

HIF-1: İki Ucu Keskin Bıçak HIF-1: Two Sharp Sided Knife

Nilüfer Şahin Calapoğlu

Doç.Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

Özet

Hipoksik koşullarda hücreler, hipoksi ile indüklenen faktör 1 (HIF-1) tarafından regüle edilen ve kritik adaptasyonları yöneten birçok gen ile var olan duruma uyum sağlar. Heterodimerik bir yapıya sahip HIF-1 nükleusa sahip memeli hücrelerinde anjiogenez, demir metabolizması, glukoz metabolizması, hücre proliferasyonu ve sağ kalımı gibi olaylarla ilişkili çok sayıdaki genin regülasyonundan sorumlu temel transkripsiyon faktörü olarak görev yapmaktadır. HIF-1 de transkripsiyon, translasyon, post-translasyonel modifikasyon, protein-protein etkileşimleri ve degradasyon gibi farklı mekanizmalar ile regüle edilmektedir. Bu derleme ile HIF-1'in yapısına, ilişkili olduğu proteinlere, hedef genlere ve aralarındaki fonksiyonel birlikteliklere değinilmek amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Anjiogenez, demir metabolizması, glukoz metabolizması, hipoksi ile indüklenen faktör-1 (HIF-1), kanser.

Abstract

During hypoxic conditions, regulation of several genes by hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) provides critical adaptations to cells in the situation. Heterodimeric transcription factor HIF-1 functions as a master regulator of oxygen homeostasis in almost all nucleated mammalian cells, regulating the expression of a myriad of genes involved in angiogenesis, iron metabolism, glucose metabolism, and cell proliferation/survival. Also HIF-1 is regulated by a variety of mechanisms including transcription, translation, post-translational modification, protein-protein interaction and degradation. This review will focus on the current knowledge of HIF-1 structure, its interacting proteins and, targeting genes as well as the concomitant functional relationships between them.

Key words: Angiogenesis, iron metabolism, glucose metabolism, hypoxia inducible factor-1 (HIF-1), cancer.

Kabul tarihi:02.01.2016

Giriş

Hipoksik koşullar olarak ifade edilen, oksijen konsantrasyonunun %6'nın altına düştüğü durumlarda organ, doku ve hücrelerin fonksiyonlarının duraksadığı ve hatta bozulduğu bilinmektedir. Hipoksi embriyonik gelişim sırasında ve egzersiz yapan kaslarda fizyolojik bir durum olarak; miyokard enfaktüsü, inflamasyon ve solid tümör oluşumunda ise patofizyolojik bir durum olarak ortaya çıkabilmektedir (1).

Hipoksik koşullarda hücrelerde sentezlenen bir transkripsiyon faktörü olan hipoksi ile indüklenen faktör-1 (HIF-1), hedef genlerin enhancer bölgesinde bulunan ve hipoksiye cevap elementi (HRE) olarak tanımlanan 5'-(A/G)CGTG-3' dizisine bağlanarak ifade edilmelerini sağlamaktadır (2). Bugüne kadar HIF-1, HIF-2 ve HIF-3 olmak üzere tanımlanmış üç tipi bulunan HIF proteinleri dimerik yapıya sahip ökaryotik transkripsiyon faktörleridir. Birbirinin aynı β -alt ünitelerine (ARNT) sahip olan bu proteinlerin α -alt

üniteleri birbirinden farklılık göstermektedir. HIF-1 α ve HIF-2 α arasında %48 oranında yapısal bir benzerlik bulunmaktadır. Buna rağmen HIF-1 α tüm dokularda hipoksiye karşı ilk 24 saatten daha kısa bir süre içinde gelişen hızlı cevabı koordine ederken; HIF-2 α endotel ve akciğer gibi özel dokularda ifade edilmekte ve ilk 24 saatten sonraki kronik cevabın oluşturulmasında görev almaktadır. HIF-3 α ise yapısal olarak daha belirgin farklılıklar sergilemekle birlikte, HIF-1 α 'nın dominant negatif inhibitörü olarak görev yapmaktadır (3).

HIF-1 yalnızca hayvanlarda bulunan ökaryotik bir transkripsiyon faktörü ailesidir. Tüm hücre tiplerinde ifade edilen, heterodimerik yapıya sahip HIF-1, α -alt ünitesi ile Aril Hidrokarbon Reseptör Nüklear Taşıyıcısı (Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator: ARNT) β -alt ünitesinden oluşan bir komplekstir. HIF-1 α alt ünitesinin stabilizasyonu, hücre içi lokalizasyonu ve transkripsiyonu oksijen seviyesinden etkilenirken; β (ARNT) alt birimi yapısal olarak ifade edilir ve oksijen seviyelerinden etkilenmemektedir.

Normoksik koşullarda HIF-1 α 'nın ODDD üzerindeki iki prolin rezidüsü (P⁴⁰² ve P⁵⁶⁴) ve CAD üzerindeki bir asparajin rezidüsü (N⁸⁰³) PHD'ler tarafından O₂, 2-OG ve Fe⁺² ye bağlı mekanizmalar ile hidroksillenir. Hidroksillenen HIF-1 α proteini ubiquitin ligaz VHL kompleksine bağlanır ve proteozom sisteminde parçalanarak ortamdaki seviyesi en aza indirilir. Hipoksik koşullarda ise O₂ seviyesine bağlı olarak PHD ve FIH-1 aktivitesi inhibe olduğundan hidroksilasyonlar gerçekleşmez, VHL bağlanmaz ve HIF-1 α stabil hal alır. HIF-1 α proteinleri nükleusa geçerek ve HIF-1 β ile birleşir. Hidroksillenmemiş N⁸⁰³ rezidüsü üzerinden bağlanan CBP/p300 koaktivatörü sayesinde de ilgili genlerin transkripsiyonunu başlatır (1,2,3,4).

HIF-1'in hedef genleri

Tablo 1. HIF-1proteininin hedef genleri (6)

Fonksiyon	Gen
Hücre Proliferasyonu	SiklinG2, IGF2, IGF-BP1, IGF-BP-2, IGF-BP-3, WAF-1, TGF- α , TGF- β 3
Hücre Sağ Kalımı	ADM, EPO, IGF2, IGF-BP1, IGF-BP-2, IGF-BP-3, NOS2, TGF- α , VEGF
Programlı Hücre Ölümü	NIP3, NIX, RTP801
Hücre Hareketlilik	ANF/GPI, c-MET, LRP1, TGF- α
Hücre İskeleti Yapısı	KRT14, KRT18, KRT19, VIM
Hücre Adezyonu	MIC2
Eritropoez	EPO
Anjiogenez	EG-VEGF, ENG, LEP, LRP1, TGF- β 3, VEGF
Damar Tontüsü	α 1B-adrenerjik reseptör, ADM, ET1, Hem oksijenaz-1, NOS2
Transkripsiyonel Düzenleme	DEC1, DEC2, ETS-1, NUR77
pH Düzenlenmesi	Karbonik anhidraz 9
HIF-1 aktivitesinin Düzenlenmesi	P35srj
Epitelyal Hemeostaz	Intestinal trefoil faktör
İlaç Direnci	MDR1
Nükleotit metabolizması	Adenilat kinaz-3, Ecto-5'-nükleotidaz
Demir Metabolizması	Seruloplazmin, Transferrin, Transeferrin reseptörü
Glukoz Metabolizması	HK1, HK2, AMF/GPI, ENO1, GLUT1, GAPDH, LDHA, PFKBF3, PFKL, PGK1, PKM, TPI,ALDA, ALDC
Ekstaselüler Matriks Metabolizması	CATHD, Collagen type V (α 1), FN1, MMP2, PAI1, Prolyl-4-hydroxylase α (1), UPAR
Enerji Metabolizması	LEP
Amino Asit Metabolizması	Transglutaminaz-2

Anjiogenez

Hipokside ilk olarak hücre ölümü yollarının kaybı veya inhibisyonu söz konusudur. İkinci olarak ise hücrelerinin oksijenlenmeyi arttırmak için anjiogenezi uyarmaları gerekmektedir.

Hipoksinin anjiogenez, demir metabolizması, glukoz metabolizması ve hücre proliferasyonu/sağ kalımı üzerine etkili 100'den fazla genin transkripsiyonel uyarımını başlattığı belirlenmiştir (Tablo 1). HIF-1 oksijenle düzenlenen gen ifadelerinin ana düzenleyicisidir ve insan genomundaki tüm genlerin %2'sinden fazla bir kısmının direkt veya indirekt regülasyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. HIF-1, hücre sağ kalımı ve kök hücre koruması, genetik instabilite, glukoz ve enerji mekanizması, vaskülarizasyon, otokrin büyüme faktör sinyalizasyonu, invazyon ve metastaz, immün sistemden kaçış ile kemoterapi ve radyoterapi tedavilerine direnç genlerinin transkripsiyonunu enhancer ve promotor bölgelerinde yer alan 50bp'lik cis-acting HRE dizilerine bağlanmak suretiyle pozitif veya negatif yönde düzenlemektedir (5).

Patolojik veya fizyolojik şekilde düşük oksijen basıncına maruz kalan stroma veya avasküler tümör hücreleri çeşitli pro-anjiogenik genlerin induksiyonu ve oksijen algılama mekanizmalarının sonucu olarak anjiogenezi tetikler (7). Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) en güçlü

endotele özgü mitojendir ve önemli hedef genlerden biridir. Bu büyüme faktörünün özellikle endotel hücrelerinde ifade edilen reseptörü VEGFR ile etkileşime girmesi ile hipoksik ve avasküler alanın içerisindeki öncül endotelial hücrelerin çoğalması uyarılır. Anjiogenezin indüksiyonu vasküler yoğunlukta bir artışa yol açar ve dolayısıyla oksijen difüzyon mesafesinde bir azalmaya neden olur. Bununla birlikte patofizyolojik şartlar altında lokal kan akımı, HIF-1 hedef genlerinden NO, Endotelin-1, adrenomedülin veya α 1- β adrenerejik reseptörlerin aktivasyonu ile damar tonüsünü değiştirilerek kontrol edilir (8). Bu nedenle HIF-1'in damar olgunlaşmasında yer alan ilave hedef genleri de işin içine çekerek VEGF indüksiyonundan daha karmaşık bir mekanizma ile anjiogeneze katkıda bulunduğu düşünülmektedir (9). Hipoksi ayrıca anti-anjiogenik faktörlerden olan trombospondin-1'in ekspresyonunu da azaltmaktadır (10).

Hücre Çoğalması ve Sağ Kalımı

Hipoksi ile etki gösteren büyüme faktörlerinin hücrenin proliferasyonunu ve hayatta kalmasını geliştirdiği bilinmektedir. Çeşitli büyüme faktörleri özellikle insülin benzeri büyüme faktörü-2 (IGF-2) ve transforme edici büyüme faktörü- α (TGF- α) aynı zamanda HIF-1 hedef genleridir. Büyüme faktörlerinin reseptörlerine bağlanması, hem HIF-1'in ekspresyonunu hem de hücre çoğalması ve hayatta kalımını sağlayan sinyal iletim yollarını aktive eder (4). Hücre dışı büyüme faktörlerine cevap olarak hücre çoğalmasını düzenleyen MAPK'nın HIF-1 α 'yı fosforile ettiği ve hedef genlerinin transkripsiyonunu arttırdığı gösterilmiştir (11). PI3K birçok tirozin kinaz sinyal yolağının en önemli araçlarından biridir ve hücre proliferasyonu ve apoptozun bastırılmasının düzenlenmesinde rol almaktadır. PI3K aktivitesinin, hipoksik koşullar altında bazı hücre tiplerinde arttığı belirlenmiştir. PI3K yolu PTEN tarafından inhibe edilir ve PTEN'deki mutasyonlar HIF-1 aktivasyonundaki cevabı geliştirir. Bu nedenle, HIF-1 kanser süreci için kritik olan otokrin sinyal yoluna katkıda bulunmaktadır (12).

Akt, prolin hidroksilasyonundan bağımsız olarak normoksik koşullarda HIF-1 α 'yı indüklerken, PI3K yolağını negatif yönde düzenleyen PTEN gibi supressör genlerin inaktivasyonu veya kaybı ise hipoksiden bağımsız HIF-1 α düzeyinin artışına neden olmaktadır. Ras ve Src gibi onkogenler aracılığıyla da HIF-1 α stabilizasyonu sağlanır. Böylece hidroksilasyon kaybı ile degradasyonun

gerçekleşme oranı düşer ve normoksik koşullarda HIF-1 aktivitesi sağlanır. Tüm bunlar HIF-1 sentez oranında ve seviyesinde artışı getirir ki o da hipoksiye tolerans ile sonuçlanır.

Hipoksi tümör progresyonunu bazı genlerin ekspresyonunu arttırarak yapar. Oksijen azlığında HIF-1 yoluyla ifade düzeyi artan COX-2 kritik adaptif cevaplar oluşturur. Kısa dönemde tümör sağ kalımını üzerinde etki gösterirken uzun dönemde anjiogenezi başlatmaktadır. Wnt ve Ras sinyal yollarındaki mutasyonlar normoksik koşullarda COX-2'yi uyararak prostoglandin E2 (PGE2) seviyesinde artışa neden olurlar. Bu durum da tümör hücrelerinde büyüme/sağ kalım ve anjiogenezin stimülasyonunu tetikler. Daha sonra MAPK yolağı aktive olarak HIF-1'in transkripsiyonel aktivitesini arttırır ve bu yolla artan COX-2 seviyesi, pozitif bir feedback ile sonuçlanır (13).

HIF-1'in Notch gibi spesifik sinyal yolları ile kök hücre yenilenmesi ve multipotent özellikleri üzerine etkili Oct-4 gibi transkripsiyon faktörlerini aktive ettiği gösterilmiştir. Embriyonel kanser kök hücrelerinin hipoksik koşullarda (%5 O₂) kültüre edildiklerinde normal koşullara (%21 O₂) oranla çok daha hızlı büyüdükleri tespit edilmiştir (14).

Demir Metabolizması

Hipoksiye cevaben, eritropoez ve demir metabolizmasıyla ilgili genlerin ekspresyonu ile oksijeni taşıyan kırmızı kan hücrelerinin kapasitesinde yukarı yönde bir düzenleme olur. Hipoksi eritrosit oluşumu için gerekli EPO'nun ekspresyonunu arttırır. Artan eritrosit sayısı dokuya taşınan oksijen miktarının normale yaklaşması sağlanır. Hipoksi, eritroid dokulara demir taşınımını sağlayan transferrinin (Tf) ve hücrel transferinin alımını sağlayan transferrin reseptörünün (Tfr) ifadesini arttırır (15). Ferröz demiri (Fe⁺²) ferrik (Fe⁺³) duruma geçiren bir ferooksidaz olan seruloplazminin de HIF-1'in hedef genlerinden olduğu bildirilmiştir. Transferrin tarafından yalnızca ferrik demirin bağlanabiliyor olması nedeniyle hipoksik seruloplazmin indüksiyonu eritroid dokuya yeterli demir desteği sağlamak için oldukça önemlidir (16).

Glikoz Metabolizması

Normal hücrelerde enerji ihtiyacının %90'ı mitokondriyal oksidatif fosforilasyondan %10'luk kısmı ise glikolizden sağlanmaktadır. Hipoksik

tümör durumlarında ise neredeyse bütün glikolitik enzimlerin ekspresyonunun arttığı görülmektedir. Bu ekspresyon artışları HIF-1 tarafından kontrol edilir ve normal hücre fonksiyonlarını tamamen değiştirir. Yapılan çalışmalar, dünya üzerinde görülen tüm insan kanserlerinin %70'inde glikolizle ilişkili genlerin aşırı düzeyde ifade edildiğini ortaya koymaktadır.

Hipoksik şartlar altında hücreler mitokondrial solunumu azaltıp glukozun anaerobik fermentasyonu ile ATP üretimini artırır. HIF-1, Embden-Meyerhoff (glikolitik) yolağının ilk enzimleri olan ve glikozu alt basamaklar için aktive eden HK1 ve HK2 heksokinazların transkripsiyonunu aktive eder (5). HIF-1 hem glikolitik yoldaki bütün enzimlerin, hem de hücresel glikoz alımına aracılık eden GLUT-1 ve GLUT-3 gibi glikoz taşıyıcılarının ifadesini düzenler (17).

Pirüvat kritik bir metabolik kontrol noktasıdır. Pirüvat, pirüvat dehidrogenaz (PDH) tarafından trikarboksilikasid (TCA) devrine girmesi için asetil CoA'ya dönüştürülebildiği gibi laktat dehidrogenaz A (LDHA) enziminin de laktada dönüştürülebilir. Pirüvat seviyesinde artışı tetikleyen HIF-1, LDHA enzimini aktive ederek pirüvatın laktata indirgenmesini de sağlar. Laktadın hücre dışına transportunu sağlayan monokarboksilat transporter 4 (MCT4)'ün düzeyi de HIF-1 tarafından artırılır. Böylece anaerobik glikoliz sonucunda laktat üretiminde artış ve pH seviyelerinde düşme meydana gelir. Tümör hücrelerindeki asidozu azaltmak için, karbonik anhidraz enzimi HIF-1'in aktivasyonunun hemen ardından yüksek derecede eksprese olur. Bu enzimler CO₂'nin bikarbonat ve protonlara hidrasyonunu katalizler. Sonuçta tümör hücrelerinin sağ kalımına yönelik olarak, asidik bir ekstraselüler alan oluşur ve karbonikanhidraz 9 tarafından protonlar, MCT4 tarafından da laktat tümöral hücre dışına salınır. Bu bölgede yer alan lokal aerobik kanser hücreleri de bu laktatı alarak metabolik simbiyoz oluştururlar (18).

Pirüvatın laktada indirgenmesi NAD⁺ açığa çıkmasını sağlar ki o da glikolizin devamlılığına ve hipoksik hücrelerde ATP üretiminin sürekliliğini sağlar. HIF-1 pirüvatın Asetil CoA'ya dönüşümünü inhibe ederek oksidatif fosforilasyonu durdurur. TCA siklusu her glukoz molekülü için 38 ATP

molekülü sağlarken, glikoliz yalnızca 2 ATP sağlamaktadır. Azalan TCA siklusu aktivitesi sonucunda oksidatif fosforilasyon azalır ve reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi aşırı artar. Hipoksik hücrelerde artan ROS öte yandan HIF-1 birikimini uyarır (13). HIF-1, ATP ve ROS üretimi ile O₂ tüketimi arasındaki hemostatik dengede en önemli rolü oynar.

HIF-1 hedefli terapiler

Hipoksi kanser tedavisine karşı dirençte yer alan önemli etkenlerin başında gelmektedir. Oksijen azlığına bağlı olarak ilaçlar ve radyasyon beklenen maksimum sitotoksik etkiyi gösterememekte, hipoksi sonucu bozulan hücresel metabolizma neticesinde ilaçların sitotoksitesisi azalmakta ve artan genetik kararsızlık nedeniyle de ilaca karşı direnç gösteren tümör hücreleri hızla büyüebilmektedir. Radyoterapi çerçevesinde uygulanan radyasyonun biyolojik etkileri ancak oksijen varlığında ve oksijen seviyesine bağlı olarak gerçekleşebilmektedir. Ancak hipoksik hücreler radyasyonun etkilerine normoksik koşullardaki hücrelerden 3 kat daha fazla direnç gösterebilmektedir (6,19).

HIF-1 α 'nın birçok insan kanserinde aşırı derecede eksprese edildiği bilinmektedir. Beyin, meme, rahim ağzı, orofarinks, yumurtalık ve rahim kanserlerinde HIF-1 α 'nın ifade düzeyi ile hasta ölümleri arasında anlamlı ilişki gösterilirken, baş boyun kanseri ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri için böyle bir sonuca ulaşılmamıştır (20). Anaerobik metabolizma ve VEGF aktivasyonu aracılı anjiogenez ile tümör hücreleri arasında kilit görevi gören HIF-1 kompleksinin aşağı yönde regülasyonu ile kanser ilerleyişinin baskılanabileceği ifade edilmektedir (6).

HIF-1 aktivasyonu çeşitli aşamalarda farklı etkenler yardımıyla durdurulabilmektedir. Örneğin, Doxorubicin; DNA'ya bağlanmasını bloke ederek, EZN-2968 ve Aminoflavon; mRNA ekspresyonunu inhibe ederek, Gefitinib; EGFR tirozin kinaz inhibitörü olması nedeniyle HIF-1 protein stabilitesini bozarak, Chetomin; tümör hücrelerinde hipoksiye dayalı transkripsiyonu bloke ederek, Reversatrol, Genistein, Apigenin, Berberin ve siRNA; translayonu inhibe ederek etki göstermektedir (14).

Sonuç

Oksijen hemostazının üst düzey düzenleyicisi rolündeki HIF-1'in bugüne kadar tanımlanmış yüzün üzerinde hedef geninin olmasına rağmen, bunun asıl rakamın ancak beşte biri kadar olduğu düşünülmektedir. HIF-1, dünya üzerinde görülen ölümlerin üçte ikisini oluşturan kalp hastalıklarının, kanserin, serebravasküler hastalıkların ve kronik akciğer hastalıklarının patofizyolojisinde kritik öneme sahip moleküldür. Bu nedenle, tüm bu hastalıkların tedavi hedefi ve belki de klinik biyokimyasal belirteci olarak kullanılması mümkündür. HIF-1'in yapısının ve etki mekanizmalarının bulunuşu hücrelerinin hipoksik mikroçevreyekarşı verdikleri cevabı anlamada ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde çok önemlidir. Hipoksik cevap oluşumunda işe karışan çok sayıda gen ve protein önemli prognostik faktörler ve tedavi hedefleri olarak karşımıza çıkmaktadır.

Hipoksik koşullarda, HIF-1 aktivitesi üzerine epigenetiğin etkili olduğu yönünde önemli bulgular elde edilmektedir. HIF-1 ile epigenetik regülasyon mekanizmasını anlamak tedavi yöntemleri geliştirmede kritik önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Semenza GL. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *J Appl Physiology* 2000;88:1474-80.
2. Liu W, Shen SM, Zhao XY, Chen GQ. Targeted genes and interacting proteins of hypoxia inducible factor-1. *Int J Biochem Mol Biol* 2012;3(2):165-78.
3. Koh MY, Powis G. Passing the button: the HIF swich. *Trends in Biochemical Sciences* 2012; 37(9):364-72.
4. Li H, Ko HP, Whitlock JP. Induction of phosphoglycerate kinase 1 gene expression by hypoxia. Roles of ARNT and HIF1alpha. *J Biol Chem* 1996;271:21262-7.
5. Semenza GL. HIF-1: upstream and downstream of cancer metabolism. *Current Opinion in Genetics and Development* 2010;20:51-6.
6. Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2003;3:721-32.
7. Semenza GL. HIF-1 and tumor progression: pathophysiology and therapeutics. *Trends Mol Med* 2002;8:62-7.
8. Melillo G, Musso T, Sica A, Taylor LS, Cox GW, Varesio L. A hypoxia-responsive element mediates a novel pathway of activation of the

inducible nitric oxide synthase promoter. *J Exp Med* 1995;182:1683-93.

9. Wenger RH. Cellular adaptation to hypoxia: O₂-sensing protein hydroxylases, hypoxia-inducible transcription factors, and O₂-regulated gene expression. *FASEB J* 2002;16:1151-62.
10. Semenza GL. HIF-1: Using two hands to flip the angiogenic swich. *Cancer and Metastasis Reviews* 2000;19(1-2):59-65.
11. Berra E, Milanini J, Richard DE, Le Gall M, Vinals F, Gothie E, et al. Signaling angiogenesis viap42/p44 MAP kinase and hypoxia. *Biochem Pharmacol* 2000;60:1171-8.
12. Zundel W, Schindler C, Haas-Kogan D, Koong A, Kaper F, Chen E, et al. Loss of PTEN facilitates HIF-1 mediated gene expression. *Genes Dev* 2000;14:391-6.
13. Nagy MA. HIF-1 is the commender of gateways to cancer. *J Cancer Sci Ther* 2011;3(2):35-40.
14. Nurwidya F, Takahashi F, Minakata K, Murakami A, Takahashi K. From tumour hypoxia to cancer progression: the implications of hypoxia-inducible factor-1 expression in cancers. *Anatomy and Cell Biology* 2012; 45:73-8.
15. Tacchini L, Bianchi L, Bernelli-Zazzera A, Cairo G. Transferrin receptor induction by hypoxia. HIF-1-mediated transcriptional activation and cell specific post-transcriptional regulation. *J Biol Chem* 1999;274:24142-6.
16. Lok CN, Ponka P. Identification of a hypoxia response element in the transferrin receptor gene. *J Biol Chem* 1999;274:24147-52.
17. Hirschhaeuser F, Sattler UGA, Mueller-Klieser W. Lactate: a metabolic key player in cancer. *Cancer Research* 2011;71(22):6921-5.
18. Levine AJ, Puzio-Kuter AM. The control of the metabolic switch in cancers by oncogenes and tumor suppressor genes. *Science* 2010;330:1340-4.
19. Unruh A, Ressel A, Mohamed HG, Johnson RS, Nadrowitz R, Richter E, et al. The hypoxia-inducible factor-1 alpha is a negative factor for tumor therapy. *Oncogene* 2003;22:3213-20.
20. Beasley NJ, Leek R, Alam M, Turley H, Cox GJ, Gatter K, et al. Hypoxia-inducible factors HIF-1alpha and HIF-2alpha in head and neck cancer: relationship to tumor biology and treatment outcome in surgically resected patients. *Cancer Res* 2002;62:2493-7.

İletişim:

Doç.Dr. Nilüfer Şahin Calapoğlu
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye
Tel: +90.505.5007839
E-mail: nilufersahin@yahoo.com