

# 缺氧诱导因子-2在头颈部肿瘤中的研究进展

高伟<sup>1</sup>, 李钦<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>山东第一医科大学(山东省医学科学院), 山东 泰安

<sup>2</sup>山东临沂市人民医院, 山东 临沂

Email: [liqin8226@163.com](mailto:liqin8226@163.com)

收稿日期: 2020年10月5日; 录用日期: 2020年10月20日; 发布日期: 2020年10月27日

## 摘要

缺氧诱导因子-2 (Hypoxia Inducible Factor-2, HIF-2)作为缺氧诱导因子家族中的一员, 与多种恶性肿瘤发生发展密切相关。头颈部肿瘤是一组包括鼻咽癌、喉癌、口腔癌、甲状腺癌等临床常见的恶性肿瘤, 具有高死亡率及高致残率的特点。近年来研究表明HIF-2与头颈部肿瘤关系密切。本文就HIF-2的结构、调控及其与头颈部肿瘤进展的关系作一综述。

## 关键词

缺氧诱导因子-2, 头颈部肿瘤, 恶性肿瘤

# Research Progress of Hypoxia Inducible Factor-2 in Head and Neck Tumors

Wei Gao<sup>1</sup>, Qin Li<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Shandong First Medical University (Shandong Academy of Medical Sciences), Tai'an Shandong

<sup>2</sup>Linyi City People Hospital, Linyi Shandong

Email: [liqin8226@163.com](mailto:liqin8226@163.com)

Received: Oct. 5<sup>th</sup>, 2020; accepted: Oct. 20<sup>th</sup>, 2020; published: Oct. 27<sup>th</sup>, 2020

## Abstract

Hypoxia inducible factor-2 (HIF-2), as a member of the hypoxia inducible factor family, is closely related to the occurrence and development of various malignant tumors. Head and neck cancer are a group of clinical common malignant tumors, including nasopharyngeal carcinoma, laryngeal

\*通讯作者。

cancer, oral cancer, thyroid cancer and so on. Recent studies have shown that HIF-2 is closely related to head and neck tumors. This article reviews the structure and regulation of HIF-2 and its relationship with the progression of head and neck tumors.

## Keywords

Hypoxia Inducible Factor-2, Head and Neck Tumors, Malignant Tumors

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

头颈部肿瘤是临床上常见的肿瘤类型之一, 其解剖结构复杂且早期发病症状隐匿, 具有高死亡率及高致残率的特点[1] [2]。虽然随着手术治疗、放射治疗及化学药物治疗等方法不断完善及改进, 但其晚期患者生存率及生存质量仍不令人满意。因此, 探究头颈部肿瘤发生发展机制, 寻找新的、更为有效的诊断和治疗策略, 对于头颈部肿瘤治疗有重大意义。近年来研究表明缺氧诱导因子-2 (Hypoxia Inducible Factor-2, HIF-2)作为 HIF 家族中的重要一员, 与头颈部肿瘤发生发展关系密切。本文复习近年来国内外相关文献, 就 HIF-2 的结构、调控及其与头颈部肿瘤进展的关系作一综述, 以为头颈部肿瘤防治提供一定的理论参考。

## 2. HIF-2 概述

### 2.1. HIF-2 结构

HIF-2 由活性亚基 HIF-2 $\alpha$  亚基及组成性亚基 HIF- $\beta$  亚基组成[3] [4]。HIF-2 $\alpha$  又称内皮 PAS 结构域包含蛋白-1 (endothelial PAS domain protein 1 EPAS1)、类 HIF 因子(HIF-like factor HLF)、HIF 相关因子 (HIF-related factor HRF)或 PAS 超家族成员 2 (member of PAS superfamily 2 MOP2), 最初被认为是 HIF-1 $\alpha$  的同源异构体, 由 Tian 等人首次克隆发现[5] [6]。HIF-2 $\alpha$  的氨基端含有 bHLH 结构域、PAS-A 结构域和 PAS-B 结构域, 分别与 HIF-1 $\alpha$  相应结构域同源性为 99%、91%和 96%。其羧基端含有反式激活结构域-C (transactivation domain terminal, TAD-C)、激活转录的反式激活结构域-N (transactivation domain-N terminal, TAD-N)和氧依赖降解结构域(oxygen-dependent degradation domain, ODDD), TAD-C 和 TAD-N 与 HIF-1 $\alpha$  相应结构域同源性分别为 87%和 81% [7]。结构性亚基  $\beta$  亚基又称芳香烃受体核转运体(aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator ARNT), 其表达量的多少不依赖细胞微环境中氧浓度的大小, 可与多种 bHLH-PAS 蛋白发生异二聚反应[8]。

### 2.2. HIF-2 的调控

HIF-2 的转录活性主要是通过调控 HIF-2 $\alpha$  亚基而调节的。HIF-2 $\alpha$  亚基的表达受基因水平和蛋白水平的调节, 但以蛋白质水平调节为主[9]。在常氧条件下, HIF-2 $\alpha$  羧基端 ODDD 区域内特定脯氨酸残基被 2-氧戊二酸和铁依赖性双加氧酶超家族成员脯氨酰羟化酶(prolyl hydroxylases, PHD)羟基化。羟基化的 HIF-2 $\alpha$  在 von Hippel-Lindau 蛋白协助下被 E3 泛素连接酶复合物捕获后泛素化, 继而 HIF-2 $\alpha$  在蛋白酶体上被降解[10]。PHD 对 HIF-2 $\alpha$  的羟基化作用需要分子氧的参与, 因此当细胞内分子氧浓度降低时, PHD

对 HIF-2 $\alpha$  的羟基化能力减弱, 致使 HIF-2 $\alpha$  降解减少。累积的 HIF-2 $\alpha$  亚基与  $\beta$  亚基形成有转录活性的 HIF-2 异二聚体蛋白。此外, Krieg [11] 等人研究发现在肾透明细胞癌细胞系中, 当 von Hippel-Lindau 蛋白表达减少时不仅 HIF-2 $\alpha$  蛋白降解受到抑制, 而且 HIF-2 $\alpha$ mRNA 的表达也会增加。

HIF 家族所调控的靶基因涉及众多方面, 如缺氧代偿性反应、免疫反应、新生血管的生成调节、细胞外基质纤维化、转录调控、物质运输、能量代谢等。作为 HIF 家族中被研究最多的 HIF-1 和 HIF-2 既存在如血管内皮细胞生长因子(VEGF)、肾上腺髓质素(ADM)、葡萄糖载体蛋白 1 (GLUT1)、白细胞介素 6 (IL-6)、脂肪细胞分化相关蛋白(ADPR)等共同靶基因, 也各自存在特异性靶基因[12]。有研究显示, 与 HIF-1 $\alpha$  相比, HIF-2 $\alpha$  可能调控着数量更大、功能更多样的靶基因[13]。Lin [14] 等人研究发现 HIF-1 和 HIF-2 在急性和慢性缺氧下可能发挥不同的作用: HIF-1 可能通过缺氧诱导 HIF-1 $\alpha$  蛋白稳定而参与急性缺氧反应, 而 HIF-2 通过增加 HIF-2 $\alpha$  的转录在细胞对慢性缺氧的适应中发挥更重要的作用, 这提示我们 HIF-2 $\alpha$  在调节恶性肿瘤进展中可能有更重要的作用。

### 3. HIF-2 与头颈部肿瘤

#### 3.1. HIF-2 与喉癌

近年来研究表明, HIF-1 $\alpha$  在短时间(2~24 小时)剧烈缺氧(<0.1% O<sub>2</sub>)期间最活跃, 而 HIF-2 $\alpha$  可能在较长时间的轻度缺氧(<5% O<sub>2</sub>)中活跃。HIF-1 $\alpha$  驱动对缺氧的最初反应, HIF-2 随后在慢性缺氧暴露中起主要作用, 这一现象在文献中被描述为 HIF 转换(HIF switch) [15]。HIF 转换在肾癌的发展过程中尤为明显, 随着肿瘤分级的增加, HIF-1 $\alpha$  表达逐渐转移到 HIF-2 $\alpha$  表达[16]。而 Todor [17] 等人通过对比分析 63 例喉鳞状细胞癌与正常组织中 HIF-1 $\alpha$  和 HIF-2 $\alpha$ mRNA 表达差异发现在喉癌中缺乏 HIF 转换机制: 在 7 例 HIF-2 $\alpha$  上调的 T3-4 期患者中, 只有 3 名患者表现出明显的 HIF 转换。此外, 他们的研究[17] [18]还发现在喉癌组织中 HIF-1 $\alpha$ mRNA 和血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor-A, VEGF-A) mRNA 表达水平呈中度正相关( $r = 0.392$ ;  $P < 0.005$ ), 而 HIF-2 $\alpha$ mRNA 则与血管内皮细胞生长因子受体 1 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1, VEGFR-1)和血管内皮细胞生长因子受体 2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2, VEGFR-2) mRNA 表达呈高度正相关(分别为  $r = 0.671$ ,  $p < 0.0005$ ;  $r = 0.742$ ,  $p < 0.0005$ )。他们的研究结果提示 HIF-1 $\alpha$  和 HIF-2 $\alpha$  在喉鳞状细胞癌中协同促进肿瘤相关血管生成, 推动喉癌进展。

#### 3.2. HIF-2 与甲状腺肿瘤

HIF-2 $\alpha$  在甲状腺肿瘤的研究结果尚存在争议。Wang [19] 等人采用免疫组织化学方法和实时 RT-PCR 分析甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma PTC)、结节性甲状腺肿和正常甲状腺组织中 HIF-2 $\alpha$  蛋白和 mRNA 的表达情况。他们发现在 PTC 中 HIF-2 $\alpha$  蛋白表达较结节性增生及正常甲状腺组织明显增高, 且与淋巴结转移相关。而 HIF-2 $\alpha$ mRNA 在三组中的表达无明显差异, 且与淋巴结转移无关。Jóźwiak [20] 等人通过分析结节性甲状腺肿(Nodular Goiter NG)、甲状腺滤泡性腺瘤(follicular thyroid adenoma, FTA)、PTC 和滤泡状腺癌(follicular carcinoma FC)中 HIF-2 $\alpha$  蛋白和 mRNA 的表达差异时发现在不同甲状腺病变之间的 HIF-2 $\alpha$ mRNA 水平虽无显著性差异, 但 PTC 中 HIF-2 $\alpha$  蛋白免疫反应性较其他类型甲状腺病变显著增高。此外, PTC 组内比较发现, 与进展程度较低的 I 期相比, II/III 期乳头状癌的 HIF-2 $\alpha$  蛋白和 mRNA 表达显著增高, 但 HIF-2 $\alpha$  蛋白和 mRNA 表达的增高与淋巴结转移并无相关性。Liu [21] 等人的研究显示在 PTC 中 HIF-2 $\alpha$ mRNA 和蛋白的表达与正常对照组相比明显升高。HIF-2 $\alpha$  高表达组比低表达组有着更高的临床分期、包膜侵犯发生率及淋巴结转移发生率。以上研究结果提示在 PTC 中存在着 HIF-2 $\alpha$  蛋白的高表达, 然而关于在 PTC 中是否存在 HIF-2 $\alpha$ mRNA 高表达以及 HIF-2 $\alpha$  的高表达是否会影响甲状腺肿

瘤淋巴转移尚需进一步研究。

### 3.3. HIF-2 与其他头颈部肿瘤

Lim [22]等人通过免疫组化对比分析 58 例行手术治疗的口腔鳞状细胞癌组织及癌旁组织中 HIF-2 $\alpha$  蛋白表达差异发现 HIF-2 $\alpha$  在 OSCC 组中的表达较癌旁组织明显增高, 且与临床分期相关。此外, 虽然 HIF-2 $\alpha$  高表达组与低表达组在总生存率、肿瘤特异性生存率、无病生存率无显著差异, 但 HIF-2 $\alpha$  高表达组较低表达组在 2 年内有明显的复发倾向。国内徐钢[23]等人采用免疫组化 SP 法对比 51 例鼻咽癌组织和 20 例鼻咽炎性组织中 HIF-2 $\alpha$  的表达, 发现 HIF-2 $\alpha$  的阳性表达率明显高于鼻咽炎性组织。在鼻咽癌组织中 HIF-2 $\alpha$  的表达与临床分期、T 分期及颈淋巴结转移密切相关: 中晚期鼻咽癌、T3/T4 期及有淋巴结转移的鼻咽癌组织中 HIF-2 $\alpha$  阳性表达率较高。以上研究提示 HIF-2 $\alpha$  与口腔癌及鼻咽癌关系密切, 其高表达可推动肿瘤进展, 但具体机制尚需进一步研究。

## 4. 展望

综上所述, HIF-2 作为低氧诱导因子家族中的重要一员, 与喉癌、甲状腺肿瘤、鼻咽癌、口腔癌等多种头颈部恶性肿瘤发生发展相关。然而, 目前关于 HIF-2 在头颈部肿瘤中相关研究仍然较少, 且部分研究结果尚存在争议, 需进一步研究证实。期待随着进一步深入研究, HIF-2 在未来可被用作头颈部肿瘤可靠诊断标志物和将来用于癌症治疗的靶蛋白之一。

## 参考文献

- [1] 李晓明. 正确把握头颈鳞状细胞癌临床治疗和研究的的发展方向[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2017, 24(11): 553-556.
- [2] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., et al. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [3] Feng, Z., Zou, X., Chen, Y., et al. (2018) Modulation of HIF-2 $\alpha$  PAS-B Domain Contributes to Physiological Responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **115**, 13240-13245. <https://doi.org/10.1073/pnas.1810897115>
- [4] Wu, D., Potluri, N., Lu, J., et al. (2015) Structural Integration in Hypoxia-Inducible Factors. *Nature*, **524**, 303-308. <https://doi.org/10.1038/nature14883>
- [5] Patel, S.A. and Simon, M.C. (2008) Biology of Hypoxia-Inducible Factor-2 $\alpha$  in Development and Disease. *Cell Death & Differentiation*, **15**, 628-634. <https://doi.org/10.1038/cdd.2008.17>
- [6] Tian, H., Mcknight, S.L. and Russell, D.W. (1997) Endothelial PAS Domain Protein 1 (EPAS1), a Transcription Factor Selectively Expressed in Endothelial Cells. *Genes & Development*, **11**, 72-82. <https://doi.org/10.1101/gad.11.1.72>
- [7] Lisy, K. and Peet, D.J. (2008) Turn Me On: Regulating HIF Transcriptional Activity. *Cell Death & Differentiation*, **15**, 642-649. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4402315>
- [8] Semenza, G.L. (2017) A Compendium of Proteins That Interact with HIF-1 $\alpha$ . *Experimental Cell Research*, **356**, 128-135. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.03.041>
- [9] 李占全. 低氧诱导因子-2 对红系造血和铁代谢调控相关蛋白作用的研究进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2010(6): 517-520.
- [10] Kiriakidis, S., Henze, A.T., Kruszynska-Ziaja, I., et al. (2015) Factor-Inhibiting HIF-1 (FIH-1) Is Required for Human Vascular Endothelial Cell Survival. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, **29**, 2814-2827. <https://doi.org/10.1096/fj.14-252379>
- [11] Krieg, M., Haas, R., Brauch, H., et al. (2000) Up-Regulation of Hypoxia-Inducible Factors HIF-1 $\alpha$  and HIF-2 $\alpha$  under Normoxic Conditions in Renal Carcinoma Cells by von Hippel-Lindau Tumor Suppressor Gene Loss of Function. *Oncogene*, **19**, 5435-5443. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1203938>
- [12] 姚青, 李筠, 张鹏, 等. 缺氧诱导因子-1 和缺氧诱导因子-2: 结构、功能及调节[J]. 生命科学, 2011, 23(8): 753-761.

- [13] Downes, N.L., Laham-Karam, N., Kaikkonen, M.U., *et al.* (2018) Differential but Complementary HIF1 $\alpha$  and HIF2 $\alpha$  Transcriptional Regulation. *Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy*, **26**, 1735-1745. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.05.004>
- [14] Lin, Q., Cong, X. and Yun, Z. (2011) Differential Hypoxic Regulation of Hypoxia-Inducible Factors 1 $\alpha$  and 2 $\alpha$ . *Molecular Cancer Research*, **9**, 757-765. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-11-0053>
- [15] Bartoszewski, R., Moszyńska, A., Serocki, M., *et al.* (2019) Primary Endothelial Cell-Specific Regulation of Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 and HIF-2 and Their Target Gene Expression Profiles during Hypoxia. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, **33**, 7929-7941. <https://doi.org/10.1096/fj.201802650RR>
- [16] Koh, M.Y. and Powis, G. (2012) Passing the Baton: The HIF Switch. *Trends in Biochemical Sciences*, **37**, 364-372. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2012.06.004>
- [17] Popov, T.M., Goranova, T., Stancheva, G., *et al.* (2015) Relative Quantitative Expression of Hypoxia-Inducible Factor-1 $\alpha$ , -2 $\alpha$  and -3 $\alpha$ , and Vascular Endothelial Growth Factor A in Laryngeal Carcinoma. *Oncology Letters*, **9**, 2879. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3070>
- [18] Popov, T.M., Stancheva, G., Goranova, T.E., *et al.* (2016) Strong Correlation between mRNA Expression Levels of HIF-2 $\alpha$ , VEGFR1, VEGFR2 and MMP2 in Laryngeal Carcinoma. *Pathology & Oncology Research*, **22**, 741-746. <https://doi.org/10.1007/s12253-016-0059-4>
- [19] Wang, N., Luo, H.J., Yin, G.B., *et al.* (2013) Overexpression of HIF-2 $\alpha$ , TWIST, and CXCR4 Is Associated with Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma. *Clinical & Developmental Immunology*, **2013**, Article ID: 589423. <https://doi.org/10.1155/2013/589423>
- [20] Jóźwiak, P., Ciesielski, P., Zaczek, A., *et al.* (2017) Expression of Hypoxia Inducible Factor 1 $\alpha$  and 2 $\alpha$  and Its Association with Vitamin C Level in Thyroid Lesions. *Journal of Biomedical Science*, **24**, Article No. 83. <https://doi.org/10.1186/s12929-017-0388-y>
- [21] Liu, Y.M., Ying, S.P., Huang, Y.R., *et al.* (2016) Expression of HIF-1 $\alpha$  and HIF-2 $\alpha$  Correlates to Biological and Clinical Significance in Papillary Thyroid Carcinoma. *World Journal of Surgical Oncology*, **14**, 30. <https://doi.org/10.1186/s12957-016-0785-9>
- [22] Lim, E., Kuo, C.C., Tu, H.F., *et al.* (2017) The Prognosis Outcome of Oral Squamous Cell Carcinoma Using HIF-2 $\alpha$ . *Journal of the Chinese Medical Association: JCMA*, **80**, 651-656. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.06.005>
- [23] 徐钢, 李先明, 刘湘园, 吴冬, 闫茂生, 杨东. 鼻咽癌患者中缺氧诱导因子 2 $\alpha$  表达的临床意义[J]. 癌症进展, 2012, 10(4): 392-395.