



Hipoksi-İndüklenebilir Faktör-1 Alfa'nın Doğası ve İnsan Biyolojisindeki Rolü

The Nature of Hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha and Its Role in Human Biology

Nurettin Onur KUTLU¹, İlhan YAYLIM²

NOK: 0000-0002-3306-6570 İY: 0000-0003-2615-0202

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağırcılar Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım, İstanbul-Türkiye

² İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Merkezi, Moleküler Tıp Bilim Dalı, İstanbul-Türkiye

Öz

Hypoxia-Inducible Factor-1 alpha, oksijen seviyelerine karşı hücrel yanıtta merkezi bir rol oynayan kritik bir transkripsiyon faktörüdür. HIF-1 α , ökaryotlar ve tüm omurgalı/omurgasız canlıların tümünde oksijensiz ortamda hücrel düzeyde adaptasyon sağlanmasında görevlidir. On beş kromozomda yüzden fazla gene bağlanma noktaları olduğu belirlenmiştir. Metabolizma, anjiyogenez, hematopoez, epitel hücrelerinin çoğalması ve göçü, eritropoez, bağışıklık, inflamasyon, kanser, epigenetik düzenlenme, apoptosis ve otofajide kritik bir rol oynar. Bu derlemede, HIF-1 α 'nın yapısı, düzenlenmesi ile hipoksi, yangı, yaralanma, iskemi ve kanser gibi patolojik süreçlerle olan etkileşimlerini son bilimsel gelişmeler ışığında sunmayı amaçlıyoruz.

Anahtar Kelimeler: HIF-1 alfa, hipoksi, anjiyogenez, metabolizma, yangı, kanser, iskemi

Abstract

Hypoxia-Inducible Factor-1 alpha (HIF-1 α) is a critical transcription factor that plays a central role in the cellular response to oxygen levels. HIF-1 α is involved in cellular adaptation to hypoxia in eukaryotes and all vertebrates and invertebrates. More than a hundred gene binding sites have been identified on fifteen chromosomes. It plays a critical role in metabolism, angiogenesis, hematopoiesis, proliferation and migration of epithelial cells, bone metabolism, erythropoiesis, immunity, inflammation, cancer, epigenetic regulation, apoptosis and autophagy. In this review, we aim to present the structure and regulation of HIF-1 α and its relationship with pathological processes such as hypoxia, inflammation, injury, ischemia and cancer in the light of recent scientific developments.

Keywords: HIF-1 Alpha, hypoxia, angiogenesis, metabolism, inflammation, cancer, ischemia.

Giriş

HIF-1 alfa, Genomun yaklaşık %1,0-1,5'i hipoksi tarafından transkripsiyonel olarak düzenlenir ve hipoksi ile indüklenebilir faktör -1alfa bu genlerin çoğunu modüle eden transkripsiyon faktörüdür(1); vücudun doku hipoksisine yanıt olarak düşük oksijen koşulları altında aktive olur. Farklı sistemler arasında karmaşık bir mekanizmayı yürüten bir transkripsiyon faktörüdür (2).

HIF-1 α 'nın doku oksijenlenmesi üzerine düzenleyici etkisi dışında damar yapılanması, kan elemanlarının üretilmesi, epitel hücrelerinin çoğalması ve göçü, böbreklerde eritropoetin sentezi, glikoz metabolizması, hücrel bağışıklık, yangı, kanser, otofaji, apoptozis ve epigenetik düzenlenmeler gibi pek çok hususta anahtar bir görev üstlenir (2-10).

Bu derlemede, hücrel hayatta kalımı ve pek çok hastalığın gelişiminde kritik bir öneme sahip olan HIF-1 alfa'yı

biyolojik yapısı, temel işlevlerini son bilimsel gelişmeler çerçevesinde bilim insanlarının dikkatine sunmayı amaçladık. Böylelikle HIF-1 sinyal yolunun daha iyi anlaşılması ile ilerde daha etkili ve güvenilir hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine yardımcı olmayı umuyoruz.

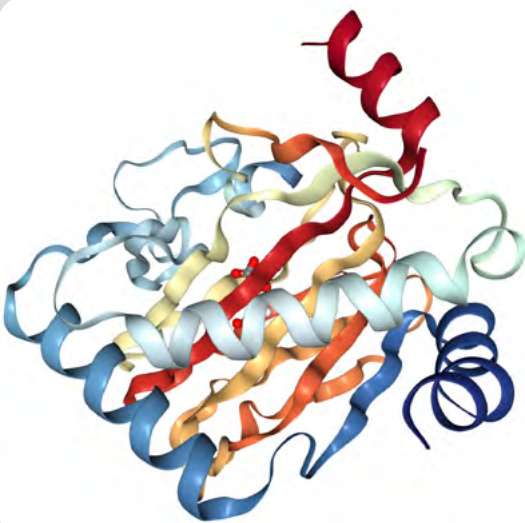
HIF-1 α 'nın Yapısı ve Düzenlenmesi:

HIF'ler üç üyeli bir ailedir ve O₂'ye duyarlı bir α 'dan oluşan heterodimerlerdir. alt birimleri (11) ve O₂'ye duyarlı olmayan alt birimi HIF-1 β 'dir. HIF-1 α , HIF'lerin en iyi karakterize edilmiş izoformudur ve HIF'ler hakkındaki mevcut bilgilerin çoğu yapısı ve bu transkripsiyonel faktörlerin düzenlenmesi ile ilgili çalışmalara dayanmaktadır (12). Memeli HIF-1 α ve daha az ölçüde HIF-2 α . HIF-1 α , 120-kDa'lık bir polipeptit alt birimidir, 91- ila 94-kDa polipeptit alt birimi olan HIF-1 β ile heterodimerize olarak transkripsiyon faktörü HIF-1'i oluşturur (13). HIF-1 ve HIF-2 ile

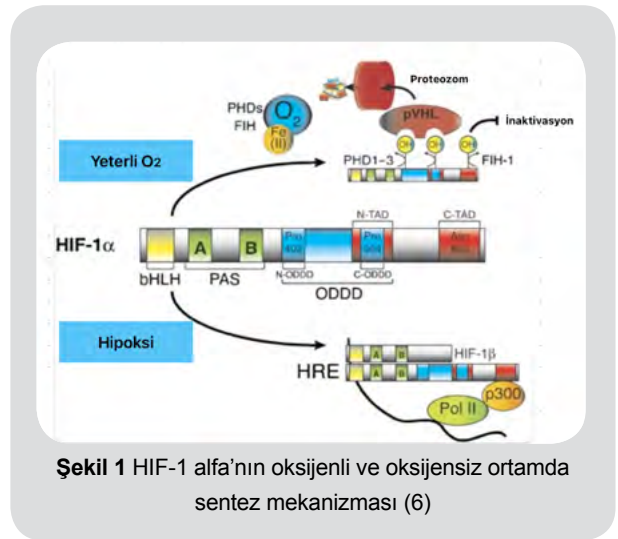


karşılaştırıldığında, HIF-3 hakkında çok daha az şey bilinmektedir. Bu kısmen birden fazla HIF-3 varyantının varlığından kaynaklanmaktadır. Bu HIF-3 varyantlarının varlığı, HIF-3 işlevlerinin aydınlatılmasını çok zorlaştırmıştır. Tam uzunluktaki HIF-3 proteininin oksijenle düzenlenen bir transkripsiyon aktivatörü olarak işlev gördüğüne ve hipoksiye yanıt olarak transkripsiyonel programı aktive ettiğine dair güçlü kanıtlar vardır. Birçok HIF-3 hedef geni tanımlanmıştır. Bazı kısa HIF-3 varyantları HIF-1/2 eylemlerinin baskın-negatif düzenleyicileri olarak hareket ederken, diğer HIF-3 varyantları ortak HIF- için rekabet ederek HIF-1/2 eylemlerini inhibe ettiği gösterilmiştir (14).

HIF-1 alfa, hedef genlerin transkripsiyonunu düzenleyen ve hipoksiye yanıt elemanı (HRE) içeren bir transkripsiyon faktörüdür. Sekiz yüz yirmi altı amino asitten oluşan büyük biproteindir. Yapısal olarak temel (15) ve Per-ARNT-Sim olmak üzere iki DNA bağlanma alanı içerir. HIF-1 alfa'nın N-terminal bölgesindeki temel bölge, DNA'ya sarmal-halka-sarmal yapıda bağlanır. Adını içerdığı bazik, heliks-halka-heliks motiflerinden alan bu bölge, HIF-1β ile dimerleşme ve DNA'ya bağlanmada görevlidir (3, 12) (Şekil 1) (16). HIF-1α'nın yapısal olarak düzenlemesi özellikle post-translasyonel gerçekleşir(4).



Şekil 1 HIF-1 alfa proteinin biyolojik yapısı (Krotaografi teknik, Modeller v8.1) (16)



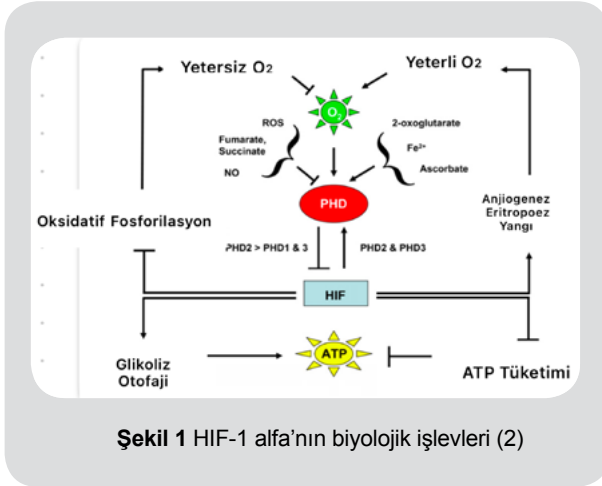
Şekil 1 HIF-1 alfa'nın oksijenli ve oksijensiz ortamda sentez mekanizması (6)

HIF işlevlerinin düzenlenmesinde birçok aracı protein görev alır. HIF-1 alfa, oksijene bağımlı prolin hidroksilasyonu ve ardından VHL aracılı ubiquitinlenme yoluyla düzenlenir (17-24) (Tablo 1)(3). HIF-1 alfa, düşük oksijenli ortamda stabil hale gelerek HIF-1β ile heterodimer oluşturur ve hedef genlerin transkripsiyonunu aktive eder. Normal oksijen koşullarında, prolin hidroksilaz alanı proteini (PHD'ler), HIF-1α'yı hedefleyerek proteazomal parçalanma için hidroksillenir. Hipoksi, PHD aktivitesini baskılar, HIF-1α'nın istikrarını sağlar. Ayrıca, HIF-1α'nın işlevleri Von Hippel-Lindau (23) protein ve oksijen algılama kompleksi gibi faktörler tarafından düzenlenir (Şekil 2) (6).

HIF-1 alfa proteininin bu yapısal özellikleri, hedef genlerin transkripsiyonel düzenlenmesindeki kilit rolünü belirler. Özellikle hipoksi koşullarında aktif hale gelen bu transkripsiyon faktörü, hücrenin oksijenli ortamda dengesini korumak için pek çok farklı geni uyarır; on beş kromozomda yüzden fazla gene bağlanma noktaları olduğu belirlenmiştir (4, 9, 25). Bu hedef genlerden belli başlı bazıları: Vasküler endotelial büyüme faktörü (23), glikoz taşıyıcı 1 (26), eritropoetin, serin/treonin kinazlar (PLK1, PLK3), laktat dehidrojenaz A, serin biyosentazdır (3, 4, 6-10, 25).

HIF-1'in Transkripsiyonel Aktivasyon Mekanizması: HIF-1, hedef genlerinin transkripsiyonunu hipoksiye yanıt olarak uyarıcı ve baskılayıcı etkileşimler yoluyla düzenler.

HIF-1'in beta alt birimleri yüksek oranda korunur ve hücre çekirdeğinde stabilize olur. Düşük oksijen koşul-



Şekil 1 HIF-1 alfa'nın biyolojik işlevleri (2)

ları altında, HIF- α alt birimlerinin proteazomal bozunması durdurulur, alfa alt birimleri stabilize edilir ve çekirdeğe aktarılarak HIF- β 'ya bağlanmasına izin verilir. Beta alt birimleri 1 α alt birimlerine bağlandığında, kompleks HIF-1 transkripsiyon faktörünü oluşturur. Ayrıca, beta alt birimleri 2 α alt birimlerine bağlandığında HIF- 2'yi oluşturabilir. HIF- α/β stabilizasyonu sağlandıkça, bu transkripsiyon faktörü transkripsiyonel işlevini gösterecek ve çeşitli hedef genleri düzenleyecektir (27).

HIF-1'in transkripsiyonel aktivasyonu şu şekilde gerçekleşir:

1. HIF-1 alfa ve HIF-1 β alt birimleri, hipoksi koşullarında heterodimer oluşturur (6, 8).
2. HIF-1 dimer, hedef genlerin promotör bölgelerindeki hipoksiye yanıt elementlerine (HRE) bağlanır (4).
3. HIF-1'e, transkripsiyonel yardımcı aktivatörler bağlanır: p300 ve CBP gibi koaktivatörler histon asetiltransferaz aktivitesi gösterir (6, 10).
4. RNA Polimeraz II ve yardımcı transkripsiyon faktörlerini çağırır (10).
5. Hedef genlerde transkripsiyonu gerçekleştirilir (10).

HIF-1 ayrıca bazı transkripsiyon faktörlerini baskılayarak da (NOTCH gibi) hedef gen ekspresyonunu dolaylı olarak düzenler (8).

Halen HIF-1 yolu üzerinden kanser, iskemi, yara iyileşmesi gibi patolojik süreçler için ilaç araştırmaları yoğun olarak devam etmektedir. Deneysel olarak, HIF baskılayıcı bazı maddelerin fare tümör modellerinde anjiyogenez ve büyümeyi durdurduğu gösterilmiştir (28-30). Ancak

elde mevcut potansiyel ilaçların, sistemik yan etkileri, klinik çalışma yetersizlikleri gibi nedenlerle tedavide kullanımları henüz bulunmamaktadır (28-31) (Tablo 2) (4).

HIF-1 α 'nın Biyolojik İşlevleri:

HIF-1 α , oksijensiz ortamda hücre sel yanıt, damar gelişimi, glikoz metabolizması, yangı, eritropoez ve hücre ile ilgili genlerin gen ifadesinde yer alır (Şekil 3) (2). Bu proteinin işlevleri arasında en temel ve en çok bilinen fonksiyonu hipoksik ortamda hücre sel adaptasyonu sağlama görevidir.

1. Düşük Oksijenli Ortamda Hücre sel Yanıt: HIF-1 alfa proteininin aktivitesi, hücre sel oksijen seviyesine bağlı olarak sıkı bir şekilde düzenlenir. Bununla birlikte, moleküler seviyede oksijen düzeylerinin nasıl bu kadar hassas algılanabildiği halen açıklık kazanmamıştır (2).

Dokuda oksijen normal düzeylerdeyken PHD enzimi sayesinde HIF sentezini baskılanmış durumdadır. Bu enzimler oksijen bağımlı olup HIF baskılayıcı etkilerini HIF-1 alfa'daki prolin rezidülerini hidroksiprolin'e dönüştürerek gösterir. Normal fizyolojik oksijen seviyelerinin varlığında, HIF- α alt birimleri, PHD'ler tarafından oksijene bağlı bozunma alanı içindeki spesifik prolin kalıntıları üzerinde hidroksillenir. HIF- α 'nın hidroksillenmiş formu daha sonra 26S proteazom tarafından ubiquitinasyon ve degradasyon için HIF-1/2/3 α 'yı hedefleyen von Hippel Lindau proteini tarafından tanınır. Bununla birlikte, düşük oksijen varlığında, PHD'ler inaktiftir ve HIF- α artık parçalanmaz, birikmesine ve hipoksi yanıt elemanı içeren genleri aktive ettiği çekirdeğe taşınmasına izin verir. Hidroksilasyon sonrası von Hippel-Lindau (VHL) tümör baskılayıcı protein, HIF-1 alfa'yı tanır ve ubiquitinlenmesini sağlar (11). Ubiquitinlenen HIF-1 alfa 26S proteozomlar tarafından parçalanır (3, 10, 32).

Hipoksi durumunda ise PHD inaktif olur; hidroksilasyon gerçekleşmez ve HIF-1 alfa protein kararlı hale gelir. Kararlı HIF-1 alfa, çekirdeğe yer değiştirir ve HIF-1 β ile heterodimer oluşturarak transkripsiyonel aktivasyona neden olur (10, 14).

Hipoksik koşullar altında, oksijene bağlı PHD1, -2 ve -3 enzim aktivitesinin inhibisyonu, HIF-1 α 'nın ubiquitin-proteazom yolu ile parçalanmasıyla sonuçlanır. HIF-1 α birikir ve HRE'ye bağlanan heterodimerik bir kompleks oluşturmak üzere ARNT'ye bağlandığı çekirdeğe transloke olur. Böylece, hedef genlerin transkripsiyonu, promotör bölge

**HIF İşlev
Düzenleyici****Etkileri****Proteinler**

VHL Y	↓ HIFa durağanlığı
PHD1/2/3 Y	↓ HIFa durağanlığı
FIH1 Y	↓ HIFa transkripsiyon aktivitesi
Siah1a/2	↑ HIF1a durağanlığı; Hipoksik ortamda PHD1/3'ün yıkımı[22]
RSUME	↑ HIF1a durağanlığı; ↑ Sumolizasyon[18]
SENP1	↑ HIF1a durağanlığı; ↓ Sumolizasyon[19]
HSP90 [HIF1a stability	↑ HIF1a durağanlığı[23]
COMMD1 Y HIF1a	↓ HIF1a durağanlığı ve HIFa/ beta dimerizasyonu[24]
HSP70/CHIP Y	↓ HIF1a durağanlığı[20]
CITED2 Y	↓ HIF1a aktivitesi[17]

Tablo 1.

sinde bulunan HRE'nin çekirdek dizisi (5'-RCGTG-3') aracılığıyla HIF-1α tarafından düzenlenir. CREB bağlayıcı protein/p300'ün işe alınması, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), eritropoietin, indüklenmiş

BASKILAMA YOLU**İLAÇ SINIFI****İLAÇ**

hif-1a protein sentezi	Kalp glikozitleri	Digoksin
	mTOR baskılayıcıları	Rapamycin
	Mikrotubul-yapımını baskılayıcılar	2-methoxyestradiol
	TopoI/Zomeraz baskılayıcılar	topotecan
HIF-1a protein yapı bozucular	HDAC baskılayıcılar	Laq824
	Hsp90 baskılayıcılar	17-AAG
	Kalsinörin baskılayıcılar	Siklosporin
	Gunanilat siklaz uyarıcılar	YC-1
Heterodimerizasyon	Antimikrobiyaller	Akriflavin
DNA bağlayıcılar	Antrasiklinler	Doxorubisin
	Kinoksalin antibiyotik	Ekinomisin
Transaktivasyon	Proteozom baskılayıcılar	Bortezomib
	Antifungal ajan	Amfoterisin-B
Sinyal iletiler	BCR-ABL baskılayıcılar	İmatinib
	Siklooksijenaz baskılayıcılar	İbuprofen
	EGFR baskılayıcılar	Erlotinib, Gefitinib
	HER2 baskılayıcılar	Trastuzumab

Tablo 2. HIF-1 Sürecini baskılayan İlaçlar (4)

nitrik oksit sentaz (iNOS) ve glukoz taşıyıcı (GLUT) gibi 100'den fazla aşağı akış hedef geninin transkripsiyonunun indüklenmesiyle sonuçlanır, böylece hücresel ve sistemik seviyelerde hipoksiye verilen yanıt düzenlenir. Hipoksiye ek olarak, HIF-1α büyüme faktörleri, asetilkolin ve anjiyotensin II gibi diğer faktörler tarafından da aktive edilebilir (33).

Neticede hipoksik ortamda uyarılan HIF proteini aerobik glikolizi anaerobik glikolize çevirir; hipoksik ortama uyum süreç basamaklarını elektron zincirinde etkinlik artışı, ATP tüketiminin azaltılması, damarlaşma ve otofaji üzerinden yönetir (Şekil 3) (2).

2. Damarlaşma (anjiogenez):

Anjiogenez, yeni damar oluşum sürecidir. Özellikle hipoksi koşullarında uyarılır. HIF-1 alfa'nın en önemli işlevlerinden biri, hipoksiye yanıt olarak anjiogenezini uyarmasıdır. Hipoksiye yanıt olarak HIF-1α, damarlanmayı uyaran faktörleri etkinleştirir, kan damarlarının büyümesini teşvik eder ve hipoksiye maruz dokulara oksijen ve besin sağlar. Son çalışmalar, insan dokularındaki HIF-1 aktivitesinin aşağıdaki yollarla anjiogenezini indükleyebileceğini göstermiştir: 1) ANGPT1, ANGPT2, VEGF, PlGF ve PDGFB gibi çeşitli anjiyojenik genlerin veya reseptörlerinin transkripsiyonunu aktive ederek; 2) proanjiyojenik kemokinleri ve reseptörleri modüle ederek (SDF-1α, sfingozin-1-fosfat, stromal hücre kaynaklı faktör 1α, reseptörü CXCR4, sfingozin-1-fosfat reseptörleri ve C-X-C kemokin reseptörü tip 4), böylece endotelial progenitor hücrelerin hipoksik bölgeye alınmasını teşvik ederek; ve 3) endotelial hücrelerde hücre döngüsü ilerlemesini ve

DNA replikasyonunu kolaylaştırarak. Aracılığıyla fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) veya Ras/MAPK yolağı, çeşitli büyüme faktörleri ve bunların ilgili reseptörleri hipoksiye karşı hücrel tepkiler ve aşağıdakilerin ifadesini düzenler HIF-1 α (34).

HIF-1 alfa, VEGF, PDGF, Ang-2 gibi anahtar anjiyogenik faktörlerin gen ifadesini doğrudan düzenleyerek yeni damar oluşumunu uyarır (5, 25, 30, 35, 36). Vasküler endotelial büyüme faktörü (23), HIF-1'in en önemli hedef proteinlerinden biridir. HIF-1, VEGF promotör bölgesindeki HRE'ye bağlanarak gen ifadesini artırır. Böylelikle hipokside damar oluşumu teşvik eder (25, 36).

Kanser hücrelerinde anjiyogenezi ve tümör büyümesi aşırı HIF-1 alfa aktivitesi ile ilişkilidir (25). Kanser hücrelerinde aşırı HIF-1 aktivasyonu, VEGF üretimini uyararak tümör anjiyogenezi neden olur. Yeni damar oluşumu, tümör büyümesi ve metastazı için gereklidir (29).

3. Metabolik Düzenlenme: HIF-1 α , hipoksik ortamda hücrelerin metabolik olarak yeniden programlanmasında hayati bir rol oynar. HIF-1 alfa, hücrel glikolizi uyararak, hipoksi ortamında anerobik glikolizle ATP üretimini sağlar (37). Anaerobik glikolizde, glikoz hücre içinde laktata kadar parçalanır, mitokondride oksidatif fosforilasyon azalır (37, 38). Glikoz taşıyıcıların (39) ve glikolitik enzimlerin (hekzokinaz, fosfofruktokinaz) sentezini arttırmak suretiyle glikolizi sağlar (26, 40).

HIF-1, mitokondriyal etkisini mitokondriyal solunumu baskılayarak gerçekleştirir (37, 41): glikozun oksidatif fosforilasyondan uzaklaştırılmasını teşvik eder ve pürüvatin laktata dönüşümünü teşvik eder (4, 41). HIF-1, mitokondrideki pirovat dehidrojenaz enzimini inhibe eder (37). Böylece mitokondride glikozun oksidatif parçalanması ve ATP üretimi azalır. HIF-1 ayrıca sitokrom c oksidazın bazı alt birimlerini baskılayarak elektron taşıma zinciri aktivitesini düşürür (42). Sonuçta oksijen tüketimi ve ATP sentezi azalır, hücre glikoza yönelir. Ancak uzun süreli mitokondriyal baskılanma hücreler için zararlı olabilir. Bu nedenle HIF-1'in etkisi geçici ve homeostazı sağlamaya yöneliktir (43). Bu metabolizma değişiklikleri, düşük oksijen koşulları altında hücrelerin hayatta kalımına yönelik bir avantajdır. Ancak aynı mekanizma hipoksik ortamda glikolizi kanser hücreleri için mikro-çevreye göre bir üstünlük sağlar (Warburg etkisi) (38). Kanser hücrelerinde HIF-1 aktivasyonu, aerobik glikolizi teşvik eder; glikolitik bir fenotip kazandırarak hayatta kalım için bir avantaj sağlar (40, 44).

4. Bağışıklık Yanıtı ve Yangı Gelişimi: HIF-1 α , pro-inflamatuar sitokinlerin, kemokinlerin ve bağışıklık hücrelerinin işlevini düzenleyerek bağışıklık yanıtının yönetilmesine katkıda bulunur (7). Bu etki, bağışıklık hücrelerinin infiltrasyonunu düzenlemesinde büyük önem arz eder. HIF-1'den HIF-2'ye geçiş, çoğu genin her ikisi tarafından da düzenlenebilmesine rağmen, akut hipoksiden uzun süreli hipoksiye adaptasyonu yönetir. Aktivasyon üzerine HIF-2 α , vasküler-endotelial protein tirozin fosfataz ekspresyonunu artırır; bu da VE-kaderin fosforilasyonunu azaltarak bağlantılarının bütünlüğünü destekler ve endotelial bariyer işlevinin kaybını önler. Bunun aksine, alveolar epitel hücrelerinde HIF-1 α ekspresyonu NF- κ B aracılı bir şekilde akciğer inflamasyonunu artırır ve CD55'i orantılı olarak aşağı düzenleyen ve kompleman aracılı endotel hasarını artıran hücre aracılı inflamasyonu (CD4+ CD8+) ve proinflamatuar sitokinleri destekler (45).

Son çalışmalar HIF-1'in bakteriyel enfeksiyonlarda merkezi bir rol oynadığını göstermektedir. HIF-1'in aktivasyonu patojenin doğasına ve belirli konakçılardaki enfeksiyonların özelliklerine bağlıdır. Bugüne kadar, enfeksiyonlarda HIF-1 aktivasyonu olgusunun konakçı üzerinde koruyucu veya zararlı bir etkiye sahip olup olmadığı tam olarak açık değildir (46).

HIF-1 ile bağışıklık sistemi ve yangısal süreçler arasında karmaşık bir etkileşim vardır. HIF-1'in inflamasyon üzerindeki etkileri bağlam-bağımlıdır ve çift yönlüdür. TNF- α , HIF-1 α birikimini artırır (47). Makrofajlar, nötrofiller ve diğer bağışıklık hücreleri tarafından sentezlenir (48) Fagositoz, sitokin salgılanması, kemokinlerin sentezi üzerine düzenleyici bir etki sağlar (49). Bir taraftan da, yangısal yanıtı baskılayıcı etkisi IL-10 un sentezi üzerinden devam eder (35). HIF-1, kronik yangısal yanıtta NF- κ B'ye ikincil artış göstererek görev alır (50). Sonuç olarak, HIF-1'in yangıyı uyarıcı veya baskılayıcı etkisi zaman ve mekâna göre değişkenlik gösterir. Dolayısıyla yangının çeşitli evrelerinde farklı görevler üstlenir.

5. Alyuvar Çoğalmasının (Eritropoez) Düzenlenmesi: Eritropoetin hipoksi altında böbreklerden salgılanmasının en önemli düzenleyicisi HIF-1 alfa'dır. Eritropoetin geninin promotör bölgesine bağlanarak transkripsiyonunu doğrudan uyarır (51) oksijenin sunumunu artırır (43). Yüksek rakımda yaşayanlarda görülen polisitemi, HIF-1'e bağlı eritropoetin artışı ile ilişkilidir (52). HIF aktivasyonu, bazı böbrek tümörlerinde patolojik, eritropoetin aşırı üretimine ve alyuvarların aşırı artışına 'polisitemiye' sebep

olur (43, 53). Nihayetinde, HIF-1 alfa eritropoezin ana düzenleyicisidir ve doku oksijen homeostazı için hayati öneme sahiptir (54).

6. Hücre Sağ Kalımı ve Çoğalmasının Düzenlenmesi: HIF-1, düşük oksijen koşullarında hücrenin hayatta kalması ve uyum sağlamasında kritik rol oynar. Hücre sağ kalımı ve apoptoz üzerindeki etkileri karmaşıktır ve hücre tipine göre değişkendir. Kontrollü aktivasyonu, hayatta kalımı idame ederken aşırı uyarılması hücre ölümünü tetikler.

Sağ kalım üzerine en bilinen etkisi, hipoksik ortamda enerji metabolizmasını düzenleyici etkisidir (3). Ayrıca HIF-1 protein ailesi, anti apoptotik proteinlerin (Bcl-2, Mcl-1) sentezi; serbest oksijen radikal temizleyici enzimlerin (katalaz ve süperoksit dismutaz) uyarılması; büyüme faktörlerinin (IGF-2, TGF- α , EGF) salgılanması üzerinden faaliyet gösterir (55, 56).

Eğer, HIF-1 aşırı uyarılırsa bazı hücrelerde programlı hücre ölümünü tetikler. Bu etkisi, pro-apoptotik proteinlerin (BNIP3, NIX, NOXA) sentezi ile p53 aracılı apoptoz yolağı üzerinden gerçekleşir (55).

HIF-1'in apoptozdaki iki yönlü düzenleyici etkisini otofaji mekanizması üzerinde de sergilediği bildirilmiştir. Bir taraftan otofajiyi başlatan BNIP3, BNIP3L, AMPK proteinlerini hedef alırken, diğer taraftan otofajiyi baskılayan proteinleri mTOR aktivitesini düzenleyerek gösterir (57). Bu iki zıt eyleminin erken dönemde uyarılma, geç dönemde ise baskılanma olarak gerçekleştiği düşünülmektedir (58).

HIF-1'in yaralanma sonrası doku iyileşmesinde önemli rolleri vardır. Bu süreçte damarlaşma ile doku kanlanmasını artırır; yangısal hücrelerin doku göçünü artırarak doku metaloproteazlarının yardımıyla hücre göçü; mezenkimal kök hücrelerinin yara bölgesine çekerek epitel yenilenmesi ve yangısal sürecin zaman içinde baskılanması aşamalarında anahtar bir rol üstlenir (59-61). HIF-1 iskemi sonrasında apoptotik hücre ölümünü sınırlar; kök hücre göçünü ve farklılaşmasını düzenler, onarımı teşvik eder (33, 62, 63). Ancak uzamış HIF-1 aktivitesi aşırı inflamasyona veya fibroze neden olabilir (64). HIF-1'i hedefleyen bazı tedaviler deneysel olarak iskemi-enfarktüs modellerinde faydalı bulunmuştur, ancak klinikte kullanımları sınırlıdır (62, 65).

7. Kanser Gelişimi ve İlerleme Süreci: HIF-1 proteini bir taraftan vücut hücrelerinin hipoksik şartlarda pek çok fizyolojik süreci hayatta kalım lehine başlatarak

faydalı olurken, aynı durum kanser hücreleri tarafından kullanıldığında vücudun aleyhine bir netice verir. HIF-1'in aktivasyonu, birçok kanser türünde tümör büyümesi, anjiyogenez, metabolizma, metastaz ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur(66). Günümüzde HIF üzerine yapılan bilimsel çalışmaların büyük çoğunluğu bu konuda teksif olmuştur. Ayrı bir derleme konusu olabilecek bu konu, yer sıkıntısı ve HIF-1'in kanserle olan çok yönlü ilişkileri nedeniyle bu yazıda sadece ana başlıklarından bahsedilerek kifayet edilecektir.

HIF-1 proteini, tümör hücrelerinin hipoksik bir ortamda mikro-çevre ve bağışıklık hücrelerine karşı verdiği mücadelede çok önemli bir destek sağlar (4, 39, 67-70). Yukarıda bahsi geçen anaerobik metabolizma, damarlaşma, programlı hücre ölümüne direnç, bağışıklık baskılanması vb. gibi mekanizmalar, tümör hücrelerinin kontrolsüz büyümeleri için benzersiz bir ortam sağlar (39). Ayrıca bu proteinin doku metaloproteaz enzim sentezi, epitel-mezenşim dönüşümü, kemotaksis gibi yordamlar ile metastatik süreci başlatıp kolaylaştırıldığı bilinmektedir (68, 70, 71). Bu nedenle günümüzde araştırmalar, kanser tedavisinde özellikle HIF-1 baskılayıcılar (Tablo 2) ve HIF-1'i hedef alan ilaçların bulunmasına yönelmiştir. Bu zamana kadar ki bulgular ümit verici olmakla birlikte konu ile ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

SONUÇ

HIF-1 α , hücre biyoloji üzerinde geniş kapsamlı etkileri olan oksijen homeostazının ana düzenleyicisidir. HIF-1'in hücre sağ kalımı, yangı, doku onarımı ve programlı hücre ölümü üzerindeki zıt yönlü etkileri, hücre tipi ve duruma göre değişkenlik gösterir. Önemi anjiyogenez, metabolizma ve bağışıklık tepkilerini etkilemek için oksijen algılamasının ötesine uzanır. HIF-1 α düzenlemesi ve HIF-1 işlevlerinin inceliklerinin anlaşılması, geniş bir hastalık yelpazesinde tedavi potansiyeli itibariyle değerli bilgiler sağlayacağı muhakkaktır.

Received/Geliş Tarihi: 17.10.2023

Accepted/Kabul Tarihi: 18.04.2024

Kaynaklar

1. Ajdukovic, J., HIF-1--a big chapter in the cancer tale. *Exp Oncol*, 2016. 38(1): p. 9-12.



2. Kaelin, W.G., Jr. and P.J. Ratcliffe, Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway. *Mol Cell*, 2008. 30(4): p. 393-402.
3. Majmundar, A.J., W.J. Wong, and M.C. Simon, Hypoxia-inducible factors and the response to hypoxic stress. *Mol Cell*, 2010. 40(2): p. 294-309.
4. Semenza, G.L., Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*, 2012. 148(3): p. 399-408.
5. Xia, X., et al., Integrative analysis of HIF binding and transactivation reveals its role in maintaining histone methylation homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009. 106(11): p. 4260-5.
6. Weidemann, A. and R.S. Johnson, Biology of HIF-1alpha. *Cell Death Differ*, 2008. 15(4): p. 621-7.
7. Palazon, A., et al., HIF transcription factors, inflammation, and immunity. *Immunity*, 2014. 41(4): p. 518-28.
8. Keith, B., R.S. Johnson, and M.C. Simon, HIF1alpha and HIF2alpha: sibling rivalry in hypoxic tumour growth and progression. *Nat Rev Cancer*, 2011. 12(1): p. 9-22.
9. Schodel, J., et al., High-resolution genome-wide mapping of HIF-binding sites by ChIP-seq. *Blood*, 2011. 117(23): p. e207-17.
10. Semenza, G.L., Oxygen sensing, hypoxia-inducible factors, and disease pathophysiology. *Annu Rev Pathol*, 2014. 9: p. 47-71.
11. Toth, R.K. and N.A. Warfel, Strange Bedfellows: Nuclear Factor, Erythroid 2-Like 2 (Nrf2) and Hypoxia-Inducible Factor 1 (HIF-1) in Tumor Hypoxia. *Antioxidants (Basel)*, 2017. 6(2).
12. Yang, C., et al., HIF-1: structure, biology and natural modulators. *Chin J Nat Med*, 2021. 19(7): p. 521-527.
13. Albadari, N., S. Deng, and W. Li, The transcriptional factors HIF-1 and HIF-2 and their novel inhibitors in cancer therapy. *Expert Opin Drug Discov*, 2019. 14(7): p. 667-682.
14. Duan, C., Hypoxia-inducible factor 3 biology: complexities and emerging themes. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2016. 310(4): p. C260-9.
15. Kewley, R.J., M.L. Whitelaw, and A. Chapman-Smith, The mammalian basic helix-loop-helix/PAS family of transcriptional regulators. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004. 36(2): p. 189-204.
16. Chowdhury, R., et al., Structural basis for oxygen degradation domain selectivity of the HIF prolyl hydroxylases. *Nat Commun*, 2016. 7: p. 12673.
17. Bakker, W.J., et al., Differential regulation of Foxo3a target genes in erythropoiesis. *Mol Cell Biol*, 2007. 27(10): p. 3839-3854.
18. Carbia-Nagashima, A., et al., RSUME, a small RWD-containing protein, enhances SUMO conjugation and stabilizes HIF-1alpha during hypoxia. *Cell*, 2007. 131(2): p. 309-23.
19. Cheng J, K.X., Zhang S, Yeh ET., SUMO-specific protease 1 is essential for stabilization of HIF1alpha during hypoxia. *Cell*, 2007. 3(131): p. 584-595.
20. Luo, W., et al., Hsp70 and CHIP selectively mediate ubiquitination and degradation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1alpha but Not HIF-2alpha. *J Biol Chem*, 2010. 285(6): p. 3651-3663.
21. Shatrov, V.A., et al., Oxidized low-density lipoprotein (oxLDL) triggers hypoxia-inducible factor-1alpha (HIF-1alpha) accumulation via redox-dependent mechanisms. *Blood*, 2003. 101(12): p. 4847-9.
22. Simon, M.C., Siah proteins, HIF prolyl hydroxylases, and the physiological response to hypoxia. *Cell*, 2004. 117(7): p. 851-3.
23. Isaacs, J.S., et al., Hsp90 regulates a von Hippel Lindau-independent hypoxia-inducible factor-1 alpha-degradative pathway. *J Biol Chem*, 2002. 277(33): p. 29936-44.
24. van de Sluis, B., et al., COMMD1 Promotes pVHL and O2-Independent Proteolysis of HIF-1alpha via HSP90/70. *PLoS One*, 2009. 4(10): p. e7332.
25. Qutub, A.A. and A.S. Popel, Reactive oxygen species regulate hypoxia-inducible factor 1alpha differentially in cancer and ischemia. *Mol Cell Biol*, 2008. 28(16): p. 5106-19.
26. Chen, C., et al., Regulation of glut1 mRNA by hypoxia-inducible factor-1. Interaction between H-ras and hypoxia. *J Biol Chem*, 2001. 276(12): p. 9519-25.
27. Liu, M., et al., Novel Therapeutic Targets for Hypoxia-Related Cardiovascular Diseases: The Role of HIF-1. *Front Physiol*, 2020. 11: p. 774.
28. Lee, K., et al., Acriflavine inhibits HIF-1 dimerization, tumor growth, and vascularization. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009. 106(42): p. 17910-5.
29. Semenza, G.L., Regulation of cancer cell metabolism by hypoxia-inducible factor 1. *Semin Cancer Biol*, 2009. 19(1): p. 12-6.
30. Semenza, G.L., HIF-1 inhibitors for cancer therapy: from gene expression to drug discovery. *Curr Pharm Des*, 2009. 15(33): p. 3839-43.
31. Harada, H., et al., The Akt/mTOR pathway assures the synthesis of HIF-1alpha protein in a glucose- and reoxygenation-dependent manner in irradiated tumors. *J Biol Chem*, 2009. 284(8): p. 5332-42.
32. Kaelin, W.G., Proline hydroxylation and gene expression. *Annu Rev Biochem*, 2005. 74: p. 115-28.
33. Zheng, J., et al., HIF-1alpha in myocardial ischemia-reperfusion injury (Review). *Mol Med Rep*, 2021. 23(5).
34. Chang, H., et al., Effect of sedation with dexmedetomidine or propofol on gastrointestinal motility in lipopolysaccharide-induced endotoxemic mice. *BMC Anesthesiol*, 2020. 20(1): p. 227.
35. Dehne, N. and B. Brune, HIF-1 in the inflammatory microenvironment. *Exp Cell Res*, 2009. 315(11): p. 1791-7.
36. Ke, Q. and M. Costa, Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). *Mol Pharmacol*, 2006. 70(5): p. 1469-80.
37. Kim, J.W., et al., HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metab*, 2006. 3(3): p. 177-85.
38. Lu, H., R.A. Forbes, and A. Verma, Hypoxia-inducible factor 1 activation by



- aerobic glycolysis implicates the Warburg effect in carcinogenesis. *J Biol Chem*, 2002. 277(26): p. 23111-5.
39. Masoud, G.N. and W. Li, HIF-1alpha pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy. *Acta Pharm Sin B*, 2015. 5(5): p. 378-89.
40. Semenza, G.L., HIF-1 mediates metabolic responses to intratumoral hypoxia and oncogenic mutations. *J Clin Invest*, 2013. 123(9): p. 3664-71.
41. Papandreou, I., et al., HIF-1 mediates adaptation to hypoxia by actively downregulating mitochondrial oxygen consumption. *Cell Metab*, 2006. 3(3): p. 187-97.
42. Fukuda, R., et al., HIF-1 regulates cytochrome oxidase subunits to optimize efficiency of respiration in hypoxic cells. *Cell*, 2007. 129(1): p. 111-22.
43. Semenza, G.L., Oxygen sensing, homeostasis, and disease. *N Engl J Med*, 2011. 365(6): p. 537-47.
44. Vander Heiden, M.G., L.C. Cantley, and C.B. Thompson, Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*, 2009. 324(5930): p. 1029-33.
45. Marchetti, M., COVID-19-driven endothelial damage: complement, HIF-1, and ABL2 are potential pathways of damage and targets for cure. *Ann Hematol*, 2020. 99(8): p. 1701-1707.
46. Devraj, G., et al., Hypoxia and HIF-1 activation in bacterial infections. *Microbes Infect*, 2017. 19(3): p. 144-156.
47. Frede, S., U. Berchner-Pfannschmidt, and J. Fandrey, Regulation of hypoxia-inducible factors during inflammation. *Methods Enzymol*, 2007. 435: p. 405-19.
48. Blouin, C.C., et al., Hypoxic gene activation by lipopolysaccharide in macrophages: implication of hypoxia-inducible factor 1alpha. *Blood*, 2004. 103(3): p. 1124-30.
49. Peyssonnaud, C., et al., HIF-1alpha expression regulates the bactericidal capacity of phagocytes. *J Clin Invest*, 2005. 115(7): p. 1806-15.
50. Rius, J., et al., NF-kappaB links innate immunity to the hypoxic response through transcriptional regulation of HIF-1alpha. *Nature*, 2008. 453(7196): p. 807-11.
51. Rankin, E.B., et al., Hypoxia-inducible factor-2 (HIF-2) regulates hepatic erythropoietin in vivo. *J Clin Invest*, 2007. 117(4): p. 1068-77.
52. Semenza, G.L., Regulation of physiological responses to continuous and intermittent hypoxia by hypoxia-inducible factor 1. *Exp Physiol*, 2006. 91(5): p. 803-6.
53. Rosenberger, C., et al., Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha and -2alpha in hypoxic and ischemic rat kidneys. *J Am Soc Nephrol*, 2002. 13(7): p. 1721-32.
54. Haase, V.H., Hypoxic regulation of erythropoiesis and iron metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010. 299(1): p. F1-13.
55. Greijer, A.E. and E. van der Wall, The role of hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) in hypoxia induced apoptosis. *J Clin Pathol*, 2004. 57(10): p. 1009-14.
56. Sermeus, A. and C. Michiels, Reciprocal influence of the p53 and the hypoxic pathways. *Cell Death Dis*, 2011. 2(5): p. e164.
57. Bellot, G., et al., Hypoxia-induced autophagy is mediated through hypoxia-inducible factor induction of BNIP3 and BNIP3L via their BH3 domains. *Mol Cell Biol*, 2009. 29(10): p. 2570-81.
58. Mazure, N.M. and J. Pouyssegur, Hypoxia-induced autophagy: cell death or cell survival? *Curr Opin Cell Biol*, 2010. 22(2): p. 177-80.
59. Yamashita, T., et al., Impairment of HIF-2alpha Expression Induced the Compensatory Overexpression of the HIF-1alpha/SDF-1 Axis to Promote Wound Healing. *Stem Cells Dev*, 2023. 32(19-20): p. 592-605.
60. Xu, W., et al., Hypoxia changes chemotaxis behaviour of mesenchymal stem cells via HIF-1alpha signalling. *J Cell Mol Med*, 2019. 23(3): p. 1899-1907.
61. Botusan, I.R., et al., Stabilization of HIF-1alpha is critical to improve wound healing in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008. 105(49): p. 19426-31.
62. Dong, P., Q. Li, and H. Han, HIF-1alpha in cerebral ischemia (Review). *Mol Med Rep*, 2022. 25(2).
63. Zhang, Z., et al., PI3K/Akt and HIF-1 signaling pathway in hypoxia-ischemia (Review). *Mol Med Rep*, 2018. 18(4): p. 3547-3554.
64. Ma, Z., et al., PDK4 facilitates fibroblast functions and diabetic wound healing through regulation of HIF-1alpha protein stability and gene expression. *FASEB J*, 2023. 37(10): p. e23215.
65. Jia, Z., et al., Ischemic Postconditioning Protects Against Intestinal Ischemia/Reperfusion Injury via the HIF-1alpha/miR-21 Axis. *Sci Rep*, 2017. 7(1): p. 16190.
66. Semenza, G.L., Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*, 2003. 3(10): p. 721-32.
67. Liao, D. and R.S. Johnson, Hypoxia: a key regulator of angiogenesis in cancer. *Cancer Metastasis Rev*, 2007. 26(2): p. 281-90.
68. Lu, X. and Y. Kang, Hypoxia and hypoxia-inducible factors: master regulators of metastasis. *Clin Cancer Res*, 2010. 16(24): p. 5928-35.
69. Palazon, A., et al., Molecular pathways: hypoxia response in immune cells fighting or promoting cancer. *Clin Cancer Res*, 2012. 18(5): p. 1207-13.
70. Shen, X., et al., Prolyl hydroxylase inhibitors increase neoangiogenesis and callus formation following femur fracture in mice. *J Orthop Res*, 2009. 27(10): p. 1298-305.
71. Gilkes, D.M. and G.L. Semenza, Role of hypoxia-inducible factors in breast cancer metastasis. *Future Oncol*, 2013. 9(11): p. 1623-36.