

# Hypoxie et facteur induit par l'hypoxie (HIF) dans les contextes tumoraux et non tumoraux

Jacques Robert<sup>1</sup>, Bernard Lévy<sup>2</sup>

1. Institut Bergonié, Université Bordeaux Segalen, Bordeaux

<j.robert@bordeaux.unicancer.fr>

2. Institut des Vaisseaux et du Sang, Hôpital Lariboisière, Paris

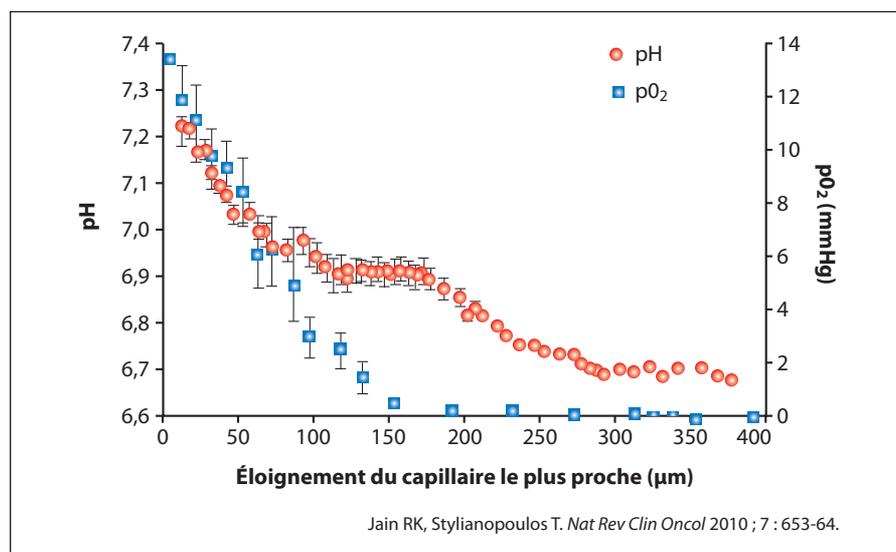
<bernard.levy@inserm.fr>

## Dangers de l'hypoxie

Dans les organismes uni- ou pauci-cellulaires, le transport de l'oxygène ne se fait que par diffusion. Dès que la distance de diffusion dépasse quelques centaines de microns, l'oxygène doit être transporté depuis le milieu ambiant vers les cellules « profondes ». La *figure 1* montre l'évolution de la pression partielle d'oxygène,  $PO_2$ , et du pH en fonction de l'éloignement entre le point de mesure et le capillaire le plus proche.

Au-delà de la notion de distance minimum qui doit exister entre deux capillaires pour que les cellules puissent être alimentées, évidente sur ce schéma, il faut remarquer un autre point important : la pression partielle d'oxygène dans le liquide interstitiel péri-cellulaire est de l'ordre de 10 à 15 mmHg, alors que la  $PO_2$  intracellulaire n'est que de 2 à 5 mmHg. Ainsi donc, le système complexe constitué par les poumons, le sang et le système circulatoire a un rendement de transport d'oxygène très faible : depuis une  $PO_2$  de 150 mmHg dans l'air ambiant jusqu'à des valeurs cent fois plus faibles dans les cellules. Cependant, la présence d'oxygène dans les cellules, si minime soit-elle, est vitale pour celles-ci. L'oxygène joue en effet un rôle primordial car il sert de capteur des électrons libérés par toutes les réactions de phosphorylation oxydative. Un défaut d'oxygène local est associé à un risque immédiat de génération de radicaux libres qui altèrent rapidement les macromolécules et donc, leurs propriétés physiques et chimiques, entraînant rapidement le dysfonctionnement puis la mort cellulaire.

La principale signalisation mise en place en réponse à l'hypoxie est liée à l'activation d'un facteur de transcription, l'HIF



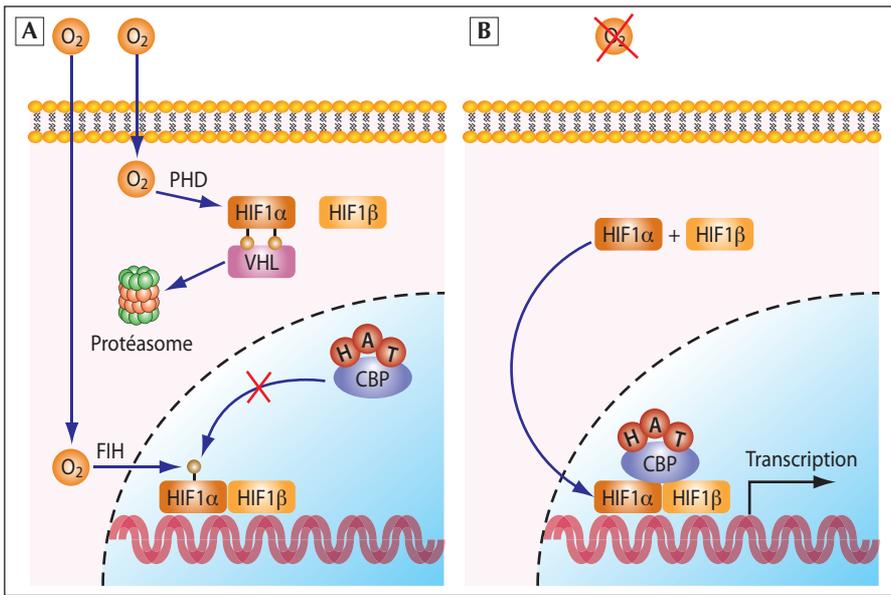
**Figure 1.** Évolution du pH et de la  $PO_2$  tissulaire en fonction de la distance du point de mesure au capillaire le plus proche.

(*Hypoxia-inducible factor*), qui induit l'expression d'un ensemble de gènes destinés à remédier à cette situation. Les souris invalidées pour HIF-1 $\alpha$  meurent rapidement dans les conditions d'hypoxie en raison de la toxicité des radicaux libres produits [1]. Le paradigme classique est celui du changement du métabolisme cellulaire, induit par HIF-1 dans les conditions d'hypoxie, d'un métabolisme aérobie vers des voies anaérobiques. Il faut compléter ce schéma par la protection induite par HIF-1 contre les radicaux libres dont les effets nocifs sont réellement majeurs [2].

## Activation et rôle de l'HIF

L'HIF est exprimé dans toutes les espèces animales connues [3]. C'est un complexe

hétérodimérique composé d'une sous-unité  $\alpha$  sensible à l'oxygène et d'une sous-unité  $\beta$  insensible à l'oxygène. Il existe trois sous-unités  $\alpha$  et deux sous-unités  $\beta$  distinctes. En présence d'une concentration suffisante en oxygène, il existe une hydroxylation post-traductionnelle de certains acides aminés de la sous-unité  $\alpha$  qui la conduit vers l'ubiquitinylation et le protéasome. Une diminution de la disponibilité en oxygène entraîne une diminution de cette hydroxylation et une migration vers le noyau de la sous-unité  $\alpha$  qui peut alors, associée à la sous-unité  $\beta$ , exercer ses fonctions sur la transcription de ses gènes cibles (*figure 2*). Il existe de nombreuses voies de signalisation qui activent la transcription des HIF, en particulier les voies de prolifération ouvertes par les MAP kinases et la PI3 kinase ; de



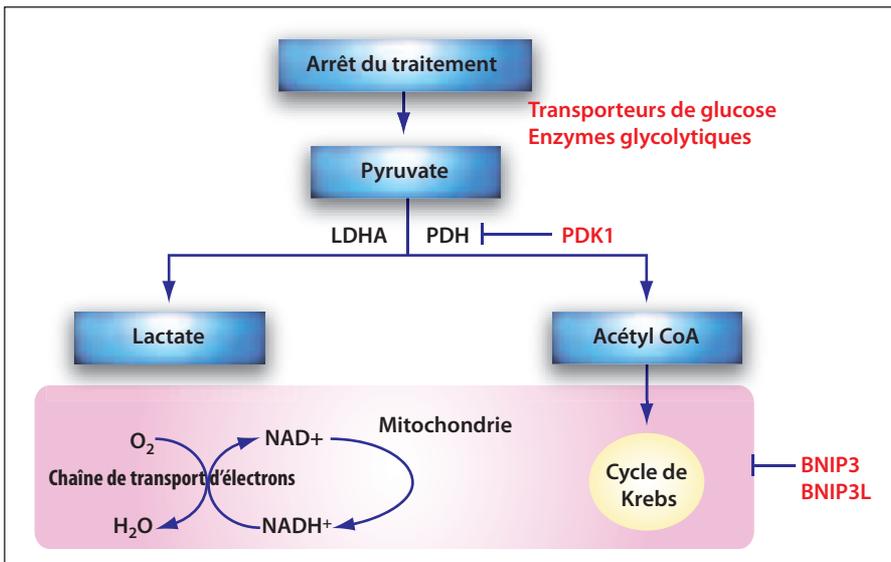
**Figure 2.** En présence d'oxygène (A), le facteur de transcription HIF-1 $\alpha$  est hydroxylé dans le cytoplasme sur deux résidus prolines par une proline hydroxylase PHD ; cela permet sa reconnaissance par la protéine VHL, qui fait partie d'un complexe E3 qui le dirige vers le protéasome. En outre, HIF-1 $\alpha$  est hydroxylé dans le noyau sur une asparagine par une asparagine hydroxylase FIH, ce qui empêche sa reconnaissance par l'activateur de transcription CBP (*cAMP-response element binding protein*) qui permet l'acétylation des histones par une histone acétyltransférase HAT. En absence d'oxygène (B), ces hydroxylations ne peuvent avoir lieu ; HIF-1 $\alpha$  est stabilisé et peut migrer dans le noyau, reconnaître son partenaire HIF-1 $\beta$  et initier la transcription via la fixation de l'activateur de transcription CBP.

nombreux facteurs de transcription, comme MYC ou NF $\kappa$ B, induisent ainsi la synthèse des ARN messagers d'HIF.

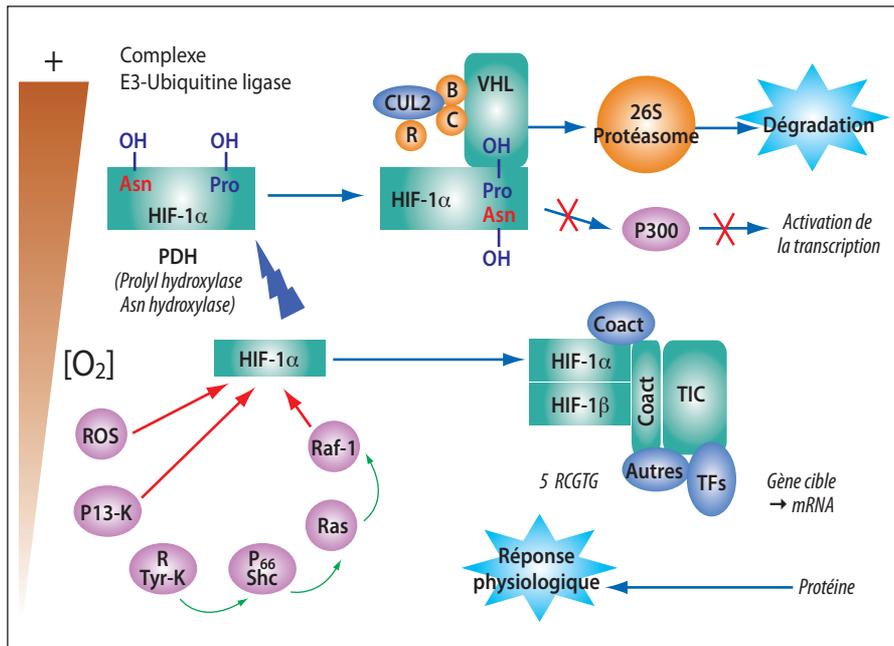
Les sous-unités  $\alpha$  possèdent un domaine ODDD (*Oxygen-dependent degradation domain*) contenant deux résidus proline hydroxylés par une prolyl 4-hydroxylase (PHD), et un domaine C-terminal contenant un résidu asparagine hydroxylé par une protéine appelée FIH (*Factor inhibiting HIF*). Ces deux enzymes sont des dioxygénases non hémiques utilisant comme substrats l'oxygène moléculaire et l' $\alpha$ -cétyoglutarate, et comme cofacteur le fer ferreux Fe $^{2+}$ . C'est le défaut de leur substrat O $_2$  qui est à l'origine de la diminution de leur activité au cours de l'hypoxie. Les prolines hydroxylées sont reconnues par la protéine VHL (*de Von Hippel-Lindau disease*), qui fait partie d'une ubiquitine ligase E3 appelée VBC (*VHL – elongin B – elongin C*), qui permet au HIF $\alpha$  d'être conduit vers le protéasome. L'hydroxylation de l'asparagine, quant à elle, empêche la fixation sur HIF $\alpha$  d'un co-activateur de son activité transcriptionnelle, CBP (*CREB-binding protein*), qui joue le rôle d'une histone acétyltransférase.

Une fois dans le noyau, les sous-unités HIF $\alpha$  et HIF $\beta$  s'associent par l'intermédiaire de leurs domaines N-terminaux et se fixent sur l'ADN via un site HLH (*Helix-loop-helix*) sur une séquence HRE (*Hypoxia responsive element*) appartenant au promoteur des gènes cibles. C'est au niveau C-terminal que se trouve le domaine de transactivation (TAD), dédoublé pour les HIF-1 $\alpha$  et HIF-2 $\alpha$ , en un N-TAD indépendant de l'hydroxylation et un C-TAD inhibé par hydroxylation d'un résidu asparagine par FIH. Quant à la sous-unité HIF-3 $\alpha$ , elle pourrait jouer un rôle dominant négatif sur la transcription induite par les autres sous-unités  $\alpha$ .

Les facteurs induits par l'hypoxie (HIF) sont des activateurs transcriptionnels qui commandent la régulation de l'homéostasie de l'oxygène dans tous les tissus. L'essentiel des effets de HIF-1 concerne le contrôle du métabolisme cellulaire. Dans les conditions hypoxiques, HIF-1 induit une transition des voies métaboliques oxydatives vers un métabolisme anaérobie glycolytique par l'activation de 4 facteurs : PDK1, LDHA, BNIP3 et BNIP3L. PDK1 code pour une kinase qui phosphoryle et inactive la dégradation de pyruvate en acétylcoenzyme A au début du cycle de Krebs ; LDHA code pour la lactate déshydrogénase qui transforme le pyruvate en lactate ; BNIP3 et BNIP3L, enfin, activent l'autophagie mitochondriale (*figure 3*). HIF-1 agit également sur la conversion de la cytochrome C oxydase



**Figure 3.** Effets métaboliques d'HIF-1 $\alpha$ . En condition hypoxique, HIF-1 active la transcription des gènes codant pour les transporteurs de glucose et les enzymes glycolytiques, augmentant la transformation de glucose en pyruvate. HIF-1 active PDK1 (pyruvate déshydrogénase kinase) qui bloque PDH (pyruvate déshydrogénase) qui, elle-même, transforme le pyruvate en acétyl coenzyme A. Ce dernier entre ensuite dans le cycle de Krebs. HIF-1 active LDHA (lactate déshydrogénase) qui transforme le pyruvate en lactate ; HIF-1 active enfin BNIP3 et BNIP3L qui induisent une autophagie mitochondriale sélective. Le passage de la voie métabolique aérobie (à droite) vers la voie anaérobie (à gauche) diminue la production d'ATP, donc d'énergie, mais prévient la formation de radicaux libres qui survient en conditions hypoxiques.



**Figure 4.** Dégradation de HIF-1 pour des pressions partielles d'oxygène élevées (partie supérieure) et de l'activation de gènes cibles par HIF-1 non dégradé pour des pressions partielles d'oxygène faibles (partie inférieure).

vers une forme dont le rendement du transfert d'électron est amélioré dans les conditions hypoxiques. L'activité d'HIF-1 augmente de façon exponentielle lorsque la concentration locale en  $O_2$  diminue. Dans les conditions physiologiques normoxiques, l'activité d'HIF-1 est déjà importante et toute diminution de  $PO_2$  intervient dans une zone où la pente de l'activité d'HIF-1 est déjà très forte et donc la sensibilité de l'activation importante (figure 4).

L'expression de centaines de gènes est activée par HIF-1 en réponse à l'hypoxie par la liaison directe de ce facteur de transcription au promoteur de ses gènes cibles. De même l'expression de centaines d'autres gènes est réprimée par HIF-1 ; cependant, on n'a pas pu mettre en évidence de liaison directe d'HIF-1 sur ces gènes ; ces répressions se font donc par des mécanismes indirects. Le gène cible le mieux connu des protéines HIF est celui du VEGF (*Vascular endothelial growth factor*). Les HIF apparaissent ainsi comme des régulateurs fondamentaux de l'angiogenèse. D'autres gènes cibles sont sous la dépendance des HIF, impliqués en particulier dans le métabolisme énergétique, l'érythropoïèse, la vasodilatation, l'autophagie, toutes opérations pour lesquelles la disponibilité en oxygène est cruciale. La figure 5 résume les principales voies dont l'activité est directement sous la dépendance d'HIF-1. On note que les différen-

tes voies sont activées avec des chronologies différentes : la vasodilatation, l'activation du système sympathique et l'orientation du métabolisme vers la voie anaérobie ont des temps de réponse courts (secondes à minutes). L'angiogenèse est activée en quelques heures, l'érythropoïèse en quelques jours et n'atteint son plein résultat qu'après 2 semaines. Ces réponses coordonnées ont pour fonction d'adapter, autant que possible, toutes les fonctions physiologiques aux conditions d'hypoxie. On réunit les mécanismes d'adaptation rapide sous le terme « d'adaptation », les mécanismes plus tardifs constituent « l'acclimatation » à l'hypoxie.

## Participation d'HIF-1 à des pathologies non tumorales

### Maladie coronarienne

La présence et le développement de plaques d'athérome dans les artères coronaires diminue le débit sanguin myocardique et contribue à un déséquilibre entre la consommation d'oxygène par le muscle cardiaque et l'apport d'oxygène par les artères coronaires. L'hypoxie tissulaire qui en résulte induit un remodelage de la circulation coronaire caractérisé par le développement d'une circulation collatérale qui prend, à un degré variable, le relais du segment artériel sténosé. Les 2/3

des patients porteurs d'une sténose critique (> 70 %) d'une branche coronaire ont un réseau collatéral suppléant développé. Chez ces patients atteints d'une ischémie coronaire critique, la fréquence d'un polymorphisme (SNP) de HIF-1 $\alpha$  (un résidu sérine remplaçant un résidu proline en position 582, ce qui entraîne une perte de fonction) est 5 fois plus grande que dans la population de patients atteints de la même sténose coronaire mais n'ayant pas développé de réseau collatéral [4]. Ce polymorphisme est associé à une fréquence élevée de douleurs angineuses à l'exercice [5]. Le pré-conditionnement myocardique est un processus très utilisé en chirurgie cardiaque. On a en effet constaté que plusieurs épisodes de clampages coronariens pendant environ 5 minutes, suivi du même temps de reperfusion, protègent le myocarde au cours d'une ischémie longue (30 minutes). Le cœur des souris hétérozygotes invalidées pour HIF-1 $\alpha$  perd complètement cette propriété de pré-conditionnement, soulignant d'une part, l'importance de cette voie de réponse à l'hypoxie et, d'autre part, la rapidité de sa mise en œuvre [6].

### Artériopathies périphériques

Il s'agit, là encore, de sténose artérielle mais au niveau des vaisseaux des membres inférieurs. L'incidence de cette maladie, caractérisée dans sa forme débutante par une claudication douloureuse à la marche, est de 5 % dans la population américaine du nord et dépasse 20 % après 70 ans. De 1 à 2 % de ces patients développent une ischémie critique des membres, c'est-à-dire des troubles trophiques correspondant à une insuffisance d'apport d'oxygène au repos. Ce défaut de perfusion se traduit par des ulcères d'évolution désespérée et des gangrènes imposant des amputations de plus en plus invalidantes. C'est dans cette maladie que les stratégies de thérapie pro-angiogéniques ont été testées en premier, au milieu des années 1990, bien avant les premiers essais thérapeutiques anti-angiogéniques [7]. L'administration d'un facteur de croissance, le plus souvent le VEGF-A, sous forme d'ADNc inclus dans un plasmide ou directement du peptide, n'a pas d'effet thérapeutique significatif chez le patient. On a ensuite ciblé l'HIF-1, qui intervient en amont de la plupart des facteurs de croissance pro-angiogéniques. Un adénovirus codant pour le domaine bHLH-PAS de HIF-1 $\alpha$  a été injecté en intramusculaire (20 points d'injection) au niveau des membres inférieurs à 290 patients atteints d'artériopathie des membres inférieurs

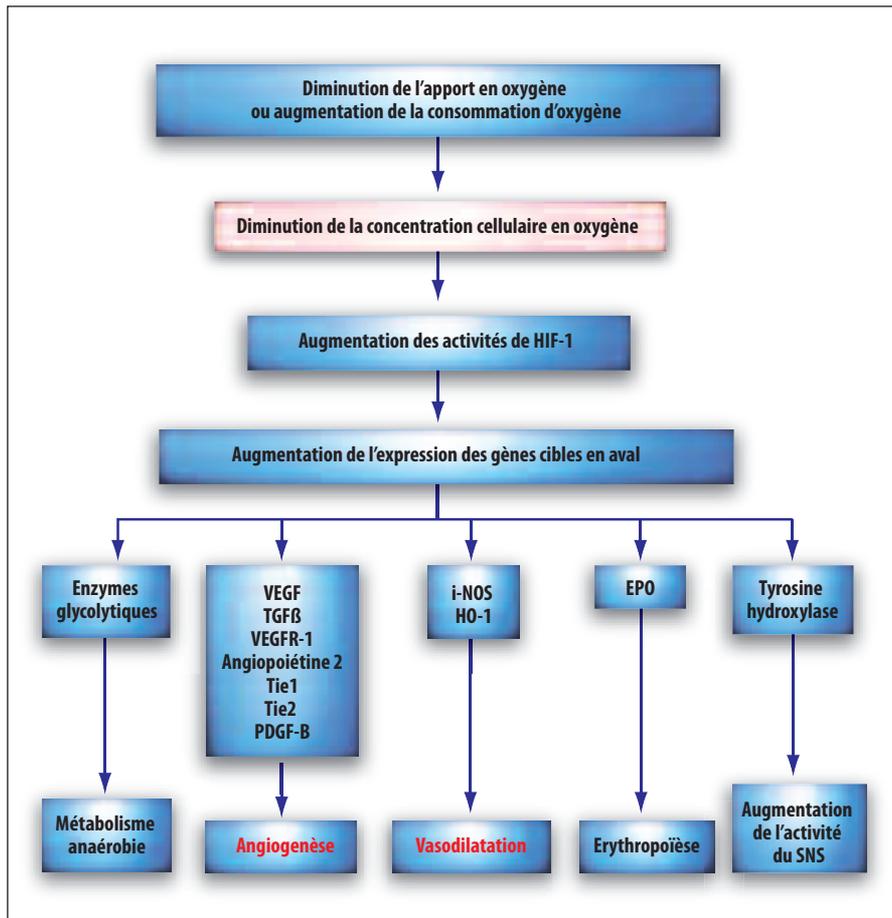


Figure 5. Principales familles de gènes activés par HIF-1.

[8]. Cet essai s'est révélé négatif sur les critères évalués : périmètre de marche, rapport des pressions artérielles cheville/bras et qualité de vie. La protéine administrée était immunogène pour l'homme, ce qui a pu être une cause de l'échec de cet essai. Cependant, toutes les tentatives de thérapie génique des maladies vasculaires périphériques suggèrent que, chez le patient, il est nécessaire de mettre en œuvre des stratégies de thérapie cellulaire, associées ou non à une thérapie génique.

### Cicatrisation cutanée

La réponse vasculaire à une ischémie musculaire squelettique ou du myocarde fait intervenir, pour une large part, des mécanismes d'artériogénèse et de remodelage des vaisseaux collatéraux. En revanche, la cicatrisation d'une plaie cutanée nécessite une véritable angiogenèse, émergence de néo-capillaires à partir du réseau existant associée à une vasculogénèse, pendant laquelle des cellules non-résidentes sont mobilisées et/ou recrutées

pour participer au processus de néo-vascularisation. Les cellules endothéliales résidentes sont activées pour donner naissance à de nouvelles cellules endothéliales organisées en tubes dans le tissu lésé. Les cellules progénitrices angiogéniques de la moelle sont mobilisées dans le sang circulant et adhèrent à l'endothélium de la zone lésée pour participer à la réparation vasculaire directement et par des mécanismes paracrines.

La brûlure est la plus fréquente des plaies cutanées ; dans un modèle de brûlure cutanée de la souris, les quantités d'HIF-1 sont élevées dans les tissus brûlés, de même le taux de SDF-1 plasmatique et le nombre de cellules angiogéniques circulantes d'origine médullaire sont augmentés deux jours après la blessure entraînant une augmentation de la vascularisation et de la perfusion tissulaire au 7<sup>e</sup> jour. L'invalidation conditionnelle de HIF-1 $\alpha$  dans les cellules exprimant TIE-2 (progéniteurs endothéliaux médullaires et cellules endothéliales) inhibe l'adhésion des cellules souches médullaires au site de la brûlure [9].

### Rejet de greffe

Dans un poumon transplanté, le rejet, caractérisé par une bronchiolite oblitérante, est précédé par une disparition du réseau microcirculatoire autour des bronches de petit calibre. Dans un modèle de transplantation trachéale sur des souris modifiées génétiquement, la survie du greffon dépend du recrutement des cellules angiogéniques du receveur positives pour TIE-2, lui-même contrôlé par HIF-1. Le transfert viral (AdCA5) de HIF-1 au receveur, avant transplantation, augmente le débit de perfusion du greffon, diminue sa fibrose et, finalement améliore sa survie [10]. Ainsi donc, la notion de rejet purement immunologique d'un greffon s'enrichit d'une composante vasculaire et angiogénique dans laquelle la réponse à l'ischémie joue un rôle primordial. Le rejet des greffons rénaux s'accompagne aussi d'une destruction du réseau microcirculatoire rénal. L'administration d'inhibiteurs des prolyl hydroxylases (PHD), augmentant la quantité disponible de HIF-1 $\alpha$ , améliore la survie des greffons [11].

### Colites

La physiopathologie des maladies chroniques intestinales comme la maladie de Crohn et la colique ulcéro-hémorragique, implique des anomalies majeures de la microcirculation. La maladie de Crohn expérimentale, provoquée par des toxines, est aggravée chez la souris invalidée pour l'expression de HIF-1 $\alpha$  dans les cellules épithéliales intestinales. À l'inverse, l'induction de HIF-1 $\alpha$  par inhibition des PHD réduit la gravité des colites toxiques ou bactériennes chez l'animal.

### Développements thérapeutiques

De nombreux produits sont en développement pour inhiber les PHD et donc augmenter les concentrations tissulaires d'HIF-1 dans les tissus ischémiques et dans les maladies dans lesquelles HIF induit une néo-vascularisation bénéfique. Dans les maladies cardiovasculaires chroniques ischémiques, il semble que des injections locales d'inhibiteurs de PHD soient nécessaires pour augmenter les signaux de « homing » et recruter localement les cellules pro-angiogéniques circulantes. L'utilisation chronique systémique des inhibiteurs de PHD doit être envisagée avec beaucoup de précautions en raison du risque de survenue, chez certains patients porteurs de mutations constitutives, de cancers, en particulier pancréatiques [12].



## Rôles d'HIF-1 dans le développement des cancers

### Conséquences de l'hypoxie sur l'angiogenèse tumorale

L'hypoxie représente le signal le plus important de promotion de l'angiogenèse. L'angiogenèse est indispensable à la croissance des tumeurs au-delà d'une taille de quelques millimètres car les vaisseaux peuvent seuls apporter à la tumeur l'oxygène et les nutriments nécessaires [13]. En absence de vascularisation, les zones profondes des tumeurs ne disposent pas de ces apports et deviennent rapidement nécrotiques, limitant la croissance tumorale. La néo-angiogenèse représente l'un des facteurs majeurs de l'oncogenèse et son ciblage, suggéré de longue date comme pouvant apporter une arme thérapeutique importante, a permis effectivement des approches originales de traitement des cancers.

Une surexpression d'HIF est communément rencontrée dans les cancers humains, parfois associée à un pronostic défavorable. S'il n'existe pas de mutations activatrices connues des gènes codant pour les diverses sous-unités des HIF, une mutation de type « perte de fonction » peut survenir au niveau du gène *VHL*, tout particulièrement dans les cancers du rein où elle est fréquente [14]. En absence de l'activité de l'E3 ubiquitine ligase correspondante, la stabilisation des sous-unités  $\alpha$  des HIF est augmentée et son incidence sur la croissance tumorale majorée. Les agents anti-angiogéniques comme le bevacizumab, un anticorps anti-VEGF, ont fait la preuve de leur activité dans cette pathologie tumorale et dans d'autres.

### Conséquences de l'hypoxie sur le métabolisme énergétique tumoral

Parmi les gènes cibles des HIF figurent des gènes impliqués dans le transport et le métabolisme anaérobie du glucose. Rappelons que, pour fournir de l'énergie sous forme d'ATP, le glucose peut être pris en charge par une voie principale, nécessitant de l'oxygène, la phosphorylation oxydative mitochondriale, et par une voie généralement secondaire, la glycolyse anaérobie cytosolique. Cette dernière est certes moins rentable sur le plan énergétique (2 molécules d'ATP formées par molécule de glucose au lieu de 38), mais elle peut avoir un grand intérêt pour les cellules en situation hypoxique. En favorisant l'uptake du glucose et son engagement vers la glycolyse, les

## Pour le clinicien

L'oncologue connaît bien l'hypoxie : le radiothérapeute sait qu'il s'agit d'un facteur majeur de résistance à la radiothérapie et l'oncologue médical sait que quelques « vieilles » molécules comme la mitomycine C sont activées par l'hypoxie qui règne dans la tumeur. L'hypoxie est, pour les cellules tumorales, à la fois un moyen de subsister dans leurs niches et un frein à leur prolifération qui les pousse à stimuler vasculogenèse et angiogenèse en utilisant des voies de signalisation précises, mais susceptibles de se modifier dans le temps avec l'évolution de la tumeur. On ne sait pas encore lutter directement contre les premières étapes de ces voies représentées par les facteurs de transcription inductibles par l'hypoxie (HIF). En revanche, on dispose de moyens pour lutter contre les dernières étapes, représentées par les produits des gènes cibles de ces facteurs de transcription : VEGF et récepteurs du VEGF entre autres. On peut espérer pouvoir cibler bientôt d'autres gènes cibles : anhydrase carbonique 9 ou transporteur du glucose GLUT1, qui sont pour les cellules tumorales des outils métaboliques de résistance à l'hypoxie.

facteurs HIF permettent la survie des cellules hypoxiques. Il est connu depuis fort longtemps que les cellules tumorales ont un taux de glycolyse anaérobie élevé, même en situation de normoxie (effet Warburg) ; cela peut représenter une pré-adaptation au risque d'hypoxie, sélectionnée génétiquement au cours d'épisodes répétés d'hypoxie suivis de ré-oxygénation.

S'il n'existe pas, actuellement, de moyens de cibler les tumeurs par des agents qui tueraient sélectivement les cellules priviliégiant la glycolyse anaérobie par rapport à la phosphorylation oxydative, cette particularité des cellules tumorales est mise à profit en cancérologie dans le cadre d'une technique d'imagerie tomographique utilisant un émetteur de positons, le 2-désoxy-2-<sup>18</sup>F-glucose, un dérivé non métabolisable du glucose marqué au fluor 18.

### Autres conséquences de l'hypoxie

Parmi les nombreux gènes régulés par les HIF figure le gène *DDIT4* (*DNA-damage-inducible transcript 4*) codant pour la protéine REDD1/RTP801 (*Regulated in development and DNA damage response*). Cette protéine active le fonctionnement du complexe TSC1-TSC2, lui-même inhibiteur de l'activation, par la petite protéine G RHEB, de la protéine mTOR, que l'on sait être impliquée dans la synthèse protéique, la croissance cellulaire et l'autophagie. L'hypoxie est donc pour la cellule un moyen de réduire la synthèse protéique de la cellule et de protéger sa survie par la pratique de l'autophagie.

D'autres cibles potentielles des HIF sont des gènes impliqués dans le déclenchement de l'apoptose, via l'ouverture du pore de transition permettant la sortie du cytochrome c de la mitochondrie : des protéines de la famille BNIP (*BCL2-interacting protein*) interagissant avec BCL2 sont en effet induites par les HIF. Il semble que cette induction de l'apoptose puisse être mise en œuvre lorsque la cellule en état d'hypoxie ne peut envisager de survie. Enfin, de nombreuses protéines jouant un rôle fondamental dans l'adhésion et la migration cellulaires sont également induites par les HIF : vimentine (VIM), fibronectine (FN), kératines (KRT), métalloprotéinases (MMP), cathepsines (CTS). Indirectement, la E-cadhérine (CDH1), qui joue un rôle majeur dans la répression de la transition épithélio-mésenchymateuse, est réprimée elle-même lors de l'activation des HIF. L'hypoxie est donc impliquée de façon importante dans les phénomènes métastatiques.

### Développements thérapeutiques

Une méthode relativement ancienne de cibler les cellules hypoxiques consiste en l'utilisation de médicaments « bioréducteurs » (*Bioreductive drugs*) qui sont activés en situation d'hypoxie par réduction monoélectronique catalysée par la DT-diaphorase ou la cytochrome P450 réductase [15]. La mitomycine C est un vieil exemple de tels médicaments ; d'autres sont en développement comme la tirapazamine et l'apaziquone (EO9). Une autre approche consiste en l'utilisation de

composés comme les nitro-imidazoles qui ont un effet radiosensibilisant au niveau exclusif des régions hypoxiques des tumeurs : après réduction, ils stabilisent les lésions de l'ADN. Cette approche est utilisée en imagerie et des composés comme le misonidazole servent en tomographie par émission de positrons (*PET scan*) pour visualiser les régions hypoxiques.

Le ciblage proprement dit de la voie de l'HIF-1 $\alpha$  est plus encore embryonnaire. L'activité de ce facteur de transcription est en fait inhibée, de façon indirecte, par plusieurs agents anticancéreux cytotoxiques comme les inhibiteurs de topoisomérases I et II, ainsi que par les inhibiteurs des *Heat shock proteins* HSP90 comme la geldanamycine. Comme tous les facteurs de transcription, HIF-1 $\alpha$  est difficile à cibler de façon directe, mais on peut envisager de cibler les facteurs induisant sa transcription d'une part, par des ARN antisens, et les produits ses gènes cibles d'autre part, comme l'anhydrase carbonique 9 ou le transporteur du glucose GLUT1, qui sont parmi les plus importants effecteurs de l'hypoxie au niveau métabolique [16].

**Conflits d'intérêts :** aucun.

## Références

1. Zhang H, et al. *J Biol Chem* 2008 ; 283 : 10892-903.
2. Semenza GL. *Cell* 2012 ; 148 : 399-408.
3. Brahimi-Horn MC, Pouyssegur J. *J Cell Sci* 2009 ; 122 : 1055-7.
4. Resar JR, et al. *Chest* 2005 ; 128 : 787-91.
5. Hlatky MA, et al. *Am Heart J* 2007 ; 154 : 1035-42.
6. Cai Z, et al. *Cardiovasc Res* 2008 ; 77 ; 463-70.
7. Isner JM, et al. *Circulation* 1995 ; 91 : 2687-92.
8. Creager MA, et al. *Circulation* 2011 ; 124 : 1765-73.
9. Sarkar K, et al. *Cardiovasc Res* 2012 ; 193 : 162-9.
10. Jiang X, et al. *J Clin Invest* 2011 ; 121 : 2336-49.
11. Bernhardt WM, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 21276-81.
12. Yoon D, et al. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011 ; 300 : C1215-22.
13. Ruan K, et al. *J Cell Biochem* 2009 ; 107 : 1053-62.
14. Brahimi-Horn C, Pouyssegur J. *Bull Cancer* 2006 ; 93 : E73-80.
15. Semenza GL. *Nat Rev Cancer* 2003 ; 3 : 721-32.
16. Giaccia A, et al. *Nat Rev Drug Discov* 2003 ; 2 : 803-11.