

·综述·

缺氧诱导因子-1 α :很有潜力的肿瘤治疗靶点

唐彬秩, 赵凤艳, 屈 艺, 母得志

Hypoxia-inducible factor-1 α : a promising target for tumor therapy

Bin-Zhi Tang, Feng-Yan Zhao, Yi Qu and De-Zhi Mu

[Abstract] Hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α), a nuclear transcriptional factor, is constitutively expressed in mammalian cells under hypoxia, which contributes a lot to the regulation of internal O₂ homeostasis. Micro-environmental hypoxia is a common feature of solid tumors. Under the stress of hypoxia, HIF-1 α is accumulated and activated, which leads to activation of a vast array of downstream genes that contribute to tumor O₂ homeostasis and energy metabolic equilibrium. HIF-1 α weighs heavily in favor of tumor genesis and progression. So far, HIF-1 α has become an attracting tumor research topic, which improves understanding on how HIF-1 α functions in tumor progression and key signaling pathways that regulate HIF-1 α , therefore, provides new scientific supports and ideas to look for novel target for tumor therapy.

Key words: hypoxia-inducible factor-1 α , neoplasm, biological behavior, signaling pathway, therapeutic target

【摘要】缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)是在缺氧条件下广泛存在于人类和哺乳动物细胞内的一种核转录因子,对维持体内氧稳态起重要的调节作用。缺氧是实体肿瘤内部的常见现象,缺氧应激引起 HIF-1 α 的聚集、活化,活化的 HIF-1 α 通过与相应的靶基因序列结合调控多种缺氧反应基因的表达,以维持肿瘤细胞的自身氧稳态及能量代谢平衡,在肿瘤的发生发展中起着极为重要的作用。目前,对 HIF-1 α 的研究已经成为肿瘤学研究中一个令人关注的领域,相关研究成果进一步加深了科学工作者对 HIF-1 α 在肿瘤生物学进程中的作用及其信号通路调控的认识,为寻求肿瘤治疗的新靶点提供了重要科学依据和新思路。

关键词: 缺氧诱导因子-1 α ; 肿瘤; 生物学行为; 信号通路; 治疗靶点

中图分类号: R73

文献标识码: A

文章编号: 1000-467X(2009)07-0775-08

四川大学华西第二医院
儿科,
四川 成都 610041

Department of Pediatrics,
West China Second University
Hospital,
Sichuan University,
Chengdu, Sichuan, 610041,
P. R. China

通讯作者: 母得志

Correspondence to: De-Zhi Mu
Tel.: 86.28.85502040
Fax: 86.28.85559065
Email: dezhimu@yahoo.com

基金项目: 国家自然科学基金项目
(No. 30570623)

Grant: National Natural Science
Foundation of China (No.
30570623)

收稿日期: 2008-11-28

修回日期: 2009-01-16

充足的氧供是维持组织细胞正常生理功能状态的必要条件,由于肿瘤细胞的快速增殖和高代谢状态,导致肿瘤供血供氧相对不足,缺氧成为肿瘤组织中的常见现象,在一定程度上限制了肿瘤的过快生长和转移。此时,肿瘤会作出一系列生物学行为改变以适应缺氧的环境,缺氧诱导因子-1 (hypoxia-inducible factor 1, HIF-1) 就是启动这一系列适应性改变的一个重要因子。HIF-1 是一个由 α 亚基和 β 亚基组成的蛋白异二聚体,且只有 α 与 β 亚基聚合后才能发挥转录功能。HIF-1 β 在所有类型的细胞中都有表达,且表达量相对恒定,

不受低氧影响。HIF-1 α 为 HIF-1 所特有,它既是调节亚基也是功能亚基,决定 HIF-1 的活性。因此, HIF-1 α 在肿瘤生物学进展中的作用及其在肿瘤诊断治疗中的应用潜力引起了人们越来越多的兴趣和关注。随着对 HIF-1 α 的结构、功能、表达与活性调节及其对肿瘤生物学行为的影响的了解逐步深入, HIF-1 α 在不久的将来有望成为肿瘤治疗的一个重要靶点。

1 HIF-1 α 的结构及其在肿瘤组织中的高表达

HIF-1 α 基因定位于人类第 14 号

染色体 q21~24 区, 编码的 HIF-1 α 蛋白属碱性螺旋-环-螺旋 Per/Arnt/Sim (bHLH-PAS) 转录因子家族成员。HIF-1 α 由以下几个重要的结构域构成: 1) bHLH 和 PAS 结构域: 介导与 HIF-1 β 的二聚化及 DNA 结合。2) N-末端和 C-末端的核定位信号 (nuclear location signals, NLS), 介导 HIF-1 α 转位入核; 3) 氧依赖性降解结构域 (oxygen-dependent degradation domain, ODD), 介导 HIF-1 α 经蛋白酶的降解; 4) 两个转录激活结构域 (transactivation domains, TAD): 靠近 N-末端的 N-TAD 和靠近 C 末端的 C-TAD, 介导 HIF-1 α 的转录激活。

业已证实, HIF-1 α 在人类多种肿瘤中高表达。早期 Zhong 等^[1]利用免疫组化技术分析了 19 种人体肿瘤组织中 HIF-1 α 的表达情况, 结果显示 HIF-1 α 在 13 种实体肿瘤中高表达, 在泌尿生殖系统和消化系统的癌前病变中也有高表达, 而在相应组织的良性病变中则无表达。此后的临床研究陆续报道了在食管癌^[2]、膀胱癌^[3]等一系列恶性肿瘤中 HIF-1 α 的高表达, 且大多数研究表明 HIF-1 α 的高表达既是反映肿瘤组织缺氧的有用指标, 也是肿瘤预后不良的标志, 与肿瘤的临床恶性进程存在明显正相关, 而与治疗敏感性、患者生存率存在负相关。但也有少数关于肿瘤组织中 HIF-1 α 的表达与患者生存率呈正相关的临床报告^[4]。

肿瘤组织中高表达的 HIF-1 α 在胞浆内大量聚积并转位至核内与 HIF-1 β 结合形成有转录活性的 HIF-1 二聚体, HIF-1 通过识别、结合下游靶基因上游的缺氧反应元件 (hypoxia response element, HRE), 并在诸如 CBP/p300 等转录共激活因子的帮助下, 启动一系列下游靶基因的转录。这些基因涉及肿瘤能量与物质代谢、细胞永生化和细胞凋亡、肿瘤浸润转移、治疗耐受等方面。

2 HIF-1 α 对肿瘤生物学行为的影响

肿瘤周围相对缺氧的微环境促使其能量生成和利用方式发生一系列适应性改变。作为主要供能物质的葡萄

糖, 在缺氧时主要通过无氧酵解以获得 ATP, 但无氧酵解产生 ATP 的能力只有常氧下氧化磷酸化的 1/19。此时, 细胞通过 HIF-1 α 上调葡萄糖转运体^[5]和糖酵解催化酶^[6]的表达, 增强葡萄糖摄取和糖酵解以增加 ATP 生成, 从而代偿因缺氧所造成的 ATP 不足。但即便氧供已达到氧化磷酸化的要求, 肿瘤细胞仍保持着较高的糖酵解率, 这当中所包含的机制可能与 HIF-1 α 阻断糖酵解终产物转移到线粒体有关: HIF-1 α 的下游产物丙酮酸脱氢酶激酶 1 (pyruvate dehydrogenase kinase 1, PDK1) 抑制了由丙酮酸脱氢酶复合体所催化的丙酮酸转化为乙酰-CoA 的过程^[7]。而与肿瘤细胞增殖和存活相关的某些原癌基因产物, 比如 c-myc 和 Akt 等, 也与 HIF-1 α 共同调节肿瘤细胞糖代谢^[7]。

除糖代谢外, 蛋白质代谢是肿瘤物质代谢的又一重要内容。缺氧或营养不良都会引起调控蛋白合成和生长的 mTOR (mammalian target of rapamycin) 途径的失调。生长因子、激素和胞外复合物通过诸如 Ras/ERK 和 PI3K/Akt 等信号通路聚集在 mTOR 上游的 TSC (tuberous sclerosis complex) 1/2 复合物上, 引起 mTOR 的活化。缺氧时 mTOR 受到抑制, 这主要是通过 HIF 依赖的 REDD1 蛋白表达上调影响了 TSC1/2 复合物的功能来实现的^[8]。TSC1/2 也受肿瘤抑制因子 PTEN (phosphatase and tensin) 的调节, PTEN 是一种对 PI3K-Akt-mTOR 通路起负性调节的磷酸酶, 它的功能缺失性突变导致 PI3K-Akt-mTOR 通路的持续激活, 并引起 HIF-1 α 的聚集。可见, 连接缺氧和肿瘤蛋白代谢的一条自主调节环路可能存在于 mTOR 介导的 HIF-1 α 的稳定中^[9]。缺氧和营养不足抑制了经典的 cap 依赖性翻译, 但含有内部核糖体进入位点 (internal ribosome entry sites, IRES) 的 mRNA 仍可被翻译。HIF-1 α 及其下游靶基因 VEGF-A 含有上述序列, 因而在缺氧和营养缺乏等应激情况下其血管发生的诱导功能仍然存在^[10]。

正如某些 mRNA 可通过 IRES 的作用不断被翻译, 肿瘤细胞也可通过

一定的机制不断增殖, 使肿瘤发生永生化和恶变。这种肿瘤细胞的永生化需要由 TERT 基因编码的端粒酶的转录激活。TERT 基因的 5' 端侧翼区 (flanking region) 存在 HRE, HIF-1 α 通过与 HRE 的结合激活端粒酶转录表达, 从而实现细胞的永生化^[11]。周玉玲等^[5]也发现, 大肠腺癌组织中 HIF-1 α 的表达和反映增殖活性的增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 的表达存在明显正相关。

永生化和异常增殖导致正常细胞向肿瘤细胞的生物学转化。另一方面, 细胞凋亡的异常也是肿瘤发生的重要原因, HIF-1 α 在其中起着举足轻重的作用^[12]。细胞在缺氧和营养不足时发生的反应性代谢变化使细胞能适应和存活, 但如果缺氧和营养不足进一步加重时, 细胞则通过自我吞噬等策略来求生。自我吞噬包括胞浆蛋白的空泡样降解和细胞器出现在溶酶体/空泡系统中, 这种自我吞噬过程对肿瘤发生具有重要意义^[13], 此过程有 HIF-1 α 下游促凋亡分子 bnip3 的参与^[14]。bnip3 所介导的细胞凋亡要在缺少生长因子, 细胞酸中毒或缺乏葡萄糖等情况下才能够发生。因此, 在不同的低氧程度和低氧时间下, 细胞可能分别经历存活或凋亡的过程。韦婷等^[15]的研究表明: HIF-1 α 可促进常氧下宫颈癌细胞的增殖, 对早期缺氧也有保护作用; 相反, 抑制 HIF-1 α 活性可降低宫颈癌细胞的增殖能力, 并促进缺氧早期宫颈癌细胞的凋亡^[16]。而随着缺氧时间的延长和缺氧程度的增加, HIF-1 α 对细胞的保护作用逐渐减弱, 甚至在缺氧晚期及重度缺氧时 HIF-1 α 表现出一定的细胞毒效应。可见在不同的缺氧程度和缺氧时间下, HIF-1 α 通过调节下游靶基因中促凋亡基因和抗凋亡基因表达之间的平衡, 决定了肿瘤细胞走向凋亡或适应缺氧环境存活下来。这也为肿瘤组织中 HIF-1 α 的表达在不同情况下与患者生存率呈正相关或负相关提供了可能的解释。

众多研究表明, HIF-1 α 可调控包括 VEGF 在内的众多促血管生长因子的生成^[6,17]。VEGF 不仅能直接刺激内皮细胞增殖和新生血管形成, 为肿瘤

细胞生长、增殖提供氧和养料以及排除代谢产物的途径,还可以提高血管通透性,促进纤维蛋白原、血浆蛋白外渗并在血管外基质中沉积,从而为肿瘤的浸润及转移提供有利条件,肿瘤组织中 HIF-1 α 的失活可导致血管生成障碍和肿瘤生长被抑制^[18]。

尽管 HIF-1 α 可通过调节自身代谢和刺激血管生成在一定程度上缓解了氧供和营养不足的压力,但肿瘤相对缺氧和营养缺乏的微环境最终迫使肿瘤离开原位向氧和营养供给充足的部位进行转移。转移过程包括细胞-细胞之间和细胞-细胞外基质间连接的分离,这有利于细胞穿过基膜和间质组织进入血液循环和淋巴系统。众多参与肿瘤细胞转移的蛋白都是 HIF-1 α 诱导的,包括波形蛋白、角蛋白、纤维连接蛋白、基质金属蛋白酶 2、组织蛋白酶 D、趋化因子受体 CXCR4 及其特异性配体 SDF-1^[19,20]。波形蛋白和角蛋白是一种细胞间粘附和肿瘤细胞由上皮表型向间质表型转变的关键因子,而肿瘤细胞由上皮表型向间质表型转变是肿瘤实现侵袭所必需的。纤维连接蛋白有助于肿瘤细胞与基底膜及胞外基质的粘附。基质金属蛋白酶 2 和组织蛋白酶 D 可降解细胞外基质,增强肿瘤细胞的侵袭能力。CXCR4 活化后诱导细胞骨架的重排,引起细胞内肌动蛋白的聚合和伪足的形成,增强细胞的运动和迁移能力。此外,不同的肿瘤表达特异的趋化因子受体,某些器官表达相应的趋化因子配体,肿瘤细胞借助趋化因子与受体的特异结合力,最终向这些器官特异性地转移。

大多数人体肿瘤最终还是要经过手术、化疗、放疗等临床治疗过程,缺氧/HIF-1 α 也介导了肿瘤的治疗耐受。缺氧时 ATP 的生成减少,药物不能被 ATP 依赖的药物泵排出而滞留在胞内,从而增加了其对药物的敏感性^[21],HIF-1 α 可通过加快糖酵解进程逆转上述过程。相反,HIF-1 α 的失活可抑制缺氧引起的 P-gp 药物泵的上调,增加白血病 K562 细胞对高三尖杉酯碱的敏感性^[6]。此外,HIF-1 α 通过对细胞周期的调节减缓肿瘤细胞的生长率^[22],可

降低甲氨蝶呤等周期特异性化疗药物的疗效。放疗能诱导肿瘤细胞 HIF-1 α 的活性,增加 VEGF 及 FGF-2 释放,VEGF 及 FGF-2 通过与其受体的结合可激活下游抗凋亡信号通路,保护放疗对肿瘤细胞的杀伤作用,导致肿瘤对放疗的不敏感^[23],而 HIF-1 α 失活的肿瘤,其对化疗及放疗的敏感性均显著增强^[6,24]。

3 HIF-1 α 信号通路调节

HIF-1 α 的信号通路调节涉及到众多的调节因子和调节机制,是一个复杂的信号网络,总的来说可以分为负性调节和正性调节两大类^[25]。

3.1 HIF-1 α 的负性调节

HIF-1 α 的调节主要在蛋白水平:常氧下 ODD 结构域上第 402 和 564 位脯氨酸残基被脯氨酸羟化酶(prolyl hydroxylase, PHD)识别和羟基化,导致 VHL(von Hippel-Lindau)蛋白结合到这些羟基化的脯氨酸残基上,随后泛素蛋白被募集于此,使 HIF-1 α 亚单位泛素化并经泛素-蛋白酶体途径被迅速降解^[25]。除第 402 和 564 位脯氨酸残基,HIF-1 α 的 C-TAD 结构域中第 803 位天冬氨酸残基(Asn803)也是一个重要的羟基化位点,FIH-1(factor inhibiting HIF-1)可通过羟基化此位点使 C-TAD 无法与转录共激活因子 p300 相互作用,从而丧失转录活性^[26]。此外,FIH-1 还具有增强 VHL 与 HIF-1 α 的相互作用从而加快 HIF-1 α 的降解,而 VHL 也可通过活化组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)来抑制 HIF-1 α 对下游基因转录的激活。乙酰转移酶 ARD1(arrest defective 1)在常氧或缺氧下均可通过乙酰化 532 位赖氨酸以稳定 HIF-1 α 与 VHL 的相互作用,加快泛素化降解从而下调 HIF-1 α 的蛋白表达,且呈剂量依赖性^[27]。Akt 调节的一些下游因子如 GSK3 β 和 FOXO4 也对 HIF-1 α 具有负性调节作用。研究表明,GSK3 β 的显性负性突变体可在缺氧时增加 HIF-1 的活性。一定程度的缺氧可激活 Akt,通过磷酸化抑制 GSK3 β 来上调 HIF-1 α ,但进一步延长缺氧时间和加重缺氧程度可导致活性 Akt 的减少,这反过来可

活化 GSK3 β ,避免 HIF-1 α 的进一步积聚^[28]。可见缺氧时间及程度决定了 HIF-1 α 在稳定和降解间的平衡。FOXO4 是叉头转录因子超家族的一员,它也受 Akt 的负性调节。活性 FOXO4 的持续过表达可下调缺氧时 HIF-1 α 的蛋白水平并抑制 HIF-1 α 靶基因的转录激活^[29]。

除了在蛋白表达水平进行调节,对 HIF-1 α 蛋白功能活性的调节是调控 HIF-1 α 信号通路的另一重要靶点。显性负性 HIF-1 α (dominant negative HIF-1 α , dn HIF-1 α) 是由野生型 HIF-1 α 通过缺失 DNA 结合结构域、ODD、N-TAD、C-TAD、N-NLS 和 C-NLS 等结构域所构建的剪切突变体,其与 HIF-1 β 结合后形成的是不能与下游靶基因结合并启动转录的 HIF-1 二聚体。dn HIF-1 α 通过这种与正常野生型 HIF-1 α 竞争 HIF-1 β 结合位点的方式,阻碍了有活性转录功能的 HIF-1 的形成^[16]。CITED2 是一种 p300 结合蛋白,它通过与 HIF-1 α 竞争 p300 结合位点阻断了 HIF-1 α 与 p300 的结合,从而抑制 HIF-1 α 的转录活性。CITED2 在缺氧时通过一种与 HIF-1 α 类似的机制(阻断蛋白酶体的降解)被活化,以一种负反馈的形式调节着 HIF-1 α 的表达及转录活性^[30]。IPAS 是一类受 HIF-1 α 诱导表达的 bHLH-PAS 蛋白,其结构与 HIF-1 α 相似,但缺少 C-TAD 结构域,免疫共沉淀及 DNA 结合实验发现 IPAS 与 HIF-1 α 结合后导致其不能与 HIF-1 β 和 DNA 结合,因而 IPAS 与 HIF-1 α 共表达时可明显降低 HIF-1 α 转录活性,并构成了 HIF-1 α 信号通路的一条负反馈途径^[31]。肿瘤抑制蛋白 p53 也对 HIF-1 α 具有负性调节作用:缺氧可导致 p53 的聚集,p53 与 HIF-1 α 结合后可从蛋白稳定性、DNA 结合能力及转录活性等方面对其进行负性调节^[32]。HIF-1 α 与 p53 都可与 p300 结合,p53 的低水平表达通过与 p300 的竞争性结合来抑制 HIF-1 α 的转录活性,而在长时间缺氧和重度缺氧时 p53 的高表达可引起 HIF-1 α 蛋白的降解。值得一提的是,在 p53 正常的纤维肉瘤细胞株 HT1080 使 HIF-1 α 失活可逆转细胞对化疗药物顺铂的耐受,引起细胞凋亡,

而上述效应在 p53 突变的纤维肉瘤细胞株 HT1080-6TG 中并不明显^[33]。可见,以 HIF-1 α 为靶点对肿瘤进行抑制时需要考虑 p53 是否处于非突变的状态。

3.2 HIF-1 α 的正性调节

如上所述,常氧下蛋白酶体介导的 HIF-1 α 的降解是调节 HIF-1 α 的最主要的途径。而在缺氧时,上述 HIF-1 α 亚单位降解途径被阻断,HIF-1 α 在胞浆内聚积、活化,转位至核内与 HIF-1 β 亚基形成有转录活性的二聚体,启动一系列下游靶基因的转录。除氧饱和度外,pH 也影响着 HIF-1 α 的稳定性,酸性环境通过失活核内 VHL 可减少常氧下 HIF-1 α 的降解。尽管氧饱和度是影响 HIF-1 α 功能活性的主要因素,但 HIF-1 α 的稳定和活化并不仅仅依赖于缺氧环境。在常氧下生长因子、PI3K、MAPK、癌基因、Akt 下游产物 HDM2 和 mTOR、转录共激活因子 p300、分子伴侣 HSP90、NO、ROS 等诸多物质构成的信号通路均可刺激 HIF-1 α 的活化。与 HIF-1 α 负性调节的机制类似但正好相反,这些 HIF-1 α 的正性调节分子或增加 HIF-1 α mRNA/蛋白质表达水平(增加 HIF-1 α 蛋白的合成及阻断 HIF-1 α 蛋白的降解),或增强 HIF-1 α 与 DNA 的结合能力,或促进 HIF-1 α 对下游靶基因的转录活性^[25]。

4 以 HIF-1 α 为靶点的抗肿瘤研究

越来越多的抗肿瘤方案通过作用于上述 HIF-1 α 的信号通路而显示出抑制肿瘤的功能,它们大多数通过增加 HIF-1 α 的负性调节或/和降低 HIF-1 α 的正性调节而发挥效应。

4.1 通过降低 HIF-1 α 蛋白水平抗肿瘤

4.1.1 抑制 HIF-1 α 的生成 如前所述,许多肿瘤细胞中 mTOR 的活性是决定包括 HIF-1 α 在内的许多肿瘤相关蛋白的合成的重要因素。肿瘤细胞中受体酪氨酸激酶及其下游 PI3K/Akt 和 RAS/MAPK 信号转导途径的持续激活可增加 mTOR 及 HIF-1 α 的活性,进而激活 HIF-1 α 下游产物的致瘤活性。因此,通过抑制 mTOR 干扰

HIF-1 α 可能成为肿瘤治疗的一个重要途径。在 Akt 高度活化的前列腺上皮内瘤的转基因小鼠模型中,使用 mTOR 抑制剂 RAD-001 可阻断新生瘤的生长;基因表达的微阵列分析表明,转基因的前列腺组织中 HIF-1 α 靶基因产物的 mRNA 比非转基因的前列腺组织中明显增加,而 RAD-001 处理后的转基因前列腺组织中 HIF-1 α 靶基因产物 mRNA 与没有经过 RAD-001 处理的转基因前列腺组织相比出现明显下降^[34]。同样,在肾细胞癌中,肿瘤细胞对 mTOR 抑制剂 CCI-779 介导的生长抑制非常敏感^[35]。CCI-779 是一种与 HIF-1 α mRNA 翻译抑制有关的雷帕霉素衍生物,目前对它的抗癌活性研究主要在 PTEN 突变、PI3K-Akt-mTOR 通路被持续激活的肿瘤患者中进行。

针对 HIF-1 α 的反义 mRNA (antisense mRNA),小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 及短发夹结构 RNA (short hairpin RNA, shRNA) 等小分子可特异阻断 HIF-1 α 的转录或翻译,通过直接抑制 HIF-1 α 及其下游靶基因产物而显示出各种各样的抗肿瘤活性。前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 是除受体酪氨酸激酶外另一类诱导 HIF-1 α 表达的生物大分子,结肠癌患者中催化 PGE2 生成反应的 COX-2 水平与 VEGF 表达、血管生成和患者死亡率密切相关。抑制 COX-2 的非类固醇类抗炎药物可降低结直肠癌的风险,通过 RNA 干扰抑制 HIF-1 也可阻断结肠癌细胞中 PGE2 诱导的 VEGF mRNA 表达^[36]。Li 等^[37]将针对 HIF-1 α 的 shRNA 导入人乳腺癌细胞株 MCF-7,通过抑制 HIF-1 α 信号通路降低了下游 VEGF、Glut-1、PGK、P-gp 等靶基因的表达,增加了肿瘤细胞凋亡,抑制了肿瘤增殖,并增加了其对甲氨蝶呤的敏感性。而将针对 HIF-1 α 的 shRNA 应用于非实体瘤白血病细胞 K562 也获得了与应用于实体肿瘤相似的结果,增加了 K562 对化疗药物高三尖杉酯碱的敏感性^[6]。在横纹肌肉瘤细胞 A204 RMS 和 Ewing 肉瘤细胞 A673 ES 等儿童常见肿瘤的细胞株中应用 siRNA 可特异性阻断缺氧对 HIF-1 α 及其下游基因 Glut-1 的表达诱导,从而

降低了其对物理缺氧或化学缺氧引起的细胞凋亡的耐受^[12]。尽管这类分子显示出一定的抗肿瘤活性,但由于其制备成本高、效率相对较低等特点,大多数目前还处于体外实验阶段,而且目前还没有方法可保证将这些小分子传递到肿瘤中的每个瘤细胞,这也在一定程度上限制了它们的应用。

4.1.2 降低 HIF-1 α 的稳定性 结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 是一种参与多种生理和病理过程的胞外信号分子,在人肺癌细胞裸鼠移植瘤模型中可抑制肿瘤的生长和转移,Chang 等^[38]研究发现,这种抑制是通过促进 HIF-1 α 蛋白的降解,减少 VEGF 表达及相应的血管生成而实现的;转染 CTGF 的肿瘤细胞中乙酰转移酶 ARD1 表达增加,通过乙酰化 HIF-1 α 加快其泛素化降解,而 532 位赖氨酸突变的 HIF-1 α 即使 CTGF 过表达也不会引起它的降解。

HSP90、硫氧还原蛋白和 HDAC 的抑制剂也可通过降低 HIF-1 α 的稳定性发挥肿瘤抑制作用。HSP90 是一种与 HIF-1 α 相互作用并维持其转录活性所必需的分子伴侣。HSP90 的抑制剂格尔德霉素及其衍生物 17-AAG 和 17-DMAG 在即便 VHL 不存在的情况下依然可以诱导 HIF-1 α 的泛素化和蛋白酶体的降解。活性 C 激酶受体 1 (receptor for activated C kinase 1, RACK1) 可与 HSP90 竞争性抑制 HIF-1 α , 它含有一个类似于 VHL 中介导 VHL 与 Elongin C 相互作用的结构域, RACK1 通过此结构域募集 Elongin C 等泛素连接酶,从而建立一个与 VHL 模式相似的但非依赖于氧的 HIF-1 α 的蛋白酶体降解途径^[39]。17-AAG 对 HSP90 的抑制可导致 RACK1 与 HIF-1 α 的强力结合,进而引起泛素化和蛋白酶体的降解。除了在促进 HIF-1 α 蛋白稳定性方面扮演重要角色,HSP90 还具有保护包括受体酪氨酸激酶和丝氨酸-苏氨酸激酶在内的许多活化的或过表达的癌蛋白不被降解的重要作用^[40]。因此 HSP90 抑制剂是一类很有潜力的抗肿瘤药物,目前 17-AAG 和 17-DMAG 已进入临床试验阶段。正如需要 HSP90 等分子伴侣以维持其正确

折叠,蛋白分子也需要硫氧还原蛋白系统以保持半胱氨酸残基处于正确的氧化还原状态,维持蛋白分子的稳定和功能。肿瘤细胞中硫氧还原蛋白的过表达可上调 HIF-1 α 蛋白表达,增强其转录活性,增加 VEGF 表达和血管生成,而硫氧还原蛋白的抑制剂具有相反的效应^[41]。与乙酰转移酶 ARD1 通过乙酰化 532 位赖氨酸加快 HIF-1 α 的降解相反,HDAC 通过使 532 位赖氨酸去乙酰化以增加 HIF-1 α 的稳定性,而 HDAC 的抑制剂曲古抑菌素 A 通过逆转 HDAC 对 HIF-1 α 的稳定,下调骨肉瘤 MG-63 细胞中 HIF-1 α 及 VEGF 的表达,并明显降低其侵袭性^[42]。

4.2 通过降低 HIF-1 α 的转录活性抗肿瘤

如上所述,有的 HIF-1 α 抑制剂并不影响 HIF-1 α 的 mRNA 或蛋白质水平,但阻碍 HIF-1 α 激活下游靶基因的转录。棘霉素和 DJ12 通过阻断 HIF-1 α 与 DNA 的结合而发挥转录抑制作用。棘霉素优先与 DNA 序列 5'-ACGT-3' 或 5'-TCGT-3' 结合,因而与结合于位点含有核心序列 5'-ACGTG-3' 或 5'-GCGTG-3' 的 HIF-1 α 具有竞争作用^[43]。DJ12 是 Jones 等^[44]从 15000 种化合物中筛选出来的通用型 HIF-1 α 抑制剂。它在乳腺癌、黑色素瘤、肾细胞癌等多种人体肿瘤中通过抑制 HIF-1 α 的转录活性,下调 VEGF 等肿瘤细胞生长相关基因的表达而发挥肿瘤抑制效应。其作用机制与棘霉素类似且不受细胞类型的限制。Shin 等^[26]发现蛋白酶体抑制剂 bortezomib 在多发性骨髓瘤和肝癌细胞株中能抑制肿瘤的血管生成和对缺氧的适应。进一步研究发现 bortezomib 对肿瘤的抑制是通过加强 HIF-1 α 的 C-TAD 与 FIH 的相互作用干扰 C-TAD 对 p300 的募集而阻碍 HIF-1 α 的转录激活,抑制下游靶基因 VEGF 和 EPO (erythropoietin) 的表达来达到的,而 FIH 的失活或 C-TAD 中 Asn803 的缺失可导致 bortezomib 不能发挥上述抗肿瘤效应。我们前面讨论了 HDAC 抑制剂可诱导 HIF-1 α 降解,但这种诱导需要达到一定的药物浓度,低于此浓度时 HDAC 抑制剂 SAHA (suberoylanilide hydroxamic acid) 和曲

古抑菌素 A 则通过一种非依赖于天冬氨酸残基羟基化的机制抑制 C-TAD 功能及其与 p300 的相互作用^[45]。同源结构域相互作用蛋白激酶 2 (homeodomain-interacting protein kinase 2, HIPK2) 是新近发现的一种具有促凋亡作用的转录共阻遏蛋白,它具有促进 HIF-1 α 蛋白降解和抑制 HIF-1 α 转录活性的双重功效, HIPK2 在结肠癌细胞 RKO、胶质瘤细胞 T98G 和肺腺癌细胞 H1299 等肿瘤细胞株中的过表达可下调 HIF-1 α 及其下游耐药相关基因 MDR1 和抗凋亡相关基因 Bcl-2 的表达,使这些化疗耐受的肿瘤细胞对化疗药物阿霉素诱导的凋亡敏感性增加^[46]。

与应用 siRNAi, shRNA 等小分子在合成水平对 HIF-1 α 进行特异性抑制类似, dn HIF-1 α 也可特异地直接抑制 HIF-1 α , 只不过 dn HIF-1 α 对 HIF-1 α 的抑制作用是在转录激活水平,对 HIF-1 α 蛋白表达本身并无直接影响。Jensen 等^[18]将 dn HIF-1 α 转染人胶质瘤细胞,发现肿瘤组织中 HIF-1 α 的失活可导致 VEGF 的合成减少,肿瘤血管生成障碍和肿瘤生长被抑制。Stoeltzing 等^[47]在 dn HIF-1 α 转染人胃癌细胞 TMK-1 的试验中也得到了与 Jensen 等相似的结果,并通过免疫组化染色进一步发现肿瘤血管生成减少与肿瘤血管内皮细胞的成熟障碍密切相关。Brown 等^[48]检测了 dn HIF-1 α 对 6 种人体肿瘤细胞的影响,发现 dn HIF-1 α 可逆转肿瘤细胞对化疗药物依托泊甙的耐受。我们也发现 dn HIF-1 α 通过逆转 HIF-1 α 对 VEGF 的表达诱导而加快细胞凋亡,从而逆转野生型 HIF-1 α 对宫颈癌细胞 SiHa 的保护作用,显示出一定的抗肿瘤活性^[16]。

4.3 利用 HIF-1 α 的高表达抗肿瘤

近年来新发展一种利用 HIF-1 α 对 HRE 的识别和结合进行肿瘤靶向治疗的策略:采用含有 HRE 的 VEGF 或 EPO 启动子或多个串连的 HRE 结构的启动子构建 HIF-1 α /HRE 基因表达系统,使目的基因在缺氧或 HIF-1 α 过表达的肿瘤细胞中选择性表达,且串连的 HRE 数目越多在缺氧或 HIF-1 α

过表达的肿瘤细胞中基因表达就越强,基因表达的靶向性也就越好。Post 等^[49]基于这个思路构建了一种低氧/HIF-1 α 依赖的腺病毒 (HYPR-Ad) 载体,这种溶瘤细胞性腺病毒的复制依赖于 E1A 病毒复制子的表达,E1A 基因上游含 HIF-1 α 作用的启动子序列(串连的 HRE),HYPR-Ad 转染缺氧或 HIF-1 α 过表达的肿瘤细胞后,HIF-1 α 启动 E1A 基因表达引起病毒的大量复制和细胞溶解,而常氧细胞由于 E1A 基因不表达而不受影响。无论肿瘤细胞具有怎样组织来源或遗传学改变,只要其具有缺氧或 HIF-1 α 高表达的特征,则均可在转染 HYPR-Ad 后被不断复制的病毒溶解破坏,因此这种缺氧/HIF-1 α 依赖性的腺病毒载体是一类很有潜力的肿瘤靶向基因治疗载体,具有广阔的抗肿瘤应用前景。Post 等^[49]在 HYPR-Ad 成功构建后首先将它用于体外培养的 LN229、U251MG 胶质瘤细胞和 Daoy 髓母细胞瘤细胞等人体大脑来源的肿瘤细胞,成功诱导了这些肿瘤细胞的溶解。此后他们又将 HYPR-Ad 系统用于活体肿瘤模型的研究,发现 HYPR-Ad 在肿瘤缺氧区高效率地复制并特异性地杀伤肿瘤细胞,减缓肿瘤的生长,而将 HYPR-Ad 与 BCNU 化疗联合应用可明显提升抗肿瘤的疗效^[50]。最近他们又在 HYPR-Ad 载体中接入一段 IL-4 序列构建出 HYPR-Ad-IL4, IL-4 是一种介导宿主对肿瘤产生强烈免疫反应的细胞因子,具有潜在的抗肿瘤活性。这种新型的 HIF-1 α 依赖性 HYPR-Ad-IL4 在体外或体内试验中均具有比传统 HYPR-Ad 更好的肿瘤抑制效果^[51]。此外,前面提到了放疗可通过诱导 HIF-1 α 增加 VEGF 及 FGF-2 释放,保护放疗引起的肿瘤细胞凋亡,但如果用血管生成抑制剂 canstatin 进行预处理,则放疗诱导的 HIF-1 α 活化会导致肿瘤凋亡而不是放疗抵抗^[52]。以上这些研究成果表明 HIF-1 α 在一定条件下也扮演着肿瘤杀手的角色,以 HIF-1 α 为靶点的抗肿瘤治疗既可利用 HIF-1 α 被抑制,也可利用 HIF-1 α 被活化来进行,而且多种手段的联合应用可取得更好

的抗肿瘤效果。

5 结 语

进行有效的人类肿瘤治疗所面临的障碍是个体中随时间空间而改变的疾病的异质性, 以及同一类型肿瘤在不同个体间的异质性。肿瘤细胞中有许多遗传学和表观遗传学改变, 理解在特定病例中这些变化所代表的关键性治疗靶点是当前面临的主要挑战。由于 HIF-1 α 在多种人类肿瘤中高表达, 且控制着众多对肿瘤进程有重要影响的基因表达, 因而可能是一个重要的肿瘤治疗靶点。然而, 正如我们之前讨论的那样, HIF-1 α 对肿瘤生物学行为的影响是多方面的, 也是具有多面性的。例如, 在不同的肿瘤类型及处在不同微环境(如周围氧分压, 代谢产物浓度)下的同一类型肿瘤中, HIF-1 α 的同一个下游靶基因其蛋白表达水平可能增加, 也可能保持不变, 甚至可能降低, 相应地, 与该基因相关的肿瘤生物学行为可能表现为更强, 更弱, 甚至朝着完全相反的方向进行。前面讨论的 HIF-1 α 对肿瘤细胞的存活/凋亡之间的平衡调节就是一个很好的例子, 虽然 HIF-1 α 诱导表达的许多基因都具有促进肿瘤存活的功能, 但在特定的肿瘤类型和环境下 HIF-1 α 也可能上调一些诱导肿瘤生长停滞和肿瘤细胞凋亡的靶基因表达。因此, 在以该信号通路作为作用靶点进行抗肿瘤治疗时, 需要充分考虑到这些纷繁复杂的因素对 HIF-1 α 及其下游靶基因产物活性的影响。一个成功的抗肿瘤方案必须慎重考虑, 平衡决策, 设计出最优化的方案, 以保证在靶组织中发挥我们期待的功效。HIF-1 α 从最开始的 mRNA 转录, 蛋白质翻译, 蛋白质的稳定和降解, 核转位, 与 HIF-1 β 形成功能二聚体, 到最后的结合下游 DNA 并启动转录, 这一系列的胞内进程受到了诸多调节因子和调节因素的影响, 它们通过各种各样的机制呈倒金字塔样地将调节信号汇集作用于 HIF-1 α 。因此, 以 HIF-1 α 为中心的信号通路构成了一个复杂的网络, 其中任何一条信号传导途径所涉及的任何因子似乎都可以作为干扰 HIF-1 α 功能的

作用靶点。如何从这些成百上千个信号调节因子参与形成的复杂网络中寻找突破口, 抓住关键性的环节, 达到“七两拨千斤”的效果, 仍是摆在研究者面前的一道难题。这需要对 HIF-1 α 信号通路进行更深入的研究, 阐明更多尚未明了的分子机制, 以持续发展更多更有效的以 HIF-1 α 为作用靶点的抗肿瘤手段。即便如此, 成功地将这些新手段从基础科研转化为临床应用还需要建立一套合理的与之使用相配套的方法体系, 即选择适当的病人群和结合手术、放疗、化疗等多种治疗手段的联合应用, 这也是未来临床上肿瘤治疗的一个新方向。

【参 考 文 献】

- [1] Zhong H, De Marzo AM, Laughner E, et al. Overexpression of hypoxia inducible factor 1 α in common human cancers and their metastases [J]. Cancer Res, 1999, 59 (22): 5830-5835.
- [2] Kimura S, Kitadai Y, Tanaka S, et al. Expression of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α is associated with vascular endothelial growth factor expression and tumour angiogenesis in human esophageal squamous cell carcinoma [J]. Eur J Cancer, 2004, 40 (12): 1904-1912.
- [3] Theodoropoulos VE, Lazaris AC, Kastriotis I, et al. Evaluation of hypoxia-inducible factor 1 α overexpression as a predictor of tumor recurrence and progression in superficial urothelial bladder carcinoma [J]. BJU Int, 2005, 95 (3): 425-431.
- [4] Nakanishi K, Hiroi S, Tominaga S, et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1 α protein predicts survival in patients with transitional cell carcinoma of the upper urinary tract [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11 (7): 2583-2590.
- [5] 周玉玲, 邓长生. 大肠腺癌组织中的 Glut1 和 HIF-1 α 蛋白表达及其与癌细胞增殖的相关性 [J]. 癌症, 2005, 24 (6): 685-689.
- [6] 李炳宗, 庄文卓, 陈 萍, 等. RNA

干扰 HIF-1 α 表达对白血病 K562 细胞高三尖酯碱敏感性的影响 [J]. 癌症, 2008, 27 (7): 723-728.

- [7] Gordan JD, Thompson CB, Simon MC. HIF and c-Myc: sibling rivals for control of cancer cell metabolism and proliferation [J]. Cancer Cell, 2007, 12 (2): 108-113.
- [8] Brugarolas J, Lei K, Hurley RL, et al. Regulation of mTOR function in response to hypoxia by REDD1 and the TSC1/TSC2 tumor suppressor complex [J]. Genes Dev, 2004, 18 (23): 2893-2904.
- [9] Land SC, Tee AR. Hypoxia-inducible factor 1 α is regulated by the mammalian target of rapamycin (mTOR) via an mTOR signaling motif [J]. J Biol Chem, 2007, 282 (28): 20534-20543.
- [10] Pages G, Pouyssegur J. Transcriptional regulation of the vascular endothelial growth factor gene—a concert of activating factors [J]. Cardiovasc Res, 2005, 65 (3): 564-573.
- [11] Yatabe N, Kyo S, Maida Y, et al. HIF-1-mediated activation of telomerase in cervical cancer cells [J]. Oncogene, 2004, 23 (20): 3708-3715.
- [12] Kilic M, Kasprczyk H, Fulda S, et al. Role of hypoxia inducible factor-1 α in modulation of apoptosis resistance [J]. Oncogene, 2007, 26 (14): 2027-2038.
- [13] Kondo Y, Kanzawa T, Sawaya R, et al. The role of autophagy in cancer development and response to therapy [J]. Nat Rev Cancer, 2005, 5 (9): 726-734.
- [14] Azad MB, Chen Y, Henson HS, et al. Hypoxia induces autophagic cell death in apoptosis-competent cells through a mechanism involving BNIP3 [J]. Autophagy, 2008, 4 (2): 195-204.
- [15] 韦 婷, 赵凤艳, 张 林, 等. HIF-1 α 对人宫颈癌 SiHa 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2008, 39 (3): 378-382.
- [16] 唐彬秩, 赵凤艳, 韦 婷, 等. dn HIF-1 α 对宫颈癌细胞生物学行为的影响 [J]. 四川大学学报: 医学版,

- 2008,39(3):382-387.
- [17] 吴强,杨述华,王锐英,等. 干扰RNA沉默HIF-1 α 在缺氧状态下对骨肉瘤细胞VEGF表达的影响[J]. 癌症, 2005,24(5):531-535.
- [18] Jensen RL, Ragel BT, Whang K, et al. Inhibition of hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) decreases vascular endothelial growth factor (VEGF) secretion and tumor growth in malignant gliomas [J]. J Neuro-Oncol, 2006,78(3):233-247.
- [19] 谢涛,袁响林,于世英,等. RNA干扰HIF-1 α 降低宫颈癌细胞基质金属蛋白酶-2的表达[J]. 癌症, 2008,27(6):600-605.
- [20] Wang X, Li C, Chen Y, et al. Hypoxia enhances CXCR4 expression favoring microglia migration via HIF-1 α activation [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008,371(2):283-288.
- [21] Xu RH, Pelicano H, Zhou Y, et al. Inhibition of glycolysis in cancer cells: a novel strategy to overcome drug resistance associated with mitochondrial respiratory defect and hypoxia [J]. Cancer Res, 2005,65(2):613-621.
- [22] Hänze J, Eul BG, Savai R, et al. RNA interference for HIF-1 α inhibits its downstream signalling and affects cellular proliferation [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003,312(3):571-577.
- [23] Moeller BJ, Cao Y, Li CY, et al. Radiation activates HIF-1 to regulate vascular radiosensitivity in tumors: role of reoxygen, free radicals, and stress granules [J]. Cancer Cell, 2004,5(5):429-441.
- [24] Williams KJ, Telfer BA, Xenaki D, et al. Enhanced response to radiotherapy in tumors deficient in the function of hypoxia-inducible factor-1 [J]. Radiother Oncol, 2005,75(1):89-98.
- [25] Bárdos JJ, Ashcroft M. Negative and positive regulation of HIF-1: a complex network [J]. Biochem Biophys Acta, 2005,1755(2):107-120.
- [26] Shin DH, Chun YS, Lee DS, et al. Bortezomib inhibits tumor adaptation to hypoxia by stimulating the FIH-mediated repression of hypoxia-inducible factor-1 [J]. Blood, 2008,111(6):3131-3136.
- [27] Fisher TS, Etages SD, Hayes L, et al. Analysis of ARD1 function in hypoxia response using retroviral RNA interference [J]. J Biol Chem, 2005,280(18):17749-17757.
- [28] Schnitzer SE, Schmid T, Zhou J, et al. Inhibition of GSK3 β by indirubins restores HIF-1 α accumulation under prolonged periods of hypoxia/anoxia [J]. FEBS Letters, 2005,579(2):529-533.
- [29] Paik JH. FOXOs in the maintenance of vascular homeostasis [J]. Biochem Soc Trans, 2006,34(Pt 5):731-734.
- [30] Shin DH, Li SH, Chun YS, et al. CITED2 mediates the paradoxical responses of HIF-1 α to proteasome inhibition [J]. Oncogene, 2008,27(13):1939-44.
- [31] Makino Y, Uenishi R, Okamoto K, et al. Transcriptional up-regulation of inhibitory PAS domain protein gene expression by hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1): a negative feedback regulatory circuit in HIF-1-mediated signaling in hypoxic cells [J]. J Biol Chem, 2007,282(19):14073-14082.
- [32] Fels DR, Koumenis C. HIF-1 α and p53: the ODD couple? [J]. Trends Biochem Sci, 2005,30(8):426-429.
- [33] Hao J, Song X, Song B, et al. Effects of lentivirus-mediated HIF-1 α knockdown on hypoxia-related cisplatin resistance and their dependence on p53 status in fibrosarcoma cells [J]. Cancer Gene Ther, 2008,15(7):449-455.
- [34] Majumder PK, Febbo PG, Bikoff R, et al. mTOR inhibition reverses Akt-dependent prostate intraepithelial neoplasia through regulation of apoptotic and HIF-1-dependent pathways [J]. Nat Med, 2004,10(6):594-601.
- [35] Thomas GV, Tran C, Mellinghoff IK, et al. Hypoxia-inducible factor determines sensitivity to inhibitors of mTOR in kidney cancer [J]. Nat Med, 2006,12(1):122-127.
- [36] Fukuda R, Kelly B, Semenza GL. Vascular endothelial growth factor gene expression in colon cancer cells exposed to prostaglandin E2 is mediated by hypoxia-inducible factor 1 [J]. Cancer Res, 2003,63(9):2330-2334.
- [37] Li J, Shi M, Cao Y, et al. Knockdown of hypoxia-inducible factor-1 α in breast carcinoma MCF-7 cells results in reduced tumor growth and increased sensitivity to methotrexate [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006,342(4):1341-1351.
- [38] Chang CC, Lin MT, Lin BR, et al. Effect of connective tissue growth factor on hypoxia-inducible factor 1 α degradation and tumor angiogenesis [J]. J Natl Cancer Inst, 2006,98(14):984-995.
- [39] Liu YV, Baek JH, Zhang H, et al. RACK1 competes with HSP90 for binding to HIF-1 α and is required for O₂-independent and HSP90 inhibitor-induced degradation of HIF-1 α [J]. Mol Cell, 2007,25(2):207-217.
- [40] Kim HL, Cassone M, Otvos L Jr, et al. HIF-1 α and STAT3 client proteins interacting with the cancer chaperone Hsp90: therapeutic considerations [J]. Cancer Biol Ther, 2008,7(1):10-14.
- [41] Welsh SJ, Williams RR, Birmingham A, et al. The thioredoxin redox inhibitors 1-methylpropyl 2-imidazolyl disulfide and pleurotin inhibit hypoxia-induced factor 1 α and vascular endothelial growth factor formation [J]. Mol Cancer Ther, 2003,2(3):235-243.
- [42] 杨庆诚,曾炳芳,施忠民,等. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂对骨肉瘤侵袭性及HIF-1 α 表达的影响[J]. 肿瘤, 2008,28(6):472-475.
- [43] Kong D, Park EJ, Stephen AG, et al. Echinomycin, a small-molecule inhibitor of hypoxia-inducible factor-1 DNA-binding activity [J]. Cancer Res, 2005,65(19):9047-9055.
- [44] Jones DT, Harris AL. Identification of

- novel small-molecule inhibitors of hypoxia-inducible factor-1 transactivation and DNA binding [J]. Mol Cancer Ther, 2006,5(9):2193-2202.
- [45] Fath DM, Kong X, Liang D, et al. Histone deacetylase inhibitors repress the transactivation potential of hypoxia-inducible factors independently of direct acetylation of HIF- α [J]. J Biol Chem, 2006,281 (19):13612-13619.
- [46] Nardinocchi L, Puca R, Sacchi A, et al. Inhibition of HIF-1 α activity by homeodomain-interacting protein kinase-2 correlates with sensitization of chemoresistant cells to undergo apoptosis [J]. Mol Cancer, 2009,8 (1):1.
- [47] Stoeltzing O, McCarty MF, Wey JS, et al. Role of hypoxia-inducible factor 1 α in gastric cancer cell growth, angiogenesis, and vessel maturation [J]. J Natl Cancer Inst, 2004,96 (12):946-956.
- [48] Brown LM, Cowen RL, Debray C, et al. Reversing hypoxic cell chemoresistance in vitro using genetic and small molecule approaches targeting hypoxia inducible factor-1 [J]. Mol Pharmacol, 2006,69(2):411-418.
- [49] Post DE, Van Meir EG. A novel hypoxia-inducible factor (HIF) activated oncolytic adenovirus for cancer therapy [J]. Oncogene, 2003, 22(14):2065-2072.
- [50] Post DE, Devi NS, Li Z, et al. Cancer therapy with a replicating oncolytic adenovirus targeting the hypoxic microenvironment of tumors [J]. Clin Cancer Res, 2004,10(24): 8603-8612.
- [51] Post DE, Sandberg EM, Kyle MM, et al. Targeted cancer gene therapy using a hypoxia inducible factor dependent oncolytic adenovirus armed with interleukin-4 [J]. Cancer Res, 2007, 67(14):6872-6881.
- [52] Magnon C, Opolon P, Ricard M, et al. Radiation and inhibition of angiogenesis by canstatin synergize to induce HIF-1 α -mediated tumor apoptotic switch [J]. J Clin Invest, 2007,117(7):1844-1855.
- [编辑:杨允贵;校对:林志祥]

中国抗癌协会神经肿瘤专业委员会第六届学术会议暨 第三届中韩神经肿瘤双边学术交流会议通知

中国抗癌协会神经肿瘤专业委员会第六届学术会议暨第三届中韩神经肿瘤双边学术交流会议拟定于2009年9月11~13日在西安举行。会议特别邀请了国际神经肿瘤著名专家 Stupp 教授作专题报告,并安排大会发言和壁报交流。内容包括神经外科、神经内科、神经肿瘤病理、神经肿瘤放射治疗、神经肿瘤影像学、神经肿瘤化疗和神经肿瘤生物治疗等与神经肿瘤相关学科的基础和临床研究。欢迎神经肿瘤学专业人士踊跃投稿和参会。参会论文应未在国内公开发表,要求摘要500字左右(参加中韩神经肿瘤双边学术交流会的论文为英文)。优秀论文将推荐给《中国神经肿瘤杂志》、《中华神经外科疾病研究杂志》刊出。大会设立青年(40岁以下)优秀论文奖。参加青年优秀论文评选和希望推荐给杂志者,需提交论文中/英文摘要和全文,并在文稿首页注明。论文截稿日期:2009年6月30日。

文稿请寄广东省广州市东风东路651号中国抗癌协会神经肿瘤专业委员会 韩非医师收,邮编510060,电话/传真:020-87343656。欢迎用E-mail(cjno@mail.sysu.edu.cn)投稿。

会务处:第四军医大学西京医院全军神经外科研究所

地 址:陕西省西安市长乐西路127号

电话/传真:029-84775567

E-mail:cjnsdr@fmmu.edu.cn

会议详细信息请浏览中国抗癌协会神经肿瘤专业委员会网页(<http://www.csno.cn>)和第四军医大学西京医院全军神经外科研究所网页(<http://www.xjsjwk.com>)。