的高表达, 提示HIF-1 α 不仅作为促癌因子在肿瘤中发挥调控作用, 还是肿瘤诱导因素之一。本文将就HIF-1在胰腺癌中的各种作用机制进行综述, 以期胰腺癌的诊疗提供新视角和理论依据。

1 HIF-1在肿瘤中作用方式

HIF-1在肿瘤中以需氧和厌氧两种方式通过HIF-1 α 发挥作用, 如图1所示。(1)氧依赖调节: 常氧条件下, HIF-1 α 的半衰期极短, 可在合成后迅速被泛素化, 继而由蛋白酶溶解。该过程以HIF-1 α 的ODD结构域为基础, 首先在氧戊二酸依赖性丙氨酰羟化酶的催化下在ODD区迅速发生羟化反应, 该过程由O₂、 α -酮戊二酸和铁共同作用, 使HIF-1 α 与肿瘤抑制蛋白结合, 最终通过泛素化系

统被解离。氧戊二酸依赖性脯氨酸羟化酶是铁(II)/2-氧戊二酸依赖性酶超家族的一种新型的氧化酶, 是细胞中的分子氧传感器。(2)非氧依赖调节: 各种生长因子、细胞因子和其他信号分子与相应的受体结合, 激活酪氨酸蛋白激酶进而激活磷脂酰肌醇3激酶或丝裂原活化蛋白激酶通路, 最终促进HIF-1 α 表达。HIF-1 α 在细胞内积聚, 与HIF-1 β 形成二聚体, 通过HIF-1 α C-末端的转录激活区域诱导辅激活蛋白CBP/p300入核, 共同形成大分子复合物, 并与缺氧反应基因的缺氧反应元件上的HIF-1 α 结合位点结合, 促进缺氧反应基因的转录, 引起细胞对缺氧的一系列适应性反应。HIF-1 β 是组成性亚基, 其mRNA和蛋白表达水平在有氧和缺氧条件下保持恒定, 一般无生物学功能。

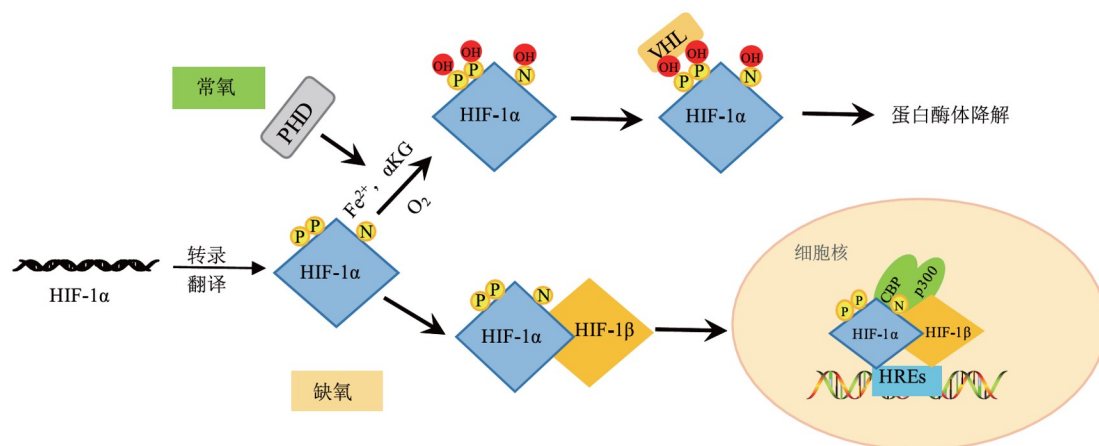
1.1 HIF-1在胰腺癌中表达上调

为从另一角度证实HIF-1对胰腺癌的影响, 我们对GEPIA数据库中胰腺癌相关数据进行分析, 并对HIF-1在胰腺癌组织(179例)和正常胰腺组织(171例)中mRNA水平的表达比较发现, HIF-1在胰腺癌中高表达, 且高表达HIF-1的患者生存期缩短(图2)。

2 HIF-1对胰腺癌调节作用

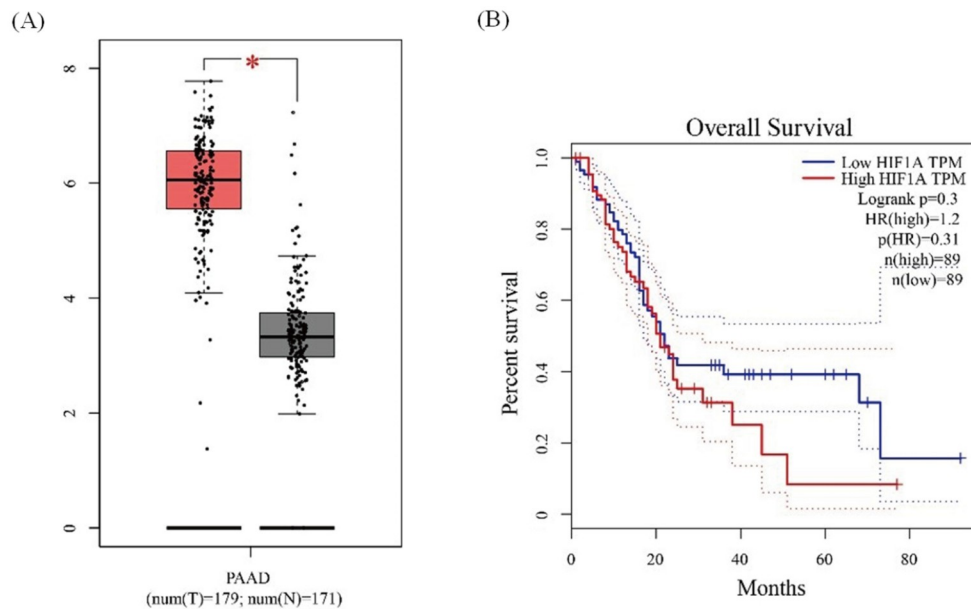
2.1 HIF-1调节糖酵解关键酶促进胰腺癌进展

近20年来, 肿瘤代谢逐渐成为肿瘤研究领域的热点, 并且“肿瘤是一种代谢性疾病”这一观点已受到科学界广泛认可, 其中葡萄糖代谢紊乱在



PHD: 氧戊二酸依赖性脯氨酸羟化酶(prolyl hydroxylase-domain protein); CBP: 腺苷环磷酸效应元件结合蛋白(cAMP-response binding protein); HRE: 缺氧反应元件(hypoxia-response element)。箭头表示对它的积极影响

图1 HIF-1 α 在肿瘤中作用方式



A: *HIF-1*在胰腺正常组织与胰腺癌组织mRNA表达差异; B: 高表达*HIF-1*对胰腺癌患者生存期影响

图2 *HIF-1*在胰腺癌中表达上调

肿瘤中最为常见,是肿瘤十大代谢特征之一。因此,糖代谢相关调节基因在肿瘤代谢研究中的作用不断被发掘,*HIF-1*作为肿瘤糖酵解关键调控因子,可通过调节己糖激酶(hexokinases, HKs)、葡萄糖转运蛋白-1(glucose transporter-1, GLUT-1)等糖酵解相关基因,促进或抑制肿瘤生长。胰腺癌作为一种高度依赖糖酵解供能的实体肿瘤,*HIF-1*在其生长转移过程中发挥关键作用。

HK2是HKs的一种同工酶,也是糖酵解途径中的第一个限速酶,可将葡萄糖磷酸化为葡萄糖-6-磷酸,进行后续的糖酵解反应。有研究表明,赖氨酰氧化酶2可在缺氧情况下以*HIF-1α*依赖的方式上调HK2、磷酸丙酮酸激酶2和乳酸脱氢酶A等多个糖酵解基因的表达,间接增强胰腺癌细胞中的有氧糖酵解,从而促进胰腺癌进展^[4]。此外,Hu等^[6]的研究显示,具有植物同源结构域和无名指结构域1的泛素样蛋白(ubiquitin like with plant homeodomain and ring finger domains 1, UHRF1)也可在缺氧环境下维持*HIF-1α*稳定,通过抑制沉默调节蛋白4的表达,从而上调HK2的表达,促进胰腺癌有氧糖酵解和增殖。GLUT-1是一种组成型葡萄糖转运蛋白,也是葡萄糖转运的限速因子,其表达受到*HIF-1α*的调控。在大部分肿瘤中,缺氧的环境可以诱导GLUT-1的高表达,提高肿瘤细

胞对葡萄糖的摄取能力,促进肿瘤有氧糖酵解。衰老细胞抗原样结构域蛋白1(recombinant LIM and senescent cell antigen like domains protein 1, LIMS1)已被证实可通过增强GLUT-1的表达和膜易位,促进肿瘤细胞对葡萄糖剥夺应激的适应。此外,LIMS1还可激活AKT/mTOR信号通路促进*HIF-1α*蛋白的翻译,而*HIF-1α*可以反式激活LIMS1的转录,促进胰腺癌细胞生长^[7]。

*HIF-1*对胰腺癌糖代谢有重要调控作用,可作为胰腺癌治疗的候选靶点,但目前相关研究还停留在影响糖酵解关键酶上。肿瘤糖酵解是一个复杂的生物学过程,受到环境、药物和多种信号通路影响,单抑制关键酶是否可以直接阻断糖酵解还尚未可知。况且即使短期内抑制糖酵解可抑制肿瘤细胞增殖,一定时间后机体是否会通过另一种方式为其供能也不明了,因此*HIF-1*对胰腺癌糖代谢的调控作用可以作为胰腺癌有意义的诊疗方向,目前研究尚浅仍需深入探索。

2.2 *HIF-1*与胰腺癌免疫反应

肿瘤细胞中的免疫激活反应和免疫抑制元件作用的平衡调节抗肿瘤免疫。然而,胰腺癌由于长期处于缺氧肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中,其免疫激活受到强烈抑制而免疫抑制元件异常激活,因而经常发生免疫逃逸反应^[8]。缺氧

诱导的HIF-1是促进免疫逃逸的主要因素,也是胰腺癌诊断、治疗和预后的潜在标志物,具有良好的研究和临床转化价值,有望成为胰腺癌免疫治疗的潜在靶点。

自然杀伤细胞(natural killer cell, NK细胞)属于先天免疫系统的细胞毒性淋巴细胞。有研究证实,与常氧条件下培养细胞相比,暴露于缺氧中的癌细胞对NK细胞更耐受^[9]。主要组织相容性复合物 I 类分子相关蛋白A(MHC class I related Chain A, MICA)和主要组织相容性复合物 I 类分子相关蛋白B(MHC class I related chain B, MICB)在多种肿瘤细胞膜上呈高表达,且可作为NK细胞和 $\gamma\delta$ T细胞上NK细胞受体(natural killer cell group 2D, NKG2D)的配体。当其与NKG2D结合后,可以用于免疫监测和肿瘤细胞裂解,这一过程受到HIF-1 α 的调节^[10]。Ou等^[11]研究表明,HIF-1 α 和去整合素金属蛋白酶结构域蛋白10(a disintegrin and metalloproteinase 10, ADAM10)在胰腺癌细胞中高表达,并且受miR-153的负调控,过表达Circ-0000977可以抵消miR-153对HIF-1 α 和ADAM10的抑制作用,促进膜MICA从肿瘤细胞表面脱落并转化为可溶性MICA。可溶性MICA与NKG2D结合,下调NKG2D的表达以及NK细胞的细胞毒性,导致免疫逃逸。另一项相关的研究显示,PANC-1细胞中HIF-1 α 的表达显著升高,可通过一氧化氮-环磷酸鸟苷-蛋白激酶G信号通路促进免疫逃逸^[12]。除影响NK细胞外,缺氧还可重编程胰腺癌糖代谢,导致乳酸和腺苷堆积,产生酸性TME,进一步加重免疫抑制^[13]。有研究表明,缺氧和酸性TME可激活乳酸脱氢酶A产生L-2羟基谷氨酸,调节肿瘤转录并抑制T细胞增殖和迁移^[12],此外,酸性TME还可抑制NK细胞分泌肿瘤坏死因子 α 和干扰素- γ ,并诱导更多髓源性抑制细胞,促进TME重编程为免疫抑制表型^[14]。

缺氧以HIF-1为介质,可通过多种途径在癌症中形成高度免疫抑制的微环境,导致肿瘤免疫逃避和免疫疗法耐药性。但缺氧对胰腺癌免疫反应的影响不单只有免疫抑制反应,Khouzam等^[15]的研究发现,缺氧还可通过增强基因组不稳定性增加癌症新抗原的产生。因此,缺氧TME的调节可能使癌症由免疫冷肿瘤转变为免疫热肿瘤,克服其

免疫抵抗,从而具有较高的临床价值。

2.3 HIF-1增加干细胞表面标志物表达促进胰腺癌发生发展

肿瘤干细胞是肿瘤中一小群具有无限增殖潜能的、能重建肿瘤发生的细胞,也被称作肿瘤起始细胞。肿瘤干细胞是肿瘤细胞增殖、克隆形成和迁移的关键,也是肿瘤耐药和复发的原因之一^[16]。胰腺癌干细胞可表达多种分子,包括CD44、CD133和c-Met等,这些分子的表达可以将胰腺癌细胞重编程为胰腺肿瘤干细胞,是胰腺癌复发和预后不良的指标^[12]。

CD133是胰腺癌干细胞的表面标志物之一,在缺氧时其表达以HIF-1 α 依赖的方式增加^[17,18]。Zhu等^[19]的研究表明,CD133在缺氧条件下可通过增加胰腺癌细胞中HIF-1 α 的转录活性,激活其下游靶基因,进而诱导EMT进程和肿瘤细胞迁移。一项miR的研究结果显示,CD133可以上调miR-30家族的表达,促进胰腺癌细胞的迁移、侵袭能力和化疗耐药^[20]。此外,HIF-1 α 还可与内质网滞留蛋白1中起始密码子上游的调节区结合,增加其转录活性,从而增强胰腺癌干细胞特性和上皮-间充质转化进程^[21],HIF-1 α 诱导的自噬也被证实可以介导缺氧条件下胰腺癌细胞转化为胰腺癌干细胞,增强其恶性程度^[22]。除CD133外,CD44等其他干细胞标志物的高表达也在胰腺癌转移和化疗药物耐药中发挥重要作用。有研究表明,HIF-1 α 可以通过激活Notch信号通路上调CD44的表达来增强胰腺癌干细胞特性^[23],且CD44与CD133在胰腺中的高共表达已被确定为患者无病生存的独立预后因素^[24]。缺氧状态下敲低HIF-1可通过下调胰腺肿瘤干细胞标记物的表达来抑制胰腺癌干细胞特性和迁移侵袭等恶性表型,使HIF-1有望成为胰腺癌治疗的新靶点。

2.4 HIF-1与胰腺癌铁死亡

铁死亡是一种铁依赖性的区别于细胞凋亡和细胞坏死的新型细胞死亡方式,其特征是脂质过氧化^[25],这一过程会产生大量 Fe^{2+} ,脂质氢过氧化物和活性氧,同时还伴有谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)的活性降低或谷胱甘肽耗竭。胱氨酸/谷氨酸反向转运蛋白(cystine/glutamate antiporter, System Xc-)又被称为xCT,

是溶质载体家族成员7A11(solute carrier family 7 member11, SLC7A11)和溶质转运蛋白家族3成员2(solute carrier family 3 member 2, SLC3A2)通过二硫键连接的杂二聚体,可通过将胱氨酸导入细胞进行谷胱甘肽生物合成和抗氧化应激。在肿瘤中SLC7A11经常因BRC1相关蛋白1失活而上调,上调的SLC7A11可抑制铁死亡增加胱氨酸的摄取和GSH的合成,促进肿瘤生长^[26]。在胰腺癌中SLC7A11的上调也被证实可通过抑制铁死亡,促进肿瘤进展^[27]。此外,铁死亡在胰腺癌的治疗中也表现出巨大的潜力,如肿瘤抑制分子E3泛素蛋白连接酶FBW7(F-box and WD repeat domain-containing 7)可以通过抑制核受体亚家族4A组成员1和硬脂酰辅酶A去饱和酶1的表达从而促进胰腺癌细胞的铁死亡,靶向抑制FBW7或可为吉西他滨的化疗干预提供新的靶点^[28]。一些小分子药物如硫链丝菌素等也可通过信号传导和转录激活因子3-GPX4轴促进胰腺癌细胞铁死亡,从而起到治疗作用^[29]。

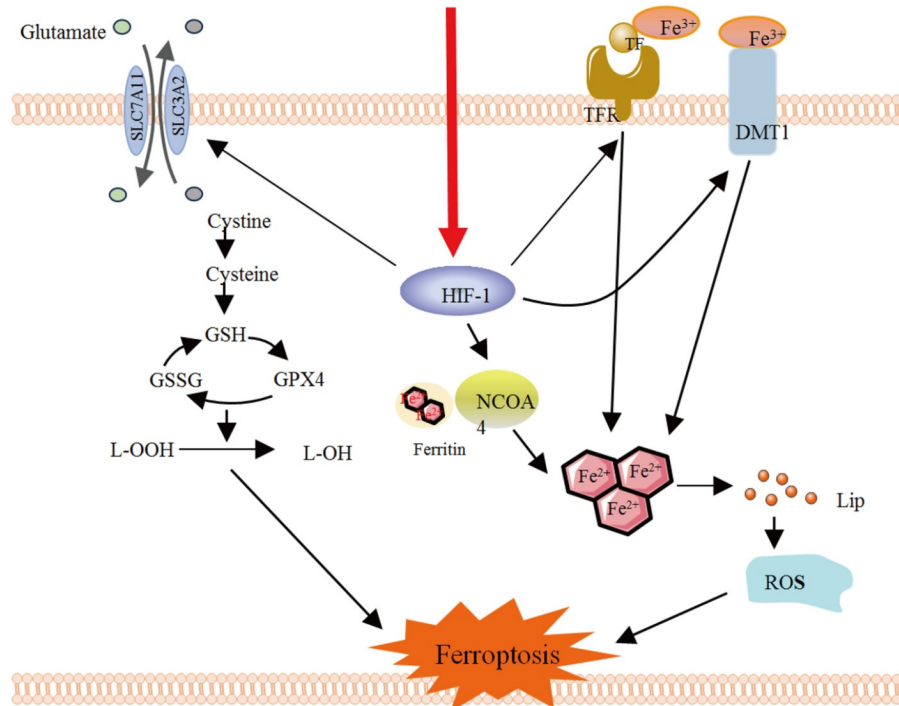
作为介导低氧适应的关键转录因子, HIF-1可以通过促进线粒体自噬、降低线粒体氧化还原稳

态、限制线粒体呼吸和限制线粒体损伤抑制铁死亡的发生^[30]。并且HIF-1已被证实在多种肿瘤铁死亡中起关键调控作用^[31-35],如缺氧状态下上调的HIF-1通过增加胚胎致死性异常视觉类蛋白1的表达,激活SLC7A11抑制胃癌细胞铁死亡促进其进展^[34]。此外,低氧刺激导致的HIF-1转录活性升高可以增加转铁蛋白受体和二价金属转运蛋白1的表达,抑制宫颈癌细胞的铁死亡^[35]。

缺氧诱导的HIF-1活化已被证实可以抑制多种肿瘤铁死亡,但HIF-1与胰腺癌铁死亡的关系尚未可知。仅有一项关于胰岛β细胞的研究显示,血红素加氧酶1、分化抑制因子1和分化抑制因子3作为潜在的内源性抗氧化剂,可对抗活性氧诱导的胰岛β细胞铁过载来保护β细胞免受氧化应激^[36]。上述结果为研究HIF-1介导的铁死亡在胰腺癌中的具体作用机制提供了充分的理论依据,同时也为胰腺癌的临床诊疗提供了新视角、新思路(图3)。

2.5 HIF-1促进胰腺癌的血管生成

血管生成是指微小新血管的萌芽、发育和生长,以及通过从已建立的血管中捕获内皮细胞来分裂和扩张已有的血管的过程。在肿瘤以及许多



TFR: 转铁蛋白受体(transferrin receptor); DMT1: 二价金属转运蛋白1(divalent metal transporter 1); SLC7A11、SLC3A2: 胱氨酸/谷氨酸反向转运蛋白; cystine: 胱氨酸; cysteine: 半胱氨酸; NCOA4: 核受体辅激活因子4(nuclear receptor coactivator 4)

图3 HIF-1调控肿瘤细胞铁死亡

缺血性和炎症性疾病中经常出现病理性血管生成。这是由于促血管生成因子与抗血管生成因子之间的不平衡而发生的。有研究表明,胰腺癌可以通过增加转化生长因子 β 和结缔组织生长因子的表达,释放几种促血管生成因子,包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、基质金属蛋白酶、白细胞介素-8和成纤维细胞生长因子-2等,诱导肿瘤周围血管生成,促进其生长转移,其中VEGF是刺激血管生成的最关键、最有效的血管生成因子^[37,38]。

HIF-1可通过多种途径上调VEGF的表达,促进胰腺癌的血管生成。缺氧环境下lncRNA BANCRC在胰腺癌细胞中的表达显著增加,并通过上调HIF-1 α -VEGF-C通路促进胰腺癌细胞血管生成和淋巴管生成^[39]。此外,热休克蛋白90(heat shock protein 90, HSP90)作为一种伴侣蛋白已被证实对多种肿瘤的血管生成有促进作用。在胰腺癌中,HSP90可通过激活白介素-6-HIF-1 α -信号传导和转录激活因子3自分泌回路促进VEGF介导的血管生成^[40]。作为HSP90新的分子伴侣蛋白,丝氨酸/苏氨酸激酶33可以通过上调胰腺癌中HIF-1 α 的表达及其靶基因VEGF的分泌促进肿瘤的血管生成^[41]。一些小分子物质如弗拉西汀也被证实可通过降低HIF-1 α 和VEGF-A的表达抑制胰腺癌缺氧诱导的血管生成^[42]。鉴于胰腺癌中激活HIF-1 α 通路的过程的多样性以及在血管生成中起主要作用的HIF-1 α 下游基因的多样性,将支持HIF-1 α 作为抗癌药物靶点转移到治疗部分。

3 HIF-1对胰腺癌的临床诊疗及前景

HIF-1在体内通过多种途径参与肿瘤的发生发展,因此靶向HIF-1及其信号通路可能是胰腺癌潜在的治疗方法。目前已知的关于HIF-1的治疗手段主要为促进HIF-1 α 蛋白降解和靶向HIF-1 α 信号通路中的某些分子。前述中已提到,HIF-1 α 在常氧条件下通过泛素介导的蛋白酶体依赖性途径降解,在缺氧条件下则通过各种信号通路行使其功能。药物抗坏血酸盐被证实可通过蛋白酶体依赖性途径快速降解HIF-1 α ,且药物抗坏血酸盐还可增加细胞外过氧化氢,并通过质膜将其转运到肿瘤细胞中,抑制HIF-1 α 和VEGF的表达,对胰腺癌细胞

产生杀伤作用^[43]。类似地,胰腺癌细胞外超氧化物歧化酶也可通过还原过氧化物促进HIF-1 α 的降解^[44]。除了促HIF-1 α 降解外,靶向HIF-1 α 信号通路也是阻碍胰腺癌进展的重要途径。 β -榄香烯是从中草药温郁金的提取物中分离得到的化合物,Zhu等^[45]通过网络药理学发现,其可能通过靶向HIF1 α -VEGF通路治疗胰腺癌患者的腹膜积液。 α -茄碱是一种从茄科植物中提取的具有抗肿瘤作用的甾体生物碱,可以通过靶向细胞外调节蛋白激酶-HIF-1 α -VEGF轴抑制胰腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[46]。此外,姜黄中的一种天然多酚姜黄素及其类似物也被发现可以通过抑制HSP90和NF- κ B信号通路抑制HIF-1 α 的表达,从而对胰腺癌细胞起治疗作用^[47]。一种新型的抗HIF-1 α 纳米体VHH212可以通过HIF-1 α -VEGF-A轴抑制胰腺癌细胞增殖,且VHH212与吉西他滨联用可显著增强吉西他滨的药物敏感性,这表明用于一线治疗的联合抗HIF-1 α 纳米体可能是一种有效的治疗方案^[48]。

目前已知的肿瘤中存在的缺氧方式有慢性缺氧和循环缺氧。循环缺氧更恰当地描述了肿瘤缺氧和复氧的动态变化,并已被证明比慢性缺氧更显著地诱导肿瘤侵袭性^[39]。但目前大多数研究中的缺氧状态为慢性缺氧,研究中缺氧持续时间和氧浓度不一致,无法完全模拟胰腺癌体内的缺氧微环境。此外,体外实验中大多选择永生化的胰腺癌细胞系,基于此证明的分子机制可能并不适用于所有的胰腺癌细胞。动物的相关研究大多选择免疫缺陷的裸鼠,虽能增加荷瘤成功率但也大大降低了实验论证的可实施性。并且人体内HIF-1 α 处于一个复杂的信号网络中,可以通过多种方式调节胰腺癌的生物功能。因此,未来对HIF-1 α 的研究应着眼于整个信号网络,不只研究单因素而是多因素并行,争取早日探索出真正可用于临床的抗癌药物。

4 小结

作为全球常见恶性肿瘤之一,胰腺癌预后差,死亡率高且有效治疗手段少,为其寻求更多的治疗方法成为研究者研究的热点领域。HIF-1作为细胞缺氧后的中枢调节分子,可以通过调控下游数个靶分子影响肿瘤的发生发展,是胰腺癌诊疗中

强有力的药物靶点。但目前对HIF-1临床药物靶点的研究更多的是促进HIF-1降解和靶向其下游信号通路, 在体内HIF-1处于多个信号通路交叉的位置, 单阻断某个信号通路可能会有其他通路代偿性增加。因此, 探究HIF-1如何在胰腺癌治疗中发挥最大优势仍是值得探究与挖掘的新方向, 在肿瘤的诊疗中有重要意义。本综述就HIF-1在胰腺癌中的作用从五个不同的角度进行分析, 旨在总结HIF-1在胰腺癌中的作用机制, 以期为胰腺癌找寻新的分子靶点和治疗方式提供新视角、新思路。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7-30
- [2] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(1): 17-48
- [3] Yang Y, Lu H, Chen C, et al. HIF-1 interacts with TRIM28 and DNA-PK to release paused RNA polymerase II and activate target gene transcription in response to hypoxia. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 316
- [4] Li R, Li H, Zhu L, et al. Reciprocal regulation of LOXL2 and HIF1 α drives the Warburg effect to support pancreatic cancer aggressiveness. *Cell Death Dis*, 2021, 12(12): 1106
- [5] Song H, Qiu Z, Wang Y, et al. HIF-1 α /YAP signaling rewrites glucose/iodine metabolism program to promote papillary thyroid cancer progression. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(1): 225-241
- [6] Hu Q, Qin Y, Ji S, et al. UHRF1 promotes aerobic glycolysis and proliferation via suppression of SIRT4 in pancreatic cancer. *Cancer Lett*, 2019, 452: 226-236
- [7] Huang C, Li Y, Li Z, et al. LIMS1 promotes pancreatic cancer cell survival under oxygen-glucose deprivation conditions by enhancing HIF1A protein translation. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(13): 4091-4103
- [8] Chen H, Guo Q, Chu Y, et al. Smart hypoxia-responsive transformable and charge-reversible nanoparticles for the deep penetration and tumor microenvironment modulation of pancreatic cancer. *Biomaterials*, 2022, 287: 121599
- [9] Cluff E, Magdaleno CC, Fernandez E, et al. Hypoxia-inducible factor-1 alpha expression is induced by IL-2 via the PI3K/mTOR pathway in hypoxic NK cells and supports effector functions in NK cells and ex vivo expanded NK cells. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(8): 1989-2005
- [10] Oliviero B, Varchetta S, Mele D, et al. MICA/B-targeted antibody promotes NK cell-driven tumor immunity in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *Oncoimmunology*, 2022, 11(1): 2035919
- [11] Ou ZL, Luo Z, Wei W, et al. Hypoxia-induced shedding of MICA and HIF1A-mediated immune escape of pancreatic cancer cells from NK cells: role of circ_0000977/miR-153 axis. *RNA Biol*, 2019, 16(11): 1592-1603
- [12] Gupta VK, Sharma NS, Durden B, et al. Hypoxia-driven oncometabolite L-2HG maintains stemness-differentiation balance and facilitates immune evasion in pancreatic cancer. *Cancer Res*, 2021, 81(15): 4001-4013
- [13] Hao X, Ren Y, Feng M, et al. Metabolic reprogramming due to hypoxia in pancreatic cancer: implications for tumor formation, immunity, and more. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141: 111798
- [14] Pötzl J, Roser D, Bankel L, et al. Reversal of tumor acidosis by systemic buffering reactivates NK cells to express IFN- γ and induces NK cell-dependent lymphoma control without other immunotherapies. *Int J Cancer*, 2017, 140(9): 2125-2133
- [15] Abou Khouzam R, Lehn JM, Mayr H, et al. Hypoxia, a targetable culprit to counter pancreatic cancer resistance to therapy. *Cancers*, 2023, 15(4): 1235
- [16] Han J, Won M, Kim JH, et al. Cancer stem cell-targeted bio-imaging and chemotherapeutic perspective. *Chem Soc Rev*, 2020, 49(22): 7856-7878
- [17] Devis-Jauregui L, Eritja N, Davis ML, et al. Autophagy in the physiological endometrium and cancer. *Autophagy*, 2021, 17(5): 1077-1095
- [18] Hashimoto O, Shimizu K, Semba S, et al. Hypoxia induces tumor aggressiveness and the expansion of CD133-positive cells in a hypoxia-inducible factor-1 α -dependent manner in pancreatic cancer cells. *Pathobiology*, 2011, 78(4): 181-192
- [19] Zhu H, Wang D, Zhang L, et al. Upregulation of autophagy by hypoxia-inducible factor-1 α promotes EMT and metastatic ability of CD133⁺ pancreatic cancer stem-like cells during intermittent hypoxia. *Oncol Rep*, 2014, 32(3): 935-942
- [20] Tsukasa K, Ding Q, Miyazaki Y, et al. miR-30 family promotes migratory and invasive abilities in CD133+ pancreatic cancer stem-like cells. *Hum Cell*, 2016, 29(3): 130-137
- [21] Chen S, Zhang J, Chen J, et al. RER1 enhances carcinogenesis and stemness of pancreatic cancer under hypoxic environment. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 15
- [22] Zhu H, Wang D, Liu Y, et al. Role of the Hypoxia-inducible factor-1 alpha induced autophagy in the conversion of non-stem pancreatic cancer cells into CD133⁺ pancreatic cancer stem-like cells. *Cancer Cell Int*, 2013, 13(1): 119

- [23] Mu R, Zou YK, Tu K, et al. Hypoxia promotes pancreatic cancer cell dedifferentiation to stem-like cell phenotypes with high tumorigenic potential by the HIF-1 α /Notch signaling pathway. *Pancreas*, 2021, 50(5): 756-765
- [24] Patil K, Khan FB, Akhtar S, et al. The plasticity of pancreatic cancer stem cells: implications in therapeutic resistance. *Cancer Metastasis Rev*, 2021, 40(3): 691-720
- [25] Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266-282
- [26] Ye Y, Li X, Feng G, et al. 3,3'-Diindolylmethane induces ferroptosis by BAP1-IP3R axis in BGC-823 gastric cancer cells. *Anti Cancer Drugs*, 2022, 33(4): 362-370
- [27] Badgley MA, Kremer DM, Maurer HC, et al. Cysteine depletion induces pancreatic tumor ferroptosis in mice. *Science*, 2020, 368(6486): 85-89
- [28] Ye Z, Zhuo Q, Hu Q, et al. FBW7-NRA41-SCD1 axis synchronously regulates apoptosis and ferroptosis in pancreatic cancer cells. *Redox Biol*, 2021, 38: 101807
- [29] Zhang W, Gong M, Zhang W, et al. Thiostrepton induces ferroptosis in pancreatic cancer cells through STAT3/GPX4 signalling. *Cell Death Dis*, 2022, 13(7): 630
- [30] Li W, Xiang Z, Xing Y, et al. Mitochondria bridge HIF signaling and ferroptosis blockage in acute kidney injury. *Cell Death Dis*, 2022, 13(4): 308
- [31] Li M, Li L, Cheng X, et al. Hypoxia promotes the growth and metastasis of ovarian cancer cells by suppressing ferroptosis via upregulating SLC2A12. *Exp Cell Res*, 2023, 433(2): 113851
- [32] Hou J, Lu Z, Cheng X, et al. Ferroptosis-related long non-coding RNA signature predicts the prognosis of bladder cancer. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 719
- [33] Cai S, Ding Z, Liu X, et al. Trabectedin induces ferroptosis via regulation of HIF-1 α /IRP1/TFR1 and Keap1/Nrf2/GPX4 axis in non-small cell lung cancer cells. *Chem-Biol Interact*, 2023, 369: 110262
- [34] Lin Z, Song J, Gao Y, et al. Hypoxia-induced HIF-1 α /lncRNA-PMAN inhibits ferroptosis by promoting the cytoplasmic translocation of ELAVL1 in peritoneal dissemination from gastric cancer. *Redox Biol*, 2022, 52: 102312
- [35] Xiong J, Nie M, Fu C, et al. Hypoxia enhances HIF1 α transcription activity by upregulating KDM4A and mediating H3K9me3, thus inducing ferroptosis resistance in cervical cancer cells. *Stem Cells Int*, 2022, 2022: 1608806
- [36] Hamad M, Mohammed AK, Hachim MY, et al. Heme Oxygenase-1 (HMOX-1) and inhibitor of differentiation proteins (ID1, ID3) are key response mechanisms against iron-overload in pancreatic β -cells. *Mol Cell Endocrinol*, 2021, 538: 111462
- [37] Iwamoto K, Saito T, Takemoto Y, et al. Autologous transplantation of multilayered fibroblast sheets prevents postoperative pancreatic fistula by regulating fibrosis and angiogenesis. *Am J Transl Res*, 2021, 13(3): 1257-1268
- [38] Masamune A, Kikuta K, Watanabe T, et al. Hypoxia stimulates pancreatic stellate cells to induce fibrosis and angiogenesis in pancreatic cancer. *Am J Physiol Gastrointestinal Liver Physiol*, 2008, 295(4): G709-G717
- [39] Liao C, Liu X, Zhang C, et al. Tumor hypoxia: from basic knowledge to therapeutic implications. *Semin Cancer Biol*, 2023, 88: 172-186
- [40] Lang SA, Moser C, Gaumann A, et al. Targeting heat shock protein 90 in pancreatic cancer impairs insulin-like growth factor-i receptor signaling, disrupts an interleukin-6/signal-transducer and activator of transcription 3/hypoxia-inducible factor-1 α autocrine loop, and reduces orthotopic tumor growth. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(21): 6459-6468
- [41] Liu Y, Steinestel K, Rouhi A, et al. STK33 participates to HSP90-supported angiogenic program in hypoxic tumors by regulating HIF-1 α /VEGF signaling pathway. *Oncotarget*, 2017, 8(44): 77474-77488
- [42] Guo Y, Xiao Y, Guo H, et al. The anti-dysenteric drug fraxetin enhances anti-tumor efficacy of gemcitabine and suppresses pancreatic cancer development by antagonizing STAT3 activation. *Aging*, 2021, 13(14): 18545-18563
- [43] Wilkes JG, O'Leary BR, Du J, et al. Pharmacologic ascorbate (P-AscH-) suppresses hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) in pancreatic adenocarcinoma. *Clin Exp Metastasis*, 2018, 35(1-2): 37-51
- [44] Sibenaller ZA, Welsh JL, Du C, et al. Extracellular superoxide dismutase suppresses hypoxia-inducible factor-1 α in pancreatic cancer. *Free Radical Biol Med*, 2014, 69: 357-366
- [45] Zhu J, Li B, Ji Y, et al. β -elemene inhibits the generation of peritoneum effusion in pancreatic cancer via suppression of the HIF1A-VEGFA pathway based on network pharmacology. *Oncol Rep*, 2019, 42(6): 2561-2571
- [46] Wen Z, Huang C, Xu Y, et al. α -Solanine inhibits vascular endothelial growth factor expression by down-regulating the ERK1/2-HIF-1 α and STAT3 signaling pathways. *Eur J Pharmacol*, 2016, 771: 93-98
- [47] Nagaraju GP, Zhu S, Ko JE, et al. Antiangiogenic effects of a novel synthetic curcumin analogue in pancreatic cancer. *Cancer Lett*, 2015, 357(2): 557-565
- [48] Kang G, Hu M, Ren H, et al. VHH212 nanobody targeting the hypoxia-inducible factor 1 α suppresses angiogenesis and potentiates gemcitabine therapy in pancreatic cancer *in vivo*. *Cancer Biol Med*, 2021, 18(3): 772-787