

DOI: 10.13376/j.cblls/2017145

文章编号: 1004-0374(2017)11-1100-08

低氧诱导因子2在肿瘤发生发展中的作用和机制

刘嘉琛¹, 李 丰^{2*}

(1 中国医科大学第二临床医学院, 沈阳 110122; 2 中国医科大学细胞生物学教研室暨教育部医学细胞生物学重点实验室, 沈阳 110122)

摘要: 低氧是肿瘤发生和发展中的一种常见的微环境。低氧诱导因子 1 和低氧诱导因子 2 介导了肿瘤细胞对低氧环境的适应性应答, 尽管两者具有高度的同源性, 但各自具有独特的功能。近来对低氧诱导因子 2 的研究表明, 它在肿瘤的代谢、增殖、血管生成、转移、化疗耐药等方面有着非常重要的作用。现从以上方面对低氧诱导因子 2 在肿瘤发生发展中的作用和机制进行综述。

关键词: 低氧; HIF-2 α ; 肿瘤

中图分类号: R730.2 **文献标志码:** A

The role and mechanisms of hypoxia inducible factor (HIF)-2 in cancer development

LIU Jia-Chen¹, LI Feng^{2*}

(1 The Second School of Clinical Medicine, China Medical University, Shenyang 110122, China; 2 Department of Cell Biology, Key Laboratory of Medical Cell Biology of Ministry of Education, China Medical University, Shenyang 110122, China)

Abstract: Hypoxia is a common environment in cancer development. Hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) and HIF-2 mediate the cellular adaptive response to hypoxia. Despite the high homology between HIF-1 α and HIF-2 α , they have particular functions respectively. Recent studies have shown that HIF-2 plays a critical role in cancer metabolism, proliferation, angiogenesis, metastasis and drug resistances. We summarize the role and molecular mechanisms of HIF-2 in cancer development.

Key words: hypoxia; HIF-2 α ; cancer

1 HIF-2的结构

HIF-1、HIF-2、HIF-3 是低氧诱导因子家族 (HIF) 的三种蛋白, HIF-2 作为碱性螺旋-环-螺旋 (basic-helix-loop-helix, bHLH)-PAS 超家族成员, 最早在 1997 年被发现。HIF-2 同源二聚体蛋白有 2 个亚基: HIF-2 α 和 HIF-1 β 。HIF-2 α 由 869 个氨基酸组成 (图 1), 相对分子质量为 96.5 kD, 与 HIF-1 的氨基酸序列有 48% 的同源性, 其编码基因 *EPAS1* 位于第二号染色体上^[1-4]。HIF-2 α 的 N 端含有 bHLH、PAS-A 和 PAS-B 结构域, bHLH 调控 HIF-2 α 与 DNA 的结合, 而 PAS 调控 HIF-2 α 与 HIF-1 β 形成二聚体。HIF-2 α 的 C 端包含氧依赖性降解结构域 (oxygen-dependent-degradation-domain, ODDD) 以及两个转录

激活结构域 N-TAD 和 C-TAD。N-TAD 介导了 HIF-1 α 和 HIF-2 α 对不同靶基因的调节, 而 C-TAD 介导了对转录辅助因子的富集^[5-7]。

2 HIF-2的调节

2.1 O₂/PHDs/pVHL途径

常氧状态下, HIF-2 α 通过泛素-蛋白酶体途径降解 (图 2)。首先, 在氧气、 α -酮戊二酸作为底物, 亚铁离子和坏血酸盐作为辅酶因子的条件下, HIF-2 α 的两个保守的脯氨酸残基 (Pro405 和 Pro531) 被脯

收稿日期: 2017-05-03; 修回日期: 2017-06-24

基金项目: 辽宁省教育厅项目(LZ2015071)

*通信作者: E-mail: lifeng@cmu.edu.cn

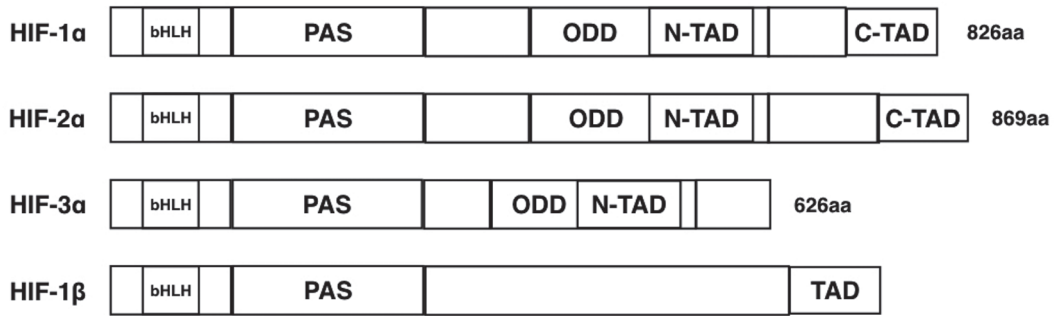


图1 HIF-1、HIF-2、HIF-3结构

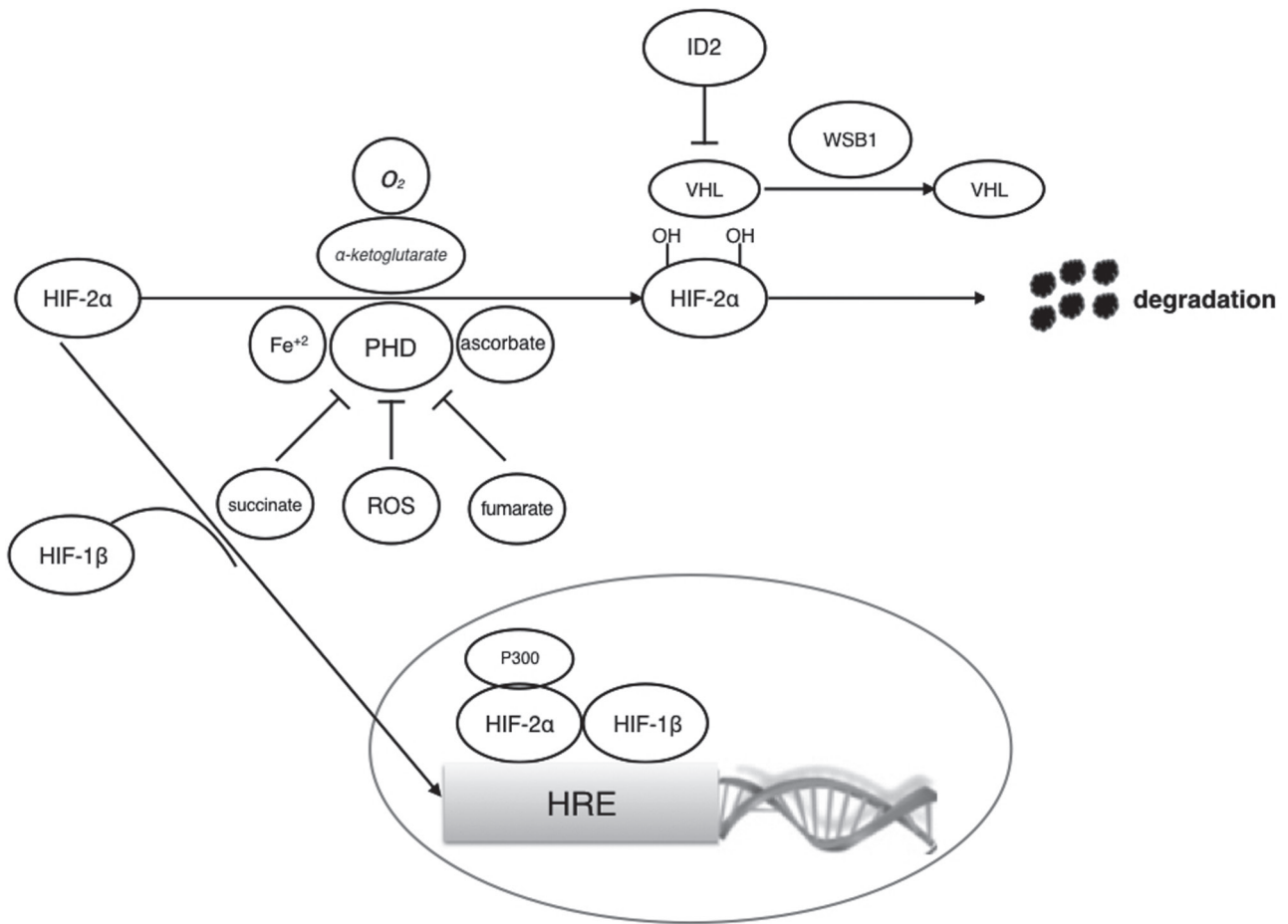


图2 常氧状态下HIF-2 α 通过泛素-蛋白酶体降解

氨基酸羟化酶 (prolyl hydroxylase domain proteins, PHD) 羟基化^[8]。羟基化导致了 HIF-2 α 与肿瘤抑制蛋白 pVHL (von-Hippel Lindau gene product) 的结合, 而 pVHL 能够富集 E3 泛素连接酶进而介导 26S 蛋白酶体的多聚泛素化降解^[9]。低氧的环境中, PHD 的活性被抑制, HIF-2 α 则进入核内与 HIF-1 β 形成二聚体, 然后与目的基因的低氧反应元件 (hypoxia-response element, HRE) 结合。接着 CAD 结构域可

以富集转录辅助因子 p300/CBP 来促进靶基因的转录^[10-11]。低氧的环境不仅可以通过抑制 HIF-2 α 和 HIF-1 α 的羟基化来抑制其降解, 还可以抑制 DYRK1 激酶介导的 ID 蛋白 27 位苏氨酸的磷酸化, 有活性的 ID2 可以干扰 VHL 复合体的形成来抑制 HIF-2 α 的泛素化降解^[12]。2015 年, Kim 等^[13] 的研究也显示一种泛素连接酶 WSB1 可以促进 pVHL 的降解从而使 HIF-2 α 和 HIF-1 α 更加稳定, 但相关机制还不

清楚。其他因素也可以稳定 HIF-2 α 和 HIF-1 α ，如琥珀酸脱氢酶和延胡索酸脱氢酶基因的突变会导致胞质内琥珀酸和延胡索酸的聚集，通过抑制 PHD 的活性来稳定 HIF^[14]，进而促进肿瘤的发生发展，涉及的肿瘤包括副神经节瘤、嗜铬细胞瘤、胃肠道基质瘤、肾肿瘤、甲状腺瘤、睾丸精原细胞瘤以及神经母细胞瘤^[15]。VHL 基因的突变也与一些高度血管化的肿瘤有关，包括血管母细胞瘤、嗜铬细胞瘤、胰岛细胞瘤和肾透明细胞瘤^[16]。线粒体产生的活性氧 (ROS) 的增多也可抑制 PHD 的活性^[17]。

2.2 信号转导

与 HIF-1 α 的 PI3K-mTORC1 调节通路不同的是，HIF-2 α 的调节是由 IGF1R/INSR-PI3K-mTORC2 信号通路完成。研究发现，给予 mTORC2 复合体抑制剂后 HIF-2 α 的表达水平降低，而给予 mTORC1 抑制剂后 HIF-2 α 的表达未受影响。虽然 mTORC2 的上游和下游的机制还有待明确，但是实验已经证明它可以直接或间接被 PI3K 激活^[18]。另外，鞘氨醇激酶和鞘氨醇 (SphK1/S1P) 信号通路也对 HIF-2 α 具有调节作用，它通过磷脂酶 D 驱动的机制来调控 HIF-2 α 的转录和表达。研究表明，在肾透明细胞瘤中，抑制细胞外 SphK1 信号会降低 HIF-2 α 的表达水平^[19]。此外，HIF-2 还可以对肿瘤代谢、增殖、血管生成、转移、化疗耐药等方面的靶基因进行调控，促进肿瘤的发生发展 (图 3)。

2.3 miRNA

近些年的研究发现，microRNAs (miRNAs) 不仅能够调节 HIF-1 α 的合成，还可以调控 HIF-2 α 的合成。miRNA 对 HIF-2 α 的调节是通过多种途径来完成的。

在成神经细胞瘤中，HIF-2 α 的表达受到 miR-145 的抑制，miR-145 通过与 HIF-2 α mRNA 的 3' 端非编码区结合来抑制其转录^[20]。在相同的细胞中，miR-558 却可以通过直接与 HIF-2 α mRNA 的 5' 非编码区内的互补区域相连来促进 AGO2 与真核细胞翻译起始因子结合蛋白 1 (eIF4E-binding protein 1, 4E-BP1) 的结合，导致 eIF4E 的富集，进而促进 HIF-2 α 的翻译^[21]。miR-107 可以抑制 HIF-1 β 的表达，因此，HIF-2 α 和 HIF-1 α 的活性都会降低^[22]。miR-200b、miR-200c、miR-429、miR-31、miR-424 和 miR-210 则可以通过抑制 HIF 的多聚泛素化降解途径来稳定 HIF-2 α 和 HIF-1 α ^[23-26]。

3 HIF-2与HIF-1的不同之处

在组织分布方面，HIF-1 α 几乎在所有类型的细胞中均有表达，而 HIF-2 α 只在内皮细胞、胶质细胞、II 型肺泡上皮细胞、心肌细胞、肾纤维母细胞、胰腺和十二指肠的间质细胞以及肝细胞中表达^[27]。在生物学功能方面，HIF-2 α 主要控制血管的形态发生和组装，而 HIF-1 α 在血管内皮细胞增殖和迁移中作用更显著^[28]。在调控信号通路方面，HIF-1 α 通过抑制 c-Myc 的转录活性来抑制细胞增殖，HIF-2 α 却可以通过增加 c-Myc 的转录活性来促进增殖^[29-30]。HIF-1 α 通过整合 β -catenin 来负向调节 Wnt/ β -catenin 信号通路，而 HIF-2 α 通过与 β -catenin/T-cell factor (TCF) 装配来促进基因转录^[31]。HIF-2 α 可以激活 mTORC1 信号进而促进癌细胞增殖^[32]，而 HIF-1 α 却可以抑制 mTORC1 信号^[33]。HIF-2 α 可以通过降低活性氧的生成来抑制 p53 的活性，而 HIF-1 α 却可以使 p53 更加稳定^[34]。

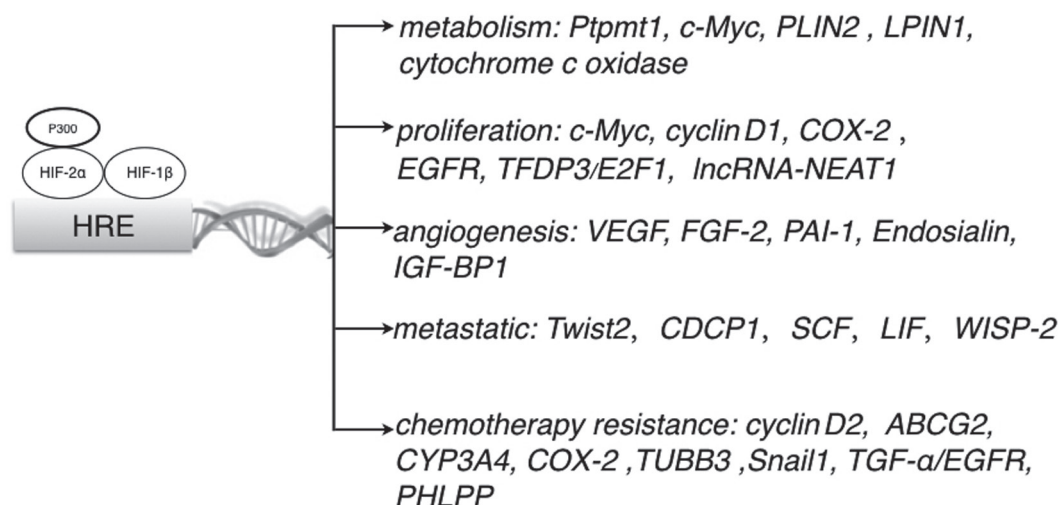


图3 HIF-2促进肿瘤的发生发展的机制

4 HIF-2调节细胞代谢重编程

细胞代谢重编程作为肿瘤的重要标志, 是指肿瘤细胞针对低氧、低营养微环境做出的适应性代谢应答。在低氧微环境中, HIF-2 α 可以调控肿瘤细胞的代谢重编程来维持细胞的高代谢率。在糖代谢中, HIF-1 α 可以上调糖酵解中相关酶类和受体的表达, 如己糖激酶、磷酸甘油酸激酶、乳酸脱氢酶以及葡萄糖载体 1 (glucose transporter 1, GLUT1) 和葡萄糖载体 3 (glucose transporter 3, GLUT3)^[35]。近期研究发现, HIF-2 α 也可以促进 GLUT1 和 GLUT3 的表达。线粒体蛋白质酪氨酸磷酸酶 1 (protein tyrosine phosphatase mitochondrial, Ptpmt1) 可以作为琥珀酸脱氢酶高度磷酸化的底物, 维持体内葡萄糖的稳态。Xu 等^[36] 研究发现, Ptpmt1 与 GLUT1 和 GLUT3 的表达相关, 当白血病患者细胞中 Ptpmt1 的表达被抑制时, GLUT1 和 GLUT3 的表达也会减少, 而 HIF-2 α 可以上调 Ptpmt1 的表达来提高糖代谢的速率。HIF-2 α 和 HIF-1 α 还可以调控细胞色素氧化酶 C 的活性, 提高电子传递链的效率^[37]。在脂质代谢中, 过去研究发现了 HIF-1 α 能够促进脂素 1 的表达来促进甘油三酯在脂滴中的积聚。Shah 等^[38] 研究发现, 在 MDA-MB-231 细胞系中沉默 HIF-2 α 的表达后, 脂素 1 的表达会显著减少, 这显示出 HIF-2 α 在调控脂素 1 (lipin 1, LPIN1) 的表达中具有比 HIF-1 α 更重要的作用。此外, Qiu 等^[39] 对肾透明癌细胞的研究发现, HIF-2 α 还能通过调节脂滴的储存来维持内质网的稳态。HIF-2 α 可以上调脂滴外壳蛋白 (lipid droplet coat protein perilipin, PLIN2) 的表达来储存更多的脂质, 脂质则通过促进氧化还原平衡, 提高糖代谢的速率, 进而促进癌细胞的生长和增殖。在氨基酸代谢中, 同 HIF-1 α 一样, HIF-2 α 也能够上调谷氨酰胺转运体和谷氨酰胺酶的表达, 增强癌细胞对谷氨酰胺的摄取和分解代谢。Perez-Escuredo 等^[40] 通过对 SiHa 细胞和 HeLa 细胞的研究发现, 肿瘤细胞中乳酸的积累可以稳定 HIF-2 α , 进而激活 HIF-2 α 依赖的 c-Myc 通路来上调谷氨酰胺转运体和谷氨酰胺酶的表达。

5 HIF-2促进细胞增殖

无限的增殖能力是肿瘤细胞最显著的特征, 快速的增殖必然会消耗大量的氧气, HIF-2 α 在调控肿瘤细胞低氧下的增殖中扮演着重要角色, 在肾肿瘤细胞中, HIF-2 α 可以通过调节 c-Myc 和 cyclin D1

的活性来促进细胞的增殖^[41]。Xue 和 Shah^[42] 通过实验发现, 在结肠癌细胞中, HIF-2 α 可以上调 COX-2 的表达, 激活 COX2/mPGES-1/PGE2 信号通路来促进结肠癌细胞增殖。此外, HIF-2 α 还可以调控 EGFR、IGF1R 和 ERK/Akt 通路来发挥其促增殖作用^[43]。HIF-2 α 既可以促进肿瘤细胞凋亡, 也可以抑制肿瘤细胞凋亡。Choudhry 等^[44] 在对 MCF-7 细胞系的研究中发现, HIF-2 α 可以通过调控 lncRNA-NEAT1 的转录来抑制细胞凋亡。Sun 等^[45] 研究发现, 在肝癌细胞 SMMC-7721 中, HIF-2 α 还可以通过 TFDP3/E2F1 通路来诱导细胞凋亡。目前来看, HIF-2 α 对细胞的增殖作用取决于癌细胞的类型, 并且不同的表达模式和水平也会影响其增殖作用。

6 HIF-2促进血管生成

血管发生是肿瘤发生和发展过程中的关键环节, 在低氧的微环境中, 肿瘤需要更快的血管生成速度来维持其发展, 其中 HIF-2 α 对肿瘤的血管发生起重要作用。HIF-2 α 的表达和微血管密度以及环氧合酶 2 的表达密切相关, 显示出其在血管生成中的潜在作用^[46]。HIF-2 可以上调血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维细胞生长因子 2 (fibroblast growth factor-2, FGF-2) 的表达, 两者都是重要的促血管生成因子^[47-48]。Geis 等^[49] 通过微阵列分析发现, 纤维溶原激活物抑制物 1 (plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1) 是 HIF-2 α 的靶基因, HIF-2 α 通过上调 PAI-1 的表达来抑制血管中的胞浆素进而促进血管生成。HIF-2 α 还可以上调靶基因内皮唾酸蛋白 (Endosialin) 的表达来发挥促血管生成作用^[50]。此外, HIF-2 α 可以通过上调人胰岛素样生长因子结合蛋白 1 (IGF-factor-binding protein 1, IGF-BP1) 的表达来抑制淋巴管的生成^[51]。在血管转移方面, HIF-2 α 可以减少 NO 的生成来阻碍癌细胞通过血管内皮层进行转移, 而 HIF-1 α 则有相反的作用^[52]。

7 HIF-2促进癌细胞侵袭和转移

低氧是肿瘤发展过程中的常见微环境, 与肿瘤的侵袭和转移密切相关。过去人们已经发现了许多 HIF-1 对癌细胞转移过程调节的重要机制, 这其中包括了对钙黏蛋白 E (E-cadherin)、赖氨酰氧化酶 (lysyl oxidase, LOX)、C-X-C 家族趋化因子受体 4 (C-X-C chemokine receptor type 4, CXCR4)、基质衍生因子 1 (stromal-derived factor 1, SDF-1) 等关键因

子的调节作用。最近研究表明, HIF-2 α 也可以通过下游多个靶基因的调节来促进癌细胞的转移。Yang 等^[53] 研究发现, 在胰腺癌细胞中, HIF-2 α 可以上调 Twist2 的表达, 进而促进 Twist2 和 E-cadherin 启动子的结合来促进肿瘤的上皮间质转化。CUB 结构域蛋白 (CUB domain-containing protein 1, CDCP1) 作为 HIF-2 α 的特异性靶基因, 可以通过激活蛋白激酶 C δ (PKC δ) 来促进癌细胞的转移^[54]。Wang 等^[55] 研究发现, HIF-2 α 可以上调干细胞因子 (stem cell factor, SCF) 的表达, 而 SCF 可以通过激活 ERK 信号通路以及上调金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase 2, MMP2) 的表达来增强癌细胞的侵袭力。此外, HIF-2 α 还可以上调白血病抑制因子 (leukemia inhibitory factor, LIF) 的表达, 进而激活 AKT-mTOR 通路来促进癌细胞的增殖和转移^[56]。尽管很多研究已经发现了 HIF-2 α 对肿瘤转移的促进作用, 但是有些研究则得出了相反的结论。Fuady 等^[57] 研究发现, HIF-2 α 可以上调 WISP-2 的表达来降低乳腺癌细胞的侵袭力, 高表达的 WISP-2 往往提示更好的预后。

8 HIF-2促进化疗耐受

低氧微环境可以降低多种肿瘤化疗药物的效能。过去的许多研究揭示了 HIF-1 可以诱导胃癌、乳腺癌、结肠癌细胞产生化疗耐受性。而最近研究发现, HIF-2 也可以通过多种机制诱导实体瘤产生药物抗性。HIF-2 主要通过以下几个方面来实现化疗耐受性。(1) DNA 修复能力的增强。HIF-2 能够促进 cyclin D2 的表达来增加癌细胞的 DNA 修复能力^[29]。再者, HIF-2 α 和 HIF-1 α 还可以促进组蛋白 H2AX 的磷酸化, 磷酸化组蛋白 γ -H2AX 则是 DNA 修复的关键组分^[58]。(2) 多耐药基因的激活。多药耐基因编码了一种药物转运载体——ATP 结合盒蛋白 (ATP binding cassette, ABC) 载体, HIF-2 可以激活 ATP 结合盒蛋白亚家族 G 成员 2 (ATP binding cassette subfamily G member 2, ABCG2) 基因的表达, 进而导致癌细胞中药物的外流来实现多耐药性^[59]。(3) 药物代谢。HIF-2 既可以抑制药物的代谢活化, 又可以促进药物的氧化代谢。HIF-2 可以通过调控细胞的代谢重编程来抑制药物的活化。细胞色素 P450 3A4 (cytochrome P450 3A4, CYP3A4) 可以介导药物的氧化代谢, 而 Zhao 等^[60] 研究发现, HIF-2 α 能够通过上调 CYP3A4 的表达来抑制紫杉醇和丝裂霉素 C 的效能。(4) 信号转导通路的激活。HIF-2 α 可以通过上调肾肿瘤细胞中 COX-2 的表达和激活 Snail/

E-cadherin 通路来对索拉非尼产生抗性^[61]。研究还发现, 阻断 HIF-2 α 和 HIF-1 α 可以增强舒尼替尼的抗血管生成作用, 这可能是由于二者对血栓反应素 -1 (thrombospondin 1, TSP1) 和血管生成素样蛋白 -4 (angiopoietin-like protein 4, ANGPTL4) 的调节有关^[62]。HIF-2 和 HIF-1 介导的肿瘤细胞抗药性的机制也有所不同 (图 4)。在神经胶质瘤细胞中, β III- 微管蛋白的过度表达会导致癌细胞对微管蛋白结合药物的抗性, 研究发现, HIF-2 α 可以促进而 HIF-1 α 却抑制了 TUBB3 基因的表达^[63]。在黑色素瘤中, HIF-2 α 而非 HIF-1 α 起到了上调 Snail1 基因表达的作用, 进而使细胞产生对替莫唑胺和顺铂的耐药性。在肝癌细胞中, HIF-2 α 而非 HIF-1 α 可以通过激活 TGF- α /EGFR 通路诱导细胞对索拉非尼的抗性。在结肠癌细胞中, HIF-2 α 而非 HIF-1 α 能够抑制 PHLPP 基因的表达来介导对紫杉醇的抗性^[64-66]。

9 总结与展望

HIF-2 α 在肿瘤细胞对低氧环境的应答中起着非常关键的作用, 尤其在代谢、增殖、血管发生、转移以及化疗耐受方面, 但 HIF-2 α 在不同肿瘤细胞中的作用还没有定论。随着对 HIF-2 α 的调节途径和其下游靶基因调控更加深入全面的研究, 新的分子水平上的治疗方法不断涌现, HIF-2 α 抑制剂的研究也正在成为抗肿瘤药物研究的一大热点。过去人们发现了许多 HIF-2 α 的非选择抑制剂, 主要分为 3 类: (1) 抑制 HIF-2 α 的合成; (2) 抑制 HIF-2 α 的转录活性和稳定性; (3) 抑制 HIF-2 α 的靶基因。最近研究发现了 HIF-2 α 的选择性抑制剂 PT2385 和 PT2399, 它们通过选择性破坏 HIF-2 α 和 HIF-1 β 异

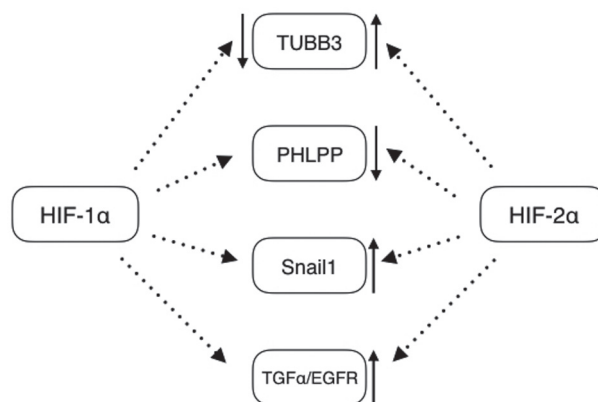


图4 HIF-2和HIF-1介导的肿瘤细胞抗药性的机制

二聚体的形成来干扰下游靶基因的转录。这两种抑制剂对 pVHL 功能缺失的肾透明细胞癌的治疗效果尤为显著, 并且将要进行临床试验^[67-68]。HIF-2 α 作为肿瘤治疗的一个新靶点, 前景广阔。

[参 考 文 献]

- [1] Ema M, Taya S, Yokotani N, et al. A novel bHLH-PAS factor with close sequence similarity to hypoxia-inducible factor 1 α regulates the VEGF expression and is potentially involved in lung and vascular development. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94: 4273-8
- [2] Flamme I, Frohlich T, von Reutern M, et al. HRF, a putative basic helix-loop-helix-PAS-domain transcription factor is closely related to hypoxia-inducible factor-1 α and developmentally expressed in blood vessels. *Mech Dev*, 1997, 63: 51-60
- [3] Hogenesch JB, Chan WK, Jackiw VH, et al. Characterization of a subset of the basic-helix-loop-helix-PAS superfamily that interacts with components of the dioxin signaling pathway. *J Biol Chem*, 1997, 272: 8581-93
- [4] Tian H, McKnight SL, Russell DW. Endothelial PAS domain protein 1 (EPAS1), a transcription factor selectively expressed in endothelial cells. *Genes Dev*, 1997, 11: 72-82
- [5] Hu CJ, Sataur A, Wang L, et al. The N-terminal transactivation domain confers target gene specificity of hypoxia-inducible factors HIF-1 α and HIF-2 α . *Mol Biol Cell*, 2007, 18: 4528-42
- [6] Loboda A, Jozkowicz A, Dulak J. HIF-1 and HIF-2 transcription factors--similar but not identical. *Mol Cells*, 2010, 29: 435-42
- [7] Patel SA, Simon MC. Biology of hypoxia-inducible factor-2 α in development and disease. *Cell Death Differ*, 2008, 15: 628-34
- [8] Jaakkola P, Mole DR, Tian YM, et al. Targeting of HIF- α to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O₂-regulated prolyl hydroxylation. *Science*, 2001, 292: 468-72
- [9] Ohh M, Park CW, Ivan M, et al. Ubiquitination of hypoxia-inducible factor requires direct binding to the β -domain of the von hippel-lindau protein. *Nat Cell Biol*, 2000, 2: 423-7
- [10] Mahon PC, Hirota K, Semenza GL. FIH-1: a novel protein that interacts with HIF-1 α and VHL to mediate repression of HIF-1 transcriptional activity. *Genes Dev*, 2001, 15: 2675-86
- [11] Maxwell PH, Pugh CW, Ratcliffe PJ. Activation of the HIF pathway in cancer. *Curr Opin Genet Dev*, 2001, 11: 293-9
- [12] Lee SB, Frattini V, Bansal M, et al. An ID2-dependent mechanism for VHL inactivation in cancer. *Nature*, 2016, 529: 172-7
- [13] Kim JJ, Lee SB, Jang J, et al. WSB1 promotes tumor metastasis by inducing pVHL degradation. *Genes Dev*, 2015, 29: 2244-57
- [14] Kaelin WG Jr. Cancer and altered metabolism: potential importance of hypoxia-inducible factor and 2-oxoglutarate-dependent dioxygenases. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2011, 76: 335-45
- [15] Bardella C, Pollard PJ, Tomlinson I. SDH mutations in cancer. *BBA-Bioenergetics*, 2011, 1807: 1432-43
- [16] Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von hippel-lindau disease. *Lancet*, 2003, 361: 2059-67
- [17] Kaelin WG Jr. ROS: really involved in oxygen sensing. *Cell Metab*, 2005, 1: 357-8
- [18] Mohlin S, Hamidian A, von Stedingk K, et al. PI3K-mTORC2 but not PI3K-mTORC1 regulates transcription of HIF2A/EPAS1 and vascularization in neuroblastoma. *Cancer Res*, 2015, 75: 4617-28
- [19] Bouquerel P, Gstalder C, Muller D, et al. Essential role for SphK1/S1P signaling to regulate hypoxia-inducible factor 2 α expression and activity in cancer. *Oncogenesis*, 2016, 5: e209
- [20] Zhang H, Pu J, Qi T, et al. MicroRNA-145 inhibits the growth, invasion, metastasis and angiogenesis of neuroblastoma cells through targeting hypoxia-inducible factor 2 α . *Oncogene*, 2014, 33: 387-97
- [21] Qu H, Zheng L, Song H, et al. microRNA-558 facilitates the expression of hypoxia-inducible factor 2 α through binding to 5'-untranslated region in neuroblastoma. *Oncotarget*, 2016, 7: 40657-73
- [22] Yamakuchi M, Lotterman CD, Bao C, et al. P53-induced microRNA-107 inhibits HIF-1 and tumor angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 6334-9
- [23] Ghosh G, Subramanian IV, Adhikari N, et al. Hypoxia-induced microRNA-424 expression in human endothelial cells regulates HIF- α isoforms and promotes angiogenesis. *J Clin Invest*, 2010, 120: 4141-54
- [24] Kelly TJ, Souza AL, Clish CB, et al. A hypoxia-induced positive feedback loop promotes hypoxia-inducible factor 1 α stability through miR-210 suppression of glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1-like. *Mol Cell Biol*, 2011, 31: 2696-706
- [25] Liu CJ, Tsai MM, Hung PS, et al. miR-31 ablates expression of the HIF regulatory factor FIH to activate the HIF pathway in head and neck carcinoma. *Cancer Res*, 2010, 70: 1635-44
- [26] Madaneci P, Kapoor N, Bebok Z, et al. Regulation of angiogenesis by hypoxia: the role of microRNA. *Cell Mol Biol Lett*, 2013, 18: 47-57
- [27] Wiesener MS, Jurgensen JS, Rosenberger C, et al. Widespread hypoxia-inducible expression of HIF-2 α in distinct cell populations of different organs. *FASCB J*, 2003, 17: 271-3
- [28] Fraisl P, Mazzone M, Schmidt T, et al. Regulation of angiogenesis by oxygen and metabolism. *Dev Cell*, 2009, 16: 167-79
- [29] Gordan JD, Bertout JA, Hu CJ, et al. HIF-2 α promotes hypoxic cell proliferation by enhancing c-myc transcriptional activity. *Cancer Cell*, 2007, 11: 335-47
- [30] Koshiji M, Kageyama Y, Pete EA, et al. HIF-1 α induces cell cycle arrest by functionally counteracting Myc. *EMBO J*, 2004, 23: 1949-56

- [31] Choi H, Chun YS, Kim TY, et al. HIF-2 α enhances β -catenin/TCF-driven transcription by interacting with β -catenin. *Cancer Res*, 2010, 70: 10101-11
- [32] Gan B, Melkounian ZK, Wu X, et al. Identification of FIP200 interaction with the TSC1-TSC2 complex and its role in regulation of cell size control. *J Cell Biol*, 2005, 170: 379-89
- [33] DeYoung MP, Horak P, Sofer A, et al. Hypoxia regulates TSC1/2-mTOR signaling and tumor suppression through REDD1-mediated 14-3-3 shuttling. *Genes Dev*, 2008, 22: 239-51
- [34] Das B, Bayat-Mokhtari R, Tsui M, et al. HIF-2 α suppresses p53 to enhance the stemness and regenerative potential of human embryonic stem cells. *Stem Cells*, 2012, 30: 1685-95
- [35] Rankin EB, Giaccia AJ. The role of hypoxia-inducible factors in tumorigenesis. *Cell Death Differ*, 2008, 15: 678-85
- [36] Xu QQ, Xiao FJ, Sun HY, et al. Ptpmt1 induced by HIF-2 α regulates the proliferation and glucose metabolism in erythroleukemia cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 471: 459-65
- [37] Fukuda R, Zhang H, Kim JW, et al. HIF-1 regulates cytochrome oxidase subunits to optimize efficiency of respiration in hypoxic cells. *Cell*, 2007, 129: 111-22
- [38] Shah T, Krishnamachary B, Wildes F, et al. HIF isoforms have divergent effects on invasion, metastasis, metabolism and formation of lipid droplets. *Oncotarget*, 2015, 6: 28104-19
- [39] Qiu B, Ackerman D, Sanchez DJ, et al. HIF2 α -dependent lipid storage promotes endoplasmic reticulum homeostasis in clear-cell renal cell carcinoma. *Cancer Discov*, 2015, 5: 652-67
- [40] Perez-Escuredo J, Dadhich RK, Dhup S, et al. Lactate promotes glutamine uptake and metabolism in oxidative cancer cells. *Cell Cycle*, 2016, 15: 72-83
- [41] Raval RR, Lau KW, Tran MG, et al. Contrasting properties of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) and HIF-2 in von Hippel-Lindau-associated renal cell carcinoma. *Mol Cell Biol*, 2005, 25: 5675-86
- [42] Xue X, Shah YM. Hypoxia-inducible factor-2 α is essential in activating the COX2/mPGES-1/PGE2 signaling axis in colon cancer. *Carcinogenesis*, 2013, 34: 163-9
- [43] Franovic A, Holterman CE, Payette J, et al. Human cancers converge at the HIF-2 α oncogenic axis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 21306-11
- [44] Choudhry H, Albukhari A, Morotti M, et al. Tumor hypoxia induces nuclear paraspeckle formation through HIF-2 α dependent transcriptional activation of NEAT1 leading to cancer cell survival. *Oncogene*, 2015, 34: 4546
- [45] Sun HX, Xu Y, Yang XR, et al. Hypoxia inducible factor 2 α inhibits hepatocellular carcinoma growth through the transcription factor dimerization partner 3/ E2F transcription factor 1-dependent apoptotic pathway. *Hepatology*, 2013, 57: 1088-97
- [46] Yoshimura H, Dhar DK, Kohno H, et al. Prognostic impact of hypoxia-inducible factors 1 α and 2 α in colorectal cancer patients: correlation with tumor angiogenesis and cyclooxygenase-2 expression. *Clin Cancer Res*, 2004, 10: 8554-60
- [47] Akeno N, Czyzyk-Krzeska MF, Gross TS, et al. Hypoxia induces vascular endothelial growth factor gene transcription in human osteoblast-like cells through the hypoxia-inducible factor-2 α . *Endocrinology*, 2001, 142: 959-62
- [48] Xue G, Yan HL, Zhang Y, et al. c-Myc-mediated repression of miR-15-16 in hypoxia is induced by increased HIF-2 α and promotes tumor angiogenesis and metastasis by upregulating FGF2. *Oncogene*, 2015, 34: 1393-406
- [49] Geis T, Doring C, Popp R, et al. HIF-2 α -dependent PAI-1 induction contributes to angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *Exp Cell Res*, 2015, 331: 46-57
- [50] Ohradanova A, Gradin K, Barathova M, et al. Hypoxia upregulates expression of human endosialin gene via hypoxia-inducible factor 2. *Br J Cancer*, 2008, 99: 1348-56
- [51] Geis T, Popp R, Hu J, et al. HIF-2 α attenuates lymphangiogenesis by up-regulating IGFBP1 in hepatocellular carcinoma. *Biol Cell*, 2015, 107: 175-88
- [52] Branco-Price C, Zhang N, Schnelle M, et al. Endothelial cell HIF-1 α and HIF-2 α differentially regulate metastatic success. *Cancer Cell*, 2012, 21: 52-65
- [53] Yang J, Zhang X, Zhang Y, et al. HIF-2 α promotes epithelial-mesenchymal transition through regulating Twist2 binding to the promoter of E-cadherin in pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35: 26
- [54] Cao M, Gao J, Zhou H, et al. HIF-2 α regulates CDCP1 to promote PKC δ -mediated migration in hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol*, 2016, 37: 1651-62
- [55] Wang X, Dong J, Jia L, et al. HIF-2-dependent expression of stem cell factor promotes metastasis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett*, 2017, 393: 113-24
- [56] Wu L, Yu H, Zhao Y, et al. HIF-2 α mediates hypoxia-induced LIF expression in human colorectal cancer cells. *Oncotarget*, 2015, 6: 4406-17
- [57] Fuady JH, Bordoli MR, Abreu-Rodriguez I, et al. Hypoxia-inducible factor-mediated induction of WISP-2 contributes to attenuated progression of breast cancer. *Hypoxia (Auckl)*, 2014, 2: 23-33
- [58] Wrann S, Kaufmann MR, Wirthner R, et al. HIF mediated and DNA damage independent histone H2AX phosphorylation in chronic hypoxia. *Biol Chem*, 2013, 394: 519-28
- [59] Zhang XQ, Sun XE, Liu WD, et al. Synergic effect between fluorouracil and celecoxib on hypoxic gastric cancer cells. *Mol Med Rep*, 2015, 11: 1160-6
- [60] Zhao J, Bai Z, Feng F, et al. Cross-talk between EPAS-1/HIF-2 α and PXR signaling pathway regulates multi-drug resistance of stomach cancer cell. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 72: 73-88
- [61] Zhao CX, Luo CL, Wu XH. Hypoxia promotes 786-O cells invasiveness and resistance to sorafenib via HIF-2 α /COX-2. *Med Oncol*, 2015, 32: 419
- [62] Burkitt K, Chun SY, Dang DT, et al. Targeting both HIF-1 and HIF-2 in human colon cancer cells improves tumor response to sunitinib treatment. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8:

- 1148-56
- [63] Bordji K, Grandval A, Cunha-Alves L, et al. 182: Class III β -tubulin is a target gene of HIF-2 α in glioblastoma cells exposed to hypoxia. *Eur J Cancer*, 2014, 50: S41
- [64] Liu S, Kumar SM, Martin JS, et al. Snail1 mediates hypoxia-induced melanoma progression. *Am J Pathol*, 2011, 179: 3020-31
- [65] Zhao D, Zhai B, He C, et al. Upregulation of HIF-2 α induced by sorafenib contributes to the resistance by activating the TGF- α /EGFR pathway in hepatocellular carcinoma cells. *Cell Signal*, 2014, 26: 1030-9
- [66] Wen YA, Stevens PD, Gasser ML, et al. Downregulation of PHLPP expression contributes to hypoxia-induced resistance to chemotherapy in colon cancer cells. *Mol Cell Biol*, 2013, 33: 4594-605
- [67] Wallace EM, Rizzi JP, Han G, et al. A small-molecule antagonist of HIF2 α is efficacious in preclinical models of renal cell carcinoma. *Cancer Res*, 2016, 76: 5491-500
- [68] Cho H, Du X, Rizzi JP, et al. On-target efficacy of a HIF-2 α antagonist in preclinical kidney cancer models. *Nature*, 2016, 539: 107-11