

基于缺氧诱导因子通路治疗肾癌的研究进展

马锦容¹, 靳永胜^{2*}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院泌尿外科, 陕西 延安

收稿日期: 2024年5月14日; 录用日期: 2024年6月8日; 发布日期: 2024年6月14日

摘要

肾癌是泌尿系常见恶性肿瘤之一, 除外科手术外, 其治疗手段包括免疫治疗、靶向治疗、以及细胞疗法等。目前缺氧诱导因子通路治疗肾细胞癌的研究取得了一定的进展, 但仍面临许多挑战。本文结合国内外研究报道, 针对利用缺氧诱导因子通路治疗肾癌的相关文献进行综述, 旨在探讨缺氧诱导因子通路在治疗肾癌研究及应用, 以期探索肾癌治疗提供新的思路, 并为肾癌治疗的相关研究提供一定价值。

关键词

缺氧诱导因子通路, 肾癌, 贝组替凡

Research Progress of Treatment of Renal Cell Carcinoma Based on Hypoxia Inducible Factor Pathway

Jinrong Ma¹, Yongsheng Jin^{2*}

¹School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Urology, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: May 14th, 2024; accepted: Jun. 8th, 2024; published: Jun. 14th, 2024

Abstract

Renal cell carcinoma (RCC) is one of the most common malignant tumors of the urinary system, in addition to surgery, its treatment includes immunotherapy, targeted therapy, cell therapy and so on. At present, some progress has been made in the treatment of renal cell carcinoma by hypoxia

*通讯作者。

inducible factor pathway, but there are still many challenges. Combined with the research reports at home and abroad, this paper reviews the relevant literature on the treatment of renal cell carcinoma with hypoxia-inducible factor pathway, in order to explore the research and application of hypoxia-inducible factor pathway in the treatment of renal cell carcinoma, in order to provide new ideas for the treatment of renal cell carcinoma, and provide some value for the treatment of renal cell carcinoma.

Keywords

Hypoxia Inducible Factor Pathway, Renal Cell Carcinoma, Belzutifan

Copyright © 2024 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

肾癌又称肾细胞癌(Renal Cell Carcinoma, RCC), 是泌尿系统常见的恶性肿瘤[1], 发病率占成人恶性肿瘤的 2%~3% [2], 占肾恶性肿瘤的近 90% [3]。肾癌具有起病隐匿, 恶性度高, 进展迅速, 预后差等特点。早期肾癌一般无明显症状, 难以发现, 20%~30%的新发患者初诊时就已出现转移[4], 而近 30%患者术后出现复发转移[5]。目前, 转移性肾细胞癌(mRCC)患者的治疗选择仅限于使用检查点抑制剂的免疫疗法和抑制血管内皮生长因子受体(VEFG-R)和哺乳动物雷帕霉素靶标(mTOR)的靶向疗法[6]。尽管在过去几十年中预后有了显著改善, 但大多数 mRCC 患者最终都会对这些疗法产生耐药性, 从而凸显了对新治疗方案的迫切需求。作为 RCC 发病机制基础的 VHL-HIF-VEGF 轴的一部分, 缺氧诱导因子 2 α (HIF-2 α) 已被确定为 mRCC 治疗的基本靶点。而且, 缺氧诱导因子通路在肾细胞癌的发生和发展过程中起着关键作用, 因此, 利用这一通路进行肾细胞癌的治疗具有广阔的前景。

缺氧诱导因子(HIF)是一种在缺氧环境下被激活的转录因子, 它能够调控一系列与缺氧适应、能量代谢、血管生成等相关的基因表达[7]。在肾细胞癌中, 由于肿瘤组织的快速生长和血管生成不足, 常常导致肿瘤内部缺氧, 从而激活 HIF 通路。这使得 HIF 通路成为肾细胞癌治疗的潜在靶点。目前, 利用缺氧诱导因子通路治疗肾细胞癌的研究主要集中在以下几个方面: 一是通过抑制 HIF 通路的活性, 阻止肾细胞癌的生长和转移; 二是利用 HIF 通路调控的下游基因, 开发新的肾细胞癌治疗药物; 三是通过基因编辑技术, 精准地调控 HIF 通路, 以实现肾细胞癌的个性化治疗。

2. 利用 HIF 通路治疗肾细胞癌的途径

2.1. 抑制 HIF 通路的活性, 阻止肾细胞癌的生长和转移

2.1.1. 缺氧诱导因子抑制剂

作为 RCC 发病机制基础的 VHL-HIF-VEGF 轴的一部分, 缺氧诱导因子 2 α (HIF-2 α) 已被确定为 mRCC 治疗的基本靶点。其中, 最有代表性的药物便是 Belzutifan (贝组替凡)。Xu R 等[8]描述了第二代 HIF-2 α 抑制剂贝组替凡(PT2977)的发现, 该抑制剂通过减少 2 期代谢而提高了效力并改善了药代动力学特征。通过将 PT2385 (HIF-2 α 拮抗剂)中的双氟基团更改为邻近的二氟基团进行结构修饰, 可增强效力、降低亲脂性并显著改善药代动力学特性。在一项 1 期剂量递增研究中, 的临床药代动力学支持以下假设, 即减弱葡萄糖醛酸化速率将改善暴露并减少患者的变异性。临床活性的早期证据表明贝组替凡有望治疗肾透

明细胞癌。

贝组替凡是一种缺氧诱导因子 2- α 抑制剂, 于 2021 年获得 FDA 批准, 用于治疗 Von-Hippel Landau (VHL) 病患者的肾细胞癌(RCC)。这些患者还可能表现为中枢神经系统(CNS)血管母细胞瘤(HB)。在 Choueiri 等的 I 期 LITESPARK-001 研究中[9], 同类首创的 HIF-2 α 抑制剂贝组替凡在预处理的晚期透明细胞肾细胞癌(ccRCC)患者中显示出抗肿瘤活性和可接受的安全性。提供了额外随访 > 40 个月的最新数据。中位随访 41.2 个月后, 贝组替凡单药治疗在晚期 ccRCC 患者中显示出持久的抗肿瘤活性和可接受的安全性。

在肿瘤治疗领域, 以缺氧诱导因子(HIF)通路为靶点已成为一种很有前途的策略。通过深入研究 HIF 相关机制的错综复杂的网络, 可以探索出未来抗癌治疗的有效途径。Musleh 等采用不同的方法, 如 HIF 抑制剂、抗血管生成治疗和低氧激活的前体药物, 研究方法上干预 HIF 途径的不同节点。研究表明 EZN2968、米奈利和吡黄素等药物在调节 HIF-1 α 蛋白合成和破坏 HIF-1 的稳定性方面的有效性, 为 HIF-1 α 的调控和抗肿瘤活性提供了初步证据[10]。然而, 包括毒性在内的挑战需要继续探索和开发, 正在进行的临床试验就是例证。这些研究和证据, 充分验证了靶向低氧诱导因子治疗在破坏癌症相关信号通路方面的潜力。

另外有研究已经证实, 在常氧条件下, HIF-1 α 会以 von Hippel-Lindau 蛋白(PVHL)依赖的方式迅速降解。Yue Y 等[11]利用斑马鱼作为体内模型和体外细胞培养模型, 发现 PVHL 结合蛋白 1 是 HIF-1 α 的负调控因子, 而不是 HIF-2 α 的负调控因子。斑马鱼中 vbp1 基因的缺失导致了 HIF-1 α 的积累和 HIF 靶基因的上调。此外, VBP1 参与了低氧条件下造血干细胞的诱导。然而, VBP1 以非依赖于 PVHL 的方式与 HIF-1 α 相互作用并促进其降解。从机制上, 确定泛素连接酶 CHIP 和 HSP70 是新的 VBP1 结合伙伴, 并证明 VBP1 负调控 CHIP 和促进 CHIP 介导的 HIF-1 α 的降解。在肾透明细胞癌患者中, VBP1 低表达与较差的生存结局相关。该结果将 VBP1 与芯片稳定性联系起来, 并为 HIF-1 α 驱动的病理过程的潜在分子机制提供了洞察力。因此, 该分子机制同样有可能成为治疗肾癌的有效突破点, 为肾癌治疗提供新的思路。

2.1.2. HIF 通路的潜在靶点

利用 HIF 通路的缺氧诱导抑制剂已经成为了治疗肾癌的可靠药物, 那么在此通路的研究过程中, 也有很大机会发现治疗肾癌的潜在靶点。Peng, S 等[12]通过进行无偏 CRISPR-Cas9 筛选, 确定表观遗传调节因子植物同源结构域手指蛋白 8 (PHF8)是 ccRCC 脂质沉积的重要调节因子。此外, PHF8 受缺氧诱导因子(HIF)轴的调节, 是 VHL 缺乏症诱导的脂质沉积所必需的。PHF8 在转录水平上调谷氨酰胺连接酶 (GLUL), 促进脂质沉积和肾细胞癌的进展。在机制上, 通过与 c-myc 形成复合体, PHF8 以组蛋白去甲基化依赖的方式上调 TEA 结构域转录因子 1(TEAD1)。随后, TEAD1 在转录上上调 GLUL。L-蛋氨酸亚磺胺对 GLUL 的药理抑制作用不仅能抑制 CCRCC 的脂质沉积和肿瘤生长, 而且能增强依维莫司的抗癌作用。因此, PHF8-GLUL 轴代表了肾癌治疗的潜在治疗靶点。

众所周知, DNA 双加氧酶 10~11 易位(TET) 2 的活性在多种癌症中因不同的机制显著降低。Zhang X 等[13]的研究揭示了 TET2 在抑制肿瘤代谢和 HIF 信号传导方面的独特功能, 也为 ccRCC 的治疗提供了治疗靶点、潜在药物和预后标志物。TET2 介导的 HIF 信号传导抑制和肿瘤代谢重编程的鉴定为 VHL 缺陷 ccRCC 的新治疗策略提供了见解。

Rivas S 等[14]通过 RNA 干扰、药理抑制、染色质免疫沉淀和生物信息学分析, 发现在 ALS2 的近端启动子区域存在一个功能性的 HIF-1 α 结合位点。此外, ALS2 和 Rab5 活性在内源性 HIF-1 α 稳定模型(肾细胞癌)和跟随稳定的非羟化 HIF-1 α 表达的模型中均升高。在 C57BL/6 小鼠中, Rab5 的激活、肿瘤细胞的迁移和侵袭以及实验性转移也需要在低氧条件下上调。最后, 肾细胞癌患者活检组织中的免疫组织化

学分析表明, HIF-1 α 的升高与 ALS2 的表达增加相关。因此, 本研究确定 als2 是一个与肿瘤进展和转移相关的新的缺氧诱导基因。进而, 有望成为转移性肾癌治疗的新靶点。半乳糖凝集素-3 被认为是许多癌症的预后因素和治疗靶点。在之前的一项研究中, Gu X 等[15]报道了半乳糖凝集素-3 与肾细胞癌的发展有关, 并作为肾细胞癌(RCC)的治疗靶点。数据表明, 缺氧对 RCC 中 HIF-1 α 依赖性方式的半乳糖凝集素-3 表达至关重要。

Liu G 等[16]发现 RCC 标本中的 KIF4A 表达相对于正常肾组织中的表达增加。KIF4A 的表达与 RCC 的临床病理特征存在显著相关性。KIF4A 表达升高与总生存期和无病生存期较差有关。单因素和多因素 Cox 回归分析显示, KIF4A 是人类 RCC 患者生存率低的独立预后因素。这些发现表明, KIF4A 的表达与 RCC 患者的肿瘤发生率、转移和预后显著相关。该研究作为 RCC 的诊断和治疗提供了新的突破, 证明了驱动蛋白运动蛋白 KIF4A 作为肾细胞癌的潜在治疗靶点的可行性。

Hong K 等[17]研究发现 USP37 以一种酶依赖的方式促进 HIF2 α 蛋白的稳定性, 并且 USP37 的缺失导致肾细胞癌中 HIF2 α 下调。在功能上, USP37 缺失导致 MTS 测量的细胞增殖减少、二维(2D)集落形成以及三维(3D)锚定非依赖性生长。在异种原位移植模型中, USP37 对于维持肾肿瘤的发生也是必不可少的, 它的缺失会导致原发肾肿瘤的减少和自发性肺转移。因此, 也同样说明了 USP37 是治疗肾细胞癌的潜在靶点。

Liu C 等[18]发现 SMYD3 在 RCC 肿瘤中的表达显著升高, 并与晚期肿瘤分期、组织学和核分级以及较短的生存期相关。SMYD3 的耗竭抑制了 RCC 细胞增殖、集落数和异种移植肿瘤的形成, 同时促进了细胞凋亡。从机制上讲, SMYD3 与 SP1 合作转录促进 EGFR 表达, 放大其下游信号转导活性。TCGA 数据分析显示, 在携带功能丧失 VHL 突变的原发性 RCC 肿瘤中, SMYD3 表达显著增加。他们的研究进一步表明, HIF-2 α 可以直接与 SMYD3 启动子结合, 随后诱导 SMYD3 的转录和表达。综上所述, 他们确定了 VHL/HIF-2 α /SMYD3 信号级联介导的 EGFR 过度活跃, SMYD3 通过该过度活动促进 RCC 进展。因此, 该研究表明, SMYD3 是 RCC 的潜在治疗靶点和预后因素。

Fan Y 等[19]通过免疫组化检测 RCC 组织样本中肝细胞粘附分子(hepaCAM)和 HIF-1 α 的表达。最终数据表明, hepaCAM 通过 RCC 中的 HIF-1 α /NF- κ B 通路抑制 Warburg 效应, 这是 hepaCAM 减少肿瘤发生的促进因素。从而为减少 RCC 的发生提供了新的理论基础。

2.2. 利用 HIF 通路调控的下游基因, 开发新的肾细胞癌治疗药物

CD70 是缺氧诱导因子的下游靶基因。虽然在男性和非白种人中观察到较高的表达水平, 但 CD70 表达与肿瘤分级、肉瘤样分化、分期或癌症特异性生存率无关。此外, 对来自同一个体的 26 例配对原发性和转移性肿瘤的分析显示, 一致性率为 85%。Huang RR 等的[20]研究结果验证了 CD70 是转移性透明细胞肾细胞癌患者的一个有前途的治疗靶点。原发性肿瘤组织作为转移性透明细胞癌替代样本的效用有待未来的 CD70 靶向临床试验。

Li X 等[21]通过降低或增加 RCC 细胞系中 HIF1A-AS2 的表达来进行伤口愈合、transwell 和 CCK-8 检测。Western blotting 和 qRT-PCR 检测 HIF1A-AS2 通路下游基因的表达。使用 RIP 和 RNA pull-down 测定评估 Gli1 和 HIF1A-AS2 关系。最后, 对被敲除的肾癌细胞进行转录组测序, 以寻找可能的调控机制。最终结果表明, HIF1A-AS2 的高表达可能促进 RCC 细胞增殖和 Gli1 表达作为下游因子。此外, 它们具有物理结合位点并共同调节 HIF1 α 以促进 ccRCC 的发展。lncRNA HIF1A-AS2 通过 Gli1 调控 HIF1 α 表达, 从而影响 ccRCC 的发育。因此, HIF1A-AS2 lncRNA 可能为 ccRCC 治疗提供新的分子靶点。

2.3. 通过基因编辑技术, 精准地调控 HIF 通路

KCMF1 是一种新发现的泛素连接酶, 其结构域与不稳定的蛋白质相互作用, 并重新编程泛素, 编码

溶酶体介导的降解和自噬在缺氧条件/氧化应激下并维持细胞稳态。Singh A 等[22]观察到泛素连接酶的形成、通过 KCMF1 的自噬体和肿瘤细胞中的离子浓度存在差异, 这可能是癌症进化的可能因素之一。KCMF1 相关泛素连接酶系统可被视为未来 RCC 的新治疗靶点。

在一项研究中, Liao M 等[23]发现脂肪酸受体 CD36 在人 ccRCC 组织和 ccRCC 细胞系中高表达。CD36 过表达增加了脂肪酸摄取和脂滴形成, 并以 DGAT1 依赖性方式增强了 ccRCC 细胞的增殖和迁移。相比之下, 内源性 CD36 的破坏显示出相反的效果。ccRCC 中 CD36 表达上调与缺氧和 HIF-2 α 活化有关。此外, 将 CD36 鉴定为转录因子 HIF-2 α 的新靶标。敲低 ccRCC 细胞中 CD36 减少了脂质积累, 也阻断了 HIF-2 α 在缺氧下诱导的促肿瘤作用。本研究结果表明, 缺氧依赖性 HIF-2 α 通过 CD36 促进 ccRCC 脂质代谢重塑和恶性表型, 为阐明 ccRCC 的机制提供了一定的理论依据。此项研究也同样为基因编辑治疗肾细胞癌提供了新的靶点和思路。

CD70 在肾细胞癌(RCC)中高表达, 在正常组织中的表达有限, 使其成为免疫原性实体瘤适应症的高吸引力的 CAR T 靶标。在一项研究中, Panowski SH 等[24]生成并表征了一组基于抗 CD70 单链片段可变(scFv)的 CAR T 细胞。尽管 CD70 在 T 细胞上表达, 但从具有有效体外活性的 scFv 子集中产生了 CAR T 细胞。CD70 CARs 的表达掩盖了顺式中 CD70 的检测, 并提供了对 CD70 CAR T 细胞介导的自相残杀的保护。鉴定出两类不同的 CAR T 细胞, 具有不同的记忆表型、活化状态和细胞毒性活性。表位定位显示, 这两类 CAR 结合 CD70 的独特区域。CD70 CAR T 细胞对 RCC 细胞系和患者来源的异种移植小鼠模型表现出强大的抗肿瘤活性。组织交叉反应性研究确定了淋巴细胞中的膜染色, 从而与已知的 CD70 表达模式相匹配。在食蟹猴 CD3~CD70 双特异性毒性研究中, 观察到与 T 细胞活化和消除 CD70 表达细胞相关的预期发现, 包括细胞因子释放和淋巴组织细胞性丧失。最后, 通过基于 TALEN 的基因编辑消除 T 细胞受体, 大规模生产了高功能 CD70 同种异体 CAR T 细胞。综上所述, 这些疗效和安全性数据支持 CD70 CAR T 细胞治疗 RCC 的评估, 并导致同种异体 CD70 CAR T 细胞候选药物进入 I 期临床试验。这些发现证明了靶向肾细胞癌的自相残杀、同种异体抗 CD70 CAR T 细胞的疗效和安全性, 以及 CAR 表位对功能活性的影响。

3. 总结和展望

基于对缺氧诱导因子通路的充分利用是治疗肾癌的有效重要途径, 其中, 缺氧诱导因子抑制剂作为一种新型的治疗手段, 逐渐成为了肾癌治疗领域的研究热点。另外, 利用该通路研究的 HIF 通路调控的下游基因, 也为肾癌治疗新药物的发明提供了新方向。虽然目前对于基因编辑技术的应用比较局限, 但是通过对基因敲低的研究, 为肾癌治疗提供了新的依据。期待未来可以充分利用缺氧诱导因子通路, 扩展其在肾癌治疗的理论支撑和应用价值, 从而为肾癌患者提供更好的治疗方案。

参考文献

- [1] Motzer, R.J., Jonasch, E., Agarwal, N., *et al.* (2022) Kidney Cancer, Version 3. 2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **20**, 71-90.
- [2] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: Globocan Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [3] Moch, H., Cubilla, A.L., Humphrey, P.A., Reuter, V.E. and Ulbright, T.M. (2016) The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *European Urology*, **70**, 93-105. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.029>
- [4] Bukowski, R.M. (1997) Natural History and Therapy of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Cancer*, **80**, 1198-1220. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19971001\)80:7<1198::aid-cncr3>3.0.co;2-h](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19971001)80:7<1198::aid-cncr3>3.0.co;2-h)
- [5] National Comprehensive Cancer Network (2023) Kidney Cancer (v.1.2024). <https://www.nccnchina.org.cn/guide/detail/406>

- [6] Ahmed, R. and Ornstein, M.C. (2023) Targeting HIF-2 Alpha in Renal Cell Carcinoma. *Current Treatment Options in Oncology*, **24**, 1183-1198. <https://doi.org/10.1007/s11864-023-01106-y>
- [7] 曹铮, 冯林, 冯晓莉. 缺氧相关的 miRNA-210 在肿瘤中的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2018, 45(7): 500-504.
- [8] Xu, R., Wang, K., Rizzi, J.P., *et al.* (2019) 3-[(1S,2S,3R)-2,3-Difluoro-1-hydroxy-7-methylsulfonylindan-4-yl]oxy-5-fluorobenzonitrile (PT2977), a Hypoxia-Inducible Factor 2 α (HIF-2 α) Inhibitor for the Treatment of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Journal of Medicinal Chemistry*, **62**, 6876-6893. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00719>
- [9] Choueiri, T.K., Bauer, T.M., Papadopoulos, K.P., Plimack, E.R., Merchan, J.R., McDermott, D.F., *et al.* (2021) Inhibition of Hypoxia-Inducible Factor-2 α in Renal Cell Carcinoma with Belzutifan: A Phase 1 Trial and Biomarker Analysis. *Nature Medicine*, **27**, 802-805. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01324-7>
- [10] Musleh Ud Din, S., Streit, S.G., Huynh, B.T., Hana, C., Abraham, A. and Hussein, A. (2024) Therapeutic Targeting of Hypoxia-Inducible Factors in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article No. 2060. <https://doi.org/10.3390/ijms25042060>
- [11] Yue, Y., Tang, Y., Huang, H., Zheng, D., Liu, C., Zhang, H., *et al.* (2023) VBP1 Negatively Regulates Chip and Selectively Inhibits the Activity of Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 α but Not HIF-2 α . *Journal of Biological Chemistry*, **299**, Article ID: 104829. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.104829>
- [12] Peng, S., Wang, Z., Tang, P., Wang, S., Huang, Y., Xie, Q., *et al.* (2023) PHF8-GLUL Axis in Lipid Deposition and Tumor Growth of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Science Advances*, **9**, eadf3566. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adf3566>
- [13] Zhang, X., Li, S., He, J., Jin, Y., Zhang, R., Dong, W., *et al.* (2022) TET2 Suppresses VHL Deficiency-Driven Clear Cell Renal Cell Carcinoma by Inhibiting HIF Signaling. *Cancer Research*, **82**, 2097-2109. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-21-3013>
- [14] Rivas, S., Silva, P., Reyes, M., Sepúlveda, H., Solano, L., Acuña, J., *et al.* (2020) The RabGEF ALS2 Is a Hypoxia Inducible Target Associated with the Acquisition of Aggressive Traits in Tumor Cells. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 22302. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79270-6>
- [15] Gu, X., Meng, H., Wang, J., Wang, R., Cao, M., Liu, S., *et al.* (2021) Hypoxia Contributes to Galectin-3 Expression in Renal Carcinoma Cells. *European Journal of Pharmacology*, **890**, Article ID: 173637. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173637>
- [16] Liu, G., Lu, Y., Li, L., Jiang, T., Chu, S., Hou, P., *et al.* (2020) The Kinesin Motor Protein KIF4A as a Potential Therapeutic Target in Renal Cell Carcinoma. *Investigational New Drugs*, **38**, 1730-1742. <https://doi.org/10.1007/s10637-020-00961-y>
- [17] Hong, K., Hu, L., Liu, X., Simon, J.M., Ptacek, T.S., Zheng, X., *et al.* (2020) Usp37 Promotes Deubiquitination of HIF2 α in Kidney Cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **117**, 13023-13032. <https://doi.org/10.1073/pnas.2002567117>
- [18] Liu, C., Liu, L., Wang, K., Li, X., Ge, L., Ma, R., *et al.* (2020) VHL-Hif-2 α Axis-Induced SMYD3 Upregulation Drives Renal Cell Carcinoma Progression via Direct Trans-Activation of EGFR. *Oncogene*, **39**, 4286-4298. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-1291-7>
- [19] Fan, Y., Ou, L., Fan, J., Li, L., Wu, X., Luo, C., *et al.* (2019) HepaCAM Regulates Warburg Effect of Renal Cell Carcinoma via HIF-1 α /NF- κ B Signaling Pathway. *Urology*, **127**, 61-67. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2018.11.033>
- [20] Huang, R.R., Chen, Z., Kroeger, N., Pantuck, A., Said, J., Kluger, H.M., *et al.* (2024) CD70 Is Consistently Expressed in Primary and Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Clinical Genitourinary Cancer*, **22**, 347-353. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2023.12.003>
- [21] Li, X., Wu, Y., Xiao, Z., Liu, Y., Wang, C., Zhou, L., *et al.* (2024) Long Non-Coding RNA HIF1A-AS2 Promotes Carcinogenesis by Enhancing Gli1-Mediated HIF1 α Expression in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Pathology—Research and Practice*, **253**, Article ID: 154984. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154984>
- [22] Singh, A., Choudhury, S.D., Singh, P., Singh, V.V., Singh, S.N. and Sharma, A. (2022) KCMF1 Regulates Autophagy and Ion Channels' Function in Renal Cell Carcinoma: A Future Therapeutic Target. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **149**, 5617-5626. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04507-y>
- [23] Liao, M., Li, Y., Xiao, A., Lu, Q., Zeng, H., Qin, H., *et al.* (2022) HIF-2 α -Induced Upregulation of CD36 Promotes the Development of CCRCC. *Experimental Cell Research*, **421**, Article ID: 113389. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2022.113389>
- [24] Panowski, S.H., Srinivasan, S., Tan, N., *et al.* (2022) Preclinical Development and Evaluation of Allogeneic CAR T Cells Targeting CD70 for the Treatment of Renal Cell Carcinoma. *Cancer Research*, **82**, 2610-2624. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-2931>