

ОБЗОРЫ

УДК 615.015:616-001.8

РОЛЬ ФАКТОРА АДАПТАЦИИ К ГИПОКСИИ В РАЗВИТИИ ОПУХОЛЕЙ

© Пожилова Е.В., Новиков В.Е.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: В механизмах адаптации тканей организма к состоянию гипоксии, включая гипоксию опухолевых клеток, ведущую роль играет белковый регуляторный фактор HIF-1 α (гипоксией индуцированный фактор-1альфа). HIF-1 α является мощным индуктором ангиогенеза в области опухолевого роста. В статье обсуждается вопрос значимости HIF-1 α и связанных с ним ростовых факторов в развитии опухолей. Выяснение патогенетической роли фактора HIF-1 α в развитии опухолей делает возможным проведение таргетной терапии злокачественных новообразований, что представляется перспективным подходом в фармакотерапии онкологических заболеваний, в патогенезе которых внутриопухолевая гипоксия играет индуцирующую роль.

Ключевые слова: гипоксией индуцированный фактор (HIF-1 α), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), гипоксия опухолевых клеток, онкологические заболевания

ADAPTATION TO HYPOXIA IN TUMOUR GROWTH

Pozhilova E.V., Novikov V.E.

Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: Protein regulatory factor HIF-1 α (hypoxia-inducible factor-1alfa) plays a crucial part in adaptation of body tissue to hypoxia, including tumor hypoxia. HIF-1 α is a potent inducer of angiogenesis in tumor growth. Importance of HIF-1 α and the related growth factors in development of tumors is discussed in the article. Clarification of pathogenetic role of HIF-1 α in the development of tumors contributes to success of target therapy in malignant new growths being a perspective method in pharmacotherapy of cancer diseases in pathogenesis of which intratumoral hypoxia plays an inducing part.

Key words: hypoxia-inducible factor (HIF-1 α), vascular endothelial growth factor (VEGF), tumor hypoxia, oncological diseases

Введение

К настоящему времени изучены молекулярные механизмы формирования устойчивости организма к состояниям гипоксии, ишемии и индуцируемым ими нарушениям метаболических и функциональных систем на уровне клетки и субклеточных структур [4, 12, 13, 20, 23]. Показано, что в процессах системной регуляции адаптации тканей организма к кислородному голоданию ведущую роль играют специфические регуляторные факторы, обеспечивающие формирование срочной и долговременной адаптации клетки и всего организма к гипоксии [5, 6, 17, 19]. Одним из таковых является регуляторный пептидный фактор адаптации к гипоксии – HIF-1 α (гипоксией индуцированный фактор), активность которого увеличивается при снижении напряжения кислорода в крови. Этот фактор играет главную роль в системном ответе организма на гипоксию. Фактор HIF-1 α ответственен за формирование основы долговременной адаптации к гипоксии [14, 18], в том числе обеспечивает адаптацию опухолевых клеток к гипоксии, стимулирует ангиогенез [15, 32].

Гипоксия, как типовой патологический процесс, в той или иной мере инициирует развитие и сопутствует течению многих заболеваний [7, 8, 9, 11, 25]. Например, гипоксии отводится индуцирующая роль в патогенезе опухолевого роста [32]. Более того, гипоксию относят к наиболее характерным чертам опухоли, в связи с чем, она стала объектом многих научных исследований, целью которых является повышение эффективности противоопухолевой терапии [2, 15, 16].

Выяснение роли HIF-1 α и связанных с ним ростовых факторов в механизмах развития опухолей предоставляет перспективное направление научных исследований с большой научно-практической значимостью для онкологии, поскольку позволяет более эффективно лечить онкологические заболевания, в патогенезе которых индуцирующую роль играет кислородная недостаточность.

HIF-1 α и опухолевый рост

Как известно, при гипоксии в результате снижения внутриклеточного напряжения кислорода развиваются сначала функциональные, а затем структурные изменения в органах и тканях [10, 21, 22]. Это относится и к гипоксии опухолевых клеток (внутриопухолевая гипоксия). Многие раковые опухоли включают области гипоксии. Внутриопухолевая гипоксия существенно ухудшает прогноз заболевания, поскольку в опухолевых тканях ангиогенез протекает очень интенсивно. Это, по-видимому, является одной из причин быстрого роста злокачественных опухолей. Кроме того, усиленный ангиогенез в опухоли способствует метастазированию её клеток, что, в конечном счете, увеличивает смертность среди таких пациентов [16, 32].

В развитии раковых опухолей гипоксия является важным (лимитирующим) фактором. Уменьшенная диффузия кислорода из окружающих тканей лимитирует рост опухоли. Однако со временем гипоксические условия стимулируют васкуляризацию и тем самым увеличивают рост опухоли и метастазирование. Для роста более 2 мм в диаметре опухоль нуждается в развитии собственных кровеносных сосудов, что достигается путем неоангиогенеза, управляемого транскрипционными факторами роста. В норме в организме существует равновесие между активаторами и ингибиторами неоангиогенеза [1, 26]. Активатором неоангиогенеза может выступать HIF-1 α . В условиях тканевой гипоксии возрастает концентрация свободного HIF-1 α в тканях. Повышенная экспрессия HIF-1 α зарегистрирована при всех онкологических заболеваниях человека и подтверждается иммуногистохимическим изучением биопсий опухолевых тканей [35]. Повышенный уровень HIF-1 α в тканях опухоли по сравнению с уровнем в окружающих нормальных тканях обычно коррелирует со степенью развития рака и смертностью.

Повышение концентрации HIF-1 α ведет к транскрипции гипоксия-зависимых генов и экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), плацентарного фактора роста (PDGF) и эритропоэтина (EPO). Этот механизм развития сосудистого русла задействован в естественных условиях образования сосудов и при канцерогенезе. Молекулы факторов роста (VEGF, PDGF) присоединяются к внеклеточному домену трансмембранного рецептора тирозинкиназы. Происходит передача трансмембранного сигнала внутрь клетки, где запускаются сложные молекулярные реакции, приводящие к интенсивной пролиферации эндотелиальных клеток и развитию дополнительной капиллярной сети. Таким образом, в процессах пролиферации и ангиогенеза ткани опухоли неоспорима роль HIF-1 α . Например, установлено, что концентрация HIF-1 α и VEGF в тканях опухолей почек в несколько раз выше, чем в здоровых тканях [31].

Показано, что многие ростовые факторы являются HIF-индуцируемыми генами [33]. Например, важнейшим ростовым фактором, участвующим в развитии и прогрессии рака эндометрия является VEGF. Семейство сосудистых эндотелиальных факторов роста представлено 5 членами: VEGF-A, VEGF-b, VEGF-C, VEGF-D и плацентарным ростовым фактором. Процесс неоангиогенеза обеспечивает фактор VEGF-A, который и называют VEGF [30]. С другой стороны, ростовые факторы индуцируют активируемый гипоксией транскрипционный фактор – HIF-1 (так называемый независимый от гипоксии путь активации HIF-1) [27]. На клеточной линии глиобластомы показана возможность инактивации этого сигнального пути при использовании ингибиторов рецептора фактора роста [28].

В условиях гипоксии происходит стабилизация HIF-1 α , снижение степени деградации фактора и формирование функционально активных гетеродимеров с повышением ДНК-связывающей активности транскрипционного фактора, с чем часто связывают повышение экспрессии HIF-1-индуцированных генов в опухолях. Иными словами, недостаток кислорода инактивирует ферменты, гидроксилирующие HIF, что ведет к его активации. Кроме гипоксической стимуляции, HIF-1 α также активируется фактором роста и онкогенами, которые стимулируют клеточную выживаемость и пролиферацию, тем самым влияя на потенциальную связь между ростом тканей и их обеспечением кислородом. Каскады фосфорилирования, такие как метаболические пути митоген-активированной протеинкиназы MAPK (mitogen activated protein kinase) и фосфоинозитид 3-киназы PI3K (phosphoinositide 3-kinase), активируются фактором роста и усиливают ответ HIF на гипоксию с помощью как посттрансляционного, так и трансляционного контроля [29].

Известно, что внутриклеточная деградация белков в протеасомах является регуляторным этапом многих физиологических и патологических процессов. Протеасомы принимают участие в

деградации фактора HIF-1α. Установлена определенная взаимосвязь между HIF-1α, ростовыми факторами и активностью протеасом в клетках. Показано, что в опухолях достаточно много факторов регулируют стабилизацию HIF-1α, однако роль протеасом в этом процессе также существенна [33]. Так, снижение деградации HIF-1α при использовании ингибиторов протеасом или при гипоксии приводит к значительному повышению экспрессии как мРНК VEGF, так и самого белка в опухолевых клетках [34]. Таким образом, возможно опосредованное участие протеасом в механизмах развития опухоли через изменение активности транскрипционных факторов и соответствующее изменение синтеза ростовых факторов.

Своеобразные результаты обнаружены при опухолях эндометрия. Так, при раке эндометрия имело место сочетанное повышение тотальной протеасомной активности и ее пулов и повышение экспрессии HIF-1α. Возможно, это связано с существованием так называемого независимого от гипоксии пути активации HIF-1α. Стабилизация HIF-1α и, соответственно, увеличение его количества в ядерных экстрактах могут происходить при активации рецепторных тирозинкиназ при связывании с соответствующими ростовыми факторами, прежде всего с эпидермальным фактором роста и инсулиноподобным фактором роста [33]. Имеются также данные о наличии альтернативных протеасом-независимых путей деградации HIF-1α другими протеолитическими системами, прежде всего кальпаин-опосредованной [36]. Вероятно, при раке эндометрия активация HIF-1α происходит преимущественно альтернативным путем.

При исследовании больных с морфологически верифицированным раком эндометрия было установлено наличие взаимосвязи между химотрипсинподобной активностью протеасом и содержанием ростовых факторов (VEGF) и HIF-1 в тканях опухоли. Обнаружены корреляционные связи между активностью пулов протеасом и экспрессией HIF-1 в опухолевой ткани, которые свидетельствуют о возможной регуляции содержания ростового и транскрипционного факторов протеасомами [24]. Другим важным протеолитическим регулятором содержания ростовых факторов, а возможно и HIF-1, в клетках является металлопротеиназа PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein-A). Экспрессия HIF-1α и зависящая от него экспрессия VEGF в опухолях эндометрия взаимосвязаны не только с активностью пула протеасом, но и с экспрессией металлопротеиназы PAPP-A [24]. Положительные корреляционные связи между содержанием HIF-1, VEGF и металлопротеиназой PAPP-A дают основание считать, что этот протеолитический фермент является важным регулятором содержания ростовых и транскрипционного факторов.

В условиях опухолевой гипоксии HIF-1α вызывает экспрессию гена, кодирующего киназу 1 пируватдегидрогеназы (PDK1), которая ограничивает количество пирувата, входящего в цикл трикарбоновых кислот, что приводит к уменьшению усвоения кислорода митохондриями. Эта адаптивная реакция клеток опухоли на низкое содержание кислорода в тканях экономит молекулярный кислород, когда его недостаточно, и делает его доступным для других критических клеточных процессов. Эти данные позволяют предположить, что ингибирование HIF-1α или PDK1 *in vivo* может изменить метаболизм опухоли и должно приводить к снижению уровня оксигенации опухоли. В этих условиях можно ожидать повышения эффективности гипоксия-таргетной терапии, в частности гипоксического цитотоксина тирапазамина. Экспериментальная проверка на опухолевых клетках и ксенотрансплантатах с применением эхиномицина (низкомолекулярного ингибитора HIF-1α) и дихлорацетата (низкомолекулярного ингибитора PDK1) подтвердила данную гипотезу. Отмечено увеличение усвоения кислорода опухолевыми клетками, приведшее к снижению уровня оксигенации опухоли, что сопровождалось выраженным повышением эффективности тирапазамина.

Таким образом, пептидный фактор HIF-1α опосредует решающие физиологические ответы клетки на гипоксию [3]. Использование этого гомеостатического механизма в клинической фармакотерапии онкологических заболеваний может вести к существенному повышению эффективности лечения [16]. Активация HIF-1α фактора является принципиальным механизмом адаптации раковых клеток к гипоксии. В условиях внутриопухолевой гипоксии HIF-1α выступает индуктором ростовых факторов, стимулирует ангиогенез и опухолевый рост. Поэтому для предотвращения развития раковой опухоли представляется необходимым тормозить продукцию и активацию фактора HIF-1α. Вместе с тем, возможны различные подходы к регулированию активности HIF-1α и связанных с ним ростовых факторов при различных видах опухолей.

Заключение

HIF-1α является патогенетически значимым фактором в развитии опухолей. Изучение механизмов его регуляции необходимо для четкого понимания фундаментальных процессов развития и роста тканей опухоли и поиска возможных путей для молекулярно-направленной терапии. Фактор HIF-1α регулирует процессы адаптации тканей опухоли к состоянию гипоксии и его можно

использовать в качестве специфической мишени для фармакологического воздействия. Модуляция активности HIF α в клетках опухолевого микроокружения может быть важным инструментом терапии онкологических заболеваний. Выяснение патогенетической роли фактора HIF-1 α в развитии опухолей делает возможным проведение так называемой целенаправленной или таргетной терапии злокачественных новообразований, поскольку с помощью лекарственных средств можно угнетать продукцию HIF-1 α . В последние годы в научной литературе всё чаще обсуждается вопрос значимости ингибиторов HIF-1 α в патогенетической терапии раковых опухолей.

Литература

1. Баньра О.Б., Шуляк А.В. Блокада ангиогенеза в терапии рака почки: механизмы, особенности, перспективы // Эксперим. и клинич. урология. – 2011. – №1. – С. 59-68.
2. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Антигипоксанты: возможные механизмы действия и клиническое применение // Вестник СГМА. – 2011. – №4. – С. 43-57.
3. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2014. – №2. – С. 134-144.
4. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии. – 2012. – Т.10, №3. – С. 3-12.
5. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Митохондриальная пора как мишень фармакологического воздействия // Вестник СГМА. – 2014. – Т.13, №4. – С. 24-33.
6. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции // Пат. физиол. и эксперим. терапия. – 2011. – №1. – С. 3-19.
7. Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме // Психофармакол. и биол. наркологию. – 2007. – Т.7, №2. – С. 1500-1509.
8. Новиков В.Е., Илюхин С.А. Влияние гипоксена на эффективность кислоты ацетилсалициловой при остром воспалении // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2013. – Т.76, №4. – С. 32-35.
9. Новиков В.Е., Илюхин С.А., Пожилова Е.В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперименте // Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии. – 2012. – Т.10, №4. – С. 63-66.
10. Новиков В.Е., Катунина Н.П. Фармакология и биохимия гипоксии // Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии. – 2002. – Т.1, №2. – С. 73-78.
11. Новиков В.Е., Климкина Е.И. Влияние гипоксена на морфо-функциональное состояние печени при экзогенной интоксикации // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2009. – Т.72, №5. – С. 43-45.
12. Новиков В.Е., Ковалёва Л.А. Влияние веществ с ноотропной активностью на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при острой черепно-мозговой травме // Эксперим. и клинич. фармакология. – 1997. – Т.60, №1. – С. 59-61.
13. Новиков В.Е., Ковалёва Л.А. Влияние ноотропов на функцию митохондрий мозга в динамике черепно-мозговой травмы в возрастном аспекте // Эксперим. и клинич. фармакология. – 1998. – Т.61, №2. – С. 65-68.
14. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2013. – Т.76, №5. – С. 37-47.
15. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Гипоксией индуцированный фактор как мишень фармакологического воздействия // Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии. – 2013. – Т.11, №2. – С. 8-16.
16. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Ингибиторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // Вестник СГМА. – 2014. – Т.13, №1. – С. 60-65.
17. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальные мишени для фармакологической регуляции адаптации клетки к воздействию гипоксии // Обзоры по клинич. фармакологии и лек. терапии. – 2014. – Т.12, №2. – С. 28-35.
18. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Перспективы применения индукторов фактора адаптации к гипоксии в терапии ишемических заболеваний // Вестн. уральской мед. академич. науки. – 2014. – №5(51). – С. 132-138.
19. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала и его модуляторов в адаптации клетки к гипоксии // Вестник СГМА. – 2014. – Т.13, №2. – С. 48-54.
20. Новиков В.Е., Лосенкова С.О. Фармакология производных 3-оксипиридина // Обзоры по клинич. фармакологии и лек. терапии. – 2004. – Т.3, №1. – С. 2-14.
21. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Регуляторная роль митохондриальной поры и возможности её фармакологической модуляции // Обзоры по клинич. фармакологии и лек. терапии. – 2014. – Т.12, №3. – С. 13-19.

22. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки // Вестник СГМА. – 2015. – Т.14, №2. – С. 13-22.
23. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Новикова А.В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина // Вестник СГМА. – 2013. – Т.12, №3. – С. 56-66.
24. Спирина Л.В., Юнусова Н. В., Кондакова И.В. и др. Протеолитическая регуляция экспрессии ростовых факторов и HIF-1 при раке эндометрия // Сиб. онкол. журнал. – 2012. – Т.50, №2. – С. 45-51.
25. Тургенева Л.Б., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Лечение воспалительных заболеваний пародонта мексидолом // Патогенез. – 2011. – Т.9, №3. – С. 67.
26. Abdollahi A., Schwager C., Kleeff J. et al. Transcriptional network governing the angiogenic switch in human pancreatic cancer // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2007. – V.104. – P. 12890-12895.
27. Beppu K., Nakamura K., Linehan W.M. et al. Topotecan blocks hypoxia-inducible factor-1 alpha and vascular endothelial growth expression induced by insulin-like growth factor-1 in neuroblastoma cells // Cancer Res. – 2005. – V.65, N11. – P. 4775-4781.
28. Gariboldi M.B., Ravizza R., Monti E. The IGFR1 inhibitor NVP-AEw541 disrupts a pro-survival and proangiogenic IGF-STAT3-HIF1 pathway in human glioblastoma cells // Biochem. Pharmacol. – 2010. – V.80, N4. – P. 455-462.
29. Masson N., Ratcliffe P.J. HIF prolyl and asparaginyl hydroxylases in the biological response to intracellular O₂ levels // J. Cell Sci. – 2003. – V.116. – P. 3041-3049.
30. Molitoris K.H., Kazi A.A., Koos R.D. Inhibition of oxygen-induced hypoxia-inducible factor-1alpha degradation unmasks estradiol induction of vascular endothelial growth factor expression in ECC-1 cancer cells in vitro // Endocrinology. – 2009. – V.150, N12. – P. 5405-5414.
31. Na X., Wu G., Ryan C.K. et al. Overproduction of vascular endothelial growth factor related to Von Hippel-Lindau tumor suppressor gene mutations and hypoxia-inducible factor-1 alpha expression in renal cell carcinomas // J. Urol. – 2003. – V.170, N2, Pt.1. – P. 588-592.
32. Onnis B., Rapisarda A., Melillo G. Development of HIF-1 Inhibitors for cancer therapy // J. Cell Mol. Med. – 2009. – V.13, N9. – P. 2780-2786.
33. Seeber L.M., Zweemer R.P., Verheijen R.H. et al. Hypoxia-inducible factor-1 as a therapeutic target in endometrial cancer management // Obstet. Gynecol. Int. – 2010. – V.2010. – P. 580971-580979.
34. Yue C.X., Ma J., Zhou H.J. et al. The effect of RhoA and proteasome inhibitor MG132 on angiogenesis in tumors // Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2011. – V.42, N4. – P. 445-501.
35. Zhong H., Willard M., Simons J. NS398 reduces hypoxia-inducible factor (HIF)-1alpha and HIF-1 activity: multiple-level effects involving cyclooxygenase-2 dependent and independent mechanisms // Int. J. Cancer. – 2004. – V.112, N4. – P. 585-595.
36. Zou J., Kohl R., Herr B. et al. Calpain mediates a von Hippel-Lindau protein-independent destruction of hypoxia-inducible factor-1alpha // Mol. Biol. Cell. – 2006. – V.17, N4. – P. 1549-1558.

Информация об авторах

Пожилова Елена Васильевна – ассистент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info

Новиков Василий Егорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info