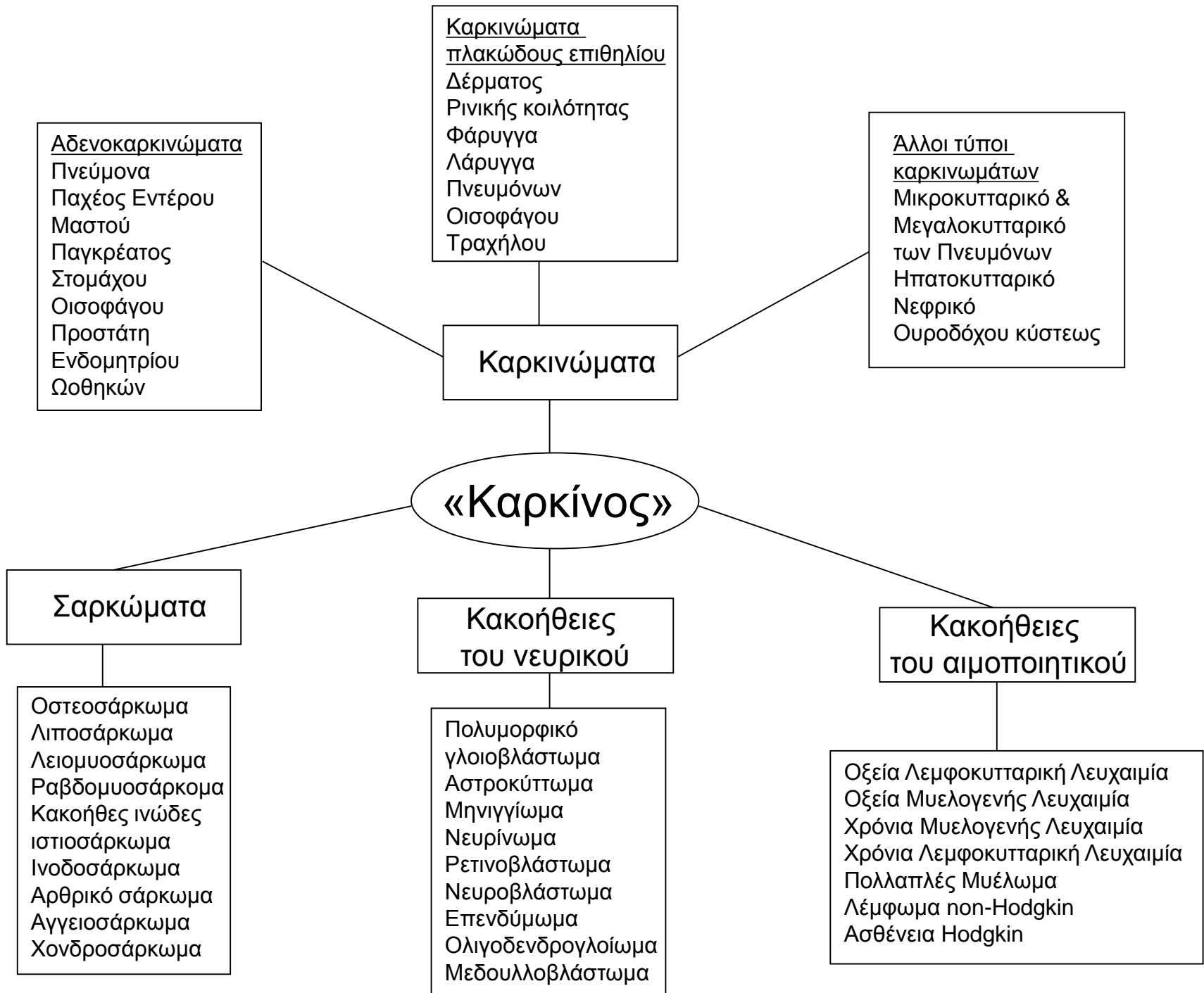


Γλυκόλυση,
μεταβολισμός,
υποξία
& καρκίνος

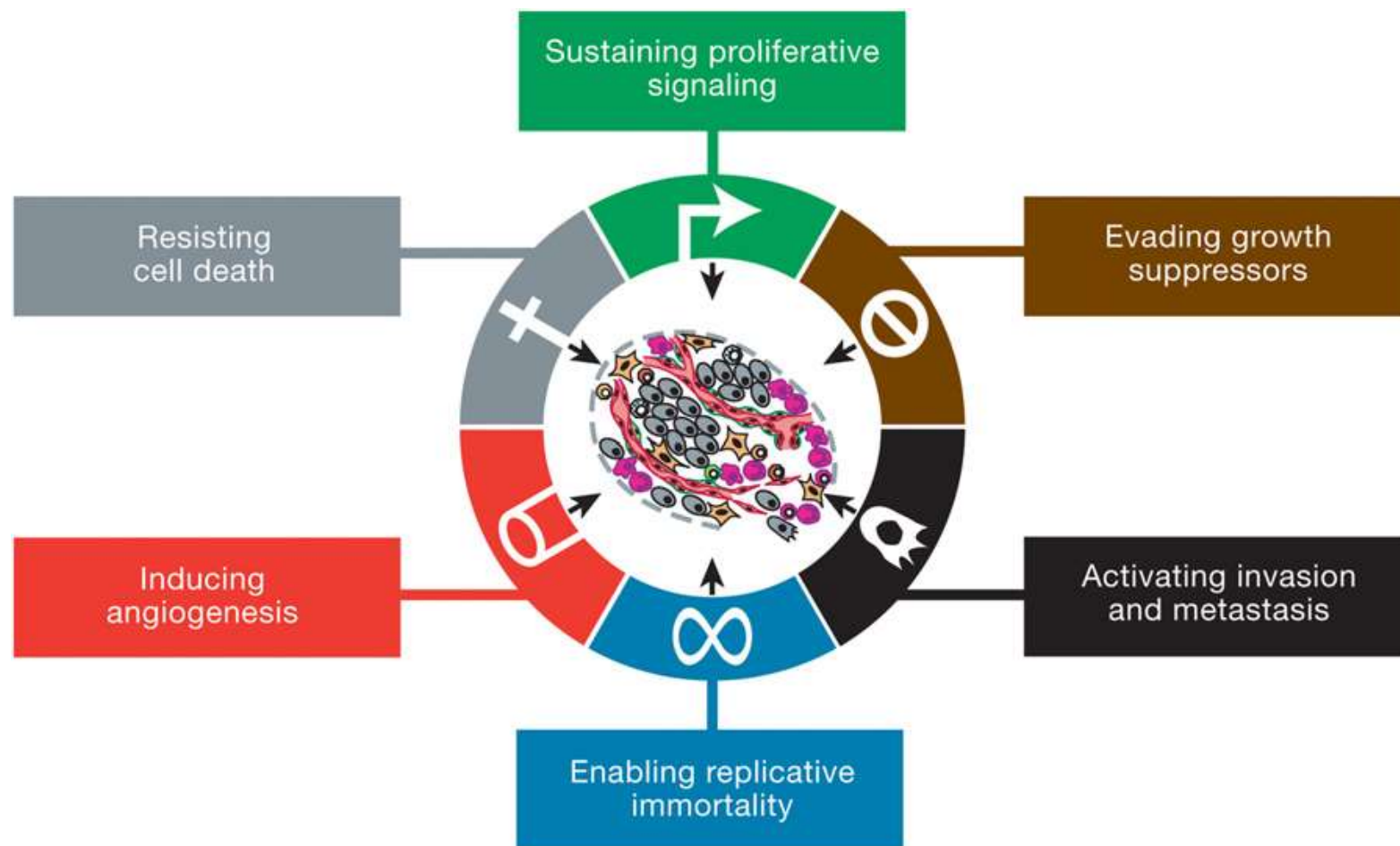
«Καρκίνος»



The Hallmarks of Cancer

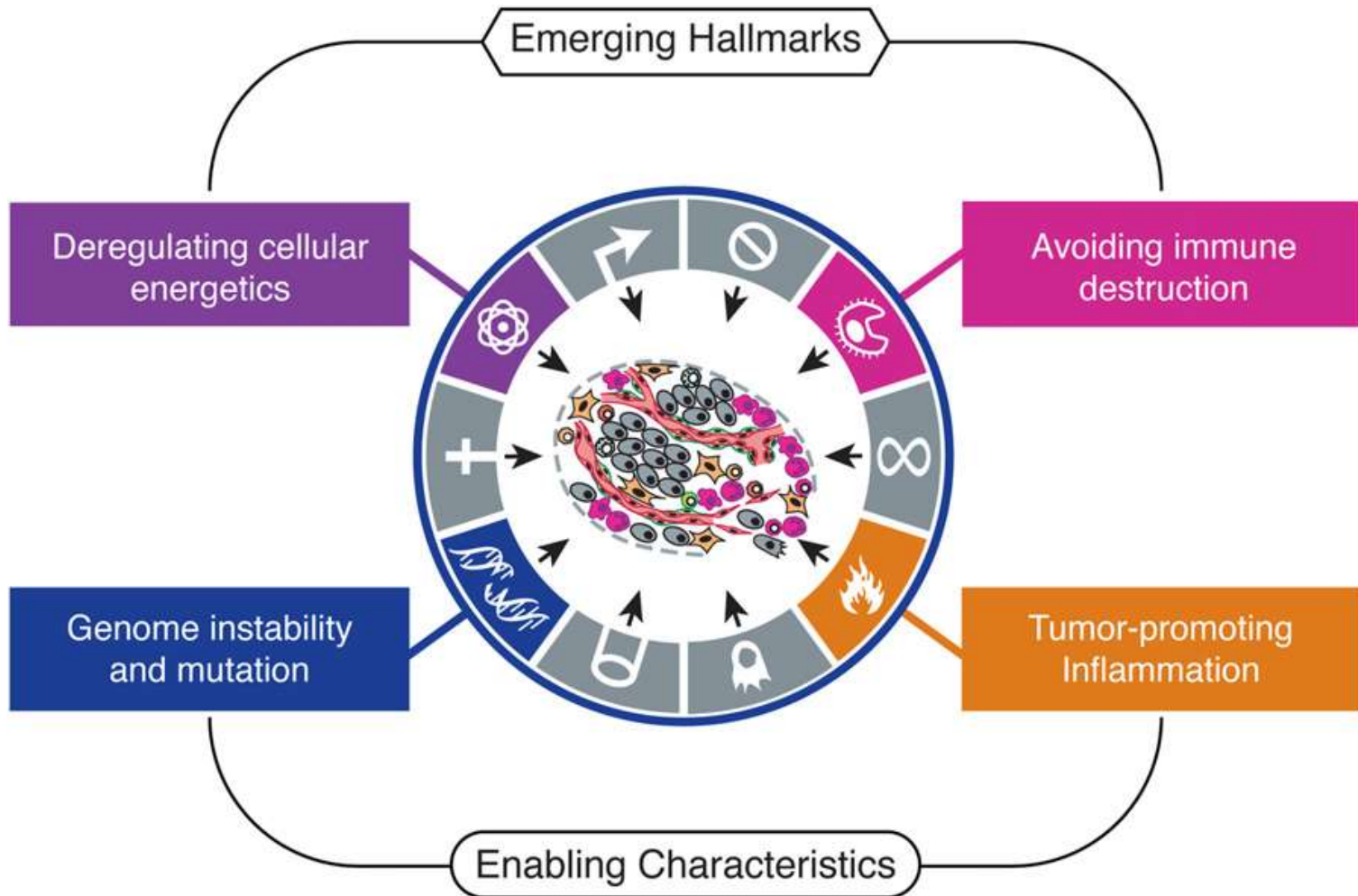
Review

Douglas Hanahan* and Robert A. Weinberg†



Hallmarks of Cancer: The Next Generation

Douglas Hanahan^{1,2,*} and Robert A. Weinberg^{3,*}



Cell Metabolism 7, January 2008 ©2008 Elsevier Inc.

The Biology of Cancer: Metabolic Reprogramming Fuels Cell Growth and Proliferation

Ralph J. DeBerardinis,^{1,2} Julian J. Lum,¹ Georgia Hatzivassiliou,¹ and Craig B. Thompson^{1,*}

¹Department of Cancer Biology, Abramson Cancer Center, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA 19104-6160, USA

Cancer Cell 13, June 2008 ©2008 Elsevier Inc.

Tumor Cell Metabolism: Cancer's Achilles' Heel

Guido Kroemer^{1,2,3,*} and Jacques Pouyssegur⁴

¹INSERM, U848, F-94805 Villejuif, France

Int. J. Cancer: **128**, 1001–1008 (2011) © 2010 UICC

Anticancer drugs that target metabolism: is dichloroacetate the new paradigm?

Ioanna Papandreou, Tereza Golliasova, and Nicholas C. Denko

Department of Radiation Oncology, Division of Radiation and Cancer Biology, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA

- Ποιές αλλαγές συμβαίνουν στον μεταβολισμό των καρκινικών κυττάρων;
- Τι εξυπηρετούν αυτές οι αλλαγές (και πως μπορούμε να τις εκμεταλλευτούμε στην αντιμετώπιση του καρκίνου);
- Πως προκαλούνται αυτές τις αλλαγές (η σχέση της υποξίας και των HIF);

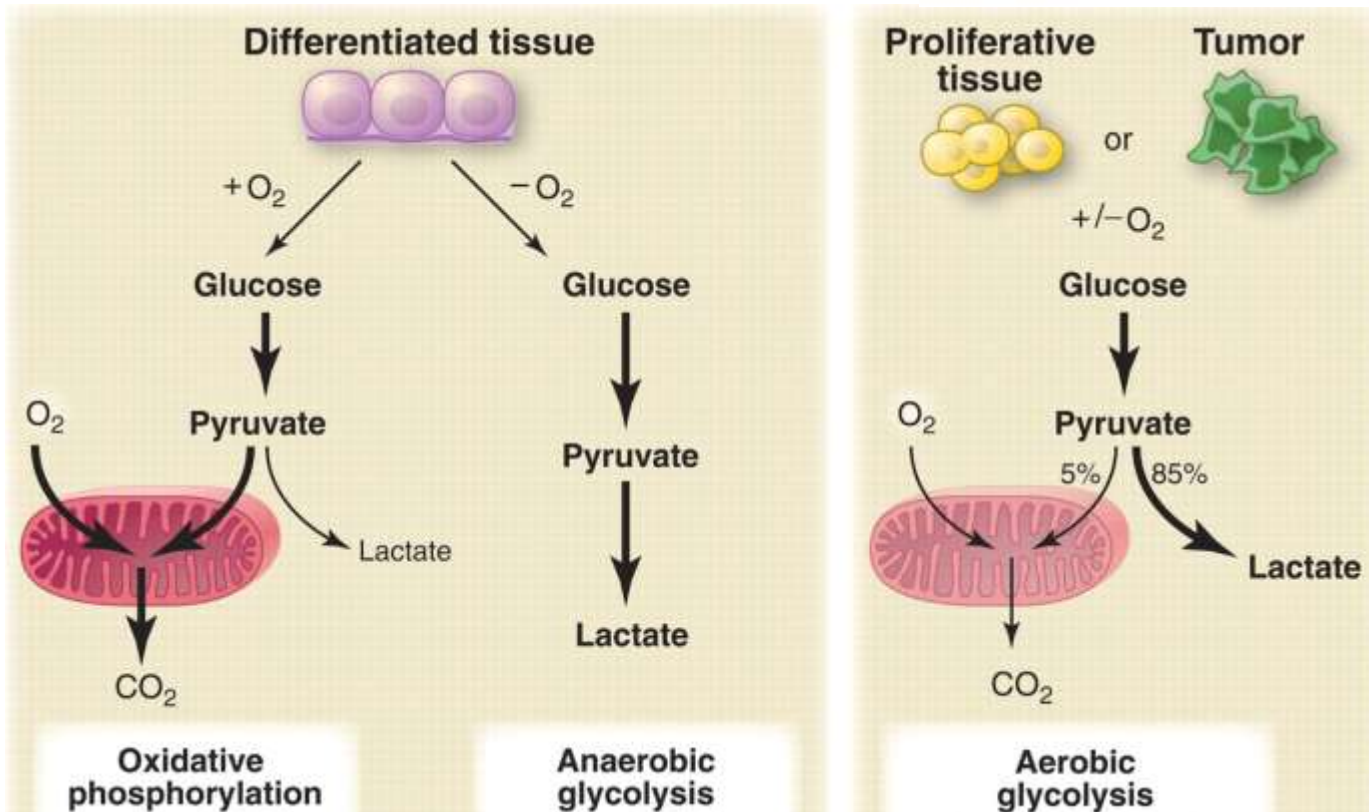
Το φαινόμενο Warburg ("the Warburg effect")

Otto Heinrich Warburg (Nobel 1931)

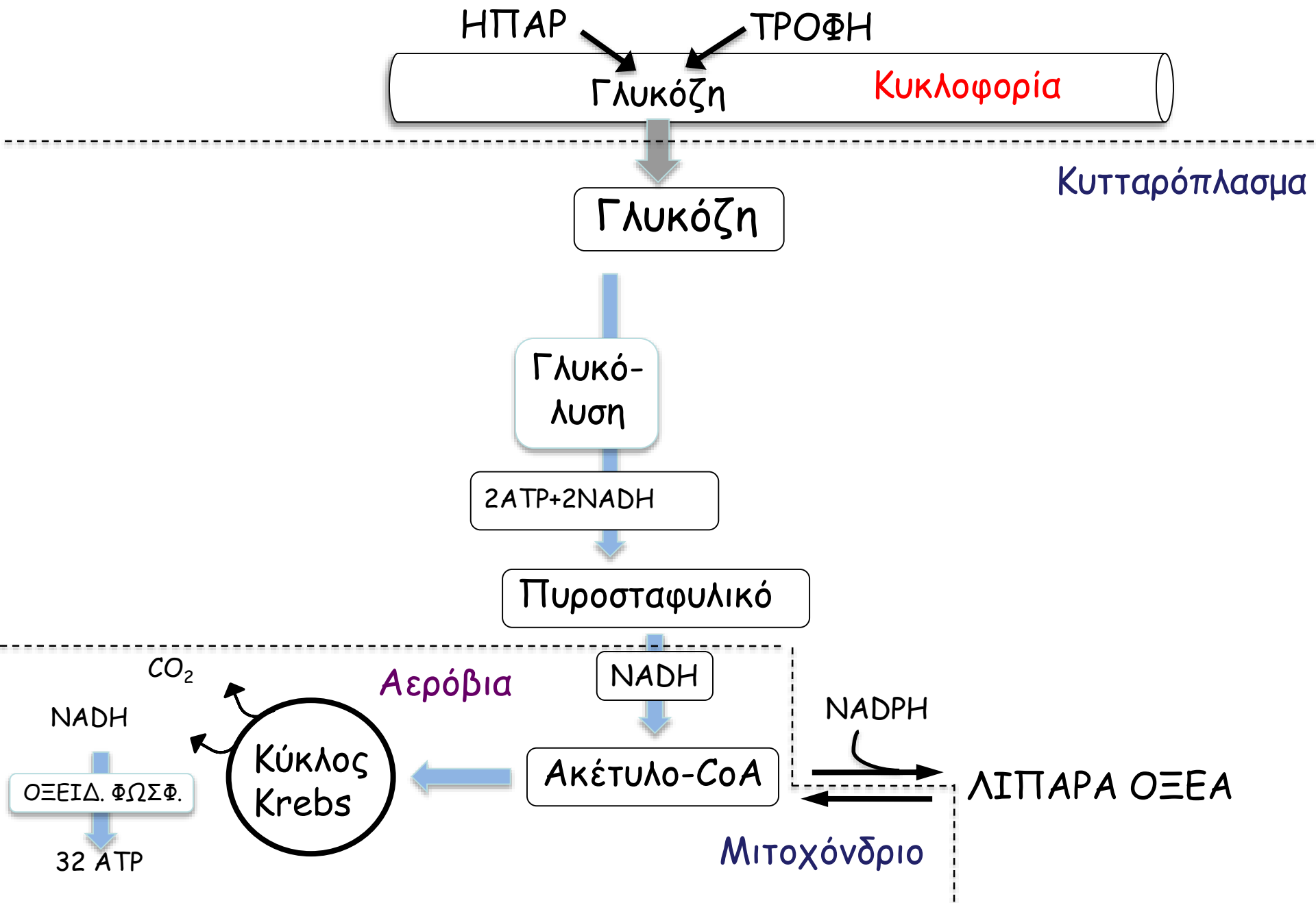
Τα περισσότερα καρκινικά κύτταρα παράγουν κυρίως ενέργεια μέσω **γλυκόλυσης-γαλακτικής ζύμωσης** ακόμη και σε αερόβιες συνθήκες (ταχύτητα γλυκόλυσης 200 φορές μεγαλύτερη από αυτή φυσιολογικών κυττάρων)



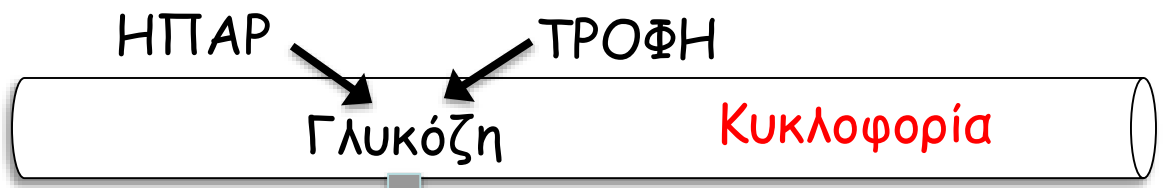
Nature Reviews | Cancer



Ανασκόπηση μεταβολισμού υδατανθρακών



Ανασκόπηση μεταβολισμού υδατανθρακών



Κυτταρόπλασμα

Γλυκόζη

The word 'Κυτταρόπλασμα' (Cytoplasm) is written in blue to the right of a dashed horizontal line. Below this line, a box contains the word 'Γλυκόζη' (Glucose).

Γλυκό-
λυση

A box containing the word 'Γλυκό-λυση' (Glycolysis) is connected to the 'Γλυκόζη' box above it by a thick blue arrow pointing downwards.

2ATP+2NADH

A box containing the text '2ATP+2NADH' is connected to the 'Γλυκό-λυση' box above it by a thick blue arrow pointing downwards.

Αναερόβια

The word 'Αναερόβια' (Anaerobic) is written in purple above the transition between glycolysis and fermentation.

Γαλακτικό Πυροσταφυλικό

Two boxes, 'Γαλακτικό' (Lactic acid) and 'Πυροσταφυλικό' (Pyruvate), are connected by a thick blue arrow pointing from right to left.

(Οξέωση)

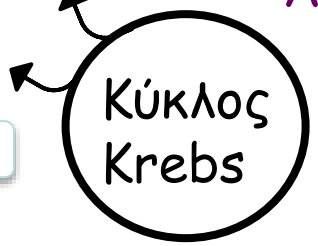
The word '(Οξέωση)' (Fermentation) is written in black to the left of the 'Γαλακτικό' box.

NADH

A box containing 'NADH' is connected to the 'Πυροσταφυλικό' box above it by a thick blue arrow pointing downwards.

Αερόβια

The word 'Αερόβια' (Aerobic) is written in purple above the transition between pyruvate and the Krebs cycle.



Ακέτυλο-CoA

A box containing 'Ακέτυλο-CoA' (Acetyl-CoA) is connected to the 'NADH' box above it by a thick blue arrow pointing downwards.

NADPH

A box containing 'NADPH' is connected to the 'Ακέτυλο-CoA' box above it by a thick blue arrow pointing downwards.

ΛΙΠΠΑΡΑ ΟΞΕΑ

The text 'ΛΙΠΠΑΡΑ ΟΞΕΑ' (Lipids) is written in black to the right of the 'NADPH' box.

Μιτοχόνδριο

The word 'Μιτοχόνδριο' (Mitochondrion) is written in blue below the 'NADPH' and 'ΛΙΠΠΑΡΑ ΟΞΕΑ' text.

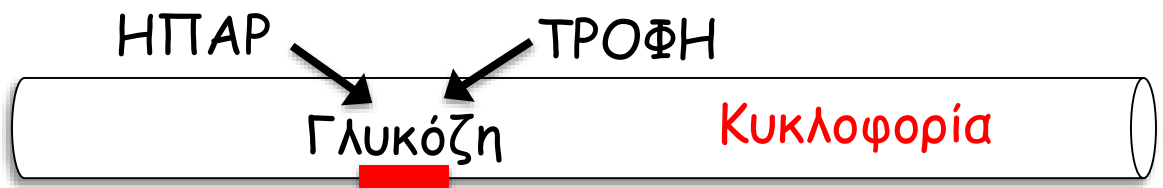
ΟΞΕΙΔ. ΦΩΣΦ.

A box containing 'ΟΞΕΙΔ. ΦΩΣΦ.' (Oxidative Phosphorylation) is connected to the 'Κύκλος Krebs' diagram above it by a thick blue arrow pointing downwards.

32 ATP

The text '32 ATP' is written below the 'ΟΞΕΙΔ. ΦΩΣΦ.' box.

Ανασκόπηση μεταβολισμού υδατανθρακών



Κυτταρόπλασμα
Γλυκόζη

Αερόβια
γλυκόλυση
καρκινικών κυττάρων

Γλυκό-
λυση

2ATP+2NADH

Αναερόβια

Γαλακτικό
(Οξέωση)

Πυροσταφυλικό

NADH

Αερόβια



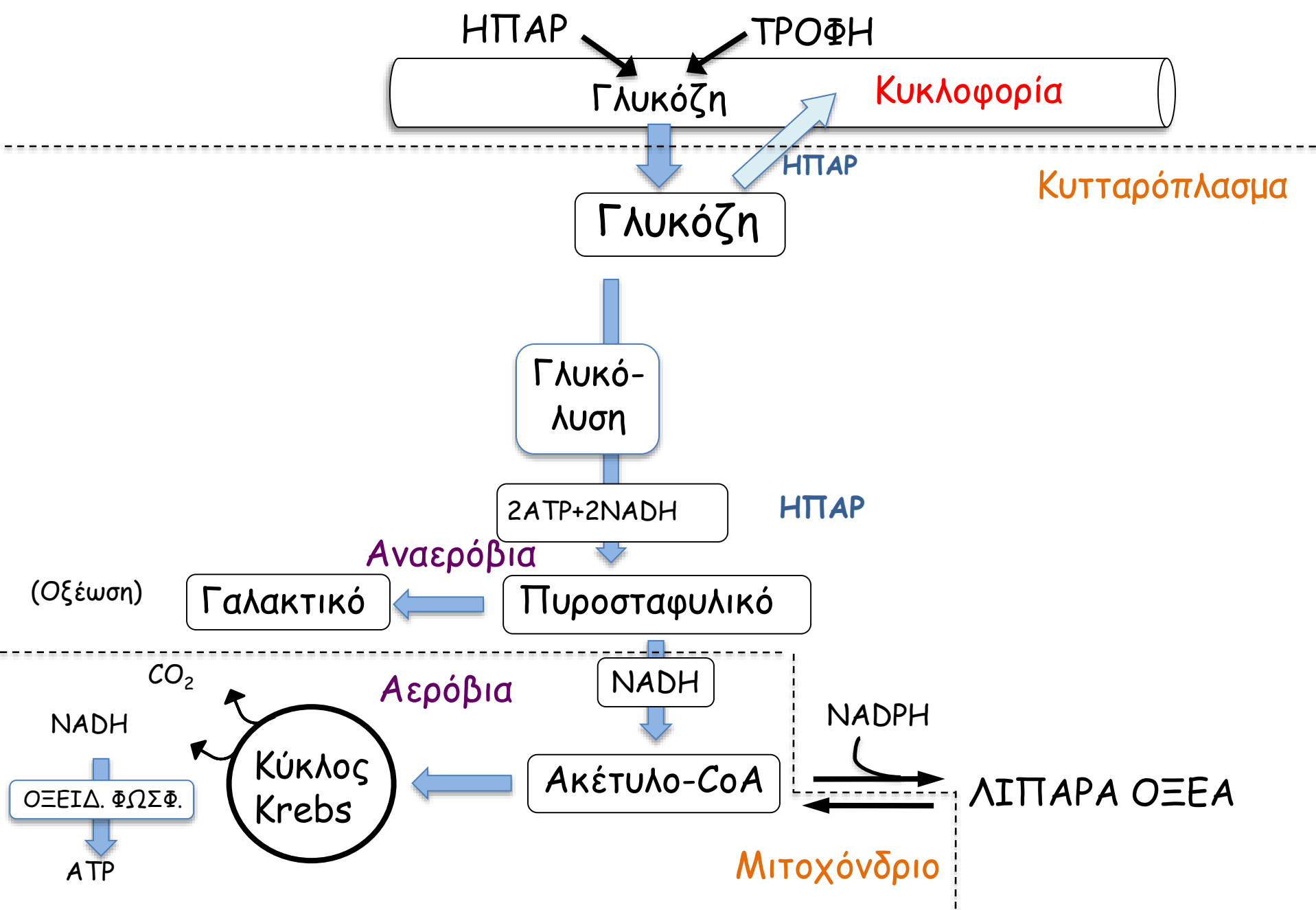
Ακέτυλο-CoA

NADPH

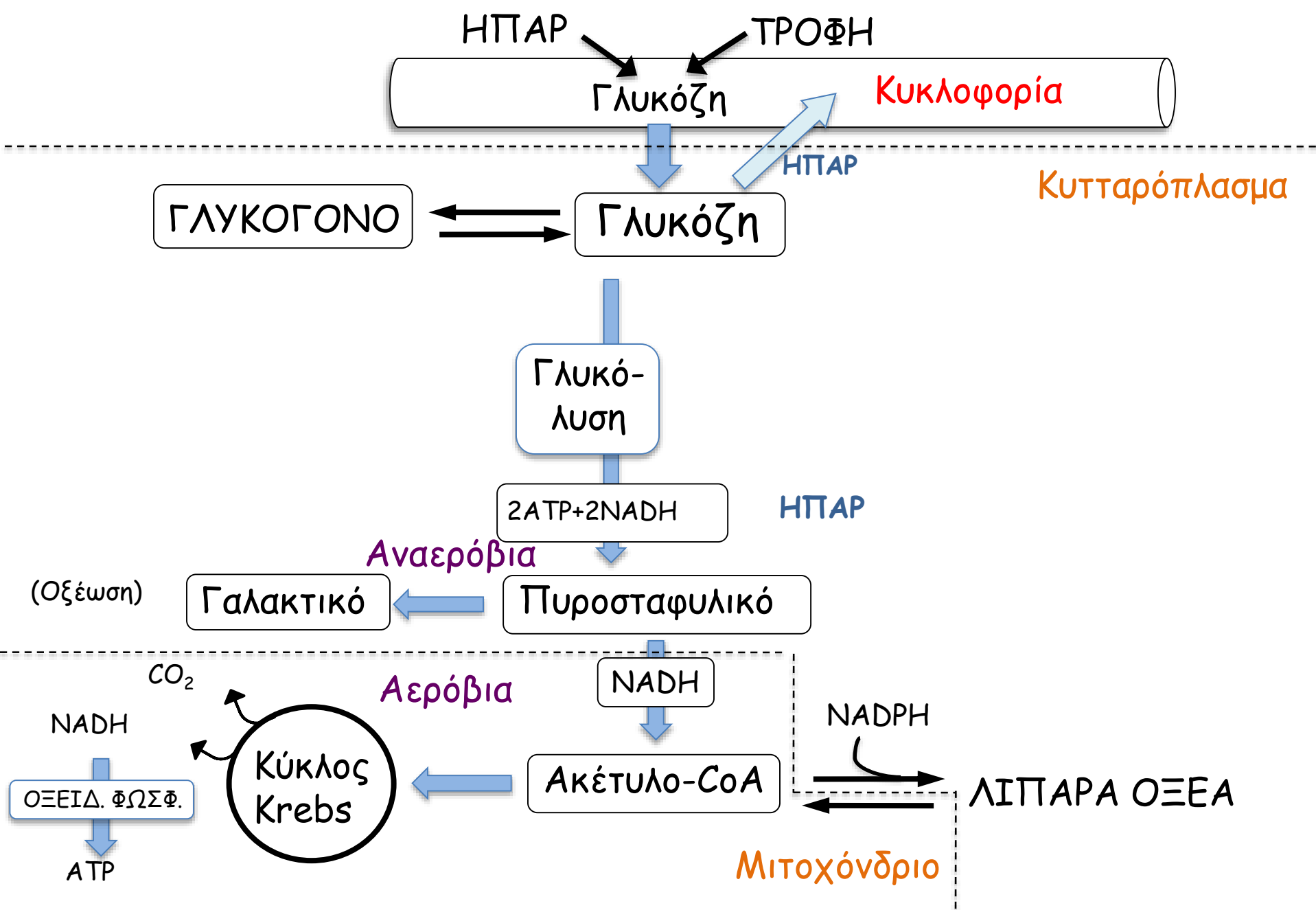
ΛΙΠΠΑΡΑ ΟΞΕΑ

Μιτοχόνδριο

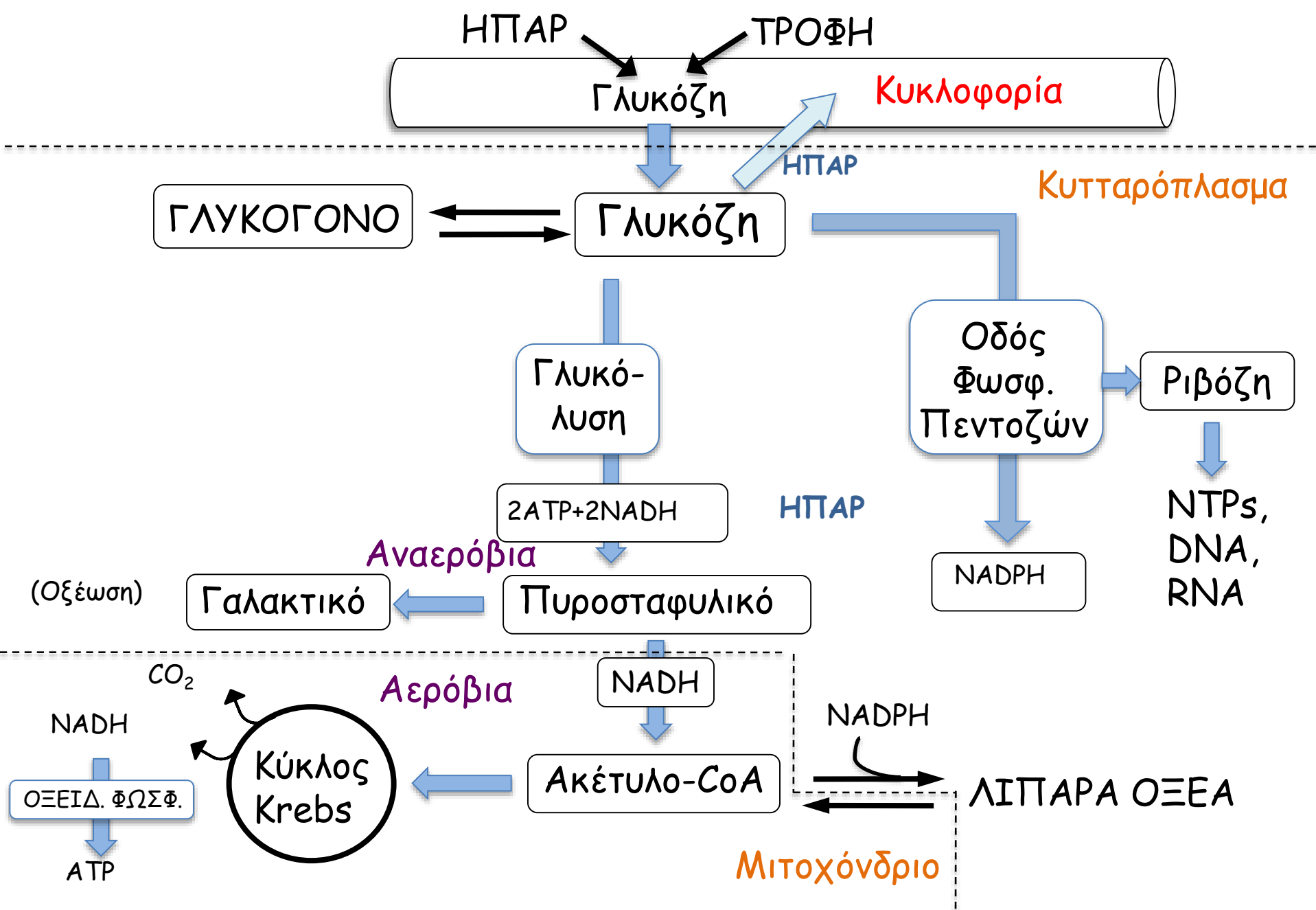
Ανασκόπηση μεταβολισμού υδατανθρακών



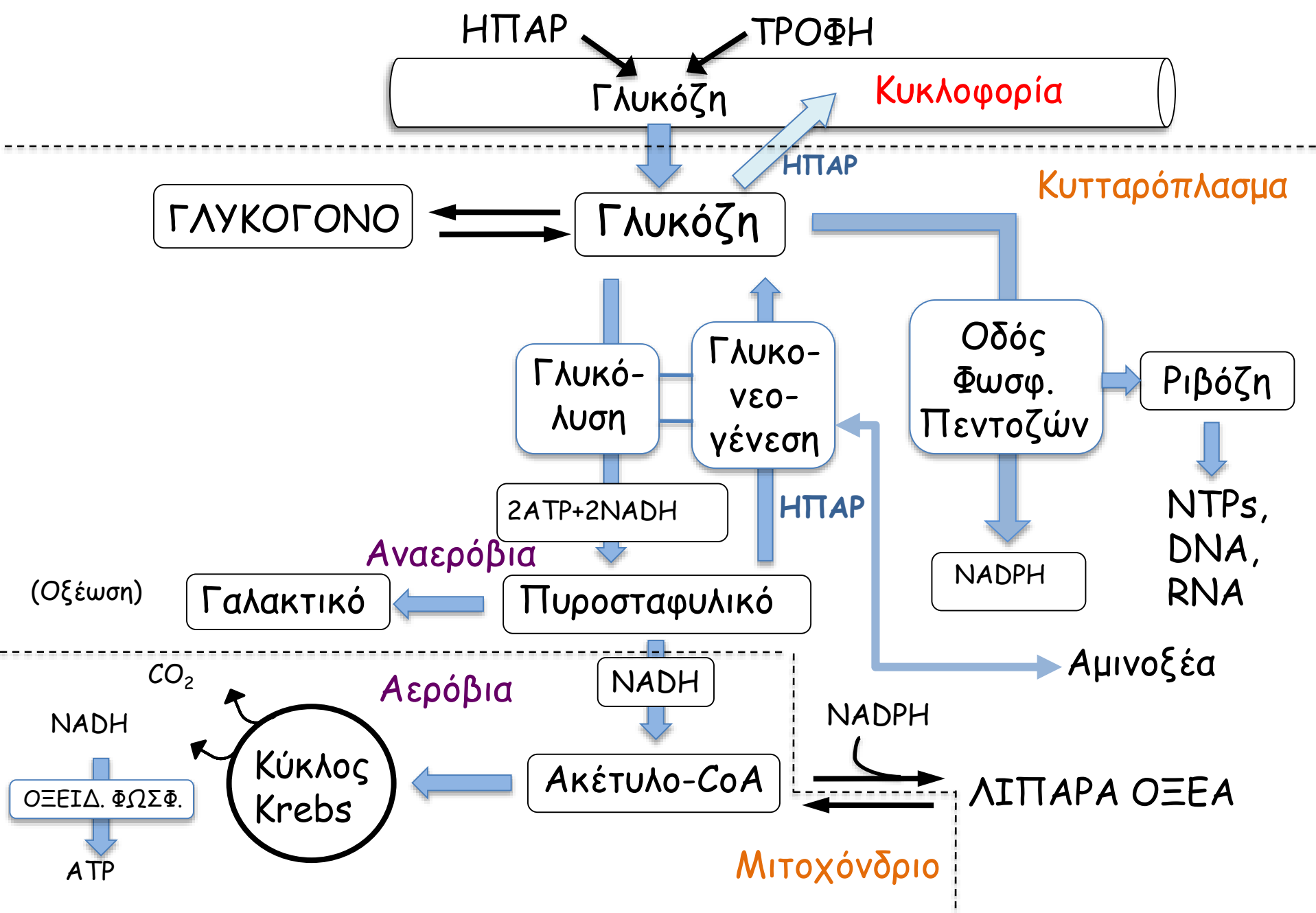
Ανασκόπηση μεταβολισμού υδατανθρακών



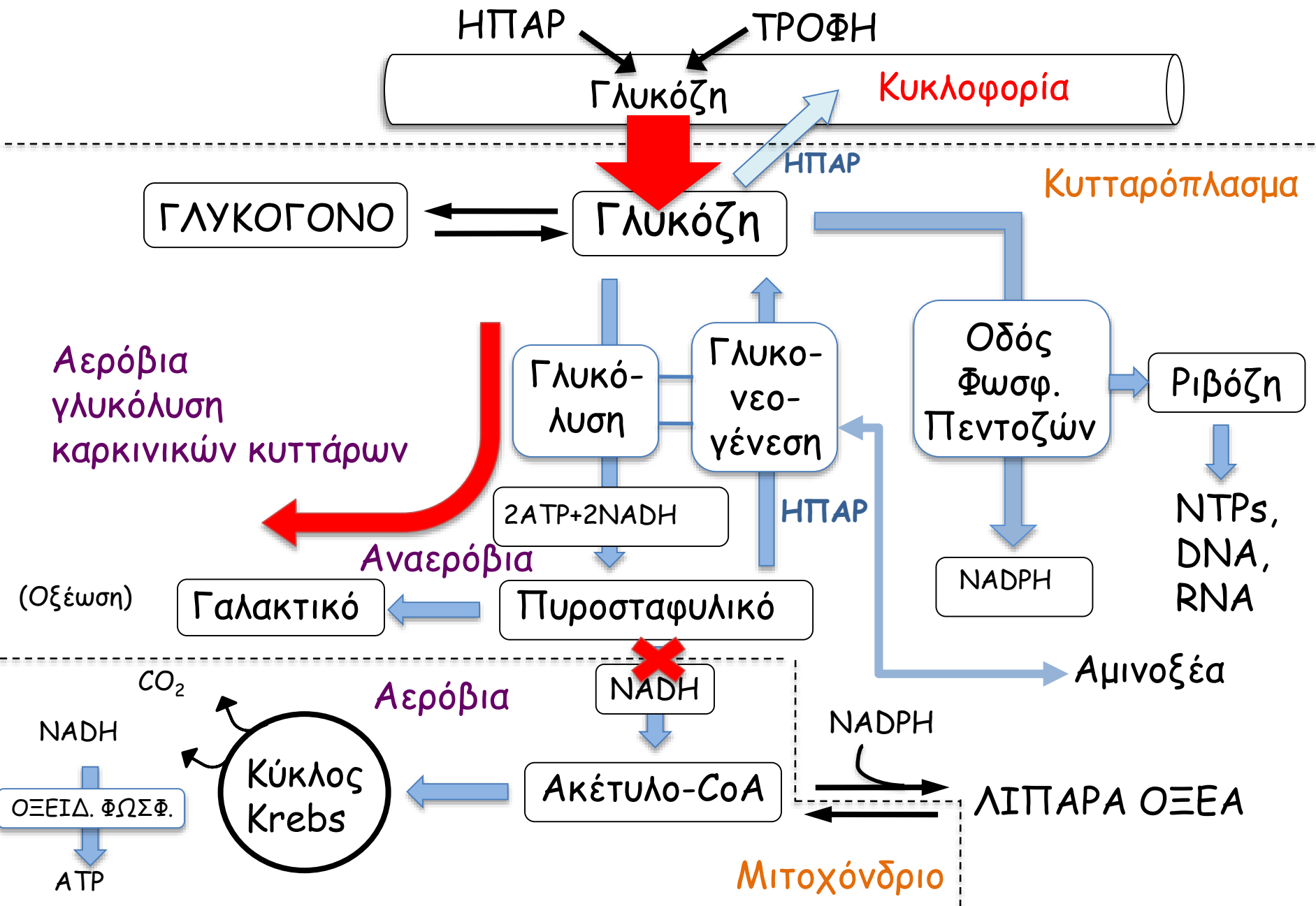
Ανασκόπηση μεταβολισμού υδατανθρακών



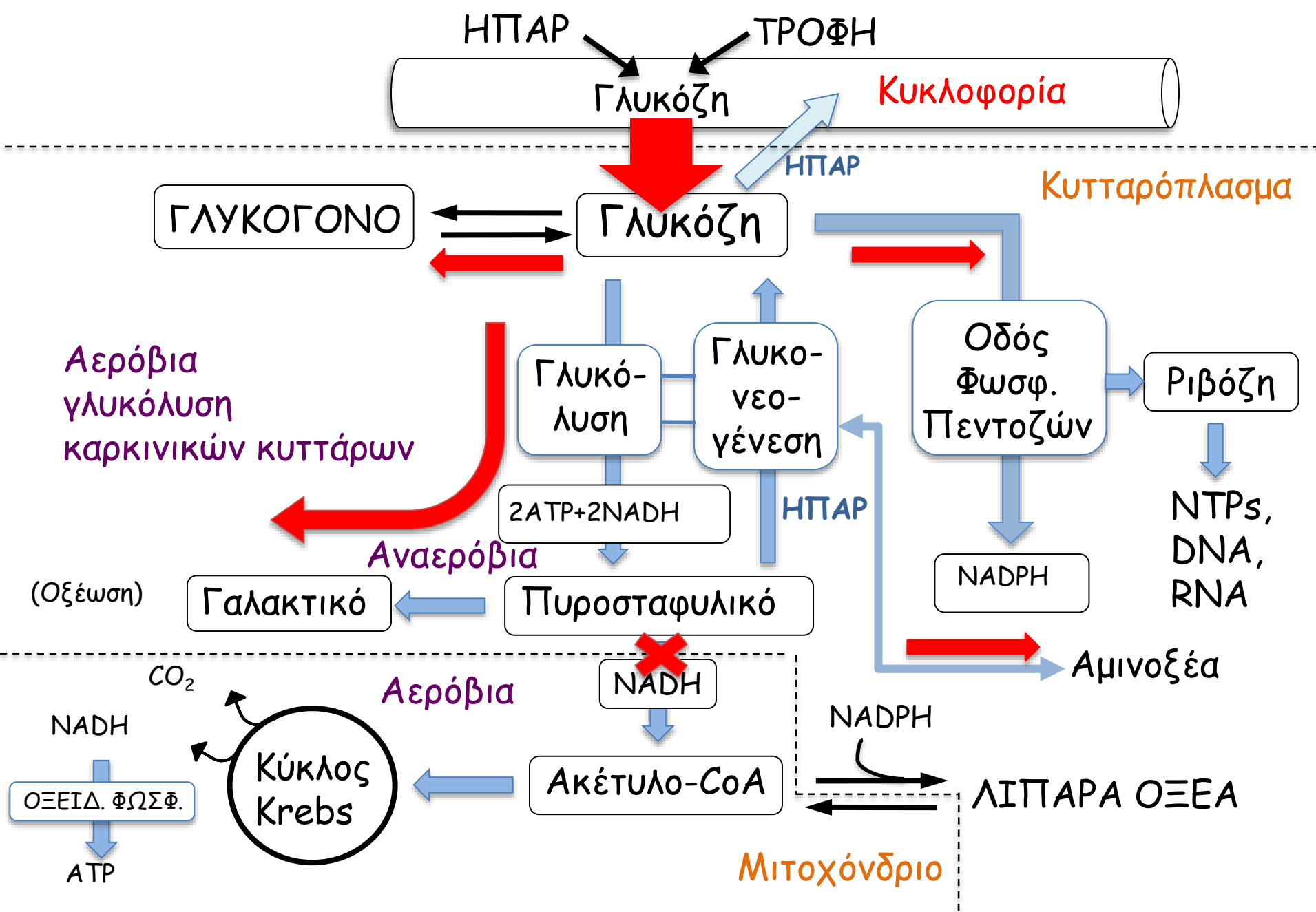
Ανασκόπηση μεταβολισμού υδατανθρακών



Ανασκόπηση μεταβολισμού υδατανθρακών



Ανασκόπηση μεταβολισμού υδατανθρακών



Τι εξυπηρετεί το φαινόμενο Warburg;

Τι εξυπηρετεί το φαινόμενο Warburg;

1. Τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό

Η ενεργοποίηση της γλυκόλυσης χρειάζεται για να παραχθούν μεταβολικά ενδιάμεσα (δομικοί λίθοι) απαραίτητα για την δημιουργία νέων κυττάρων (π.χ. γλυκερόλη για λιπίδια, πυροσταφυλικό για αμινοξέα, ριβόζη για DNA, NADPH κλπ.)

Τι εξυπηρετεί το φαινόμενο Warburg;

1. Τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό

Η ενεργοποίηση της γλυκόλυσης χρειάζεται για να παραχθούν μεταβολικά ενδιάμεσα (δομικοί λίθοι) απαραίτητα για την δημιουργία νέων κυττάρων (π.χ. γλυκερόλη για λιπίδια, πυροσταφυλικό για αμινοξέα, ριβόζη για DNA, NADPH κλπ.)

2. Την αποφυγή της απόπτωσης

Η παραγωγή ενέργειας από τη γλυκόλυση επιτρέπει την αδρανοποίηση των μιτοχονδριων και την αποφυγή της απόπτωσης που μπορούν να πυροδοτήσουν.

Τι εξυπηρετεί το φαινόμενο Warburg;

1. Τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό

Η ενεργοποίηση της γλυκόλυσης χρειάζεται για να παραχθούν μεταβολικά ενδιάμεσα (δομικοί λίθοι) απαραίτητα για την δημιουργία νέων κυττάρων (π.χ. γλυκερόλη για λιπίδια, πυροσταφυλικό για αμινοξέα, ριβόζη για DNA, NADPH κλπ.)

2. Την αποφυγή της απόπτωσης

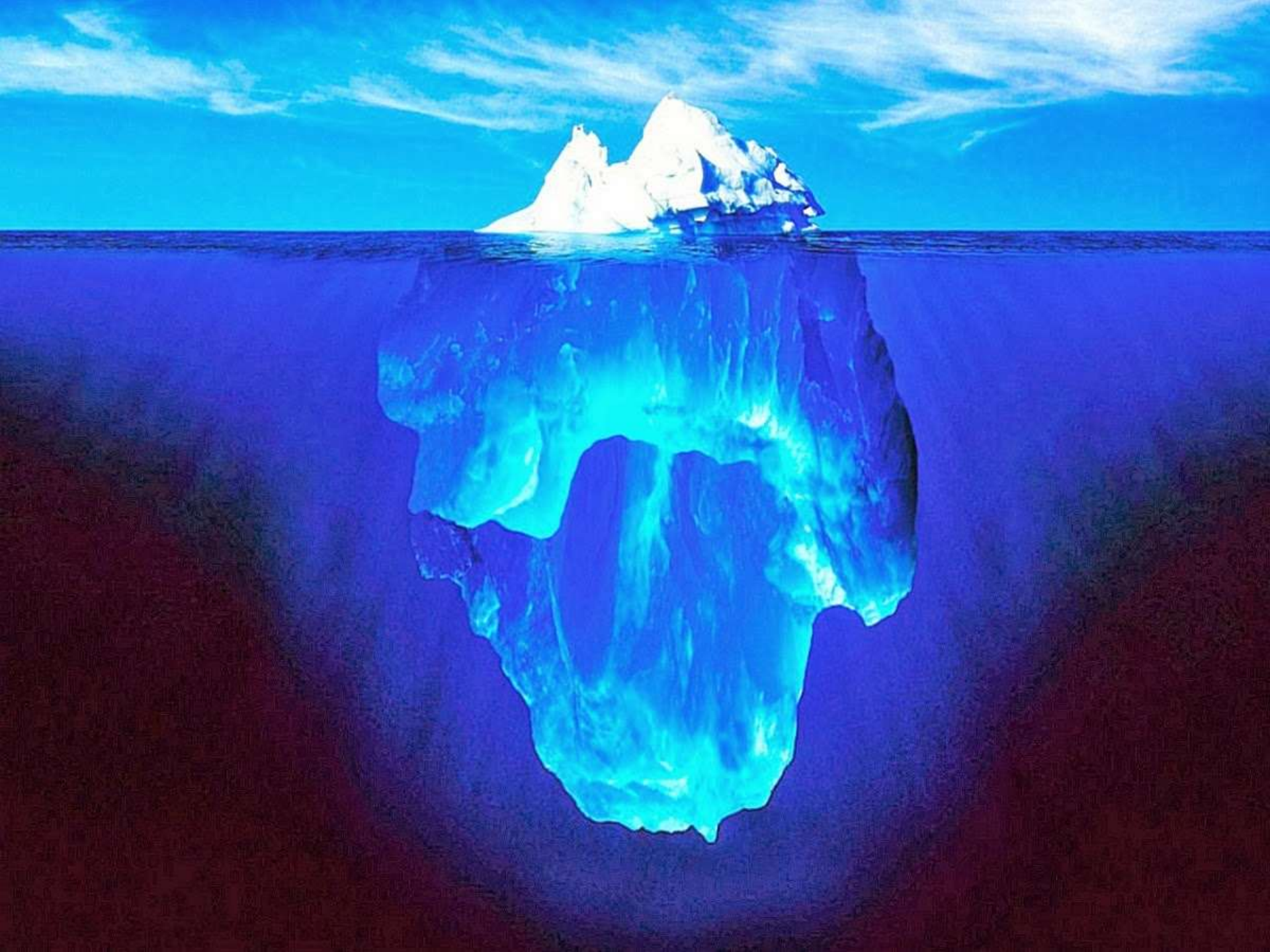
Η παραγωγή ενέργειας από τη γλυκόλυση επιτρέπει την αδρανοποίηση των μιτοχονδρίων και την αποφυγή της απόπτωσης που μπορούν να πυροδοτήσουν.

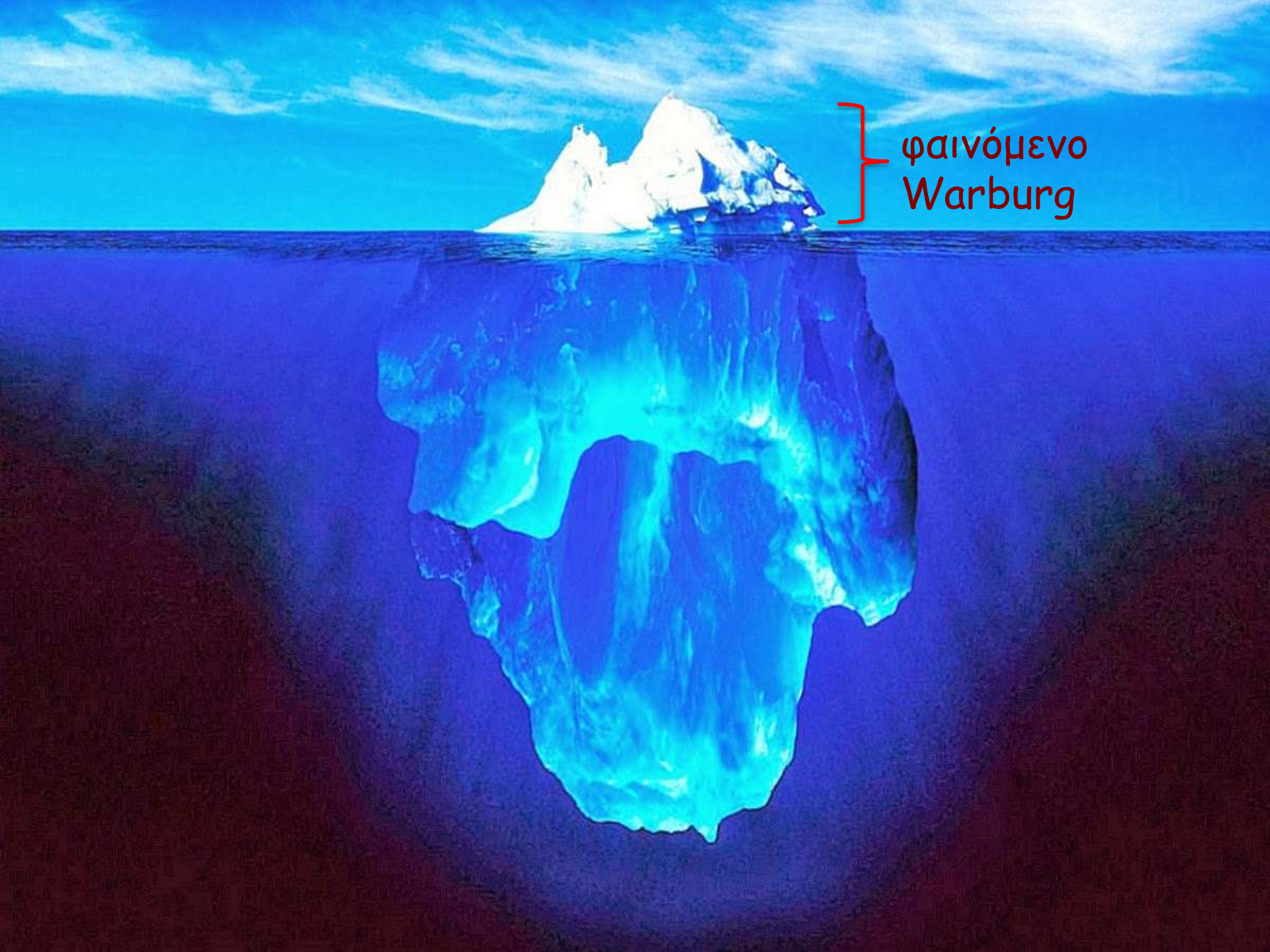
3. Την επιβίωση κάτω από υποξικές συνθήκες

Η αναερόβια παραγωγή ενέργειας μέσω της γλυκόλυσης-γαλακτικής ζύμωσης επιτρέπει την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων των στερεών όγκων κάτω από συνθήκες χαμηλής οξυγόνωσης.

4. Την αλλαγή του μικροπεριβάλλοντος (pH) του όγκου

Η παραγωγή και απέκκριση του γαλακτικού οξινίζει το μικροπεριβάλλον των καρκινικών κυττάρων και διευκολύνει την μετακίνηση και μετάσταση.





} φαινόμενο
Warburg

Καρκινικός
μεταβολισμός

φαινόμενο
Warburg



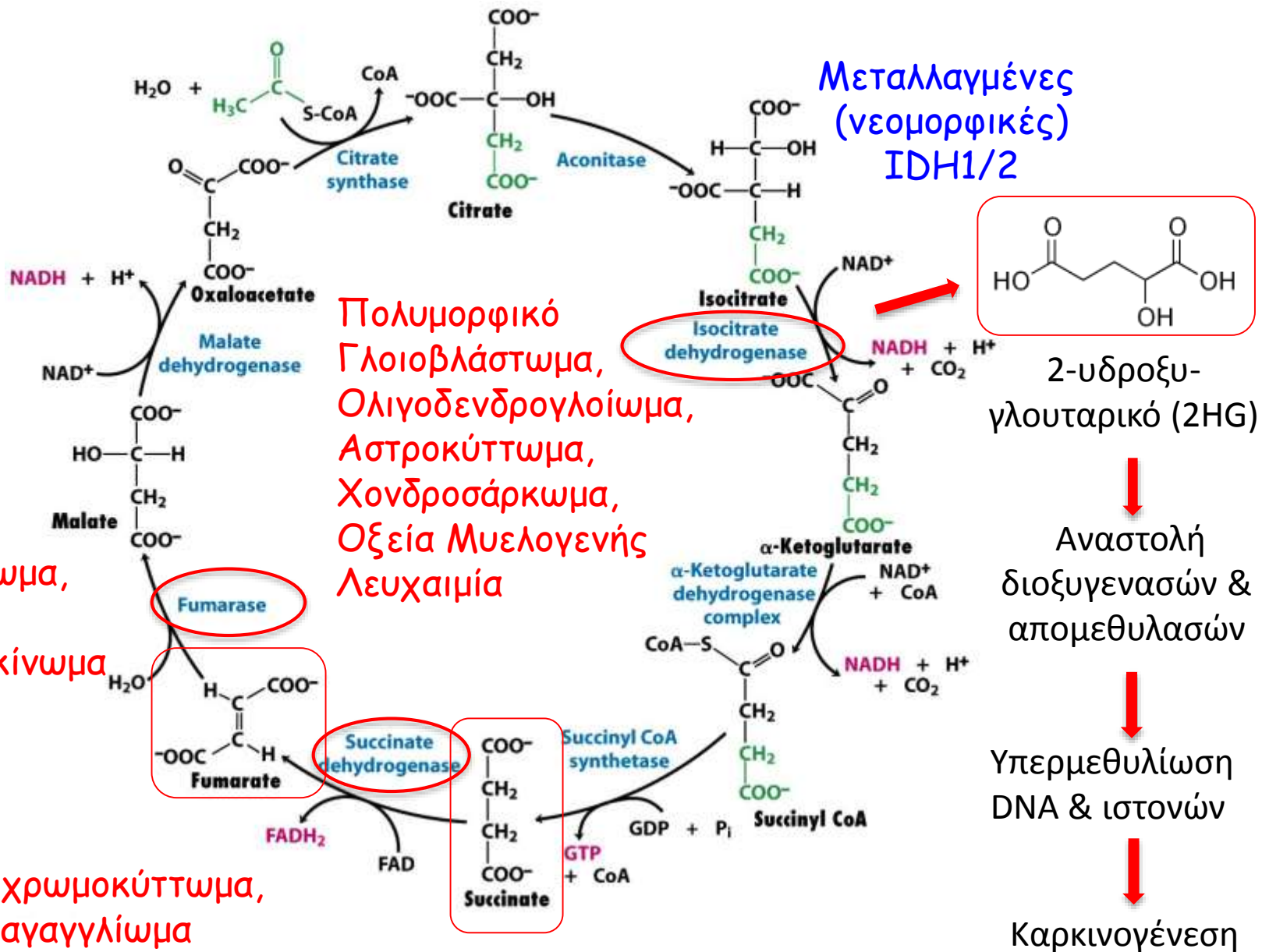
Οι αλλαγές στον κυτταρικό μεταβολισμό
(π.χ. αερόβια γλυκόλυση, γλουταμινόλυση)

απλά αποτελούν προσαρμογή των καρκινικών
κυττάρων στην ανάγκη για γρήγορο κυτταρικό
πολλαπλασιασμό

ή

συντελούν στην εμφάνιση του καρκίνου;

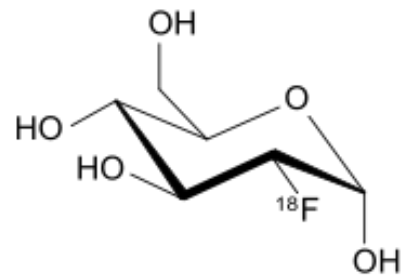
Μεταβολικά ογκογονιδια και ογκοκατασταλείς, ογκοένζυμα, ογκομεταβολίτες και πρωτο-ογκομεταβολίτες



Σημασία του φαινομένου Warburg στη διάγνωση και θεραπεία του καρκίνου

Διάγνωση

Οι όγκοι μπορούν να εντοπιστούν μέσω PET (τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων) λόγω της αυξημένης πρόσληψης **2-¹⁸F-2-δεοξυγλυκόζης** (φλουοροδεοξυγλυκόζης, FDG) που φωσφορυλιώνεται από την εξοκινάση αλλά δεν μεταβολίζεται περαιτέρω και συσσωρεύεται σε ιστούς με έντονη γλυκόλυση.



Θεραπεία

Αναστολείς αερόβιας γλυκόλυσης έχουν αντικαρκινική δράση, π.χ. **2-δεοξυγλυκόζη** (2DG) & **Διχλωροξικό οξύ** (DCA): αναστολέας της κινάσης της αφυδρογονάσης του πυροσταφυλικού. Ενεργοποιεί την αφυδρογονάση του πυροσταφυλικού, δηλ. την μετατροπή του πυροσταφυλικού σε ακέτυλο-CoA και την οξείδωση του στα μιτοχόνδρια.

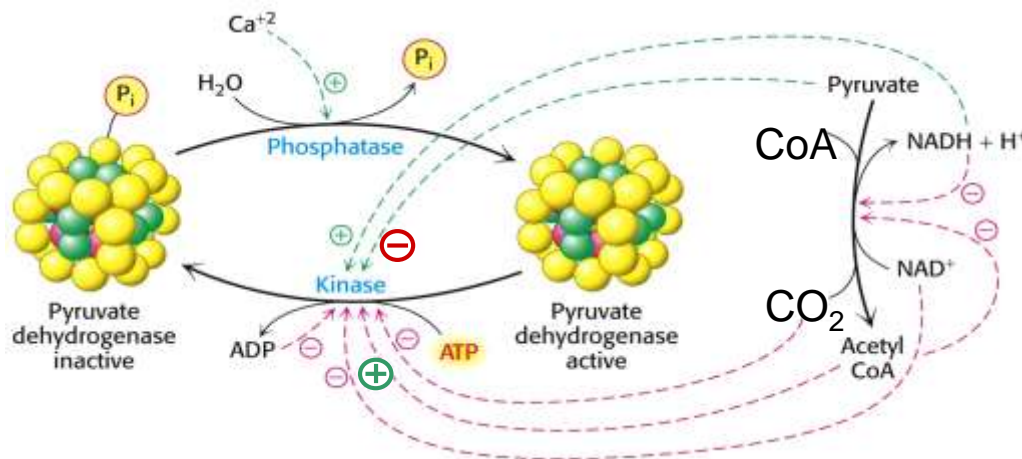
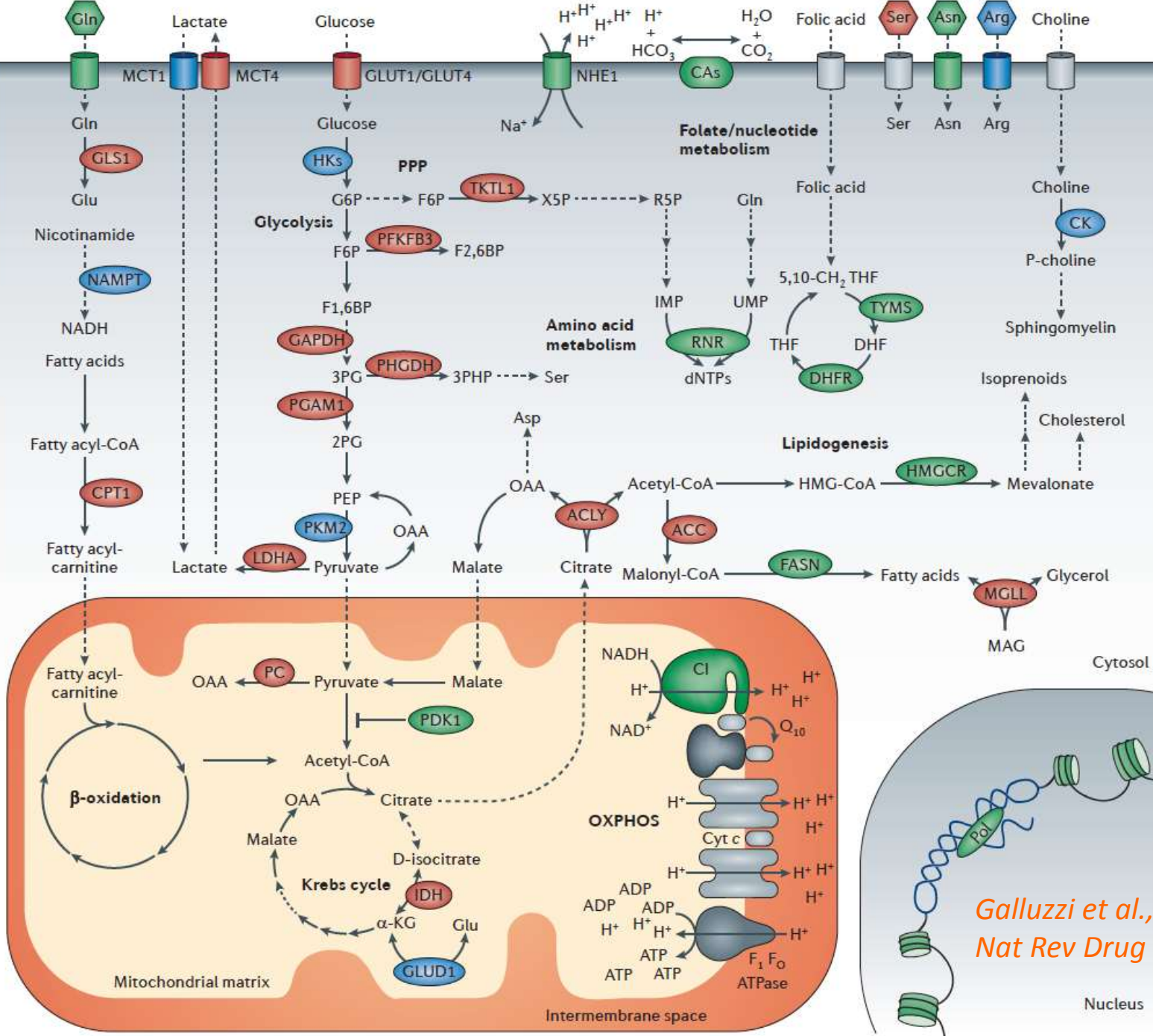


Table 1 | Examples of promising metabolic targets for cancer therapy

Targets	Pathways	Agents or approaches (company)*	Development stage	Observations	Refs
<i>Bioenergetic metabolism</i>					
CPT1	β -oxidation	<ul style="list-style-type: none"> • Etomoxir • Oxfenicine • Perhexiline • RNAi 	Perhexiline is approved for use as an anti-angina agent in Asia, Australia and New Zealand	Inhibition of CPT1 exerts anticancer effects <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> , yet it remains unclear whether these stem from the blockade of β -oxidation	213–215
Complex I	Mitochondrial respiration	<ul style="list-style-type: none"> • Metformin • Phenformin 	Metformin is prescribed for the treatment of type 2 diabetes	The antineoplastic activity of metformin is independent of glycaemia and may reflect its capacity to inhibit mitochondrial respiration	23,200
GLUT1	Glycolysis	<ul style="list-style-type: none"> • WZB117 • RNAi 	Preclinical data	Pharmacological or genetic inhibition of GLUT1 exerts antineoplastic effects, both <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i>	169,170
GLS1	Glutamine metabolism	<ul style="list-style-type: none"> • 968 • BPTES • RNAi 	Preclinical data	Malignant cells expressing mutant IDH1 may be particularly sensitive to GLS1-targeting agents	205,206
Hexokinases	Glycolysis	<ul style="list-style-type: none"> • 2-DG • 3-BP • Lonidamine • Methyl jasmonate • RNAi 	The clinical development of 2-DG, 3-BP and lonidamine has been discontinued	It remains to be determined whether the anticancer effects of 3-BP and lonidamine stem from the inhibition of hexokinases	9, 154–157, 161
MCT1	Krebs cycle	<ul style="list-style-type: none"> • AR-C155858 • AR-C117977 • AZD3965 (AstraZeneca) • CHC • RNAi 	AZD3965 is in clinical development	AZD3965 is currently being tested in a Phase I clinical trial enrolling patients with advanced solid tumours; these agents may be incompatible with the use of MCT1-transported drugs such as 3-BP	159,202
PKM2	Glycolysis	<ul style="list-style-type: none"> • TLN-232 (Thallion) • RNAi 	The clinical development of TLN-232 has been discontinued	DCA is well tolerated by patients with glioblastoma multiforme and provokes profound mitochondrial defects in cancer cells	179
PDK1	Krebs cycle	<ul style="list-style-type: none"> • DCA 	DCA is a prescription drug for the treatment of lactic acidosis	Inhibition of PKM2 reverses the Warburg effect (at least in some tumour models), yet it may favour anabolism	108,166, 286

Table 1 | **Examples of promising metabolic targets for cancer therapy***Galluzzi et al., Nat Rev Drug Disc 2013*

Targets	Pathways	Agents or approaches (company)*	Development stage	Observations	Refs
<i>Anabolic metabolism</i>					
Choline kinase	Lipid biosynthesis	<ul style="list-style-type: none"> • CK37 • TCD-717 (TCD Pharma) • RNAi 	TCD-717 is in clinical development	The safety and therapeutic profile of TCD-717 is currently being tested in patients with advanced solid tumours	245,246
HMCCR	Mevalonate pathway	<ul style="list-style-type: none"> • Statins 	Statins are prescription drugs that are used to treat hypercholesterolaemia	The antineoplastic potential of statins is being investigated in multiple prospective clinical trials	16,248
IDHs	Lipid biosynthesis	<ul style="list-style-type: none"> • AGI-5198 (Xcessbio) • AGI-6780 (Xcessbio) • RNAi 	Preclinical data	Inhibition of both wild-type and mutant IDH results in multipronged antineoplastic effects, presumably reflecting a decrease in 2-HG levels as well as an interference with glutamine metabolism	48,135, 203,204
MGLL	Lipid biosynthesis	<ul style="list-style-type: none"> • JZL184 • RNAi 	Preclinical data	MGLL promotes the migration, invasion and survival of malignant cells, as well as <i>in vivo</i> tumour growth	247
PGAM1	Pentose phosphate pathway	<ul style="list-style-type: none"> • PGMI-004A • RNAi 	Preclinical data	Pharmacological or genetic inhibition of PGAM1 attenuates tumour growth <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> , presumably owing to the 3PG-mediated inhibition of the pentose phosphate pathway	222
PHGDH	Anaplerosis	<ul style="list-style-type: none"> • RNAi 	Preclinical data	PHGDH inhibition fails to affect serine availability, yet limits that of multiple intermediates of the Krebs cycle	229,230
PKM2	Pentose phosphate pathway	<ul style="list-style-type: none"> • TEPP-46 • SAICAR • Serine 	Preclinical data	PKM2 activators reportedly limit the diversion of glucose toward the pentose phosphate pathway, hence mediating antitumour effects	175,176, 226,227



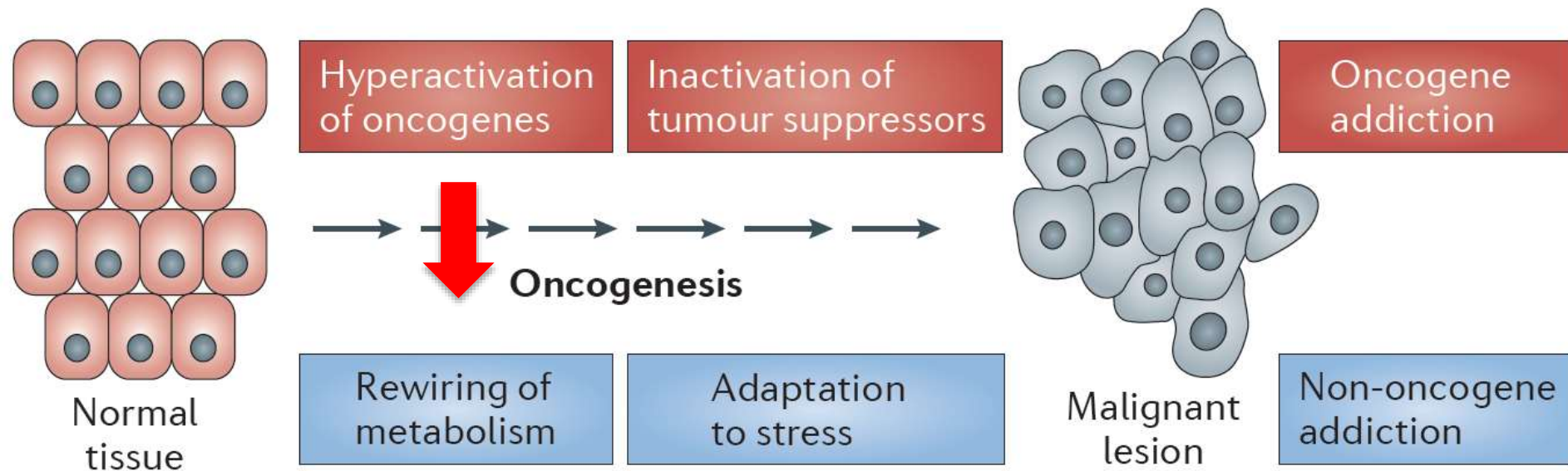
Preclinical evidence

Clinical studies

Clinical experience

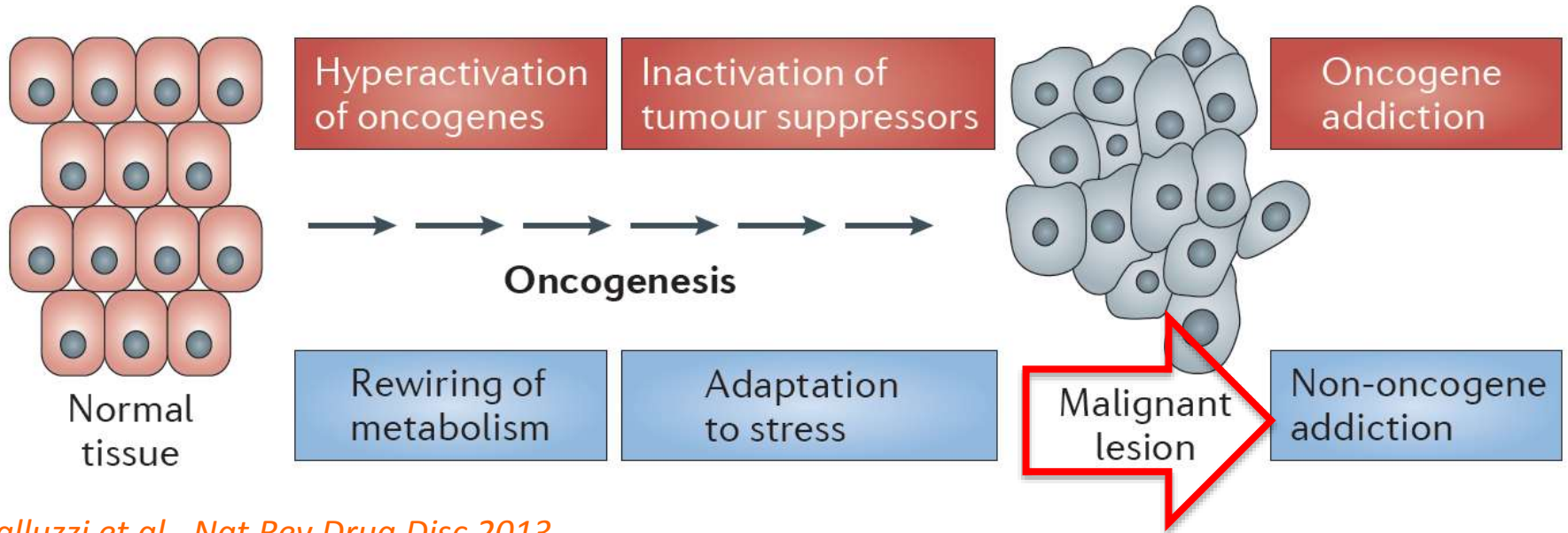
Galluzzi et al., Nat Rev Drug Disc 2013

Τι προκαλεί τις αλλαγές στον μεταβολισμό των καρκινικών κυττάρων;

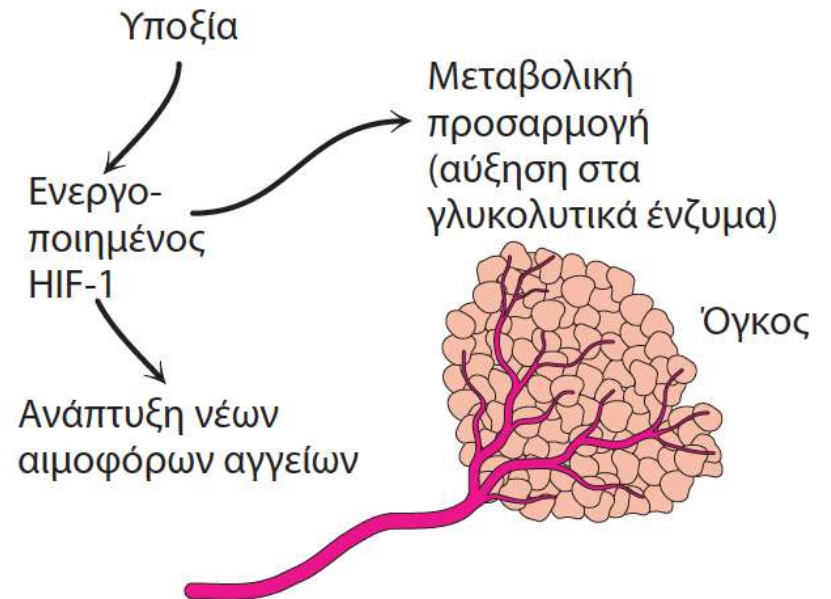


Galluzzi et al., Nat Rev Drug Disc 2013

Τι προκαλεί τις αλλαγές στον μεταβολισμό των καρκινικών κυττάρων;



Galluzzi et al., Nat Rev Drug Disc 2013

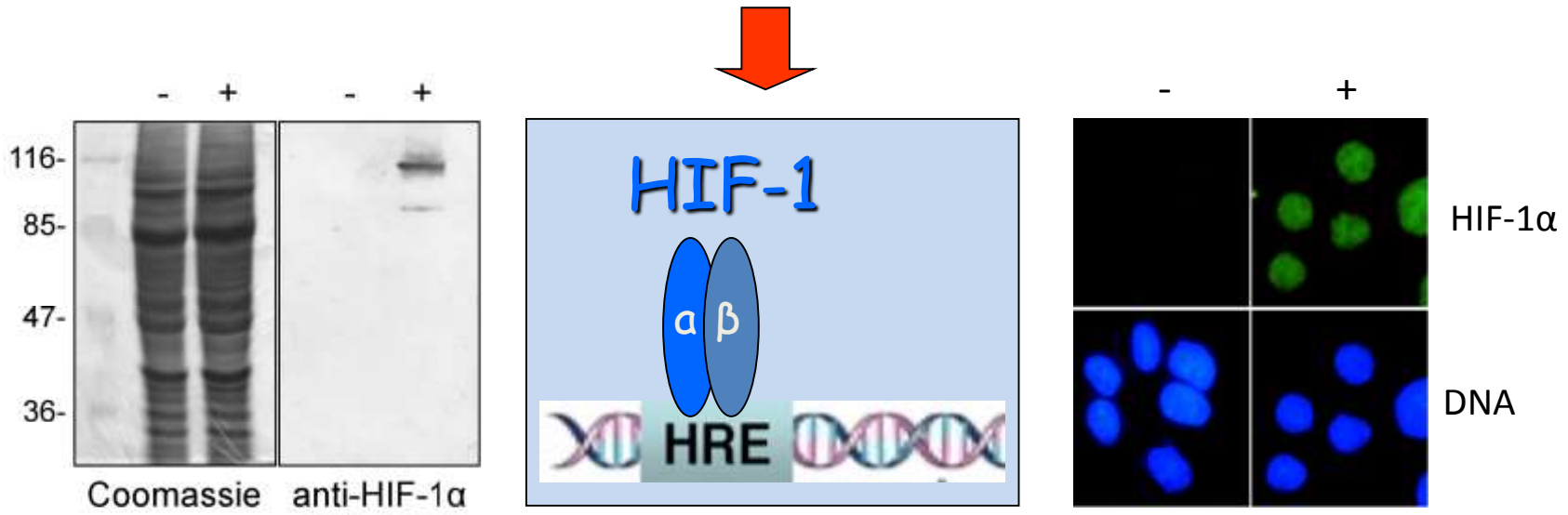


Ο ρόλος των HIF στον καρκίνο

- Υποξία & HIF
- HIF & καρκίνος
- Ρύθμιση των HIF
- Ρύθμιση του HIF-1 από φωσφορυλίωση και η επίπτωση της στον μεταβολισμό λιπιδίων και την επιβίωση των κυττάρων κατά την υποξία

ΥΠΟΞΙΑ

Υψόμετρο - Έντονη μυική άσκηση
Πνευμονοπάθειες - Αναιμία - Ισχαιμία - Καρκίνος - Φλεγμονή

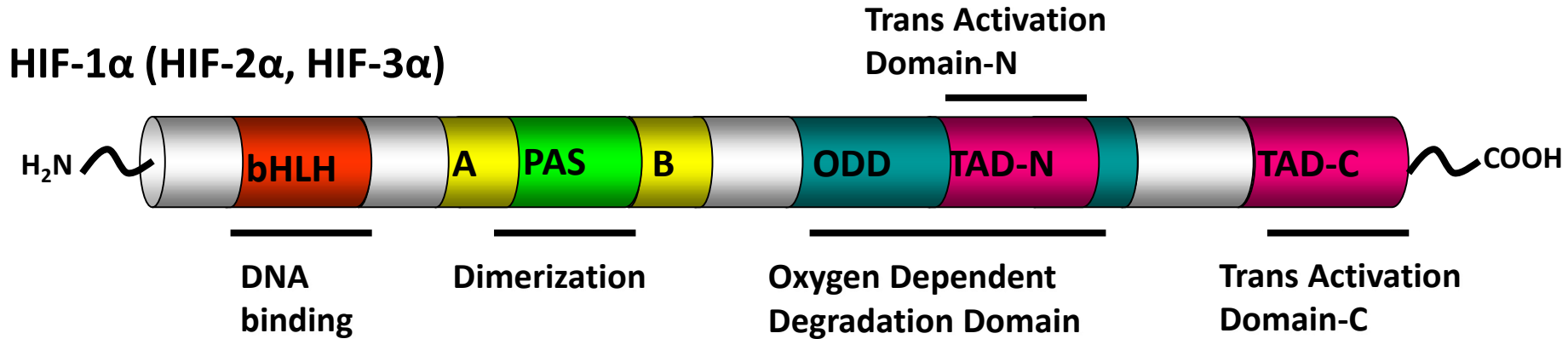


Επαγωγή γονιδίων που ρυθμίζονται από την υποξία

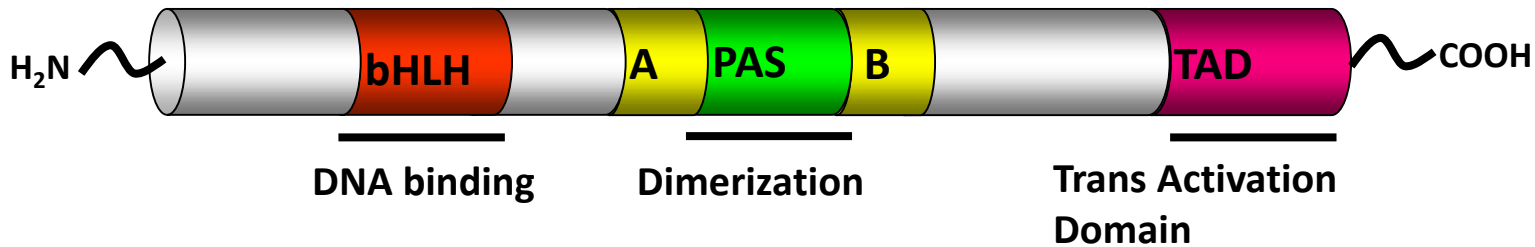
- ↓
- Αύξηση μεταφοράς οξυγόνου
- Αγγειοδιαστολή (iNOS)
 - Ερυθροποίηση (Epo)
 - Αγγειογένεση (VEGF)

- ↓
- Αναερόβια παραγωγή ενέργειας
- Πρόσληψη γλυκόζης (GLUT-1)
 - Ένζυμα γλυκόλυσης

Οι επαγόμενοι από την υποξία παράγοντες HIF (Hypoxia Inducible Factors)



HIF-1β = ARNT



➤ Ετεροδιμερή:

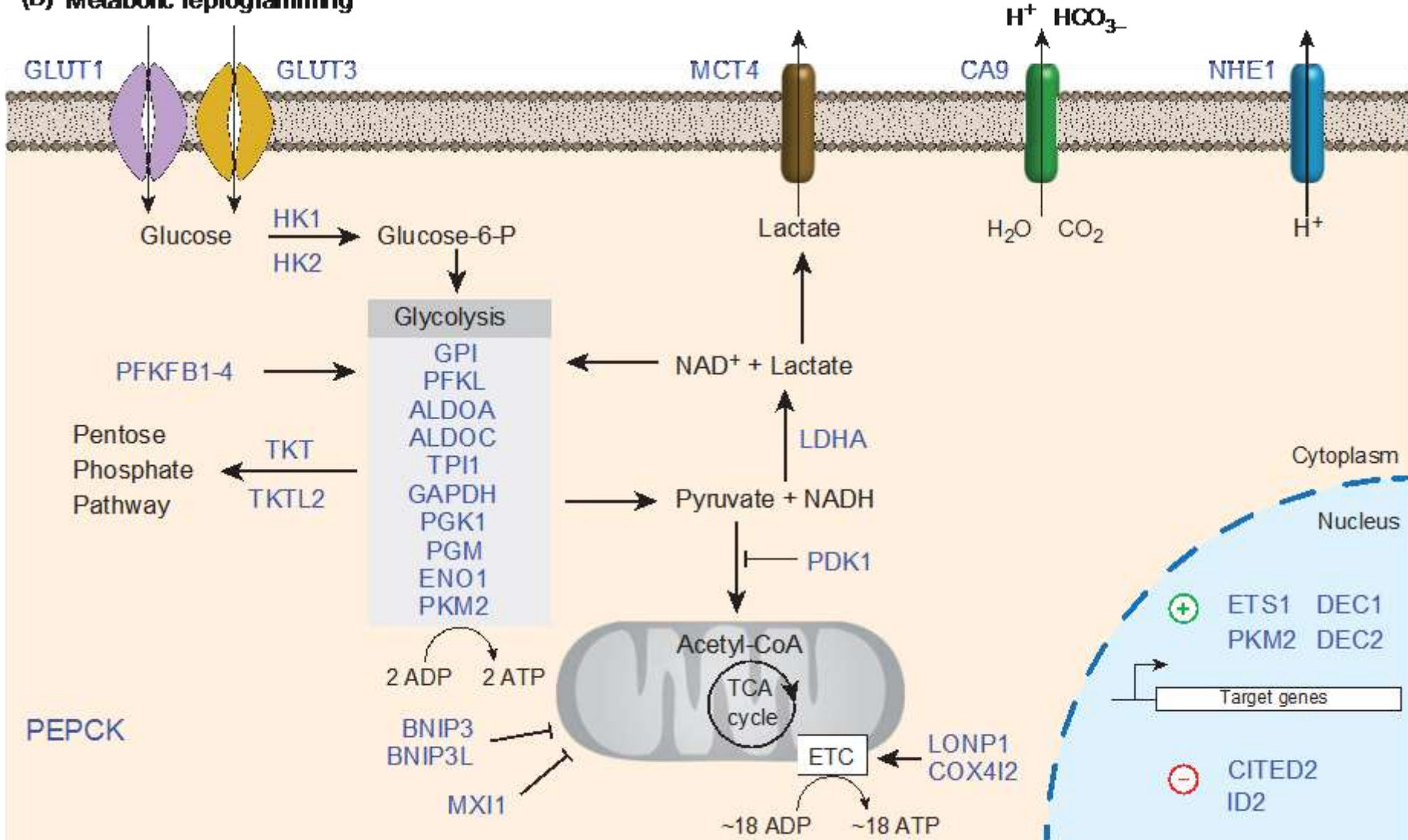
- HIF-α (επάγεται από την υποξία)
- HIF-1β = ARNT

➤ Συνδέονται σε ειδικές αλληλουχίες DNA, τις HRE (Hypoxia response element, 5'-RCGTG-3')

➤ Ο HIF-1α εκφράζεται κατά την υποξία στους περισσότερους ιστούς ενώ ο HIF-2α (EPAS) παρουσιάζει ιστοειδικότητα

Γονίδια-στόχοι των HIF είναι υπεύθυνα για τον μεταβολικό επαναπρογραμματισμό που χαρακτηρίζει την απόκριση στην υποξία και το φαινόμενο Warburg

(B) Metabolic reprogramming



Πόσο σχετίζεται ο HIF-1 με τον καρκίνο;

Οι HIF-α συνήθως υπερεκφράζονται στα καρκινικά κύτταρα

Intratumoral hypoxia



Genetic alterations



Αιτίες:

➤ Υποξικό μικροπεριβάλλον του όγκου

➤ Παραγωγή ROS

➤ Ενεργοποίηση ογκογονιδίων, απώλεια ογκοκαταστολέων

Increased HIF-1 α expression and HIF-1 activity

Metabolic adaptation
ALDA, ENO1, GAPDH, GLUT1, GLUT3, GPI, HK1, HK2, LDHA, PFKFB3, PFKL, PGK1, PGM, TPI

Apoptosis resistance
ADM, EPO, ET1, IGF2, NOS2, TGFA

Angiogenesis
EG-VEGF, ENG, LEP, TGF- β 3, VEGF, VEGFR2

Invasion/metastasis
AMF, CATHD, CMET, FN1, KRT14, KRT18, KRT19, MMP2, UPAR, VIM

Table 1 | Correlation of prognosis and HIF α expression in human cancers*

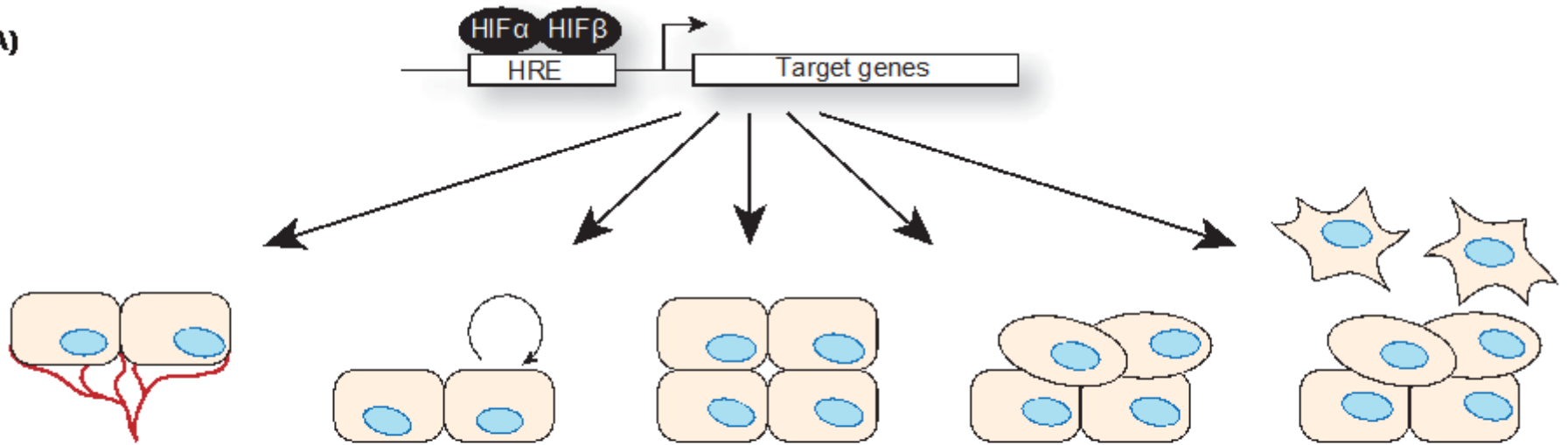
Cancer type	Prognosis		Refs
	HIF1 α expression	HIF2 α expression	
Astrocytoma	Poor	Poor	161,162
Bladder	Poor	ND	163
Breast	Poor	Poor	164,165
Cervical	Poor	Poor [†]	166,167
Colorectal	Poor	Poor	168
Gastric	Poor	NC	169,170
	Poor	ND	171
GIST	Poor	ND	172
Glioblastoma	ND	Poor	162
Glioma	NC [§]	Poor [§]	69
Head and neck	Poor	Poor	173,174
Hepatocellular	ND	Poor	175
NSCLC	Poor	Poor	176
	Poor	ND	177
	NC	Poor	178
Melanoma	Poor	Poor	179
Neuroblastoma	Favourable	Poor	180
Ovarian	Poor	ND	181
	Poor	Poor [¶]	182
Pancreatic	Poor	ND	183,184
Prostate	Poor	Poor [¶]	185
RCC	Favourable	ND	186
	Poor	ND	187

Κλινικά δεδομένα
 συσχετίζουν τα επίπεδα
 HIF-1 α & HIF-2 α με
 την θνητότητα ασθενών
 με καρκίνο

Τα αυξημένα επίπεδα
 HIF- α συνήθως
 συσχετίζονται με κακή
 πρόγνωση και
 μειωμένη επιβίωση
 των ασθενών

Γονίδια στόχοι των HIF κωδικοποιούν πρωτεΐνες που εμπλέκονται σε κρίσιμα στάδια της καρκινικής ανάπτυξης

(A)



Angiogenesis & O ₂ supply		Stemness/Self-renewal		Proliferation		EMT		Metastasis & Invasion	
ADM	GPI	ADM	PGM	CD73	REDD1	ID2	TGFA	AMF	LOX
ANGPT1	HMOX1	EDN1	OCT4	CTGF	RORα4	SNA1	VIM	ANGPTL4	LOXL2
ANGPT2	LEP	EPO	TERT	ENG	STK15	SNA2	ZEB1	CTSC	LOXL4
ANP	NOS2	GPI	TGFα	IGFBP3	TERT	TCF3	ZEB2	CXCL12	MMP1/2/9/14
BRCP	NOS3	ID2	VEGF	ITF	TGFβ3			CXCR4	PLAUR
CP	NOX2	IGF2		MET	WT1			L1CAM	STC2
CXCL12	PDGFβ	Other		NR4A1		Apoptosis		LGALS1	TWIST1
EDN1	PGF	ANKRD37				BNIP3/3L		Redox Homeostasis	
EPO	SERPINE1	GADD45A				NDRG		GPX3	
FECH	TF	P4HA1				NOXA		HMOX1	
FLK1	VEGF					PP5		SOD2	
FLT1						MCL1 (anti-apoptotic)			
						NPM (anti-apoptotic)			

Η αναστολή του HIF-1α μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την θεραπεία του καρκίνου

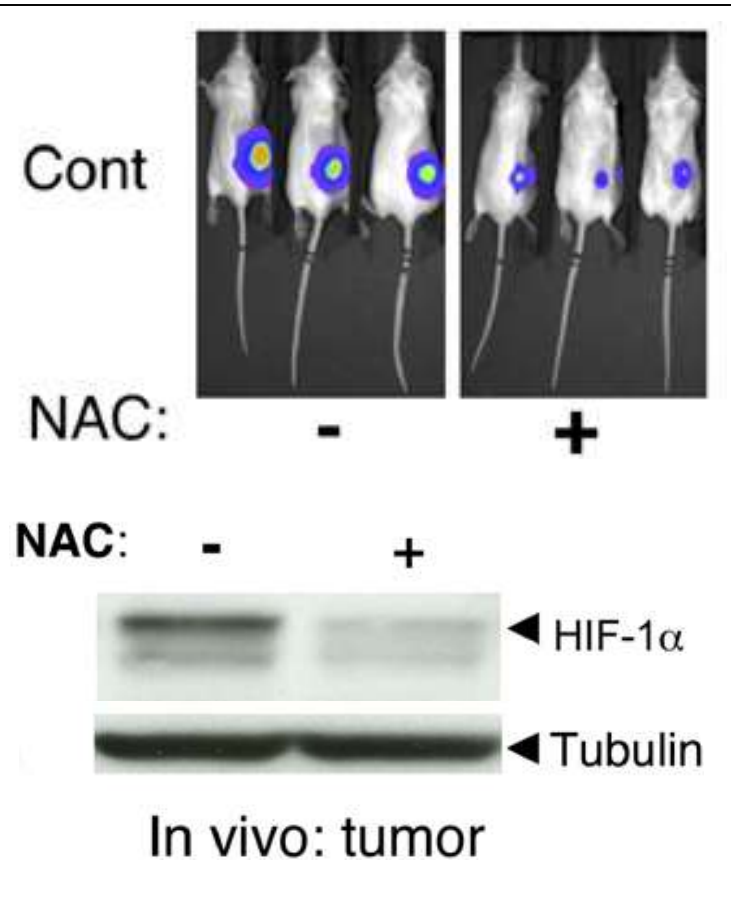


Table 6 Selected classes of drugs that inhibit HIF-1 activity

<i>Drug class</i>	<i>Example</i>
Anthracyclines	Doxorubicin
EGFR inhibitors	Cetuximab
Cardiac glycosides	Digoxin
Histone deacetylases	TSA ^b
HSP90 inhibitors	17-AAG ^c
Microtubule targeting agents	Taxotere
mTOR inhibitors	Rapamycin
Proteasome inhibitors	Bortezomib
Topoisomerase I inhibitors	Topotecan

Semenza, Oncogene 2010

Gao et al. (C.V. Dang, JHM), Cancer Cell 2007

Ο HIF-1 αποτελεί «μοριακό στόχο»
για την αντικαρκινική θεραπεία.

Προϋπόθεση για αυτό είναι
η κατανόηση των μηχανισμών ρύθμισης του.

Οξυγονοεξαρτώμενη ρύθμιση του HIF-1α

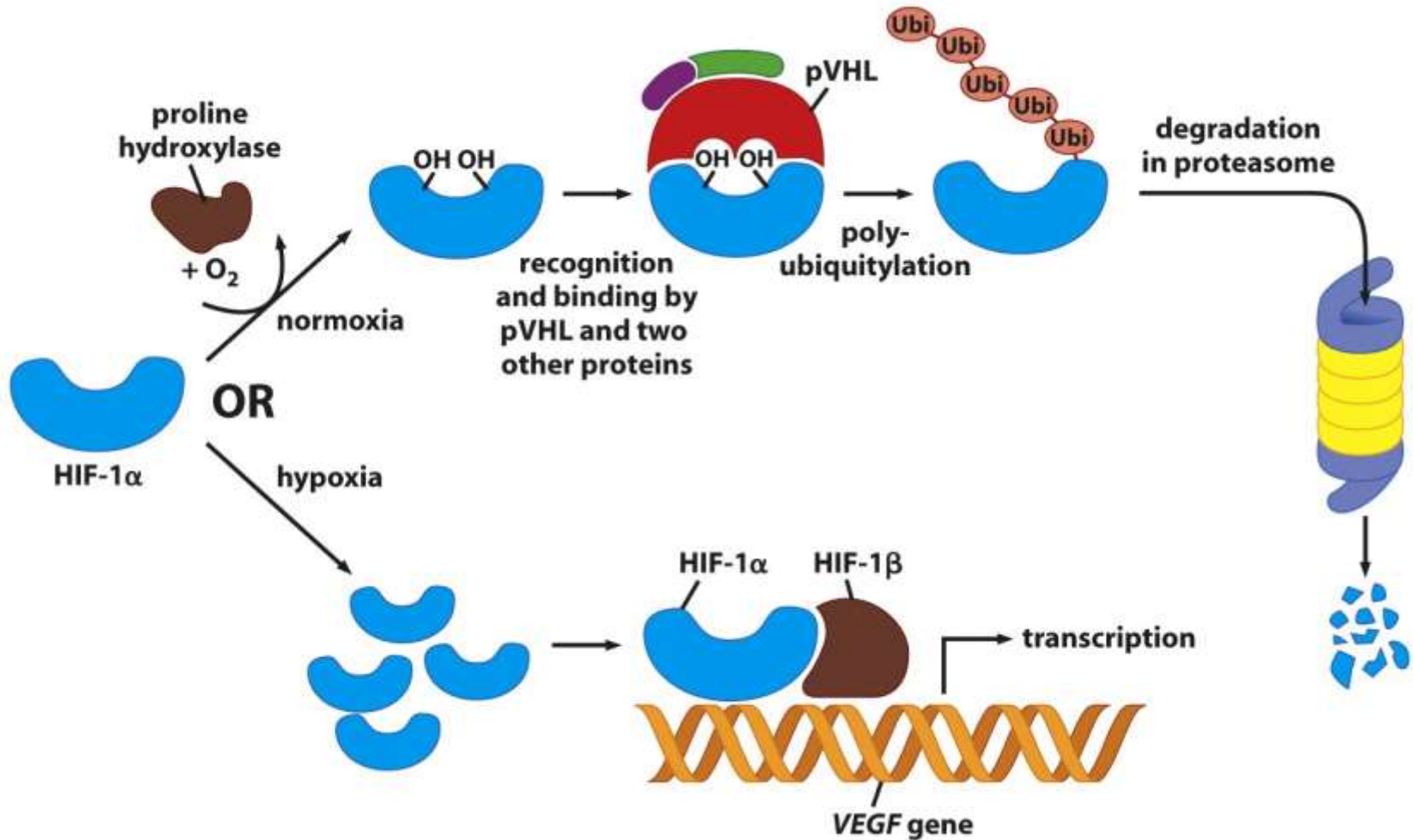
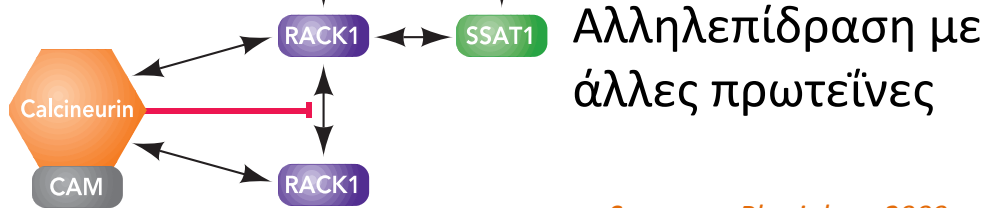
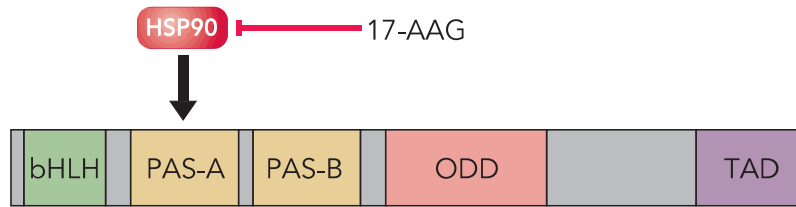


Figure 7-28a The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

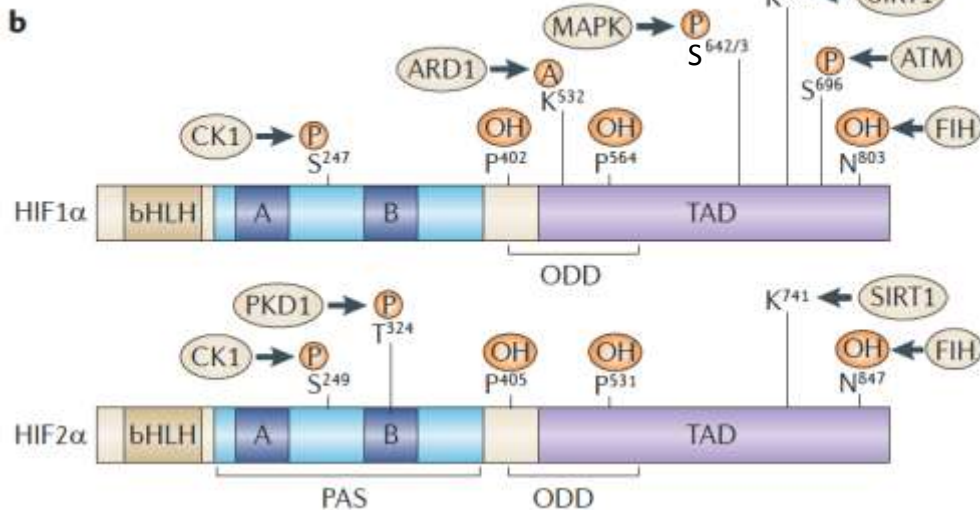
Υδροξυλάσες προλίνης (PHDs) χρησιμοποιούν μοριακό οξυγόνο για να τροποποιήσουν τον HIF-1α και να προκαλέσουν τη γρήγορη αποικοδόμηση του σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις O_2 (νορμοξία).

Ανεξάρτητη του οξυγόνου ρύθμιση του HIF-1α



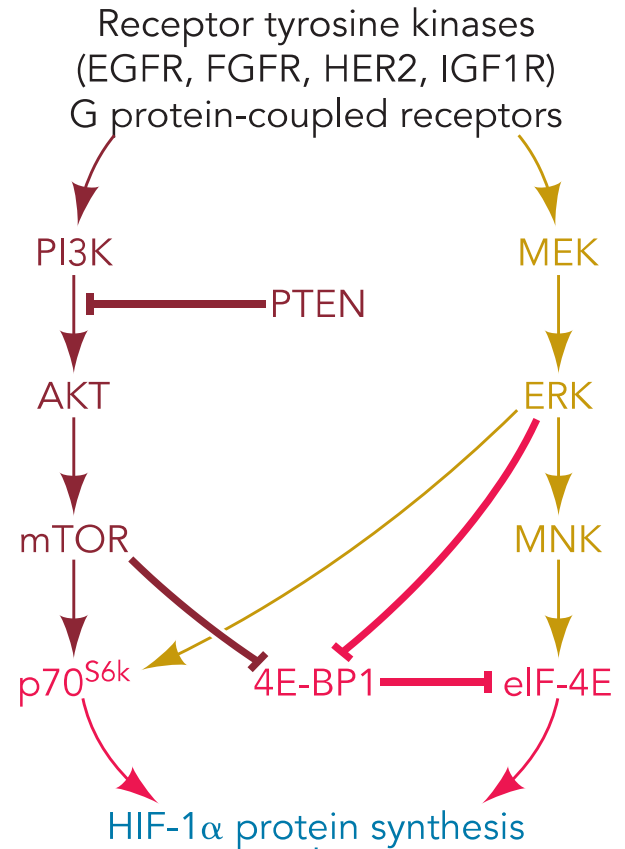
Αλληλεπίδραση με άλλες πρωτεΐνες

Semenza, Physiology 2009



Μετα-μεταφραστική τροποποίηση (φωσφορυλίωση)

Keith et al. Nat Rev Cancer 2012



HIF-1α protein synthesis

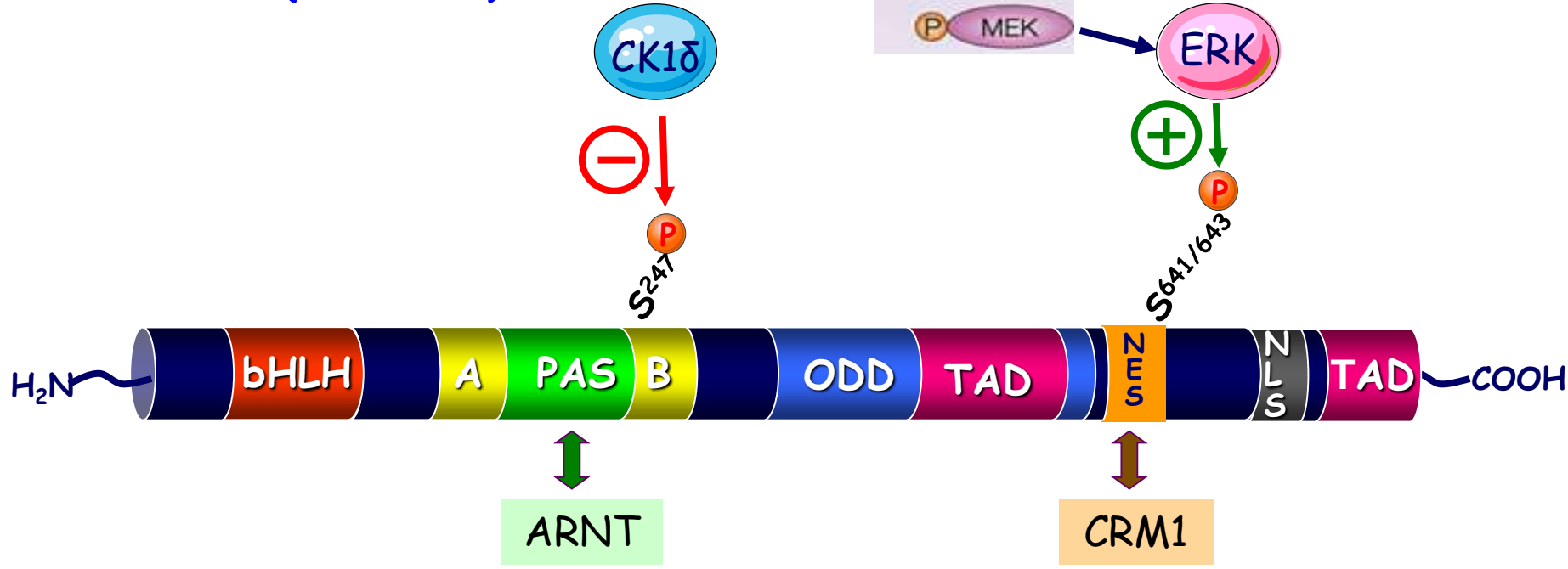
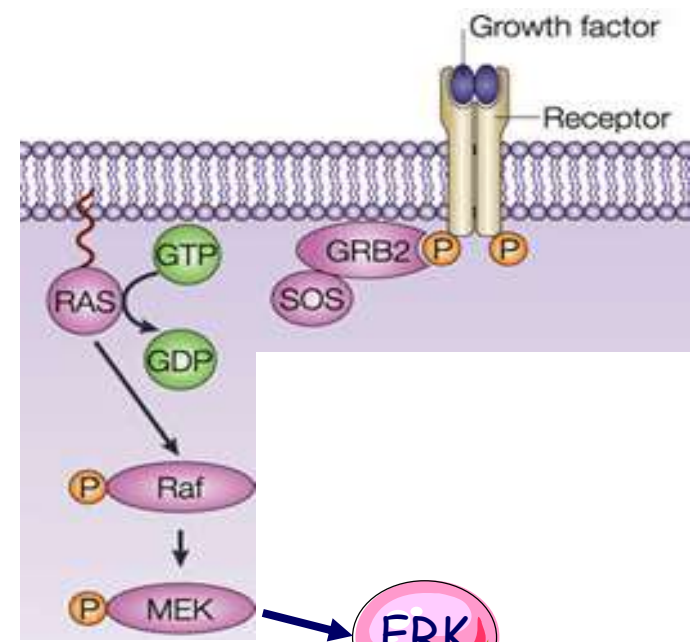
HIF-1β

**HIF-1
Transcriptional Activity**

Στόχος σηματοδοτικών μονοπατιών



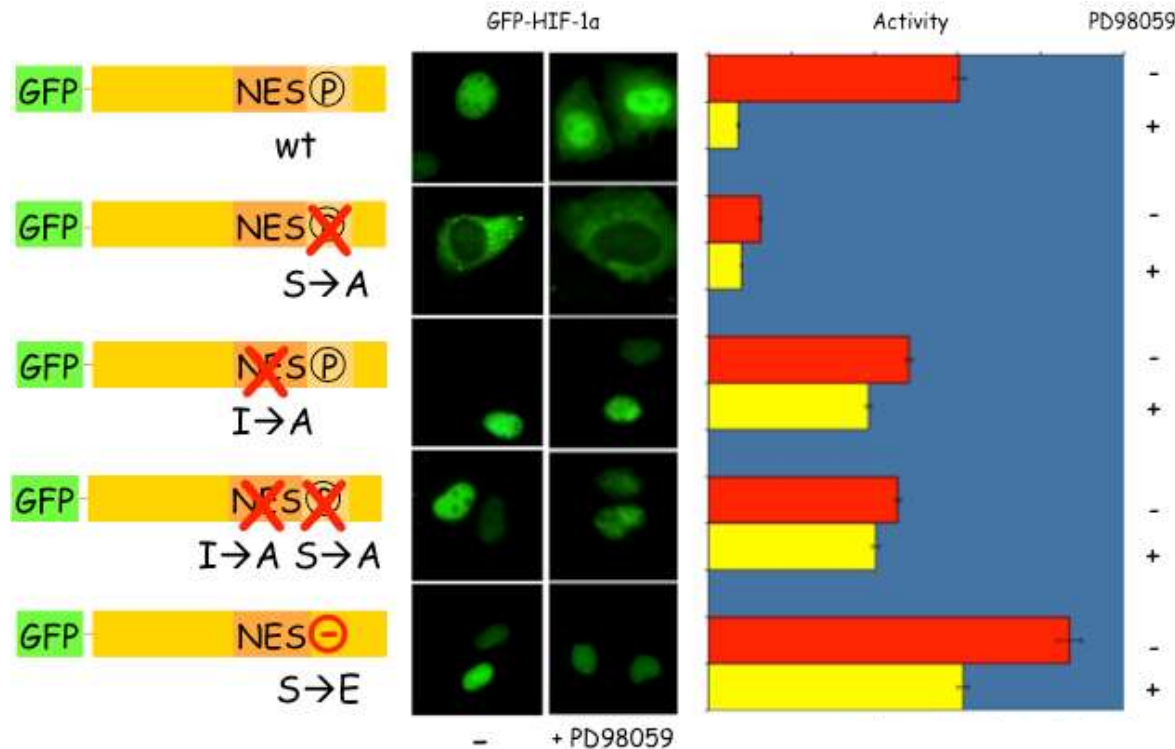
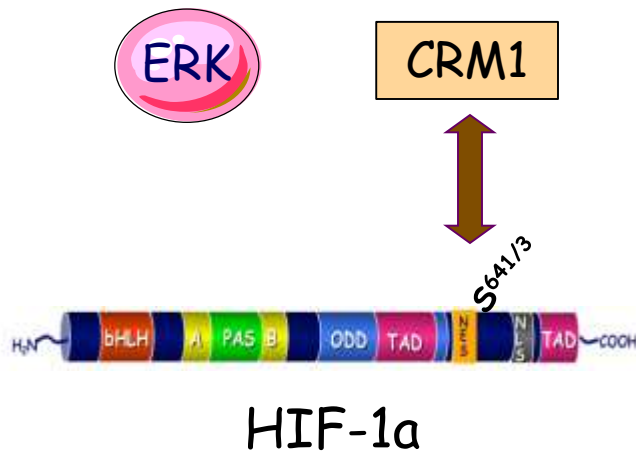
HIF-1α is phosphorylated & inhibited by Casein Kinase 1δ or stimulated by p42/44 MAPK (ERK1/2)



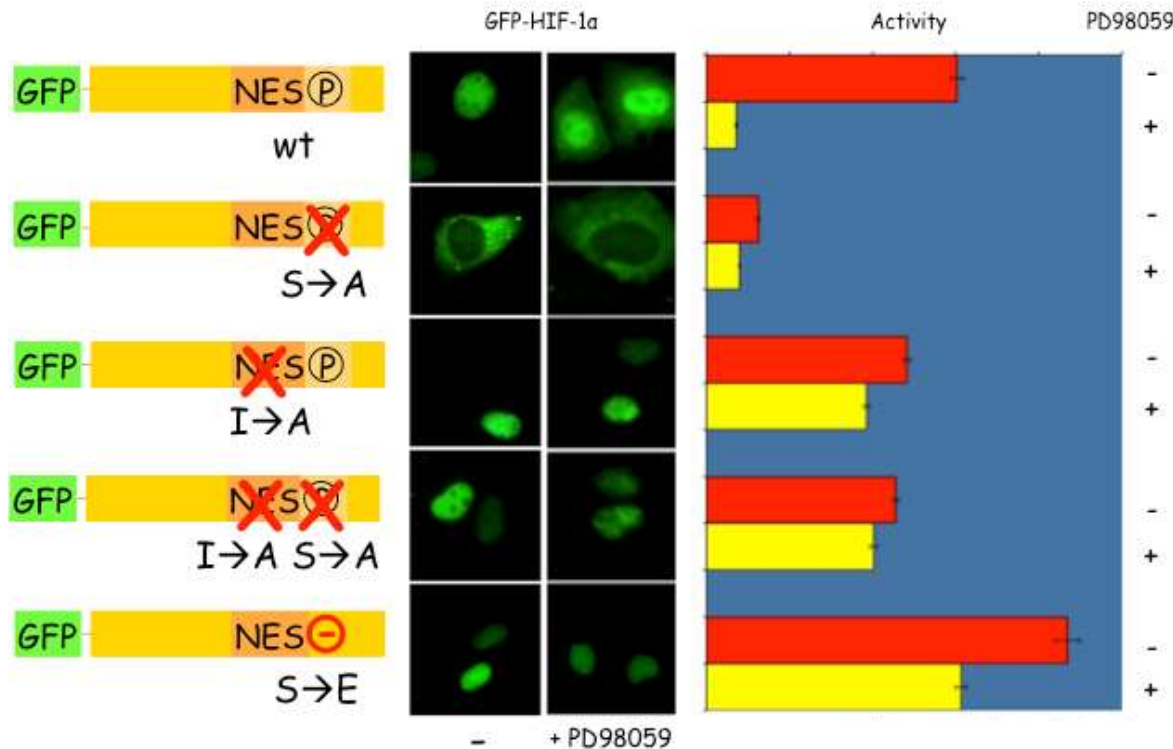
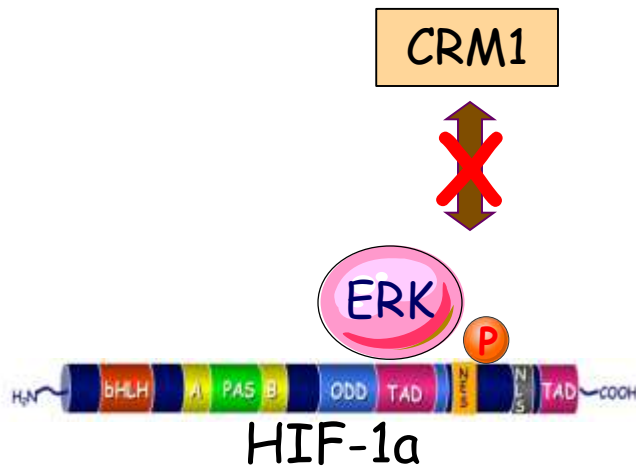
Kalousi et al., J Cell Sci 2010

Mylonis et al., J Biol Chem 2006
Mylonis et al., J Biol Chem 2008

Η φωσφορυλίωση από την ERK αναστέλλει την αλληλεπίδραση του HIF-1α με την εξπορτίνη CRM1 και προκαλεί την συσσώρευση του μέσα στον πυρήνα



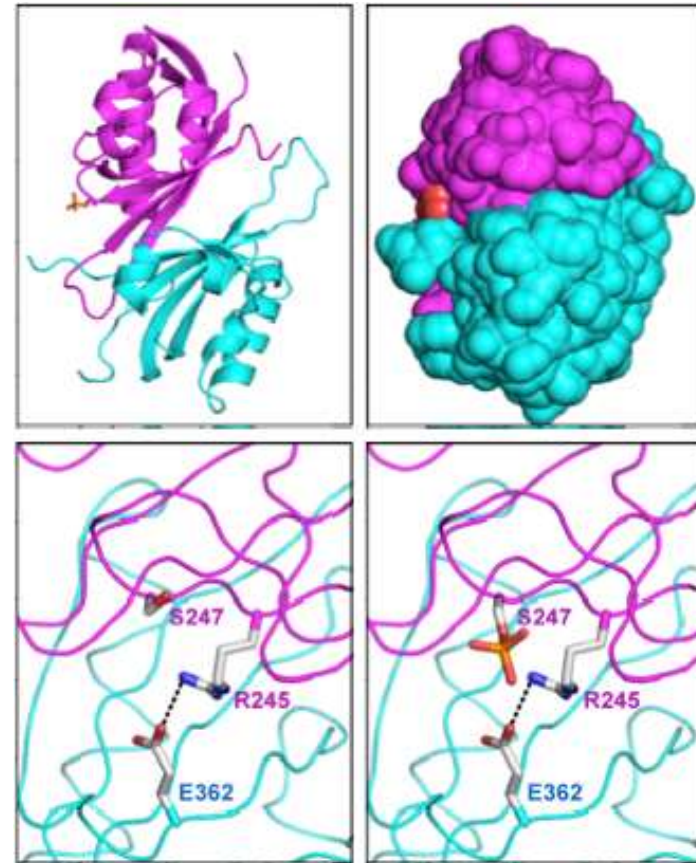
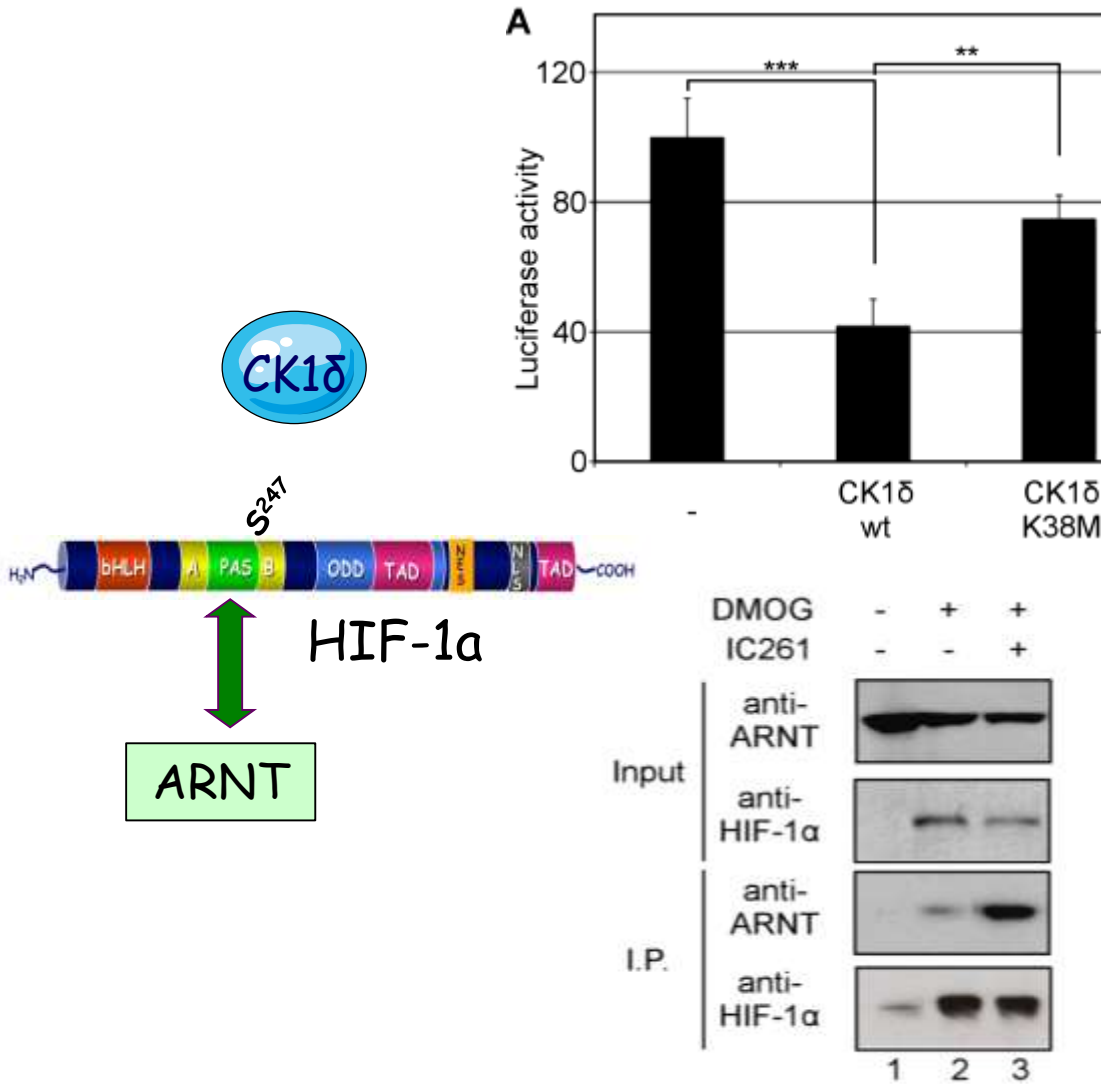
Η φωσφορυλίωση από την ERK αναστέλλει την αλληλεπίδραση του HIF-1α με την εξαπορτινή CRM1 και προκαλεί την συσσώρευση του μέσα στον πυρήνα



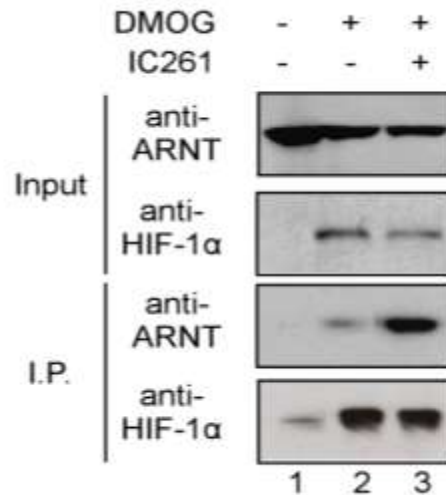
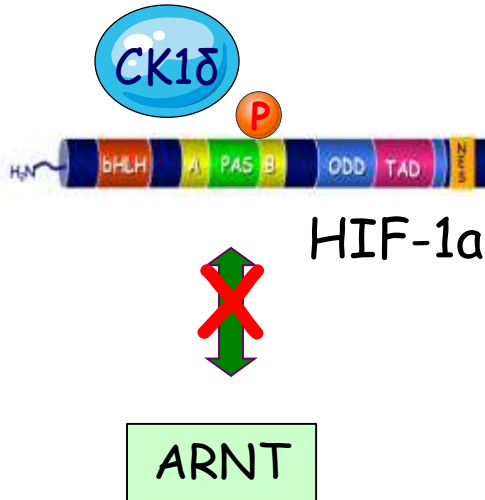
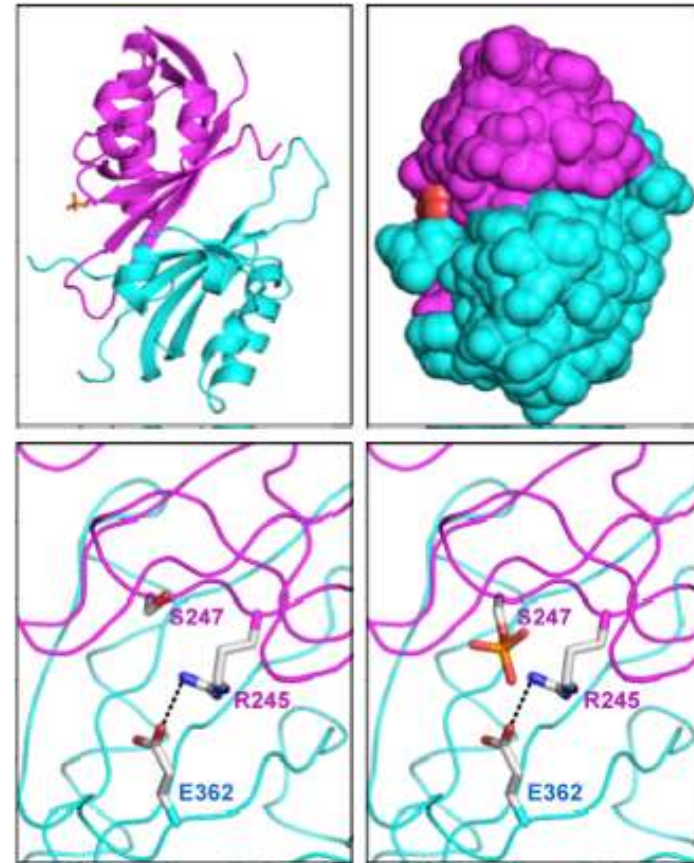
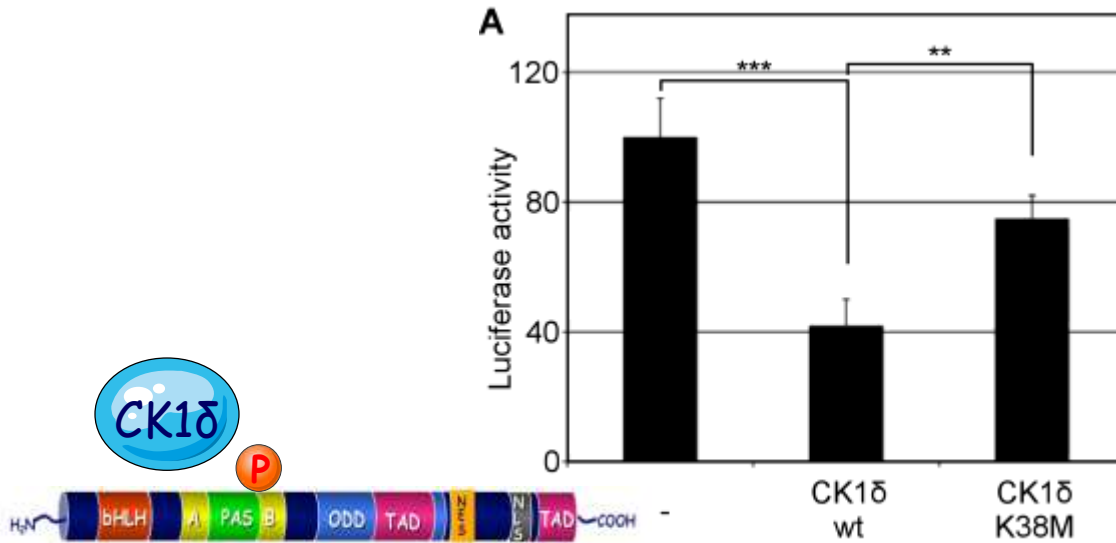
HeLa cells

Mylonis et al., J Biol Chem 2008

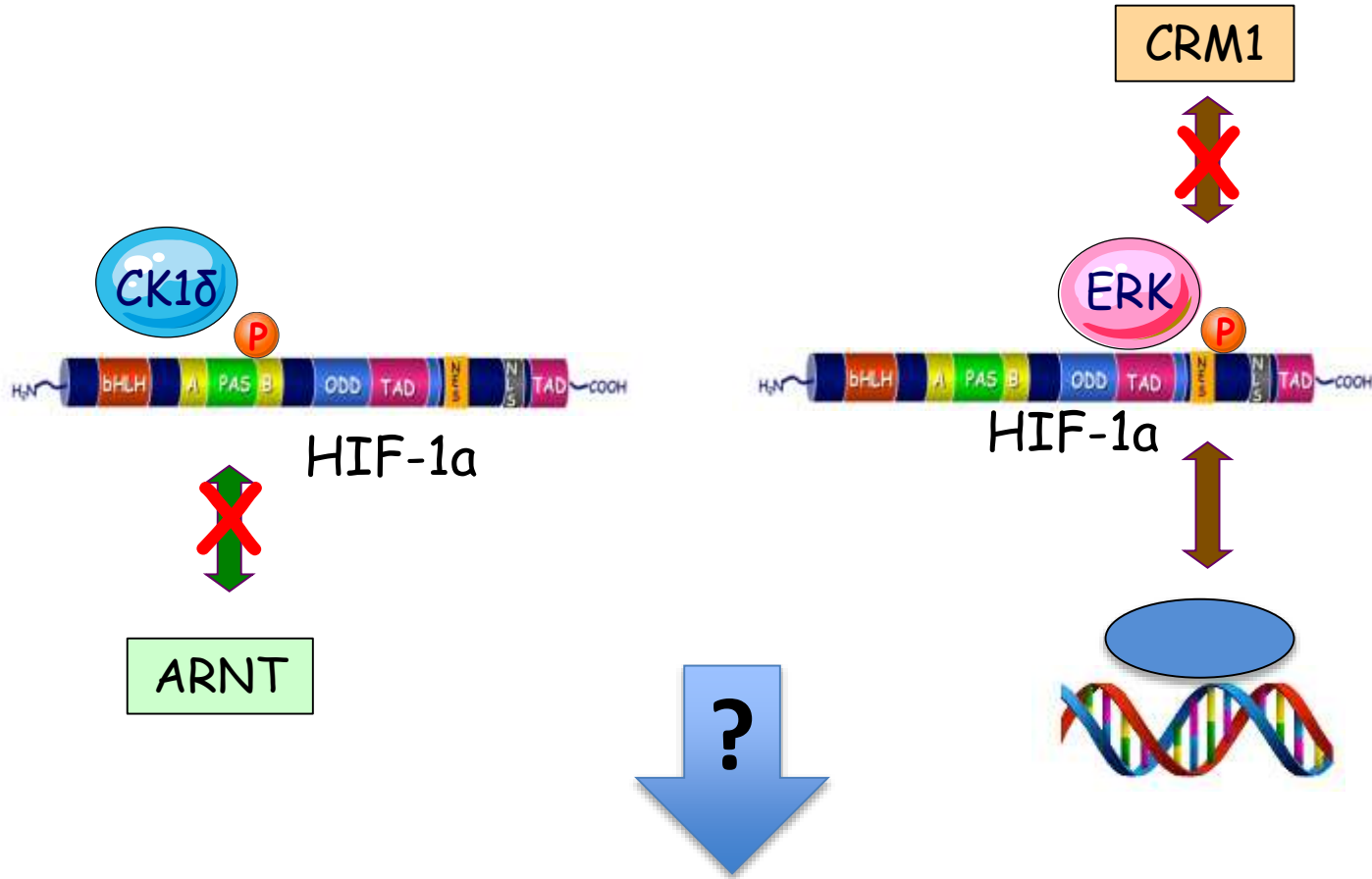
Η φωσφορυλίωση του HIF-1α από την CK1δ αναστέλλει την αλληλεπίδραση του με τον ARNT



Η φωσφορυλίωση του HIF-1α από την CK1δ αναστέλλει την αλληλεπίδραση του με τον ARNT



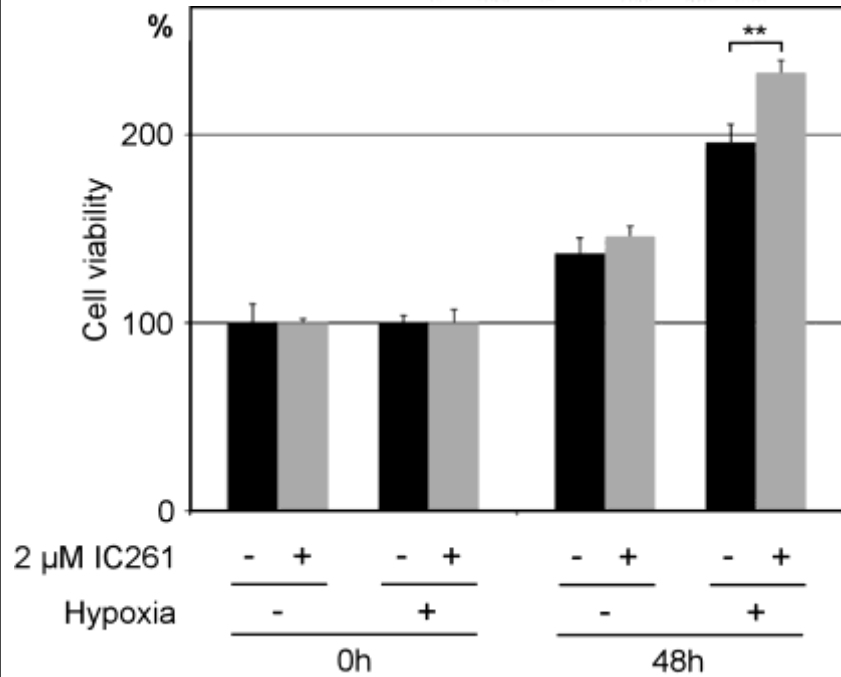
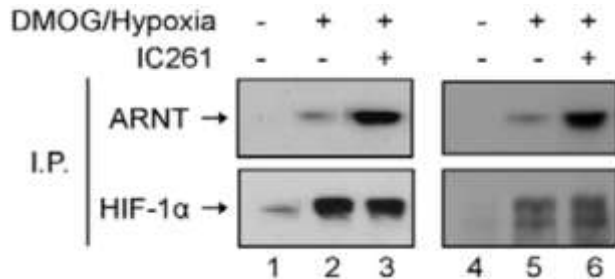
Πως επηρεαζει η φωσφορυλίωση του HIF-1α την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων σε συνθήκες υποξίας;



Κυτταρικός πολλαπλασιασμός

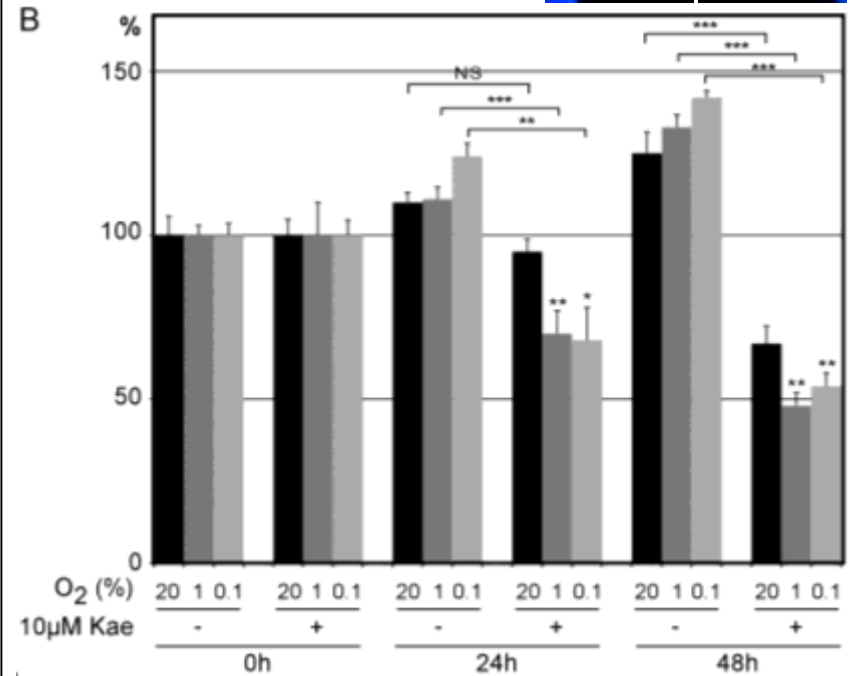
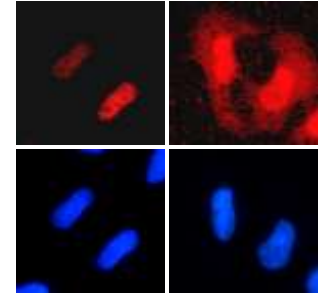
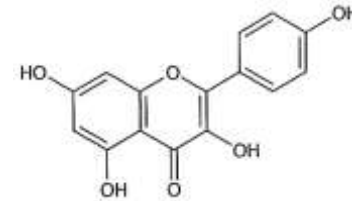
Αναστολή των κινασών του HIF-1α επηρεάζει την ανάπτυξη ηπατοκαρκινικών κυττάρων σε συνθήκες υποξίας

Inhibition of CK1 by IC261



Kalousi et al., *J. Cell Science* 2010

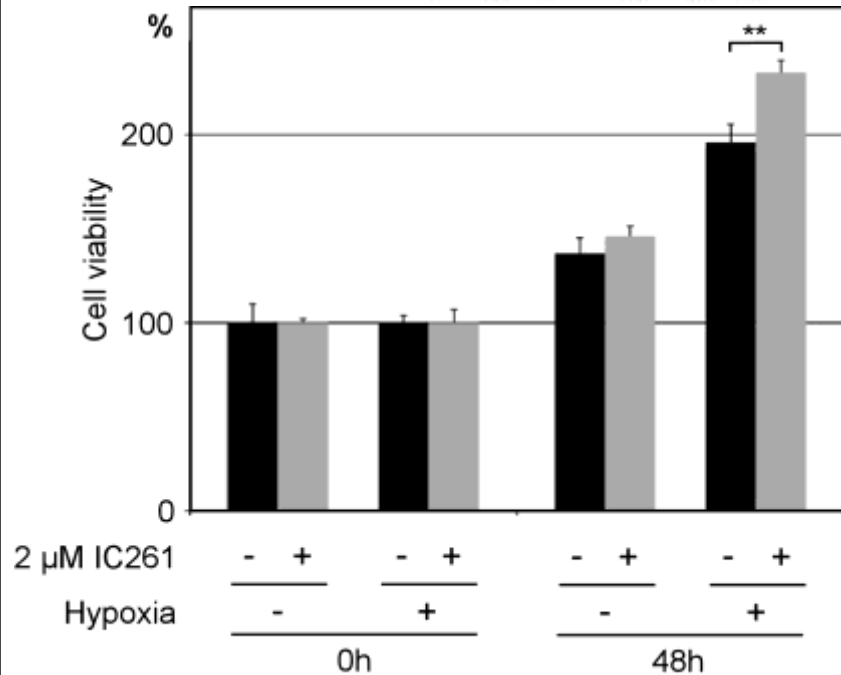
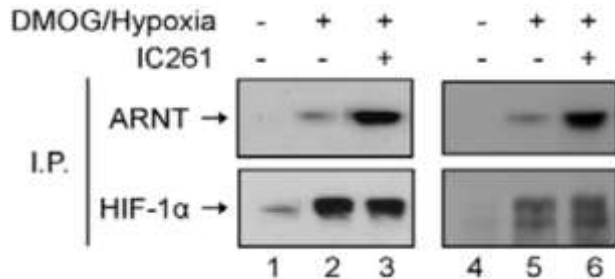
Inhibition of MAPK by kaempferol



Mylonis et al., *BBRC* 2010

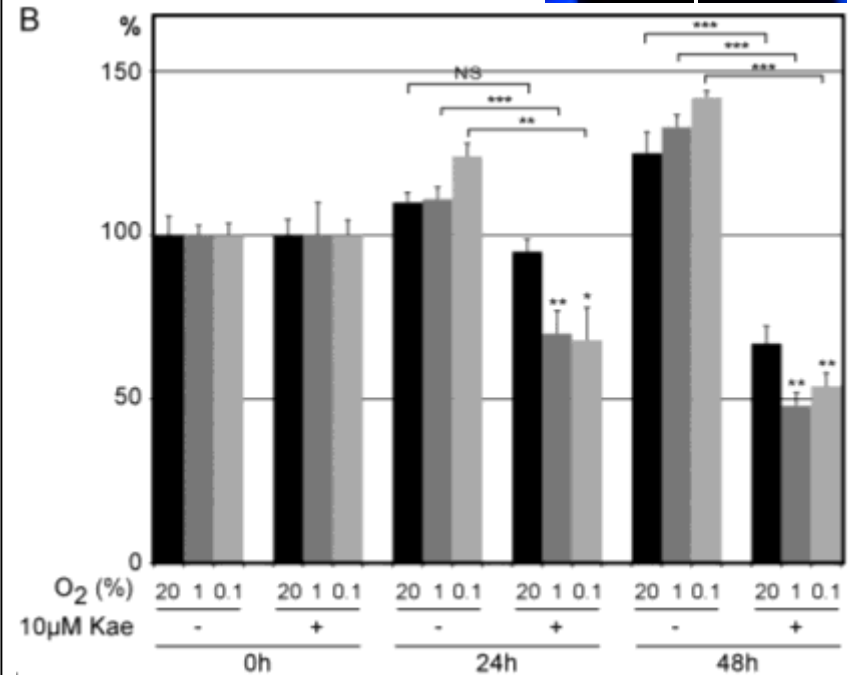
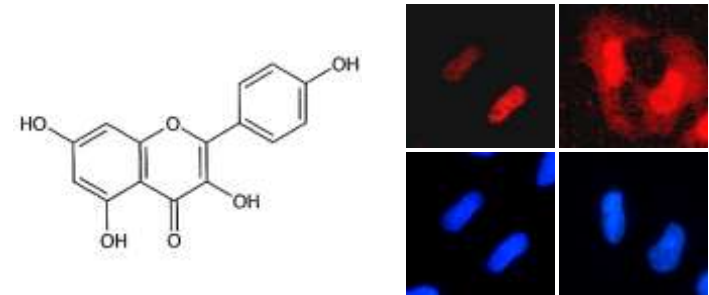
Αναστολή των κινασών του HIF-1α επηρεάζει την ανάπτυξη ηπατοκαρκινικών κυττάρων σε συνθήκες υποξίας

Inhibition of CK1 by IC261



Kaloussi et al., *J. Cell Science* 2010

Inhibition of MAPK by kaempferol



Mylonis et al., *BBRC* 2010

Η μοριακή στόχευση της φωσφορυλίωσης του HIF-1α μπορεί να οδηγήσει σε νέα αντικαρκινικά φάρμακα