

مروری کلی بر مسیرهای تنظیمی احساس اکسیژن محیطی و ریزمحیطی توسط عوامل القا شده به وسیله‌ی هیپوکسی (HIF)

فاطمه چوپانی^۱، علی چوپانی^۲، محمود تولایی^۳، نسرين کریمی‌نژاد^۴، حوری عدالت^۴

مقاله مروری

چکیده

کمبود اکسیژن یا هیپوکسی، می‌تواند کمبود اکسیژن محیط بیرون از بدن (حس شده توسط سلول‌های ریوی) یا کمبود اکسیژن ریزمحیط‌های درونی بدن (حس شده توسط سایر سلول‌های بدن همچون سلول‌های سرطانی) را شامل گردد. پاسخ سلولی به نوسانات اکسیژن به طور عمده توسط عوامل القا شده به وسیله‌ی هیپوکسی (Hypoxia-inducible factors یا HIFs) میانجی‌گری می‌شوند. به طور کلی، اولین اندام که بعد از هر دم که باعث دمیدن اکسیژن محیط به داخل و تماس با آن می‌شود، ریه می‌باشد. با این وجود، هنوز مسیرهای تنفسی شناخته شده‌ی Hif برای احساس اکسیژن محیطی در ریه بسیار محدود است. از این رو، در این مقاله‌ی مروری، ابتدا نقش ایزوفرم‌های HIF1 و HIF2 در عروق و برونش‌های ریوی (مشمول بر سلول‌های عضله‌ی صاف و اندوتلیال عروق و سلول‌های اپی‌تلیال برونش‌های ریوی) و پاسخ‌های آن به ناکافی بودن اکسیژن محیطی مورد بررسی قرار می‌گیرد. سپس، به بررسی نقش HIF در احساس اکسیژن ریزمحیطی (داخلی) در سلول‌ها و بافت‌های غیر ریوی همراه با کلیه‌ی مکانیزم‌های مولکولی درگیر در آن سلول و بافت‌ها پرداخته می‌شود. آن‌گاه، از بین کلیه‌ی سلول‌های درگیر در مسیرهای احساس اکسیژن ریزمحیطی، به طور ویژه‌ای به تومورها و سلول‌های سرطانی و سلول‌های بنیادی سرطانی و نقش دقیق‌تر مولکول HIF در این سلول‌ها و بافت‌ها اشاره می‌گردد.

واژگان کلیدی: هیپوکسی، HIFs، ریه، سرطان

ارجاع: چوپانی فاطمه، چوپانی علی، تولایی محمود، کریمی‌نژاد نسرين، موخواه رسول، عدالت حوری. مروری کلی بر مسیرهای تنظیمی احساس اکسیژن محیطی و ریزمحیطی توسط عوامل القا شده به وسیله‌ی هیپوکسی (HIF). مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۲۰): ۲۸۷-۲۷۸.

سلول‌های غیر ریوی، می‌توانند به عنوان سلول‌های دخیل در احساس اکسیژن ریزمحیطی تلقی شوند. هر گونه نقص در عملکرد این پروتئین، منجر به از دست رفتن هموستازی سلول‌های بدن و در نهایت، باعث ایجاد بیماری‌های ریوی و غیر ریوی (به ویژه تومورها) می‌گردد.

HIF مولکول کلیدی در پاسخ سلول به نوسانات اکسیژن

انطباق با استرس کاهش اکسیژن یا هیپوکسی در سلول‌ها و بافت‌ها، منجر به القای رونویسی از یک سری ژن‌ها می‌شود که در فرایندهای رگ‌زایی، متابولیسم آهن و گلوکز و تکثیر و بقای سلولی شرکت می‌کنند. اولین عاملی که این پاسخ را میانجی‌گری می‌کند، HIF می‌باشد (۱). HIF-1 که اولین بار توسط Semenza و همکاران در

مقدمه

عامل القا شده به وسیله‌ی هیپوکسی (Hypoxia-inducible factors یا HIF) مولکول دخیل در احساس اکسیژن می‌باشد که در ایجاد سازگاری بدن و سلول با هیپوکسی (کمبود اکسیژن) ریزمحیطی (داخلی) و محیطی (خارجی) نقش مهمی را ایفا می‌کند. هیپوکسی، به دو شکل حاد و مزمن قابل تقسیم‌بندی است. عامل رونویسی HIF، این کار را با فعال کردن ژن‌های هدف متعددی در فرودست خود انجام می‌دهد. ریه‌ها، اولین اندامی هستند که در احساس اکسیژن محیطی (خارجی) نقش دارند. سلول‌های اندوتلیال و عضلات صاف در عروق ریه و سلول‌های اپی‌تلیال برونش‌های ریه، از مهم‌ترین سلول‌های دخیل در احساس اکسیژن محیطی می‌باشند. تمامی

۱- مرکز تحقیقات ژنتیک انسانی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله (عج)، تهران، ایران

۲- دکتری تخصصی بیوشیمی، مرکز تحقیقات نانوبیوتکنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله (عج)، تهران، ایران

۳- استاد، مرکز تحقیقات ژنتیک انسانی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله (عج)، تهران، ایران

۴- استادیار، مرکز تحقیقات ژنتیک انسانی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله (عج)، تهران، ایران

مسیرهای احساس اکسیژن خارجی (محیطی) توسط HIF

۱- ریه‌ها: اولین اندامی که بدون واسطه با اکسیژن محیطی ارتباط برقرار می‌کند، ریه می‌باشد. در این مطالعه‌ی مروری به طور جزئی تری بر روی عروق و برونش‌های ریه تمرکز می‌شود. در عروق ریوی، بر روی سلول‌های عضله‌ی صاف و اندوتلیال تمرکز می‌گردد و در برونش‌ها نیز سلول‌های اپی‌تلیالی مورد بحث قرار می‌گیرند.

۱-۱- نقش عروق ریه در مواجهه با هیپوکسی حاد و مزمن:

وظیفه‌ی ریه‌ها جذب اکسیژن برای بدن است و سیستم عروقی ریه، وظیفه دارد اکسیژن کافی خون هنگام تنش‌های کاهش اکسیژن را تأمین نماید. این پاسخ‌ها، در شرایط حاد هیپوکسی آغاز می‌شوند (چند ثانیه تا چند دقیقه) و شامل مکانیسم‌هایی مانند دیپلاریزاسیون غشا و آزادسازی کلسیم به سلول‌های عضله‌ی صاف شریان‌های ریوی (Pulmonary arterial smooth muscle cells یا PAMSCs) می‌باشند که منجر به افزایش انقباض عروقی ریوی در آئوئول‌های کم اکسیژن می‌گردد. در شرایط هیپوکسی طول کشیده (چند ساعت تا چند روز)، ریه‌ها شروع به پاسخ از طریق عوامل HIF می‌کنند (۲۱). HIF، مولکولی کلیدی است که در بسیاری از بیماری‌ها نظیر بیماری‌های تنفسی (۲۳-۲۲)، بیماری‌های عصبی (۲۴) و سرطان (۲۵-۲۷) نقش بازی می‌کند. به طور مثال، یکی از ژن‌های کلیدی در القای آپوپتوز در نورون‌ها p75 یا همان گیرنده‌ی مرگ می‌باشد (۲۸-۲۹)، اما به تازگی نشان داده‌اند که در هیپوکسی مزمن کاهش بیان HIF منجر به القای آپوپتوز در نورون‌ها می‌گردد (۳۰).

شواهد زیادی وجود دارد که نشان می‌دهد هیپوکسی پایدار محیطی، منجر به افزایش فشار ریوی (Pulmonary hypertension یا PH) از طریق مسیرهای وابسته به HIF می‌شود. شواهدی در انسان و موش‌ها نشان داد جهش‌های موروثی پاتولوژیکی که موجب فعالیت بیشتر HIF می‌گردند، موجب افزایش PH نیز می‌شوند. در واقع، اولین شاهد نقش HIF در افزایش فشار ریوی در موجودات زنده از جانداران دارای نقص HIF به دست آمد، موش‌های حامل حذف هتروزیگوت HIF-1 یا HIF-2 در لایه‌ی زایا که در معرض هیپوکسی مزمن بودند، پیش‌روی ناقص PH را نشان دادند که به علت نقص در بازسازی عروق ریوی بود (۳۶-۳۱).

به طور کلی، یکی از پاسخ‌های فیزیولوژیکی که به خوبی در هیپوکسی حاد یا مزمن شناخته شده است، ساخت شریان‌های ریوی کوچک می‌باشد که از مسیرهای وابسته به هیپوکسی، در سلول‌های PAMSCs و سلول‌های اندوتلیال مشتق می‌شود (۳۷-۳۸). در ریه، این مکانیسم‌های فیزیولوژیکی تحت عنوان ساخت عروق ریوی هیپوکسیک نامیده می‌شود که منجر به محدودسازی جریان خون به آئوئول‌هایی می‌شود که دارای اکسیژن کمتری می‌باشند و خون را به

سال ۱۹۹۵ شناسایی و تخلیص گردید، یک عامل رونویسی است که به عنوان یک تنظیم کننده‌ی کلیدی در القای ژن‌های تسهیل کننده‌ی انطباق و بقای سلولی و کل ارگانیسم از نورموکسی (۲۱ درصد O_2) به هیپوکسی (۱ درصد O_2) عمل می‌کند (۲). تمایل روزافزونی برای مطالعه‌ی زیست‌شناختی HIF و مسیرهای درگیر آن به علت نقش مهم آن در بیماری‌ها و سرطان وجود دارد (۷-۳، ۱).

HIF-1، یک پروتئین هتروداایمر متشکل از یک زیرواحد القا شونده به وسیله‌ی هیپوکسی به نام HIF-1 α و زیرواحد دیگری به نام HIF-1 β که به صورت دایمر در سلول بیان می‌شود، می‌باشد. در انسان، سه ایزومر مختلف از HIF- α به نام‌های HIF-1 α ، Endothelial PAS domain-containing protein 1 (EPAS1)، HIF-2 α و HIF-3 α وجود دارد (۱).

طبقه‌بندی ژن‌های هدف Hif-1 شامل جنبه‌های زیر می‌باشد:

۱- ژن‌های وابسته‌ی آنژیوژنز نظیر عامل رشد اندوتلیال سیاهرگی (Vascular endothelial growth factor یا VEGF) که می‌تواند باعث تکثیر سلول‌های اندوتلیال و افزایش تعداد و چگالی مویرگ‌های خونی شود، شکل القایی نیتریک اکسید سنتتاز (Inducible nitric oxide synthase یا iNOS) که باعث القای تولید نیتریک اکسید و افزایش اتساع رگ‌های خونی و فراهم‌سازی اکسیژن بافتی می‌شود و اندوتلین ۱ (Endothelin-1 یا ET-1) که یک ماده‌ی انقباضی قوی در عروق خونی است و نقش مهمی در تغییر شکل رگ‌های تنفسی دارد (۸).

۲- ژن‌های مربوط به تولید گلبول‌های قرمز نظیر ژن‌های وابسته به متابولیسم نظیر اریتروپوئین (Erythropoietin یا EPO) که می‌تواند باعث پیشبرد تمایز سلول‌های بنیادی به گلبول‌های قرمز و تکثیر و بلوغ آن‌ها شود، اکسیداز فروس و آهن، ترانسفیرین و غیره (۹-۱۲).

۳- ژن‌های وابسته به متابولیسم گلوکز که شامل پروتئین انتقالی گلوکز ۱ (Glucose transporter یا GLUT-1)، ژن‌های آنزیم‌های گلیکولیز نظیر آلدولاز A، آنولاز ۱، استات دهیدروژناز A، فسفوفروکتوکیناز L، فسفو گلیسیرات کیناز ۱ و ۳ فسفوگلیسرآلدئید دهیدروژناز می‌باشند. مهم‌ترین نقش این ژن‌ها، فعال‌سازی چرخه‌ی اسید سیتریک و تغییرات محیطی از شرایط هوازی به بیهوازی می‌باشد که گلیکولیز بتواند Adenosine triphosphate (ATP) بیشتری تولید کند (۹).

۴- ژن‌های وابسته به آپتوز مانند کاسپاز ۳ و سیتوکروم C (۱۳).

۵- ژن‌های وابسته به رشد سلولی همچون تکثیر و تمایز مانند عامل رشد فیروبلاست، عامل رشد ترانسفورم و عامل رشد شبه انسولین (۲۰-۱۴، ۳).

تأثیر، می‌تواند بر اساس نوع موش ترانس ژن Cre مورد استفاده و نیز نوع سلول‌های مورد هدف قرار گرفته به غیر از سلول‌های PSMC می‌تواند متنوع باشد. جالب است که هنوز بر طبق آخرین بررسی‌ها، نقش احتمالی HIF-2 در سلول‌های PSMC در القای PH وابسته به هیپوکسی هنوز تعیین نشده است، اما خوشبختانه، نقش Hif-2 در سلول‌های اندوتلیال در القای PH وابسته به هیپوکسی تا حدودی مشخص گردیده است (۴۸-۴۳).

۱-۱-۲- نقش سلول‌های اندوتلیال عروق ریوی در افزایش PH

القا شده توسط HIF-2 بررسی‌های گذشته، نشان داده‌اند که غیر فعال شدن کامل HIF-2 در تمام سلول‌های موشی، منجر به ایجاد PH القا شده با هیپوکسی می‌گردد، اما بررسی‌های اخیر، به طور دقیق‌تری مشخص نموده‌اند که این نقش HIF-2 α در بازآرایی عروق ریوی به بیان آن در سلول‌های اندوتلیال ریه وابسته است؛ به طوری که طبق مطالعات جدیدتر، غیر فعال‌سازی اختصاصی HIF-2 در سلول‌های اندوتلیال موش‌های ردهی L1-Cre حذف شد، PH القاشده توسط هیپوکسی و هیپرتروفی بطن راست نیز ایجاد نشد. بنابراین، به طور خلاصه، تمامی این بررسی‌ها نقش مهم فعالیت HIF-2 سلول‌های اندوتلیالی را در ایجاد PH القا شده با هیپوکسی نشان می‌دهند (۴۹).

به طور خلاصه، نقش انواع مولکول‌های HIF در ایجاد PH و بازآرایی رگی القا شده با هیپوکسی در انواع مختلف سلول‌های ریوی مشتمل بر سلول‌های اندوتلیال و PSMC عروقی و سلول‌های اپی‌تلیوم راه‌های هوایی در شکل ۱ به نمایش گذاشته شده است. بررسی‌ها به طور مثال نشان داده‌اند که فعالیت HIF-1 باعث القای B-platelet-derived growth factor (PDGF-B) در سلول‌های اندوتلیال می‌شود و در نهایت، می‌تواند بر روی سلول‌های PSMC برای پیشبرد PSMC وابسته به Kruppel-like factor 14 (KLF14) تأثیر بگذارد (۵۰).

۱-۱-۳- نقش اپی‌تلیوم ریوی در افزایش PH ریوی القا شده

توسط HIF-1 و HIF-2 همان‌طور که گفته شد، بیشتر ارتباطات مسیر HIF با زیست‌شناسی ریه در سطح عروق ریوی (مشتمل بر سلول‌های اندوتلیال و PSMC) بوده است. بیشتر مطالعات انجام شده در اپی‌تلیوم، زمان تکوین را شامل می‌شود و جالب است که هنوز مطالعات در زمینه‌ی پاسخ به مسیره‌های سیگنالینگ HIF در اپی‌تلیوم راه‌های هوایی هیپوکسیک در انسان بالغ، تا حد زیادی ناشناخته باقی مانده است. به طور مثال، در سطح مولکولی نشان داده شده است که HIF-2 α از طریق تنظیم عامل رشد اندوتلیال رگی VEGF-A در بلوغ اپی‌تلیوم آئولولار، به ویژه در تکوین، نقش بازی می‌نماید، اما در مورد نقش HIF در دوران بلوغ، همان اطلاعات کم،

آئولول‌های دارای اکسیژن بیشتر هدایت می‌کنند. اگر چه هنگامی که این شرایط هیپوکسی، مزمن و سیستمیک می‌گردند و نیز هنگامی که دریافتی اکسیژن هر آئولول به طور تقریبی به خطر افتاده باشد، این پاسخ بیولوژیکی به پاتولوژی تبدیل می‌شود و منجر به افزایش فشار ریوی پایدار یا همان PH می‌گردد. این سناریوی پاتولوژیکی تحت عنوان افزایش میانگین فشار شریانی ریوی بالای ۲۵ میلی‌مترجیوه در هنگام استراحت تعریف می‌شود (۳۹). PH با افزایش پوشش عضلانی (عضله‌سازی) صاف در شریان‌های ریوی مشخص می‌شود و به دنبال آن افزایش مقاومت عروقی ریوی رخ می‌دهد که در نهایت، منجر به هیپرتروفی بطن راست قلب و نارسایی قلبی می‌شود. PH می‌تواند با علل پاتولوژیکی مختلف آغاز شود و به ویژه، PH وابسته به هیپوکسی به عنوان افزایش فشار ریوی به دنبال بیماری‌های ریه و یا هیپوکسی دسته‌بندی شده است (۴۱-۴۰).

۱-۱-۱- نقش سلول‌های PSMC عروق ریوی در افزایش PH

القا شده توسط HIF-1 اگر چه مطالعات اولیه نشان دادند که شواهدی از نقش HIF در PH وجود دارد، تا همین اواخر نقش سلول‌های خاص ریه در این پاسخ‌ها مشخص نشده است. در چند سال اخیر، جانوران تراریخته‌ای که هر یک نوع خاصی از سلول‌ها را هدف قرار می‌دادند، نقش HIF را در ایجاد PH آشکار کرده‌اند. سلول‌های مهمی که به نظر می‌رسد در بازسازی عروقی مشتق از هیپوکسی و PH نقش دارند، PSMC و سلول‌های اندوتلیال می‌باشند؛ اگر چه، نقش سایر انواع سلولی مانند پرستیت‌ها، فیبروبلاست‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های اپی‌تلیال مسیره‌های هوایی نباید نادیده گرفته شود. هر چند نقش HIF در سلول‌های PSMC و سلول‌های اندوتلیال به خوبی در In-vivo مورد بررسی قرار نگرفته است، اما اطلاعات حاصل از آزمایش‌های تجربی کنونی، آن قدر کافی و قوی هستند تا بتوان از آن‌ها نقش کلیدی HIF در سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های PSMC را در بازآرایی عروقی القا شده با هیپوکسی و PH نتیجه‌گیری کرد (۴۲).

جالب است که برخی محققین بیان HIF-1 α را حتی تحت شرایط نورموسکی نیز نشان داده‌اند که این بیان در هیپوکسی افزایش می‌یابد.

نقش HIF-1 در سلول‌های PSMC در بازسازی عروقی و عضله‌سازی و PH از طریق غیر فعال‌سازی ژن HIF-1 در سلول‌های پیش‌گفته در موش‌های ترانس ژن ردهی Cre صورت گرفته است. به طور مثال، مطالعه‌ای آشکار کرد که غیر فعال‌سازی HIF-1 α در سلول‌های PSMCs در موش‌های ترانس ژنیک SM22-Cre، به کاهش عضله‌سازی در سرخرگچه‌های قرار گرفته در معرض هیپوکسی تمایل دارند. به طور خلاصه، HIF-1 یک محرک اصلی برای PH القا شده توسط هیپوکسی می‌باشد و اندازه و مشخصات این

حاکمی از این مسأله هستند که HIF با تکثیر راه‌های هوایی، منجر به حفاظت در برابر هیپوکسی می‌گردد (۸).

RELM β یا Resistin-like molecule β) می‌باشد. RELM β به عنوان یک عامل میتوزن محلول در سلول‌های اپی‌تلیال برونشیا در In-vitro شناخته شده است. از طرف دیگر، HIF-2 به عنوان فعال کننده‌ی ژن هدف کمپلکس ۱ راپامایسین پستانداران (Mammalian target of rapamycin یا mTORC1) در سلول‌های کارسینوم سلول روشن سلول کلیه (Clear cell renal cell carcinoma) یا ccRCC شناخته شده است. ژن mTORC1 به عنوان یک سرین/ترونین کیناز عمل می‌کند که قادر به پاسخ به دسترسی آمینواسیدها و سطح انرژی سلولی می‌باشد و نقش کلیدی را در رشد و تکثیر سلولی ایفا می‌کند. به علاوه، HIF-2 بیان عامل رونویسی Forkhead box M1 (FOXO1) را که در تکثیر و تمایز سلول‌های اپی‌تلیال نقش بازی می‌کند، القا می‌نماید (۵۵-۵۱).

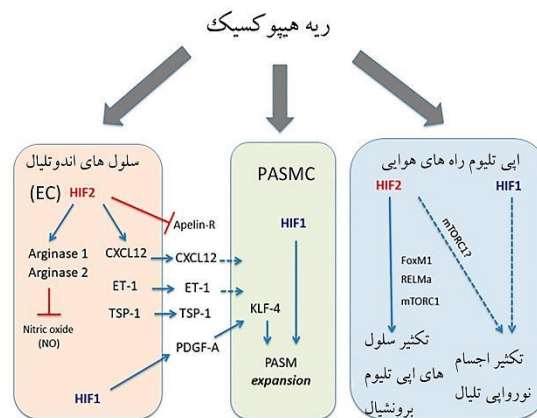
در نهایت، به طور خلاصه باید عنوان کرد که فعالیت‌های وابسته به HIF-2 در سلول‌های اپی‌تلیوم برونشیا می‌تواند موجب نه تنها سازگاری در محل اپی‌تلیوم راه‌های هوایی نسبت به هیپوکسی گردد، بلکه می‌تواند در بازسازی عروق ریوی در نواحی دورتر نیز نقش داشته باشد. در این میان، ژن RELM (که به طور عمده در سلول‌های اپی‌تلیوم برونشیا تولید می‌شود)، نقش کلیدی را بازی می‌کند. بدین نحو که RELM نه تنها از طریق مسیر اشاره شده در بالا می‌تواند به طور مستقیم با تکثیر سلول‌های اپی‌تلیال در افزایش مقاومت، فشار عروق ریوی، PH و در نهایت، هیپرتروفی بطن راست نقش داشته باشد؛ بلکه می‌تواند به طور غیر مستقیم از طریق مسیرهای التهابی و فراخوانی ماکروفاژهای مشتق از مغز استخوان و افزایش بیان اینترلوکین ۶ (IL-6) در سلول‌های PAMSC و ماکروفاژهای عروقی در ایجاد PH و هیپرتروفی بطن راست دخیل باشد. در مجموع، این یافته نشان می‌دهند که ارتباط بین اپی‌تلیوم و عروق در راه‌های هوایی از طریق HIF-2 α امکان‌پذیر می‌باشد که در نهایت، به بازسازی رگی و PH در ریه‌ی هیپوکسیک منجر می‌شود (۵۸-۵۶).

باید توجه کرد که تمام این اطلاعات و نتایج پیش‌گفته، مربوط به نقش HIF در هیپوکسی مزمن و پاتولوژیک (هفته‌ها و ماه‌ها) بوده است، اما در مورد پاسخ کوتاه مدت به هیپوکسی غیر پاتولوژیک وابسته به HIF، هنوز اطلاعات چندانی در دسترس نمی‌باشد.

مسیرهای احساس اکسیژن داخلی (ریزمحیطی) توسط HIF

۲- بافت‌های غیر ریوی: هیپوکسی بافتی (غیر ریوی) که ناشی از کاهش عرضه‌ی اکسیژن می‌باشد، می‌تواند به علت کاهش در غلظت هموگلوبین (هیپوکسی آنمیک)، کاهش خروجی قلب (هیپوکسی راکد) یا کاهش غلظت هموگلوبین (هیپوکسی هیپوکسیک) اتفاق بیفتد. نتیجه‌ی محرومیت اکسیژن در بافت‌ها در سطح سلولی، سوئیچ

شکل ۱. نقش ایزوفرم‌های Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) و HIF-2 در انواع سلول‌های ریوی در پاسخ به هیپوکسی. این تصویر، فعالیت‌های بیولوژیکی اجرا شده‌ی ایزو برگه‌های HIF-1 و HIF-2 در سلول‌های اندوتلیال و PAMSCs و اپی‌تلیوم راه‌های هوایی را نشان می‌دهد. HIF-2 ترتیبی از پاسخ‌ها را القا می‌کند که منجر به انقباض عروقی مانند القای فعالیت آرژیناز می‌گردد و باعث محدودیت دسترسی به Nitric oxide (NO) و شرح Endothelin 1، CXCL12، C-X-C motif chemokine 12 (ET-1) و Thrombospondin 1 (TSP-1) و در راستای آن، موجب



ممانعت از فعالیت گیرنده‌ی apelin می‌شود. فعالیت HIF-1 در سلول‌های اندوتلیال، می‌تواند باعث شرح Platelet derived growth factor-B (PDGF-B) شود که با فعالیت HIF-1 سلول‌های PAMSC و با همکاری از طریق Kruppel-like factor 4 (KLF4) موجب پیشبرد گسترش خود می‌شوند. این تصویر، همچنان نشان می‌دهد که فعالیت HIF-2 در تکثیر سلول‌های اپی‌تلیوم برونشیا از طریق واسطه‌های بالقوه مانند Mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1)، Forkhead box M1 (FOXO1) مانند نقش بالقوه HIF-1 در تکثیر اجسام نوروی‌اپی‌تلیال قرار گرفته در اپی‌تلیوم تنفسی می‌باشد. خطوط آبی، نشان دهنده‌ی فعالیت مسیرهای فعال کننده هستند و خط تیره‌های آبی، نشان دهنده‌ی عملکردهای بالقوه‌ی فعال کننده‌ی هستند و خطوط قرمز نشان دهنده‌ی فعالیت‌های بازدارندگی می‌باشند.

۱-۳-۱-۱- نقش مسیر سیگنالینگ HIF در تکثیر سلول‌های اپی‌تلیال برونشیا: بررسی‌های ایمونوهیستوشیمی (IHC) بیان HIF-2 α در هسته‌ی سلول‌های اپی‌تلیال برونشیا موش‌های هیپوکسیک (O₂ ۱۰ درصد) را نشان داده‌اند که قادر به القای بیان ژن‌های مشهور وابسته به HIF-2 α ، همچون ژن شبه رسیستین بتا

یکی از مراحل اصلی در ایجاد EMT است که با افزایش نشانگرهای مزانشیمال و تحرک سلولی نیز همراه می‌گردد (۶۱).

HIF-1 باعث فعال کردن بیان و فعالیت چندین عامل القاکننده‌ی Twist family bHLH transcription factor 1 شامل EMT (TWIST)، Snail family zinc finger 2 (SLUG) و ZEB1 می‌شود و از بیان کادهرین E نیز ممانعت می‌کند. فعال‌سازی Chromatin assembly factor-1 (CAF) ها و ژن هدف آن -CALX- با HIF-1 α منجر به شرایط القاکننده‌ی EMT در سلول‌های توموری می‌گردد. علاوه بر آن، HIF-1 منجر به EMT در شرایط التهابی نیز می‌شود (۶۲). اعضای خانواده‌ی عوامل رشد (TGF β) القاکننده‌ی اصلی EMT می‌باشند. HIF-1 و TGF β اثر افزایشی بر روی بیان یکدیگر دارند و به دنبال آن افزایش EMT القا شده توسط هیپوکسی را موجب می‌گردند. علاوه بر آن، مسیر پیام‌رسانی Wnt β -catenin (Wnt signaling pathway) می‌تواند نقش عمده‌ای در EMT ایفا کند. مسیر Wnt β -catenin، نقش مهمی در EMT القاشده توسط HIF-1 در پروستات و رده‌های سلولی کارسینوم هیپوتوسلولار بازی می‌نماید. در سلول‌های سرطانی پانکراس، HIF-1 از طریق Nuclear factor kappa B (NF- κ B) پدیدهای EMT را میانجی‌گری می‌کند. به علاوه، مسیر پیام‌رسانی Notch نقش مهمی را در EMT القا شده با هیپوکسی HIF-1/ در انواع مختلفی از رده‌های سلول سرطانی مختلف بازی می‌کند. در مجموع این بررسی‌ها، شاهد قانع‌کننده‌ای را برای نقش HIF-1 و تعامل دو جانبه‌ی آن با سایر عوامل در EMT فراهم می‌کنند (۶۳-۶۴).

۲-۱-۲- نقش HIF-1 در سلول‌های بنیادی سرطانی (Cancer stem cells یا CSCs): "قلب دشمن" EMT با ایجاد ویژگی‌های شبه بنیادی در سلول‌های سرطانی وابستگی دارد که به تازگی توجهات زیادی را به خود جلب کرده است. فرضیه‌ی اخیر، برای CSC پیشنهاد کننده‌ی این است که زیرگروه کوچکی از سلول‌های سرطانی دارای ویژگی‌های خود بازسازی گسترده‌ای می‌باشند که محرک تومورسازی و پیشبرد متاستاز و مقاومت به درمان می‌باشند. Bonnet و Dick (۱۱)، برای اولین بار مفهوم سلول‌های بنیادی را در لوکمی بیان کردند که بعدها در سرطان سینه نیز نشان داده شد (۶۵).

عوامل ریزمحیطی موجود در موقعیت CSC (niche) CSC عوامل مهمی در ابقای وضعیت CSC می‌باشند. اگر چه مکانیسم‌های تنظیم کننده‌ی تولید و ابقای CSC هنوز به طور کامل شناخته شده نیست، اما اهمیت هیپوکسی و مسیر پیام‌رسانی HIF-1 برای تنظیم و ابقای CSC و فنوتیپ EMT به خوبی شناخته شده است (۶۶). EMT به واسطه‌ی HIF1- α منجر به توانمندسازی جمعیت شبه

به سمت متابولیسم غیر هوازی و در نهایت، کاهش جریان خون سیستمیک و افزایش لاکتات سرم و در نتیجه، افزایش شدت بیماری و مرگ و میر در بیماران بالغ و نوزدان قرار گرفته در دستگاه تهویه‌ی مبتلا به سندرم دیسترس تنفسی می‌باشد (۵۹).

ایسکمی که تحت عنوان کاهش جریان خون در یک بافت خاص تعریف می‌شود نیز می‌تواند منجر به هیپوکسی موضعی (هیپوکسی ایسکمیک) گردد که در نهایت، منجر به آمبولی و حمله‌ی قلبی می‌شود و جریان خون را در کل بدن کاهش می‌دهد. به عنوان یک مثال از این نوع هیپوکسی، می‌توان فانتقاریا را مثال زد که در بیماری دیابت اتفاق می‌افتد (۶۰-۵۹).

یکی از مهم‌ترین بافت‌ها که مطالعات هیپوکسی فراوانی بر روی آن صورت گرفته است، تومورها می‌باشند.

۲-۱-۱- افزایش HIF در تومورها: هیپوکسی، یکی از عوامل مهم در محیط تومور و محرک تهاجم آن می‌باشد (۲۷-۲۶، ۶). در تومور جامد، حدود ۶۰ درصد از تومورها حدود ۱ درصد اکسیژن در فشار اکسیژن نسبی کمتر از ۱۰ میلی‌متر جیوه را نشان می‌دهند که در محیط‌های طبیعی هم‌جوار آن، ۴۰-۶۵ میلی‌متر جیوه می‌باشد. اگر چه هیپوکسی گذرا در تومورهایی با خون‌رسانی نامناسب دیده می‌شود، هیپوکسی مزمن در تومورهای بزرگ‌تر دیده می‌شود. هیپوکسی درون تومور، موجب افزایش بیان هر دوی HIF-1 و HIF-2 می‌گردد که HIF-1 α بیان بسیار بالاتری دارد و در همراهی با متاستاز و افزایش مرگ و میر دیده می‌شود. بیان بسیار بالای HIF-1 در گلیوبلاستوم مولتی‌فرم، همانژیوبلاستوم، آدنوکارسینوم کولون و در زیرگروه‌های سرطان‌های ریه، پروستات و سینه دیده می‌شود. بیان بالای HIF-1 در این تومورها، می‌تواند به دلایلی غیر از هیپوکسی نیز صورت پذیرد که شامل انسولین، عوامل رشد شبه انسولین، Insulin-like growth factor 2 (IGF-2)، v-Src، لاکتات، پیرووات و تغییرات ژنتیکی شامل شدن انکوژن‌ها و غیر فعال شدن ژن‌های سرکوب کننده‌ی تومور می‌باشد. افزایش بیان HIF-1 α در رشد تومور نقش مهمی دارد که با فعال کردن چند نشانه‌ی اصلی سرطان نظیر رگ‌زایی، مهاجرت، تهاجم، تنظیم pH و متابولیسم گلوکز انجام می‌پذیرد (۱۵).

۲-۱-۲- نقش HIF-1 در تبدیل اپی‌تلیال به مزانشیال یا پدیدهای EMT (پیش‌نیازی برای متاستاز): در پدیدهای Epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) که در آن سلول‌های اپی‌تلیال قطبیت خود را از دست می‌دهند و دارای فنوتیپ مزانشیال می‌شوند، یکی از اصلی‌ترین تسهیل کننده‌های متاستاز می‌باشد که توسط ریزمحیط‌های درون تومور القا می‌گردد. سرکوب پروتئین‌های خاص اپی‌تلیال مانند کادهرین E، دسموپلاستین، پلاکوگلوبین، و زونا اکلودنس ۱ (Zona occludens 1 یا ZO1)

کارسینوم سرویکس می‌گردد (۷۵-۷۴).

از سوی دیگر، ممانعت از ایجاد ROSها به وسیلهی آنتی‌اکسیدان‌ها، موجب سرکوب EMT القا شده توسط هیپوکسی و متاستاز در سرطان پانکراس می‌شود (۷۶). به طور خلاصه، این یافته‌ها اثبات می‌کنند که HIF-1 و ROS به صورت دو طرفه به تولید و فعال‌سازی همدیگر کمک می‌کنند و در نتیجه، به دنبال آن باعث پیشرفت تومورها می‌شوند.

نتیجه‌گیری

در این مقاله، بر روی پاسخ‌های وابسته به HIF-1 و HIF-2 که بستر عروق تنفسی و اپی‌تلیوم راه‌های هوایی را محدود می‌کنند، تمرکز شد. اگر چه باید ذکر کرد که برخی از ژن‌ها که به وسیلهی مسیرهای HIF القا می‌شوند، فاکتورهای محلولی هستند که ممکن است در ارتباطات اپی‌تلیوم و عروق درگیر شوند. به عنوان مثال، عوامل محلول وابسته به HIF-2 که توسط اپی‌تلیوم راه‌های هوایی ترشح می‌شوند (مانند RELM) می‌توانند به عنوان سینرژی با سایر عوامل HIF-2 در سلول‌های اندوتلیال عمل کنند و محرک پاتولوژیکی برای بازسازی عروقی در PH باشند. غیر فعال‌سازی ژن‌های HIF-2 در انواع گونه‌ی سلولی در اپی‌تلیوم راه‌های هوایی می‌تواند به درک فهم پاسخ‌های موضعی مسیرهای هوایی مشتق از HIF-2 به بازسازی عروق دورتر در PH کمک کند. علاوه بر آن، بسیاری از مطالعات در مورد نقش HIF در زیست‌شناسی ریه بر روی PH پاتولوژیک در هیپوکسی مزمن (هفته‌ها تا ماه‌ها) متمرکز بوده است. بنابراین، تلاش بیشتری برای فهمیدن پاسخ‌های وابسته به HIF کوتاه مدت به هیپوکسی (به احتمال زیاد انواع غیر پاتولوژیک آن) می‌تواند راه حلی برای توصیف پاسخ‌های اکتسابی سلولی و مولکولی جدید به نوسانات اکسیژن تنفسی باشد. فهم مکانیزم‌های دقیق درگیر در پیشبرد تومور در مداخلات درمانی نقش مهمی را ایفا می‌کند. HIF، عامل پروتوانکوژنی است که در بسیاری از فرایندهای بیولوژیکی درگیر در تومورزایی نقش بازی می‌کند. مولکول HIF، همچنین در پیشبرد تومور نیز از طریق عواملی نظیر نگهداری سلول بنیادی سرطانی، متاستاز و مقاومت به درمان دخالت دارد. به طور مثال، هدف قرار دادن مستقیم HIF-1 به طور بالقوه‌ای مشکلات مربوط به سرطان‌های مقاوم به درمان را تا حد زیادی مرتفع نماید.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از جناب آقای خفائی مسؤول آزمایشگاه ژنتیک انسانی دانشگاه بقیه‌اله الاعظم (عج) کمال تشکر و قدردانی می‌نمایند.

بنیادی در سلول‌های سرطان پروستات و تیروئید می‌شود. مناطق هیپوکسیک و نکروتیک بافت توموری که به نظر می‌رسد موقعیت‌هایی برای CSC باشد، باعث پیشبرد القای تنظیم ژن‌های تعیین شده‌ی CSC توسط HIF-1 مانند Oct4, Sox-2, Nanog, Myc, CD44 و CD133 می‌شود. نقش هیپوکسی و HIF-1 در کنترل ظرفیت تومورزایی CSC در گلیوبلاستوما اثبات شده است (۹). در سرطان پانکراس، سرطان معده و سلول‌های نوروبلاستوم هیپوکسی متناوب (Intermittent) باعث افزایش خصوصیات شبه بنیادی در سلول‌های سرطانی و افزایش بیان HIF-1 α می‌شود. HIF-1 α نقش کلیدی در پیشبرد رشد تومور پستان و متاستاز آن از طریق تنظیم CSC دارد (۶۹-۶۷، ۲۰). اندرکنش میان HIF-1 و notch، می‌تواند موجب ابقای سلول‌های بنیادی تحت شرایط هیپوکسی و تنوع سلول‌های سرطانی شود. این مطالعات، نقش HIF-1 را در ابقای CSC به عنوان مکانیسمی برای پیشبرد تومورزایی و متاستاز برجسته می‌کند (۷۰).

۲-۳-۱-۲ HIF-1 و انواع اکسیژن واکنشگر (ROS): ارتباط ذاتی:

Reactive oxygen species (ROS) در بسیاری از انواع سرطان‌ها افزایش می‌یابد و به عنوان یک محرک پیام‌رسانی حیاتی در تومورسازی است. ROS می‌تواند تمایز زدایی سلول‌های توموری را تحریک کند و منجر به EMT و متاستاز گردد. هیپوکسی مزمن، موجب یک افزایش در میزان ROS داخل سلولی در جایگاه Q0 کمپلکس III زنجیره‌ی انتقال الکترون میتوکندریایی می‌گردد. علاوه بر تأثیر بر روی زنجیره‌ی انتقال الکترون، شرایط هیپوکسی می‌تواند باعث افزایش سطوح ROS از طریق Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) اکسیداز، گزانتین اکسیداز و eNOS نیز بشود. افزایش ROS، HIF-1 α - که یک عامل حساس به ردوکس (Redox) نیز می‌باشد - را تثبیت می‌کند و در نهایت، موجب فعال‌سازی مسیرهای پایین‌دستی می‌گردد (۷۱). برای مثال، HIF-1 لیزیل اکسیداز را مورد هدف قرار می‌دهد و سلول‌های توموری را برای تهاجم توانا می‌سازد. علاوه بر آن، اندوتوکسین LPS منجر به تولید ROS وابسته به عامل TLR4/myeloid یا MyD88-88 (MyD) و فعال‌سازی HIF-1 می‌شود که برای تمایز منوسیت به ماکروفاژ در بافت‌های التهابی مورد نیاز است (۷۲). آبشار پیام‌رسانی ROS/STAT3/HIF-1 α /TWIST1/N-cadherin در پیشرفت سرطان پروستات دخیل است (۷۳). به علاوه، HIF-1 و ROS موجب مقاومت به داروهای شیمی‌درمانی مانند Doxorubicin و Etoposide در رده‌های سلولی سرطانی ملانوما، سرطان ریه و



References

1. Semenza GL. Oxygen sensing, hypoxia-inducible factors, and disease pathophysiology. *Annu Rev Pathol* 2014; 9: 47-71.
2. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell* 2012; 148(3): 399-408.
3. Keith B, Johnson RS, Simon MC. HIF1alpha and HIF2alpha: Sibling rivalry in hypoxic tumour growth and progression. *Nat Rev Cancer* 2011; 12(1): 9-22.
4. Scholz CC, Taylor CT. Targeting the HIF pathway in inflammation and immunity. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13(4): 646-53.
5. Vaupel P, Mayer A. Hypoxia in tumors: Pathogenesis-related classification, characterization of hypoxia subtypes, and associated biological and clinical implications. *Adv Exp Med Biol* 2014; 812: 19-24.
6. Zhou J, Schmid T, Schnitzer S, Brune B. Tumor hypoxia and cancer progression. *Cancer Lett* 2006; 237(1): 10-21.
7. Zhong H, De Marzo AM, Laughner E, Lim M, Hilton DA, Zagzag D, et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1alpha in common human cancers and their metastases. *Cancer Res* 1999; 59(22): 5830-5.
8. Compernelle V, Brusselmans K, Acker T, Hoet P, Tjwa M, Beck H, et al. Loss of HIF-2alpha and inhibition of VEGF impair fetal lung maturation, whereas treatment with VEGF prevents fatal respiratory distress in premature mice. *Nat Med* 2002; 8(7): 702-10.
9. Mimeault M, Batra SK. Hypoxia-inducing factors as master regulators of stemness properties and altered metabolism of cancer- and metastasis-initiating cells. *J Cell Mol Med* 2013; 17(1): 30-54.
10. Dai Z, Li M, Wharton J, Zhu MM, Zhao YY. Prolyl-4 hydroxylase 2 (PHD2) deficiency in endothelial cells and hematopoietic cells induces obliterative vascular remodeling and severe pulmonary arterial hypertension in mice and humans through hypoxia-inducible factor-2alpha. *Circulation* 2016; 133(24): 2447-58.
11. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med* 1997; 3(7): 730-7.
12. Wang Y, Liu Y, Malek SN, Zheng P, Liu Y. Targeting HIF1alpha eliminates cancer stem cells in hematological malignancies. *Cell Stem Cell* 2011; 8(4): 399-411.
13. Wagner KF, Hellberg AK, Balenger S, Depping R, Dodd O, Johns RA, et al. Hypoxia-induced mitogenic factor has antiapoptotic action and is upregulated in the developing lung: coexpression with hypoxia-inducible factor-2alpha. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 31(3): 276-82.
14. Schmelzle T, Hall MN. TOR, a central controller of cell growth. *Cell* 2000; 103(2): 253-62.
15. Feldser D, Agani F, Iyer NV, Pak B, Ferreira G, Semenza GL. Reciprocal positive regulation of hypoxia-inducible factor 1alpha and insulin-like growth factor 2. *Cancer Res* 1999; 59(16): 3915-8.
16. Jiang BH, Agani F, Passaniti A, Semenza GL. V-SRC induces expression of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) and transcription of genes encoding vascular endothelial growth factor and enolase 1: Involvement of HIF-1 in tumor progression. *Cancer Res* 1997; 57(23): 5328-35.
17. McMahon S, Charbonneau M, Grandmont S, Richard DE, Dubois CM. Transforming growth factor beta1 induces hypoxia-inducible factor-1 stabilization through selective inhibition of PHD2 expression. *J Biol Chem* 2006; 281(34): 24171-81.
18. Nishi H, Nakada T, Hokamura M, Osakabe Y, Itokazu O, Huang LE, et al. Hypoxia-inducible factor-1 transactivates transforming growth factor-beta3 in trophoblast. *Endocrinology* 2004; 145(9): 4113-8.
19. Copple BL. Hypoxia stimulates hepatocyte epithelial to mesenchymal transition by hypoxia-inducible factor and transforming growth factor-beta-dependent mechanisms. *Liver Int* 2010; 30(5): 669-82.
20. Schwab LP, Peacock DL, Majumdar D, Ingels JF, Jensen LC, Smith KD, et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha promotes primary tumor growth and tumor-initiating cell activity in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2012; 14(1): R6.
21. Weir EK, Lopez-Barneo J, Buckler KJ, Archer SL. Acute oxygen-sensing mechanisms. *N Engl J Med* 2005; 353(19): 2042-55.
22. Alvanegh AG, Edalat H, Fallah P, Tavallaei M. Decreased expression of miR-20a and miR-92a in the serum from sulfur mustard-exposed patients during the chronic phase of resulting illness. *Inhal Toxicol* 2015; 27(13): 682-8.
23. Ghorbani Alvanegh A, Tavallaei M, Edalat H. Evaluating the epigenetic effects of the miR17/92 cluster in noninvasive screening of genetically-based respiratory diseases. *J Mil Med* 2018; 20(1): 116-26. [In Persian].
24. Edalat H. Cell therapy and Gene therapy of Spinal Cord Injury. *J Isfahan Med Sch* 2019; [In Press]. [In Persian].
25. Edalat H, Sadeghizadeh M, Jamali Zavarehei M. Codon 12 K-ras mutation detection in Iranian patients with colorectal cancer using PCR-RFLP method. *Modares J Med Sci* 2010; 9(2): 33-8. [In Persian].
26. Ansari MH, Irani S, Edalat H, Amin R, Mohammadi RA. Deregulation of miR-93 and miR-143 in human esophageal cancer. *Tumour Biol* 2016; 37(3): 3097-103.
27. Hosseini SM, Soltani BM, Tavallaei M, Mowla SJ, Tafsiiri E, Bagheri A, et al. Clinically significant dysregulation of hsa-miR-30d-5p and hsa-let-7b expression in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *Avicenna J Med Biotechnol* 2018; 10(2): 98-104.
28. Edalat H, Hajebrahimi Z, Movahedin M, Tavallaei M, Amiri S, Mowla SJ. p75NTR suppression in rat bone marrow stromal stem cells significantly reduced their rate of apoptosis during neural differentiation. *Neurosci Lett* 2011; 498(1): 15-9.
29. Edalat H, Hajebrahimi Z, Pirhajati V, Movahedin M, Tavallaei M, Soroush MR, et al. Transplanting p75-suppressed bone marrow stromal cells promotes

- functional behavior in a rat model of spinal cord injury. *Iran Biomed J* 2013; 17(3): 140-5.
30. Chen X, Liu X, Li B, Zhang Q, Wang J, Zhang W, et al. Cold inducible RNA binding protein Is involved in chronic hypoxia induced neuron apoptosis by down-regulating HIF-1alpha expression and regulated By microRNA-23a. *Int J Biol Sci* 2017; 13(4): 518-31.
 31. Bruick RK, McKnight SL. A conserved family of prolyl-4-hydroxylases that modify HIF. *Science* 2001; 294(5545): 1337-40.
 32. Epstein AC, Gleadle JM, McNeill LA, Hewitson KS, O'Rourke J, Mole DR, et al. C. elegans EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation. *Cell* 2001; 107(1): 43-54.
 33. Ivan M, Kondo K, Yang H, Kim W, Valiando J, Ohh M, et al. HIF1alpha targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O2 sensing. *Science* 2001; 292(5516): 464-8.
 34. Jaakkola P, Mole DR, Tian YM, Wilson MI, Gielbert J, Gaskell SJ, et al. Targeting of HIF-1alpha to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O2-regulated prolyl hydroxylation. *Science* 2001; 292(5516): 468-72.
 35. Kaelin WG, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway. *Mol Cell* 2008; 30(4): 393-402.
 36. Wang GL, Jiang BH, Rue EA, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O2 tension. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92(12): 5510-4.
 37. Bradford JR, Dean HP. The Pulmonary Circulation. *J Physiol* 1894; 16(1-2): 34-158.
 38. Yu AY, Frid MG, Shimoda LA, Wiener CM, Stenmark K, Semenza GL. Temporal, spatial, and oxygen-regulated expression of hypoxia-inducible factor-1 in the lung. *Am J Physiol* 1998; 275(4): L818-L826.
 39. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(25 Suppl): D42-D50.
 40. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37(1): 67-119.
 41. Hoeper MM, McLaughlin VV, Dalaan AM, Satoh T, Galie N. Treatment of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2016; 4(4): 323-36.
 42. Stenmark KR, Fagan KA, Frid MG. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: cellular and molecular mechanisms. *Circ Res* 2006; 99(7): 675-91.
 43. Ball MK, Waypa GB, Mungai PT, Nielsen JM, Czech L, Dudley VJ, et al. Regulation of hypoxia-induced pulmonary hypertension by vascular smooth muscle hypoxia-inducible factor-1alpha. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(3): 314-24.
 44. Bogaard HJ, Natarajan R, Henderson SC, Long CS, Kraskauskas D, Smithson L, et al. Chronic pulmonary artery pressure elevation is insufficient to explain right heart failure. *Circulation* 2009; 120(20): 1951-60.
 45. Kim YM, Barnes EA, Alvira CM, Ying L, Reddy S, Cornfield DN. Hypoxia-inducible factor-1alpha in pulmonary artery smooth muscle cells lowers vascular tone by decreasing myosin light chain phosphorylation. *Circ Res* 2013; 112(9): 1230-3.
 46. Sheikh AQ, Misra A, Rosas IO, Adams RH, Greif DM. Smooth muscle cell progenitors are primed to muscularize in pulmonary hypertension. *Sci Transl Med* 2015; 7(308): 308ra159.
 47. Sheikh AQ, Saddouk FZ, Ntokou A, Mazurek R, Greif DM. Cell autonomous and non-cell autonomous regulation of smc progenitors in pulmonary hypertension. *Cell Rep* 2018; 23(4): 1152-65.
 48. Smith KA, Yuan JX. Hypoxia-inducible factor-1alpha in pulmonary arterial smooth muscle cells and hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(3): 245-6.
 49. Cowburn AS, Crosby A, Macias D, Branco C, Colaco RD, Southwood M, et al. HIF2alpha-arginase axis is essential for the development of pulmonary hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113(31): 8801-6.
 50. Bohm F, Pernow J. The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2007; 76(1): 8-18.
 51. Torres-Capelli M, Marsboom G, Li QO, Tello D, Rodriguez FM, Alonso T, et al. Role of Hif2alpha oxygen sensing pathway in bronchial epithelial club cell proliferation. *Sci Rep* 2016; 6: 25357.
 52. Fang C, Meng Q, Wu H, Eid G, Zhang G, Zhang X, et al. Resistin-like molecule-beta is a human airway remodelling mediator. *Eur Respir J* 2012; 39(2): 458-66.
 53. Elorza A, Soro-Arnaiz I, Melendez-Rodriguez F, Rodriguez-Vaello V, Marsboom G, de Carcer G, et al. HIF2alpha acts as an mTORC1 activator through the amino acid carrier SLC7A5. *Mol Cell* 2012; 48(5): 681-91.
 54. Sonenberg N, Hinnebusch AG. Regulation of translation initiation in eukaryotes: Mechanisms and biological targets. *Cell* 2009; 136(4): 731-45.
 55. Ustiyani V, Wert SE, Ikegami M, Wang IC, Kalin TV, Whitsett JA, et al. Foxm1 transcription factor is critical for proliferation and differentiation of Clara cells during development of conducting airways. *Dev Biol* 2012; 370(2): 198-212.
 56. Hodson EJ, Nicholls LG, Turner PJ, Llyr R, Fielding JW, Douglas G, et al. Regulation of ventilatory sensitivity and carotid body proliferation in hypoxia by the PHD2/HIF-2 pathway. *J Physiol* 2016; 594(5): 1179-95.
 57. Macias D, Cowburn AS, Torres-Torrel H, Ortega-Saenz P, Lopez-Barneo J, Johnson RS. HIF-2alpha is essential for carotid body development and function. *Elife* 2018; 7: e38781.
 58. Angelini DJ, Su Q, Yamaji-Kegan K, Fan C, Skinner JT, Champion HC, et al. Hypoxia-induced mitogenic factor (HIMF/FIZZ1/RELMalpha) induces the

- vascular and hemodynamic changes of pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009; 296(4): L582-L593.
59. Yu S, Christiani DC, Thompson BT, Bajwa EK, Gong MN. Role of diabetes in the development of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2013; 41(12): 2720-32.
60. Tabibiazar R, Edelman SV. Silent ischemia in people with diabetes: A condition that must be heard. *Clin Diabetes* 2003; 21(1): 5.
61. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15(3): 178-96.
62. Krishnamachary B, Zagzag D, Nagasawa H, Rainey K, Okuyama H, Baek JH, et al. Hypoxia-inducible factor-1-dependent repression of E-cadherin in von Hippel-Lindau tumor suppressor-null renal cell carcinoma mediated by TCF3, ZFH1A, and ZFH1B. *Cancer Res* 2006; 66(5): 2725-31.
63. Zhang Q, Bai X, Chen W, Ma T, Hu Q, Liang C, et al. Wnt/beta-catenin signaling enhances hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma via crosstalk with hif-1alpha signaling. *Carcinogenesis* 2013; 34(5): 962-73.
64. Lin G, Gai R, Chen Z, Wang Y, Liao S, Dong R, et al. The dual PI3K/mTOR inhibitor NVP-BEZ235 prevents epithelial-mesenchymal transition induced by hypoxia and TGF-beta1. *Eur J Pharmacol* 2014; 729: 45-53.
65. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(7): 3983-8.
66. Philip B, Ito K, Moreno-Sanchez R, Ralph SJ. HIF expression and the role of hypoxic microenvironments within primary tumours as protective sites driving cancer stem cell renewal and metastatic progression. *Carcinogenesis* 2013; 34(8): 1699-707.
67. Bhaskara VK, Mohanam I, Rao JS, Mohanam S. Intermittent hypoxia regulates stem-like characteristics and differentiation of neuroblastoma cells. *PLoS One* 2012; 7(2): e30905.
68. Miao ZF, Zhao TT, Wang ZN, Xu YY, Mao XY, Wu JH, et al. Influence of different hypoxia models on metastatic potential of SGC-7901 gastric cancer cells. *Tumour Biol* 2014; 35(7): 6801-8.
69. Zhu H, Wang D, Zhang L, Xie X, Wu Y, Liu Y, et al. Upregulation of autophagy by hypoxia-inducible factor-1alpha promotes EMT and metastatic ability of CD133+ pancreatic cancer stem-like cells during intermittent hypoxia. *Oncol Rep* 2014; 32(3): 935-42.
70. Luo Y, Cui X, Zhao J, Han Y, Li M, Lin Y, et al. Cells susceptible to epithelial-mesenchymal transition are enriched in stem-like side population cells from prostate cancer. *Oncol Rep* 2014; 31(2): 874-84.
71. Giannoni E, Parri M, Chiarugi P. EMT and oxidative stress: A bidirectional interplay affecting tumor malignancy. *Antioxid Redox Signal* 2012; 16(11): 1248-63.
72. Nishi K, Oda T, Takabuchi S, Oda S, Fukuda K, Adachi T, et al. LPS induces hypoxia-inducible factor 1 activation in macrophage-differentiated cells in a reactive oxygen species-dependent manner. *Antioxid Redox Signal* 2008; 10(5): 983-95.
73. Cho KH, Choi MJ, Jeong KJ, Kim JJ, Hwang MH, Shin SC, et al. A ROS/STAT3/HIF-1alpha signaling cascade mediates EGF-induced TWIST1 expression and prostate cancer cell invasion. *Prostate* 2014; 74(5): 528-36.
74. Calvani M, Comito G, Giannoni E, Chiarugi P. Time-dependent stabilization of hypoxia inducible factor-1alpha by different intracellular sources of reactive oxygen species. *PLoS One* 2012; 7(10): e38388.
75. Seebacher NA, Richardson DR, Jansson PJ. Glucose modulation induces reactive oxygen species and increases P-glycoprotein-mediated multidrug resistance to chemotherapeutics. *Br J Pharmacol* 2015; 172(10): 2557-72.
76. Shimojo Y, Akimoto M, Hisanaga T, Tanaka T, Tajima Y, Honma Y, et al. Attenuation of reactive oxygen species by antioxidants suppresses hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition and metastasis of pancreatic cancer cells. *Clin Exp Metastasis* 2013; 30(2): 143-54.

A Comprehensive Review on Environmental and Microenvironmental Oxygen Sensing Pathways Mediated by Hypoxia-Inducible Factors (HIFs)

Fatemeh Choopani¹, Ali Choopani², Mahmood Tavallaei³, Nasrin Kariminejad¹,
Houri Edalat⁴

Review Article

Abstract

Oxygen deficiency, referred to as hypoxia, can be divided into two categories of environmental (exogenous) which is sensitized by respiratory cells, and microenvironmental (endogenous) responses by other cells in the body, like cancer cells. Cell responses to oxygen fluctuations are mediated by hypoxia-inducible factors (HIFs). Lung is known as the first organ that encounters the exogenous and environmental oxygen after breathing. However, data are limited for HIF respiratory pathways of environmental oxygen sensing inside the lung cells. Thus, we evaluated the role of both HIF-1 and HIF-2 isoforms in environmental hypoxia sensation by pulmonary vascular and bronchial cells. Then, we introduced the role of HIFs in microenvironmental and endogenous oxygen sensation in tissues and cells other than respiratory cells as well as all of involved molecular mechanisms in those non-lung cells and tissues. Next, a detailed emphasize was put on the strict role of HIF molecule in tumor cells and cancer stem cells.

Keywords: Hypoxia, Hypoxia-inducible factor 1, Hypoxia-inducible factor 2, Lung, Cancer

Citation: Choopani F, Choopani A, Tavallaei M, Kariminejad N, Moukhah R, Edalat H. A Comprehensive Review on Environmental and Microenvironmental Oxygen Sensing Pathways Mediated by Hypoxia-Inducible Factors (HIFs). J Isfahan Med Sch 2019; 37(520): 278-87.

1- Human Genetics Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- PhD in Biochemistry, Applied Biotechnology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Professor, Human Genetics Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Assistant Professor, Human Genetics Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author: Houry Edalat, Email: h597782@yahoo.com