

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.11.011

· 综述 ·

## 低氧诱导因子促进恶性肿瘤免疫逃逸的机制及其临床转化

### The mechanism of hypoxia-inducible factors promoting immune escape of malignant tumor and its clinical translation

夏宁 综述; 刘丽华 审阅(河北医科大学第四医院 肿瘤免疫科, 河北 石家庄 050035)

**[摘要]** 低氧微环境是大多数恶性肿瘤的重要特征。在低氧环境下,低氧诱导因子(hypoxia-inducible factors, HIF)高度表达,通过诱导 VEGF 表达促进恶性肿瘤血管生成并增加血管通透性、通过调控免疫细胞作用促进免疫抑制和肿瘤细胞的免疫逃逸,进而促进肿瘤的恶性进展。目前,已研究多种 HIF 的靶向抑制剂,其作用机制包括降低 HIF 转录活性、抑制 HIF 表达和诱导 HIF 降解等,相关药物多处于临床前或临床研究阶段,走向临床应用的过程中仍有很多问题亟待解决,如 HIF 抑制剂单药治疗或与放疗、化疗联合应用,特别是不同 HIF 抑制剂与免疫联合的疗效及安全性的探索等。

**[关键词]** 低氧诱导因子; 恶性肿瘤; 血管生成; 免疫逃逸; 靶向治疗

**[中图分类号]** R730.3; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)11-1129-06

恶性肿瘤是严重威胁人类健康的重大疾病,低氧微环境与肿瘤的恶性进展紧密相关且其调控机制复杂。2019年诺贝尔生理学或医学奖颁给发现细胞感知和适应氧气的分子机制的科学家,表彰其为深入理解氧气水平如何影响细胞代谢和生理学功能所做出的贡献,相关研究对贫血、癌症等多种人类疾病的治疗均具有重要意义。获奖研究<sup>[1]</sup>发现,低氧诱导因子(hypoxia-inducible factors, HIF)是最主要的应答细胞内氧气浓度降低、调控多种基因表达的转录因子,与恶性肿瘤的生物学行为密切相关。进一步研究发现, HIF 不仅参与降低放疗、化疗以及靶向治疗的疗效,还与血管生成和免疫逃逸密切相关。因此,针对 HIF 进行靶向干预的转化治疗,可能为恶性肿瘤的精准治疗提供新的思路。

#### 1 低氧诱导因子的基本结构与功能

HIF 是由氧敏感的  $\alpha$  亚基和氧不敏感的  $\beta$  亚基(又称芳烃受体核转运子, aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator, ARNT)<sup>[1]</sup>形成的异二聚体。目前已在人类中鉴定出 HIF 有 3 种  $\alpha$  亚基亚型(HIF-1 $\alpha$ , -2 $\alpha$  和 -3 $\alpha$ )。HIF-1 $\alpha$  是研究最充分的亚型,在人类细胞中普遍表达; HIF-2 $\alpha$  仅在肺脏、肾脏、肝脏等特定组织和细胞类型中表达; HIF-3 $\alpha$  主要在心脏、肾脏和肺上皮细胞中表达<sup>[2]</sup>。

##### 1.1 HIF-1 $\alpha$

HIF-1 $\alpha$  和 HIF- $\beta$  都被归类为碱性螺旋-环-螺旋(basic helix-loop-helix, bHLH)-PAS(PER-ARNT-SIM, PAS)结构域转录因子家族的成员,他们包含一个 bHLH 结构域和两个 PAS 结构域(PAS-A 和 PAS-B)。HLH 和 PAS 结构域介导 HIF-1 $\alpha$  和 HIF- $\beta$  之间的异源

二聚作用,而 HLH 结构域 N 末端之前的碱性区域负责 HIF-1 $\alpha$ /HIF- $\beta$  异源二聚体与靶基因启动子的 HRE-DNA 基序的结合<sup>[3]</sup>。

HIF-1 $\alpha$  还有其他的重要结构域,其中一个是属于 HIF-1 $\alpha$  肽链游离羧基端(C 端)的氧依赖性降解结构域(oxygen-dependent degradation domain, ODDD),此结构域的功能为使  $\alpha$  亚基在常氧下被迅速降解;还有两个反式激活结构域(transactivation domain, TAD),分别靠近 C 端(TAD-C、CAD 或 C-TAD)和游离氨基端(N 端)(TAD-N、NAD 或 N-TAD),这两个结构域是 HIF-1 $\alpha$  起始和刺激靶基因转录所需的部分。其中 C-TAD 通过招募共激活子 CBP/p300 调节靶基因的反式激活。TAD-C 与 TAD-N 之间还有一个抑制结构域(inhibitory domain, ID),能够降低 HIF-1 $\alpha$  的转录激活结构域的活性。HIF-1 $\alpha$  蛋白的稳定性受非血红素  $Fe^{2+}$  调节并依赖脯氨酰羟化酶(prolyl hydroxylase, PHD)。常氧条件下,正常细胞中的 HIF-1 $\alpha$  主要经泛素-蛋白酶体途径被分解,呈低表达。 $\alpha$ -酮戊二酸依赖性脯氨酰羟化酶催化 HIF-1 $\alpha$  的 ODDD 中脯氨酸残基的羟化反应,该残基被 VHL E3 泛素连接酶复合物识别,导致 HIF- $\alpha$  发生泛素化而被蛋白酶体

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No. 81871894; No. 91942314); 河北省政府资助省级临床医学优秀人才项目资助(No. 2019139)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81871894; No. 91942314), and the Provincial Outstanding Clinical Medicine Talent Project of Hebei Provincial Government Funds (No. 2019139)

**[作者简介]** 夏宁(1996—),女,硕士生,主要从事肿瘤免疫治疗的临床与基础研究, E-mail: xianing20192019@163.com

**[通信作者]** 刘丽华(LIU Lihua, corresponding author),博士,教授,主任医师,博士生导师,主要从事肿瘤免疫治疗的基础与临床研究, E-mail: cdlihua@aliyun.com

降解。此外,逃避降解的HIF的转录活性由HIF抑制因子(factor inhibiting HIF, FIH)控制,天冬酰胺残基的氧依赖性羟化反应通过FIH破坏了p300转录共激活因子与HIF的结合,从而抑制其转录活性。在低氧条件下,PHD和FIH不活跃,稳定的HIF- $\alpha$ 亚基易位到核中,与HIF-1 $\beta$ 形成异二聚体,并与低氧诱导因子反应元件(hypoxia-responsive element, HRE)结合激活下游靶基因,参与葡萄糖代谢、细胞增殖与存活、血管生成等过程<sup>[4-5]</sup>。

## 1.2 HIF-2 $\alpha$ 和HIF-3 $\alpha$

HIF-2 $\alpha$ 在结构上与HIF-1 $\alpha$ 相似,都具有bHLH、PAS及ODDD结构域,但可能具有不同的TAD,表明他们可能有各自独特的靶基因,这有待进一步研究。细胞急性缺氧时(比如因肿瘤的快速生长)HIF-1 $\alpha$ 表达上调,而在慢性缺氧时HIF- $\alpha$ 亚型会发生变化,表现为HIF-2 $\alpha$ 和HIF-3 $\alpha$ 过表达,且HIF-2 $\alpha$ 成为促进肿瘤的生长、侵袭和转移的主要驱动力。研究<sup>[9]</sup>发现,几种HIF-3 $\alpha$ 剪接变体对HIF-1 $\alpha$ 和HIF-2 $\alpha$ 介导的基因表达起负调控作用:一种HIF-3 $\alpha$ (含667个氨基酸残基)含有N-TAD但缺少C-TAD;另一种HIF-3 $\alpha$ 在C-TAD的位置含有一个亮氨酸拉链(leucine zipper, LZIP)结构,可介导DNA-DNA结合和蛋白质-蛋白质相互作用。还有研究<sup>[2]</sup>发现,在斑马鱼胚胎中,HIF-3 $\alpha$ 介导了低氧引起的新型反式激活,提示HIF-3 $\alpha$ 在转录反应调控中可能发挥重要作用。

## 2 HIF在肿瘤低氧微环境中促进肿瘤的恶性生物学行为

肿瘤微环境(tumor micro-environment, TME)是肿瘤细胞赖以生存的复杂环境,由肿瘤细胞、基质细胞、内皮细胞和免疫细胞等组成<sup>[6]</sup>,在肿瘤细胞的生存、生长、侵袭和转移过程中发挥着至关重要的作用。恶性肿瘤细胞迅速增殖导致耗氧量增加,转移则导致氧气输送减少,因此肿瘤会形成低氧微环境。在低氧环境下,驱动因子HIF可通过多种机制调节下游基因的表达,促进肿瘤细胞增殖、肿瘤血管生成、EMT和免疫逃逸等,进而使肿瘤细胞更加耐受低氧微环境,获得更强的增殖、转移和侵袭能力。

### 2.1 HIF与肿瘤细胞的增殖与凋亡

低氧微环境中,HIF-1可通过调控下游靶基因促进肿瘤增殖以及抑制肿瘤细胞凋亡。野生型p53(wild-type p53, WTP53)的主要作用是调控细胞周期、加速细胞死亡,而突变型p53(mutant-type p53, MTP53)可促进细胞生长加速。去磷酸化的HIF-1 $\alpha$ 可以与WTP53结合并促进WTP53依赖性细胞凋亡的发生,但对MTP53无影响,导致MTP53成为肿瘤

细胞的主要表型,促进肿瘤细胞增殖<sup>[7]</sup>。HIF-1 $\alpha$ 也通过诱导抗凋亡蛋白Bcl2<sup>[8]</sup>、凋亡抑制蛋白-2(inhibitor of apoptosis protein-2, IAP-2)以及抑制促凋亡蛋白Bcl2相关X蛋白(pro-apoptotic protein Bcl2 associated X protein, BAX)、caspase-3、神经生长因子受体Unc5b和沉默调节蛋白4(siruin 4, SIRT4)的表达而抑制肿瘤细胞凋亡<sup>[9]</sup>。

### 2.2 HIF与肿瘤血管生成

血管生成为肿瘤细胞输送营养与氧气,肿瘤细胞的快速生长导致肿瘤中心的氧气浓度下降,因此血管生成在肿瘤恶性发展和不良预后过程中发挥重要作用。低氧是促进血管生成的主要因素。VEGF家族是一群多功能的细胞因子,在血管生成和淋巴管生成中均具有直接和/或间接的调控作用,可促进内皮细胞增殖、血管生成以及增加血管的通透性。VEGF蛋白家族成员包括VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D和胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)<sup>[10]</sup>。低氧环境下,HIF-1 $\alpha$ -p300/CBP复合物与VEGF编码基因5'启动子区域的HRE结合,诱导VEGF表达和血管生成,特异性地促进血管内皮细胞生长以及增加新生血管的通透性<sup>[11]</sup>。此外,肿瘤组织低氧使VEGF mRNA降解速度减慢,并诱导内皮细胞上VEGF受体的活化,导致内皮细胞分裂、迁移和形成管状结构<sup>[12]</sup>,使肿瘤细胞适应低氧环境,促进细胞的生长、转移和侵袭。带状闭合蛋白1(zona occludens-1, ZO-1)属于紧密连接结构中的一个重要细胞质蛋白,肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK)和磷酸化肌球蛋白轻链(phosphorylated myosin light chain, p-MLC)为肌动蛋白骨架重要组成成分,他们通过细胞旁途径共同调节血管通透性。研究<sup>[13]</sup>发现,HIF-1可使MLCK、p-MLC的表达升高而ZO-1的表达降低,进而增加血管内皮细胞通透性。

### 2.3 HIF与肿瘤免疫逃逸

在肿瘤微环境中,HIF主要通过调节多种免疫细胞促进肿瘤发生免疫逃逸,主要的机制包括调控T淋巴细胞的分化和功能、抑制CTL的抗肿瘤作用、促进Treg细胞的促肿瘤作用以及诱导肿瘤相关的免疫细胞(如TAM、MDSC)向肿瘤组织浸润。

2.3.1 HIF调节CTL、Treg细胞的功能 CTL可通过分泌IFN- $\gamma$ 、穿孔素和颗粒酶杀伤肿瘤细胞,在抗肿瘤免疫反应中发挥主导作用。但在低氧微环境中,肿瘤细胞可通过以下机制逃避CTL的杀伤:(1)HIF可诱导CD8<sup>+</sup>T细胞上抑制性受体,如LAG-3、CTLA-4<sup>[14]</sup>、PD-L1和HLA-G的表达升高<sup>[15]</sup>,而主要组织相容性复合体I类链相关基因A(major histocompatibility complex I

chain associated gene A, MICA)脱落和表达降低<sup>[16]</sup>,导致肿瘤细胞逃避CTL和NK细胞介导的杀伤,促进肿瘤细胞的免疫逃逸;(2)HIF可促进溶细胞分子颗粒酶B和穿孔素的表达,抑制T细胞的毒性作用,同时抑制CD8<sup>+</sup>T细胞中关键转录因子如T盒子转录因子(T-box transcription factor, T-bet)、效应子结合元件(effector binding element, EBE)和转录因子-1(transcription factor-1, TF-1)的表达<sup>[14]</sup>,限制CD8<sup>+</sup>T细胞的扩增,进而促进肿瘤细胞的免疫耐受;(3)低氧状态下,HIF-1 $\alpha$ 可使MDSC和TAM中PD-L1和T细胞活化的V结构域Ig抑制因子(V-domain Ig suppressor of T-cell activation, VISTA)的表达增高,从而抑制T细胞的细胞毒性,促进肿瘤的免疫逃逸<sup>[17-18]</sup>;(4)HIF-1 $\alpha$ 可以通过诱导肿瘤干细胞自我更新转录因子Nanog Homeobox(NANOG)的表达<sup>[18]</sup>来降低肿瘤细胞对CTL杀伤作用的敏感性,促进肿瘤细胞的免疫耐受。此外,研究<sup>[19]</sup>发现,HIF-2 $\alpha$ 可通过诱导肥大细胞聚集抑制CD8<sup>+</sup>T细胞功能,促进免疫抑制的促瘤微环境的形成。

低氧环境下,肿瘤细胞还可以通过分泌趋化因子[包括TGF- $\beta$ 、IL-10、VEGF、C-C趋化因子配体(C-C chemokine ligand, CCL)及C-C趋化因子受体(C-C chemokine receptor, CCR),如CCL2/CCR4、CCL5/CCR5<sup>[20]</sup>、CCL28/CCR10<sup>[21]</sup>,诱导Treg细胞向肿瘤组织募集;通过生成乳酸促进Treg细胞的增殖、抑制效应T细胞功能<sup>[22]</sup>。此外,HIF-2 $\alpha$ 可稳定Treg细胞的功能活性、促进Treg细胞增殖,进而促进血管生成、增加肿瘤免疫耐受和免疫逃逸,以促进肿瘤的转移<sup>[23]</sup>。

### 2.3.2 HIF与TAM

巨噬细胞是机体免疫细胞的重要组成部分。肿瘤组织中存在的局部浸润的巨噬细胞被称为TAM,在肿瘤发生发展过程中发挥着重要作用。血液循环中的单核细胞是TAM的前体细胞。低氧通过HIF-1诱导肿瘤组织分泌大量的趋化因子和趋化因子受体或其他因子[如CCL2和CCL5、C-X-C趋化因子配体12(C-X-C chemokine ligand 2, CXCL12)/CXCR4)、VEGFR/VEGF-A和内皮素-1(endothelin-1, ET-1)和ET-2]来促进其在肿瘤中的募集并进一步分化成熟为TAM<sup>[14, 24]</sup>。在特定微环境刺激下,TAM可极化成两种功能不同的亚型:M1型和M2型。M1型TAM具有很强的糖酵解、戊糖-磷酸途径活性和基础氧化磷酸化的代谢特点,并且可通过分泌TNF- $\alpha$ 、一氧化氮(nitric oxide, NO)等物质刺激淋巴细胞产生免疫应答,杀伤肿瘤细胞<sup>[25]</sup>;M2型TAM具有中等的糖酵解活性但氧化活性很高,是肿瘤微环境中最多的免疫细胞,可通过直接抑制T细胞活性、促进CCL20的表达募集Treg细胞和产生大量的免疫抑制因子(如IL-10和TGF- $\beta$ )诱导免疫抑

制<sup>[26]</sup>,并可通过降低琥珀酸脱氢酶的表达<sup>[27-28]</sup>、分泌VEGF和MMP-9(一种由HIF-1 $\alpha$ 诱导的基质金属蛋白酶)以促进血管生成和调控肿瘤细胞代谢,进而促进肿瘤的恶性进展<sup>[14, 29]</sup>。研究<sup>[30-31]</sup>表明,在实体瘤的恶性进展期或晚期,TAM多以M2型存在,并且大部分富集于低氧区域,而M1型TAM则位于常氧区域。HIF在巨噬细胞的极化过程中发挥重要作用。研究<sup>[22-32]</sup>发现,低氧导致TME中乳酸积累,乳酸也可介导HIF-1 $\alpha$ 的稳定,导致M2相关基因(如VEGF和精氨酸酶)的上调,促进TAM分化为M2表型,并促进M2-TAM上的VEGFR2的表达,通过VEGF/VEGFR2信号通路产生TGF- $\beta$ ,抑制CTL的功能并刺激Treg细胞增殖。此外,HIF-1 $\alpha$ 可促进肿瘤细胞表面的免疫检查点蛋白CD47的表达,通过信号调节蛋白 $\alpha$ (signal regulatory protein alpha, SIRP $\alpha$ )/CD47通路抑制巨噬细胞吞噬肿瘤细胞的能力,促进肿瘤细胞的免疫逃逸<sup>[18, 24]</sup>。HIF-2 $\alpha$ 可诱导TAM分泌可溶性VEGF受体1(sVEGFR-1)与肿瘤微环境中的VEGF结合,抑制可溶性VEGF介导的血管发生,降低肿瘤中的血管密度<sup>[14]</sup>。

### 2.3.3 HIF与MDSC

MDSC来源于骨髓中的骨髓祖细胞,是巨噬细胞、粒细胞和DC的前体。MDSC可分为两大类:单核MDSC(M-MDSC)和多形核MDSC(PMN-MDSC)。在TME中,M-MDSC具有高度的免疫抑制作用,可以分化为TAM,表现为M2样表型<sup>[33]</sup>。低氧/HIF-1 $\alpha$ 通过上调CXC趋化因子亚家族成员(如CXCL1、CXCL3和CXCL8)的表达,促进MDSC肿瘤浸润;通过上调MDSC表面的B7家族成员PD-L1(B7-H1)、B7-H4的表达促进MDSC的免疫抑制作用、抑制T细胞的细胞毒功能<sup>[34]</sup>;通过促进MDSC从前体细胞分化并提高诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和精氨酸酶1(arginase1, ARG1)的表达抑制抗肿瘤免疫反应;通过促进血管生成促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭<sup>[17, 35]</sup>。

## 3 HIF抑制剂与肿瘤转化治疗

HIF与血管生成、免疫逃逸以及肿瘤的发生、发展、转移、侵袭和不良预后等密切相关。因此,进一步加强对HIF及其抑制剂的相关研究对肿瘤的认识及治疗具有重要意义。目前,已有多种HIF抑制剂正在进行肿瘤治疗的临床试验,其作用机制包括降低HIF转录活性、抑制HIF表达和诱导HIF降解等。

### 3.1 降低HIF转录活性

盐霉素(salinomycin, SAL)是从白色链霉菌中提取的一元羧基聚醚离子载体,具有抗菌、抗真菌、抗

寄生虫、抗病毒、抗炎和抗癌等活性,通过抑制 HIF-1 $\alpha$  与 HRE 结合阻断 HIF-1 $\alpha$ /VEGF 信号通路抑制血管生成和肿瘤生长<sup>[36]</sup>。YC-1[3-(5'-hydroxymethyl-2'-furyl)-1-benzylindazole]是一种抗血小板凝集剂,可使 HIF-1 $\alpha$  的 T-CAD 与 p300 共激活因子的结合解离,从而抑制 HIF-1 $\alpha$  转录活性。YC-1 还可通过抑制 HIF-1 $\alpha$  蛋白的积累抑制非依赖性 EGFR 酪氨酸激酶下游信号通路,进而促进耐药肿瘤细胞内 EGFR 的转运和降解,协同吉非替尼的抗肿瘤活性<sup>[37]</sup>。Minnelide 是一种前体药物,可转化为活性代谢物雷公藤内酯,靶向 p300 和 HSP70 从而抑制 HIF-1 的转录活性。目前,正在开展 Minnelide 治疗复发性胰腺癌患者的 II 期临床试验 (NCT03117920)<sup>[38]</sup>。PT2385、PT2399 和 MK-6482 (原名 PT2977) 是选择性 HIF-2 $\alpha$  抑制剂<sup>[39-41]</sup>,通过与 PAS-B 结构域特异性结合阻断 HIF-2 $\alpha$ -ARNT 二聚体形成。其中 PT2385 治疗局部晚期或转移性肾透明细胞癌 (clear cell renal cell carcinoma, ccRCC) I 期临床试验结果显示,疾病控制率 (disease control rate, DCR) 达 52%,且未见剂量限制性毒性事件,安全性好,并确定其 II 期研究推荐剂量 (recommended phase II dose, RP2D) 为 800 mg<sup>[40, 42]</sup>。MK-6482 治疗晚期 ccRCC 一项 I/II 期临床试验 (NCT02974738) 结果显示,DCR 达到 80%,客观缓解率 (objective response rate, ORR) 达 24%,中位无进展生存期 (progression free survival, PFS) 时间达 11 个月,目前正在开展 MK-6482 对比依维莫司用于晚期肾癌三线治疗的随机对照 III 期临床研究<sup>[43]</sup>。此外,一项正在进行的 MK-6482 联合卡博替尼 (一种多靶点的小分子酪氨酸激酶抑制剂) 治疗晚期 ccRcc 的 II 期临床试验 (NCT03634540) 结果显示,DCR 高达 90%,88% 的患者可发现肿瘤缩小。因此,对于 HIF 抑制剂 MK-6482,无论单药还是联合,初步疗效数据喜人,但仍需进行大规模临床研究以进一步证实其疗效<sup>[44]</sup>。棘霉素是从一种链霉菌中分离的小分子抗生素,是一种有效的 HIF-1 小分子抑制剂,通过与 HRE 序列特异性结合来竞争性抑制 HIF-1 $\alpha$  活性。在多个针对实体瘤的 I/II 期临床试验中,棘霉素在试验中被证明有毒且无效,因此中止了临床研究。而目前研发的脂质体-棘霉素可增加药物可获得性及安全性,抑制肿瘤的生长和转移<sup>[45]</sup>。因此,合适的药物配方,可提供一种安全有效的治疗方法。

### 3.2 抑制 HIF 表达

甘氨酸和白杨素在低氧条件下通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 途径来阻断 HIF-1 的表达;此外,热激蛋白 90 (heat shock protein 90, HSP90) 促进了 HIF-1 $\alpha$  的稳定性,甘氨酸通过干扰 HSP90 的结合活性降低

HIF-1 $\alpha$  的稳定性,具有应用于临床的潜能<sup>[46]</sup>。CRLX101,一种研究中的纳米颗粒-药物结合物,含有喜树碱,可抑制 HIF-1 $\alpha$  的表达,但由于其临床活性有限,未能在早期临床试验<sup>[47]</sup>中证明其抗癌作用。EZN-2208 是一种伊立替康改良药物,通过抑制拓扑异构酶下调 HIF- $\alpha$  表达,已在不同的实体瘤类型中进行了研究,目前正进行临床前研究和神经母细胞瘤的 I 期临床试验<sup>[48]</sup>。

### 3.3 诱导 HIF 降解

BIX01294 是一种二氮唑啉胺衍生物,是一种组蛋白甲基转移酶 G9a 特异性抑制剂,可增加 PHD2 和 pVHL 的表达,从而促进 HIF-1 $\alpha$  羟基化,诱导 HIF-1 $\alpha$  降解,进而诱导细胞凋亡并抑制癌细胞的增殖。紫花前胡素 (decursin) 是一种新型的 HIF-1 $\alpha$  抑制剂,可通过泛素-蛋白酶体途径促进 HIF-1 $\alpha$  蛋白的降解,并可抑制 HIF-1 $\alpha$  蛋白的表达和活化,同时有助于改善 TME 中 T 细胞的活化,发挥抗肿瘤作用<sup>[49]</sup>。Zebularine 是一种 DNA 甲基转移酶抑制剂,在体内外通过激活 PHD 活性诱导 HIF-1 $\alpha$  的羟基化,从而降低 HIF-1 $\alpha$  蛋白的稳定性,抑制血管生成,逆转奥沙利铂耐药<sup>[50]</sup>。体外研究<sup>[51]</sup>发现,HIF-1 $\alpha$  抑制剂 IDF-11774 通过促进 HIF-1 $\alpha$  的降解抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭,是否适用于临床仍需进一步研究。伏立诺他是一种组蛋白脱氢酶抑制剂,通过抑制组蛋白脱氢酶 9 增强 HIF-1 $\alpha$  的降解,目前已被美国 FDA 批准用于治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤。

## 4 结 语

对低氧微环境的适应是多数肿瘤发生发展的关键步骤。低氧的 TME 通过促进细胞增殖、抑制细胞凋亡、增加血管新生和促进细胞免疫逃逸等机制促进肿瘤发生、增殖及转移。随着肿瘤发病率日益增加,HIF 在肿瘤中的重要作用为肿瘤发病机制及治疗的研究开辟了一条新的途径。目前已发现了很多种 HIF 抑制剂,但均仍处于临床前或临床研究阶段。而将这些抑制剂推向临床应用的过程中仍面临很多问题,如 HIF 抑制剂单药治疗或与放疗、化疗联合应用,特别是不同 HIF 抑制剂与免疫联合的疗效及安全性的探索等。因此,深刻理解 HIF 诱导低氧微环境与肿瘤免疫逃逸的机制,寻找有效的转化治疗方法,对恶性肿瘤的早期诊断和提高治愈率以及延长患者的生存期具有重要意义。

### [参 考 文 献]

- [1] WANG G L, JIANG B H, RUE E A, et al. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular

- O<sub>2</sub> tension[J]. PNAS, 1995, 92(12): 5510-5514. DOI: 10.1073/pnas.92.12.5510.
- [2] LUO W, HU H, CHANG R, et al. Pyruvate kinase M2 is a PHD3-stimulated coactivator for hypoxia-inducible factor 1[J]. Cell, 2011, 145(5): 732-744. DOI:10.1016/j.cell.2011.03.054.
- [3] ALBADARI N, DENG S, LI W. The transcriptional factors HIF-1 and HIF-2 and their novel inhibitors in cancer therapy[J]. Expert Opin Drug Discov, 2019, 14(7): 667-682. DOI: 10.1080/17460441.2019.1613370.
- [4] HO P C, BIHUNIAK J D, MACINTYRE A N, et al. Phosphoenolpyruvate is a metabolic checkpoint of anti-tumor T cell responses[J]. Cell, 2015, 162(6): 1217-1228. DOI: 10.1016/j.cell.2015.08.012.
- [5] KIERANS S J, TAYLOR C T. Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor (HIF): implications for cellular physiology [J]. J Physiol, 2021, 599(1): 23-37. DOI:10.1113/jp280572.
- [6] SUZUKI T, MINAGAWA S, YAMAZAKI T, et al. Loss of hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  aggravates  $\gamma\delta$ T-cell-mediated inflammation during acetaminophen-induced liver injury[J]. Hepatol Commun, 2018, 2(5): 571-581. DOI:10.1002/hep4.1175.
- [7] AMELIO I, MANCINI M, PETROVA V, et al. P53 mutants cooperate with HIF-1 in transcriptional regulation of extracellular matrix components to promote tumor progression[J/OL]. PNAS, 2018, 115(46): E10869-E10878 [2021-03-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30381462/>. DOI:10.1073/pnas.1808314115.
- [8] XU K, ZHAN Y, YUAN Z, et al. Hypoxia induces drug resistance in colorectal cancer through the HIF-1 $\alpha$ /miR-338-5p/IL-6 feedback loop[J]. Mol Ther, 2019, 27(10): 1810-1824. DOI: 10.1016/j.yth.2019.05.017.
- [9] YU M, OZAKI T, SUN D, et al. HIF-1 $\alpha$ -dependent miR-424 induction confers cisplatin resistance on bladder cancer cells through down-regulation of pro-apoptotic UNC5B and SIRT4[J/OL]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1): 108 [2021-03-04]. <http://dx.doi.org/10.1186/s13046-020-01613-y>. DOI:10.1186/s13046-020-01613-y.
- [10] PEACH C, MIGNONE V, ARRUDA M, et al. Molecular pharmacology of VEGF-A isoforms: binding and signalling at VEGFR2[J/OL]. Int J Mol Sci, 2018, 19(4): 1264 [2021-03-04]. <https://doi.org/10.3390/ijms19041264>. DOI:10.3390/ijms19041264.
- [11] PENG G, LIU Y. Hypoxia-inducible factors in cancer stem cells and inflammation[J]. Trends Pharmacol Sci, 2015, 36(6): 374-383. DOI: 10.1016/j.tips.2015.03.003.
- [12] VON MARSCHALL Z, CRAMER T, HÖCKER M, et al. Dual mechanism of vascular endothelial growth factor upregulation by hypoxia in human hepatocellular carcinoma[J]. Gut, 2001, 48(1): 87-96. DOI:10.1136/gut.48.1.87.
- [13] 胡德林, 余又新, 梁荣, 等. 缺氧诱导因子1 $\alpha$ 对大鼠血管内皮细胞通透性的调控作用及相关机制 [J]. 中华烧伤杂志, 2019, 35(3): 209-217. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.03.009.
- [14] PALAZON A, GOLDRATH A W, NIZET V, et al. HIF transcription factors, inflammation, and immunity[J]. Immunity, 2014, 41(4): 518-528. DOI:10.1016/j.immuni.2014.09.008.
- [15] YAN W H. HLA-G expression in cancers: potential role in diagnosis, prognosis and therapy[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2011, 11(1): 76-89. DOI:10.2174/187153011794982059.
- [16] YAMADA N, YAMANEGI K, OHYAMA H, et al. Hypoxia downregulates the expression of cell surface M I C A without increasing soluble M I C A in osteosarcoma cells in a HIF-1 $\alpha$ -dependent manner[J]. Int J Oncol, 2012, 41(6): 2005-2012. DOI: 10.3892/ijo.2012.1630.
- [17] DENG J, LI J, SARDE A, et al. Hypoxia-induced VISTA promotes the suppressive function of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment[J]. Cancer Immunol Res, 2019, 7(7): 1079-1090. DOI:10.1158/2326-6066.cir-18-0507.
- [18] NOMAN M Z, HASMIM M, LEQUEUX A, et al. Improving cancer immunotherapy by targeting the hypoxic tumor microenvironment: new opportunities and challenges[J/OL]. Cells, 2019, 8(9): 1083 [2021-03-04]. <https://doi.org/10.3390/cells8091083>. DOI:10.3390/cells8091083.
- [19] XIONG Y, LIU L, XIA Y, et al. Tumor infiltrating mast cells determine oncogenic HIF-2 $\alpha$ -conferred immune evasion in clear cell renal cell carcinoma[J]. Cancer Immunol Immunother, 2019, 68(5): 731-741. DOI:10.1007/s00262-019-02314-y.
- [20] TAN W, ZHANG W, STRASNER A, et al. Tumour-infiltrating regulatory T cells stimulate mammary cancer metastasis through RANKL-RANK signalling[J]. Nature, 2011, 470(7335): 548-553. DOI:10.1038/nature09707.
- [21] FACCIABENE A, PENG X, HAGEMANN I S, et al. Tumour hypoxia promotes tolerance and angiogenesis via CCL28 and T (reg) cells[J]. Nature, 2011, 475(7355): 226-230. DOI: 10.1038/nature10169.
- [22] HAYES C, DONOHOE C L, DAVERN M, et al. The oncogenic and clinical implications of lactate induced immunosuppression in the tumour microenvironment[J/OL]. Cancer Lett, 2021, 500: 75-86 [2021-03-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33347908/>. DOI:10.1016/j.canlet.2020.12.021.
- [23] HSU T S, LIN Y L, WANG Y A, et al. HIF-2 $\alpha$  is indispensable for regulatory T cell function[J/OL]. Nat Commun, 2020, 11(1): 5005 [2021-03-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33024109/>. DOI:10.1038/s41467-020-18731-y.
- [24] ZHANG H, LU H, XIANG L, et al. HIF-1 regulates CD47 expression in breast cancer cells to promote evasion of phagocytosis and maintenance of cancer stem cells[J/OL]. PNAS, 2015, 112(45): E6215-E6223 [2021-03-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26512116/>. DOI:10.1073/pnas.1520032112.
- [25] SICA A, ALLAVENA P, MANTOVANI A. Cancer related inflammation: the macrophage connection[J]. Cancer Lett, 2008, 267(2): 204-215. DOI:10.1016/j.canlet.2008.03.028.
- [26] LIU J, ZHANG N, LI Q, et al. Tumor-associated macrophages recruit CCR6 regulatory T cells and promote the development of colorectal cancer via enhancing CCL20 production in mice[J/OL]. PLoS One, 2011, 6(4): e19495 [2021-03-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21559338/>. DOI:10.1371/journal.pone.0019495.
- [27] GÓMEZ V, EYKYN T R, MUSTAPHA R, et al. Breast cancer-associated macrophages promote tumorigenesis by suppressing succinate dehydrogenase in tumor cells[J/OL]. Sci Signal, 2020, 13(652) : eaax4585 [2021-03-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33023985/>. DOI: 10.1126/scisignal.aax4585. DOI: 10.1126/scisignal.aax4585.
- [28] SHAN T, CHEN S, CHEN X, et al. M2-TAM subsets altered by lactic acid promote T-cell apoptosis through the PD-L1/PD-1 pathway[J]. Oncol Rep, 2020, 44(5): 1885-1894. DOI:10.3892/or.2020.7767.

- [29] BRÜNE B, WEIGERT A, DEHNE N. Macrophage polarization in the tumor microenvironment[J/OL]. *Redox Biol*, 2015, 5: 419 [2021-03-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28162286/>. DOI:10.1016/j.redox.2015.09.028.
- [30] CHANMEE T, ONTONG P, KONNO K, et al. Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment[J]. *Cancers (Basel)*, 2014, 6(3): 1670-1690. DOI:10.3390/cancers6031670.
- [31] MOVAHEDI K, LAOUI D, GYSEMANS C, et al. Different tumor microenvironments contain functionally distinct subsets of macrophages derived from Ly6C(high) monocytes[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(14): 5728-5739. DOI:10.1158/0008-5472.can-09-4672.
- [32] MIN A K T, MIMURA K, NAKAJIMA S, et al. Therapeutic potential of anti-VEGF receptor 2 therapy targeting for M2-tumor-associated macrophages in colorectal cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(2): 289-298. DOI:10.1007/s00262-020-02676-8.
- [33] WANG J, YU F, JIA X, et al. MicroRNA-155 deficiency enhances the recruitment and functions of myeloid-derived suppressor cells in tumor microenvironment and promotes solid tumor growth [J/OL]. *Int J Cancer*, 2015, 136(6): E602-E613 [2021-03-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25143000/>. DOI: 10.1002/ijc.29151.
- [34] KUTKOWSKA J, STRZADALA L, RPAK A. Hypoxia increases the apoptotic response to betulinic acid and betulin in human non-small cell lung cancer cells[J/OL]. *Chem Biol Interact*, 2021, 333: 109320 [2021-03-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33181113/>. DOI:10.1016/j.cbi.2020.109320.
- [35] JING X, YANG F, SHAO C, et al. Role of hypoxia in cancer therapy by regulating the tumor microenvironment[J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 157 [2021-03-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31711497/>. DOI:10.1186/s12943-019-1089-9.
- [36] DEWANGAN J, SRIVASTAVA S, MISHRA S, et al. Salinomycin inhibits breast cancer progression via targeting HIF-1 $\alpha$ /VEGF mediated tumor angiogenesis in vitro and in vivo[J/OL]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 164: 326-335[2021-06-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31028743/>. DOI:10.1016/j.bcp.2019.04.026.
- [37] HU H, MIAO X K, LI J Y, et al. YC-1 potentiates the antitumor activity of gefitinib by inhibiting HIF-1 $\alpha$  and promoting the endocytic trafficking and degradation of EGFR in gefitinib-resistant non-small-cell lung cancer cells[J/OL]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 874: 172961 [2021-06-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32044322/>. DOI:10.1016/j.ejphar.2020.172961.
- [38] BANERJEE S, SALUJA A. Minnelide, a novel drug for pancreatic and liver cancer[J]. *Pancreatol*, 2015, 15(4 suppl): S39-S43. DOI:10.1016/j.pan.2015.05.472.
- [39] CHEN W, HILL H, CHRISTIE A, et al. Targeting renal cell carcinoma with a HIF-2 antagonist[J]. *Nature*, 2016, 539(7627): 112-117. DOI:10.1038/nature19796.
- [40] COURTNEY K D, INFANTE J R, LAM E T, et al. Phase I dose-escalation trial of PT2385, a first-in-class hypoxia-inducible factor-2 $\alpha$  antagonist in patients with previously treated advanced clear cell renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(9): 867-874. DOI: 10.1200/jco.2017.74.2627.
- [41] YU Y C, YU Q W, ZHANG X J. Allosteric inhibition of HIF-2 $\alpha$  as a novel therapy for clear cell renal cell carcinoma[J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24(12): 2332-2340. DOI:10.1016/j.drudis.2019.09.008.
- [42] COURTNEY K D, MA Y Q, DIAZ DE LEON A, et al. HIF-2 complex dissociation, target inhibition, and acquired resistance with PT2385, a first-in-class HIF-2 inhibitor, in patients with clear cell renal cell carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(4): 793-803. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-1459.
- [43] XU R, WANG K, RIZZI J P, et al. 3-[(1S, 2S, 3R)-2, 3-difluoro-1-hydroxy-7-methylsulfonylindane-4-yl]oxy-5-fluorobenzonitrile (PT2977), a hypoxia-inducible factor 2 $\alpha$  (HIF-2 $\alpha$ ) inhibitor for the treatment of clear cell renal cell carcinoma[J]. *J Med Chem*, 2019, 62(15): 6876-6893. DOI:10.1021/acs.jmedchem.9b00719.
- [44] CHOUERI T K, KAELIN W G. Targeting the HIF2-VEGF axis in renal cell carcinoma[J]. *Nat Med*, 2020, 26(10): 1519-1530. DOI: 10.1038/s41591-020-1093-z.
- [45] BAILEY C M, LIU Y, PENG G, et al. Liposomal formulation of HIF-1 $\alpha$  inhibitor echinomycin eliminates established metastases of triple-negative breast cancer[J/OL]. *Nanomed: Nanotechnol Biol Med*, 2020, 29: 102278 [2021-06-04]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nano.2020.102278>. DOI:10.1016/j.nano.2020.102278.
- [46] LEE S H, JEE J G, BAE J S, et al. A group of novel HIF-1 $\alpha$  inhibitors, glyceollins, blocks HIF-1 $\alpha$  synthesis and decreases its stability via inhibition of the PI3K/AKT/mTOR pathway and HSP90 binding[J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(4): 853-862. DOI:10.1002/jcp.24813.
- [47] SCHMIDT K T, PEER C J, HUITEMA A D R, et al. Measurement of NLG207 (formerly CRLX101) nanoparticle-bound and released camptothecin in human plasma[J/OL]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 181: 113073 [2021-06-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31927166/>. DOI:10.1016/j.jpba.2019.113073.
- [48] VALSECCHI R, COLTELLA N, MAGLIULO D, et al. EZN-2208 treatment suppresses chronic lymphocytic leukaemia by interfering with environmental protection and increases response to fludarabine [J/OL]. *Open Biol*, 2020, 10(5): 190262 [2021-06-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32397871/>. DOI:10.1098/rsob.190262.
- [49] GE Y, YOON S H, JANG H, et al. Decursin promotes HIF-1 $\alpha$  proteasomal degradation and immune responses in hypoxic tumour microenvironment[J/OL]. *Phytomedicine*, 2020, 78: 153318 [2021-06-04]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153318>. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153318.
- [50] WEI T T, LIN Y T, TANG S P, et al. Metabolic targeting of HIF-1 $\alpha$  potentiates the therapeutic efficacy of oxaliplatin in colorectal cancer[J]. *Oncogene*, 2020, 39(2): 414-427. DOI: 10.1038/s41388-019-0999-8.
- [51] KIM M H, LEE T H, LEE J S, et al. Hif-1 $\alpha$  inhibitors could successfully inhibit the progression of differentiated thyroid cancer in vitro[J/OL]. *Pharmaceuticals*, 2020, 13(9): 208 [2021-06-04]. <https://doi.org/10.3390/ph13090208>. DOI:10.3390/ph13090208.

[收稿日期] 2021-06-05

[修回日期] 2021-10-12

[本文编辑] 黄静怡