

Factor inducible por hipoxia en cáncer

Franklin Aldecoa Bedoya* 1,2,a,b,c

RESUMEN

El oxígeno y dióxido de carbono son vitales en la respiración, sus variaciones fuera del rango fisiológico son una amenaza para la supervivencia de las células. La hipoxia es una condición común en la mayoría de los tumores malignos, la cual promueve angiogénesis y vascularización disfuncional, mayor proliferación celular y la adquisición de un fenotipo de transición epitelial a mesenquimatoso, que contribuye con la metástasis; asimismo, altera el metabolismo de las células cancerosas y genera resistencia a la terapia, ya que induce a la inactividad celular. Por tanto, la hipoxia es un factor negativo, asociado a resultados adversos en la mayoría de los tratamientos de los distintos tipos de cáncer. El factor inducible por hipoxia (HIF) es el factor de transcripción relacionado con la hipoxia en cáncer, que produce la activación de más de una centena de genes reguladores de la actividad celular, que generan funciones cruciales para el desarrollo del cáncer. El objetivo principal de la presente revisión es puntualizar la importancia de la hipoxia en la génesis del cáncer, conocer las principales moléculas que interactúan en la expresión del HIF, explicar los mecanismos moleculares de las vías involucradas en la inducción del HIF, las consecuencias celulares por su alteración y las potenciales terapias dirigidas contra este factor. Se consultaron PubMed, Scopus y SciELO, del año 1990 hasta el año 2022, y se buscaron las referencias bibliográficas en relación con las palabras clave asociadas al factor inducible por hipoxia y cáncer. En conclusión, la sobreexpresión de HIF-1 α en biopsias tumorales se asocia con una mayor mortalidad de pacientes en cánceres humanos. Los posibles genes diana regulados por HIF-1 α que pueden desempeñar un papel en la progresión tumoral están empezando a descubrirse. A pesar de que se han estudiado cientos de compuestos en relación con el HIF en cáncer, en la actualidad existen pocos inhibidores del HIF aprobados en el mercado mundial; asimismo, muchos estudios clínicos, en sus distintas fases en desarrollo, no muestran resultados alentadores. Probablemente, en el futuro, cuando se tenga una mejor comprensión de la estructura, funcionamiento molecular y biológico de este factor, se desarrollarán fármacos más específicos para la inhibición del HIF.

Palabras clave: Prolina Dioxigenasas del Factor Inducible por Hipoxia; Proteína Supresora de Tumores del Síndrome de Von Hippel-Lindau; Factor 1 Inducible por Hipoxia; Neoplasias (Fuente: DeCS BIREME).

Hypoxia-inducible factor in cancer

ABSTRACT

Oxygen and carbon dioxide are essential for breathing; variations in these gases outside of the normal range are a threat to cell survival. Hypoxia is a common condition that occurs in most malignant tumors, increases angiogenesis and defective vascularization, promotes cell proliferation and acquires an epithelial-mesenchymal transition phenotype, which causes metastasis. It also affects cancer cell metabolism and makes patients resistant to treatment by causing cell quiescence. As a result, hypoxia is a detrimental component that is linked to unfavorable outcomes in most cancer treatments. Through the activation of more than a hundred genes that control cell activity, which produce key functions for cancer development, the transcription factor known as hypoxia-inducible factor (HIF) is linked to hypoxia in cancer. This review's main goals are to highlight the role of hypoxia in the development of cancer, identify the key molecules that interact to promote HIF expression, explain the molecular mechanisms of the pathways that lead to HIF induction, describe the cellular effects of HIF alteration, and discuss potential HIF-targeted therapies. Articles from 1990 to 2022 were reviewed in PubMed, Scopus and SciELO databases. Keywords related to cancer and HIF were searched in bibliographical references. In conclusion, HIF-1 α overexpression in tumor biopsies is associated with increased patient mortality in human cancers. Potential HIF-1 α -regulated target genes that may play a role in tumor progression are starting to be identified. Although hundreds of chemicals have been studied in relation to HIF in cancer, there are currently few approved HIF inhibitors available on the global market; moreover, many clinical trials, in their various stages of development, do not show encouraging results. It is likely that in the future, when there is a better understanding of the structure, molecular and biological functioning of this factor, more specific drugs for HIF inhibition will be developed.

1 Clínica Internacional - San Borja. Lima, Perú.

2 Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas. Lima, Perú.

a Médico oncólogo.

b Profesor a tiempo parcial.

c Doctor en Medicina.

*Autor corresponsal.

Keywords: Hypoxia-Inducible Factor-Proline Dioxygenases; Von Hippel-Lindau Tumor Suppressor Protein; Hypoxia-Inducible Factor 1; Neoplasms (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El oxígeno molecular y el dióxido de carbono son los principales sustratos gaseosos en los organismos que respiran; las variaciones de estos gases fuera del rango fisiológico representan una seria amenaza para la supervivencia de células, tejidos y organismos ⁽¹⁾. El oxígeno (O₂) es el aceptor final de electrones producidos durante el metabolismo de los alimentos y en el proceso de transferencia de electrones dentro de las mitocondrias, que a través de la fosforilación oxidativa genera la adenosina trifosfato, la energía bioquímica necesaria para cumplir con todas las funciones celulares ⁽²⁾. Sin embargo, el mismo O₂ se transforma, en una pequeña fracción, en radicales libres capaces de causar estrés oxidativo biológico y graves alteraciones celulares. La baja concentración de O₂ (hipoxia) es perjudicial para el entorno celular y, por ello, la evolución ha creado adaptaciones fisiológicas para resistir la hipoxia transitoria. Sin embargo, las células cancerosas utilizan estos mecanismos de supervivencia de manera hábil para satisfacer sus demandas metabólicas asociadas a un rápido crecimiento y proliferación, y logran resistir los microambientes tumorales hostiles. La vía de respuesta a la hipoxia mejor estudiada involucra al factor inducible por hipoxia (HIF, por sus siglas en inglés), que es un factor de transcripción regulado por la proteína Von Hippel-Lindau (VHL) y las enzimas proil hidroxilasas ⁽³⁾. Zhong et al., en su publicación de 1999, señalaron que había una mayor expresión del HIF-1 α en varios tipos de cáncer y en sus metástasis, lo que sugirió un papel importante del HIF en la progresión de la enfermedad cancerosa ⁽⁴⁾.

El objetivo de la presente revisión es remarcar la importancia de la hipoxia en la génesis del cáncer, conocer las principales moléculas que interactúan en la expresión del factor de transcripción, explicar los mecanismos moleculares de las vías involucradas en la inducción del HIF, conocer las consecuencias celulares de la alteración del HIF y las potenciales terapias dirigidas contra este factor.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se consultaron las bases de datos PubMed, Scopus y SciELO, desde el año 1990 hasta el año 2022. Se buscaron referencias bibliográficas con las palabras clave: Prolina Dioxygenasas del Factor Inducible por Hipoxia, Proteína Supresora de Tumores del Síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL), Factor 1 Inducible por Hipoxia y Neoplasias. Se excluyeron aquellas revisiones repetitivas, y se consideraron las fuentes originales como prioritarias. Se agregaron artículos anteriores al rango de la fecha de búsqueda, cuando se trató

de investigaciones históricas relevantes o investigaciones pivotales con vigencia actual.

HIPOXIA Y CÁNCER

La hipoxia se puede definir como un estado en el que el O₂ no está disponible en cantidades suficientes a nivel tisular para mantener una homeostasis adecuada. Esta condición es un fenómeno común en la mayoría de los tumores malignos; la hipoxia tumoral puede conducir a la generación de angiogénesis, que consiste en la producción de vascularización disfuncional, dada la necesidad de mayor aporte vascular por la proliferación celular y a la adquisición de un fenotipo de transición epitelial a mesenquimatoso, que da como resultado movilidad celular y metástasis. Esta condición altera el metabolismo de las células cancerosas y puede contribuir a la resistencia a la terapia al inducir inactividad celular. La hipoxia estimula una red de señalización celular compleja en las células cancerosas, incluidas las vías HIF, fosfoinositidas 3 quinasas (PI3K), proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) y factor nuclear kB (NF-kB), que interactúan entre sí y provocan ciclos de retroalimentación positivos y negativos que aumentan o disminuyen los efectos hipóxicos ⁽⁵⁾. En los tumores cancerosos la distribución de O₂ es muy heterogénea, con niveles de hipoxia leves, hasta niveles severos y anóxicos; la hipoxia es un factor negativo, asociado a resultados adversos en la mayoría de los tratamientos de los distintos tipos de cáncer. La importancia de los niveles de hipoxia está bien demostrada en el tratamiento con radioterapia, ya que habrá mayor destrucción celular de la radiación ionizante en presencia de oxígeno en comparación con condiciones hipo o anóxicas, en las cuales se encuentra una fuerte disminución de la radiosensibilidad ⁽⁶⁾.

FACTOR INDUCIBLE POR HIPOXIA (HIF)

El HIF es el factor de transcripción más importante implicado en la respuesta a la hipoxia a través de la activación de más de una centena de genes reguladores de la actividad celular ⁽⁷⁾. Asimismo, pertenece a la superfamilia de proteínas básicas hélice-bucle-hélice (bHLH) —con un dominio PAS que actúa como un sensor molecular [bHLH-PAS]—, las cuales son reguladoras transcripcionales, comúnmente presentes en organismos vivos ⁽⁸⁾. El HIF es un heterodímero conformado por dos subunidades (Figura 1):

a) Subunidad HIF-1 α : sensible al O₂, su expresión es inducida por la hipoxia y tiene dos dominios de transactivación terminal: NH₂ (N-TAD) y COOH (C-TAD). Estos son responsables de la actividad transcripcional de

HIF-1 α ; C-TAD interactúa con CBP/p300 (coactivadores transcripcionales asociados a los factores de transcripción de unión al ADN y que modifican factores de transcripción y la cromatina a través de la acetilación), para modular la transcripción génica de HIF-1 α bajo hipoxia; N-TAD tiene el dominio de degradación dependiente de oxígeno (ODDD), responsable de la estabilidad de HIF-1 α ⁽⁹⁾ (Figura 1 A, F).

Isoforma HIF-2 α : tiene un comportamiento similar al HIF-1 α , sin embargo, los HIF-1 α y 2 α se expresan en distintos tejidos, y es más ubicuo en el caso del primero; el HIF-1 α regula la expresión génica glucolítica y conduce más vías apoptóticas, mientras que el HIF-2 α estimula el crecimiento tumoral y la angiogénesis ⁽¹⁰⁾ (Figura 1 B).

Isoforma HIF-3 α : actúa contrariamente a las otras isoformas al generar un inhibidor del dominio PAS (IPAS), que impide la unión del HIF-1 α al ADN; por tanto, evita la activación genética derivada de la hipoxia ⁽¹¹⁾ (Figura 1 C, E).

b) **Subunidad HIF-1 β** : también conocido como translocador nuclear del receptor de arilos (TNRA). Está constitutivamente expresada en la célula y usualmente se une al receptor de hidrocarburos de arilos, lo que facilita su translocación al núcleo; por tanto, HIF-1 β es un factor de ubicación nuclear ⁽¹²⁾ (Figura 1 D).

LA PROTEÍNA DE VON HIPPEL-LINDAU (pVHL)

En condiciones de normoxia, la proteína supresora de

tumores von-Hippel Lindau (pVHL) es el componente de reconocimiento de una ligasa de ubiquitina E3, que funciona como un regulador maestro de la actividad de HIF; la pVHL se dirige y adhiere a la subunidad HIF- α hidroxilada para su posterior ubiquitinación y degradación proteasómica rápida. El gen VHL, que codifica a la proteína con el mismo nombre, es un gen supresor de tumores, que, por tanto, está asociado a la posibilidad de falla de ambos alelos (dos golpes); contiene tres exones que expresan un ARN mensajero capaz de traducir dos proteínas en función a los lugares de corte y empalme. No se sabe por qué se producen dos proteínas VHL, por lo cual, en adelante, se las denomina genéricamente como pVHL. Esta proteína se desplaza de manera dinámica entre el citosol y el núcleo dependiendo de la transcripción, sin embargo, la mayor parte de la proteína se encuentra en el citosol en condiciones estables, con una vida media relativamente larga, aunque en algunas circunstancias se modifica por poliubiquitinación y se degrada a manos de la ubiquitina ligasa WSB1. La pVHL forma un complejo estable que contiene diversas proteínas, como elongina-B, elongina-C, Cullin-2 y RBX-1, que actúan como un complejo de ubiquitina ligasa. Los pacientes que heredan una copia defectuosa del gen supresor de tumores VHL tienen mayor riesgo de padecer una variedad de cánceres, que incluyen el carcinoma de células claras renales, los hemangioblastomas (tumores de los vasos sanguíneos de la retina, el cerebro y la médula espinal) y los paragangliomas (tumores del sistema nervioso simpático) ⁽¹³⁾.

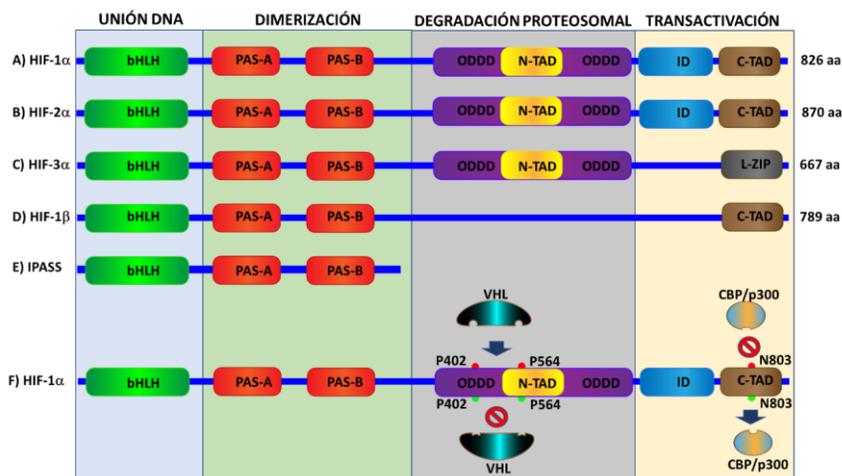


Figura 1. Estructura del factor inducible por hipoxia

Fuente: ilustración propia del autor.

Dominios de las subunidades del HIF-1 α (A-C), HIF-1 β (D, E). Activación e inhibición del HIF-1 α (F): en hipoxia los residuos de prolina en posiciones 402 y 564 sufren hidroxilación por la PH1-3 (rojo), lo que atrae a la proteína de VHL que inicia la ubiquitinación y posterior destrucción proteosómica de la proteína HIF-1 α ; en normoxia no existe hidroxilación (verde), por tanto, no hay ligazón a VHL y HIF-1 α no se destruye. La hidroxilación del residuo de asparagina en posición 803 (rojo) por la enzima FIH inhibe CBP/p300 y HIF-1 α , no puede llegar al ADN para generar transcripción genética, independientemente de VHL.

REGULACIÓN DE LA VÍA HIF

La normoxia conduce a una degradación rápida del factor de transcripción HIF-1 α (tiempo promedio de 5 minutos) ⁽¹⁴⁾, debido a que el complejo VHL poliubiquitina las subunidades HIF-1 α y las marca para su degradación proteasomal; para ello se requiere la hidroxilación de dos residuos de prolina (P402 y P564) dentro del ODDD de HIF-1 α , la cual es catalizada por la PHD1-3 (Figura 1-F y Figura 2-A); otro residuo de lisina en el ODDD (K532) podría ser acetilado por la enzima acetil transferasa ARD-1 (arrest-defective-1) y producir los mismos resultados ⁽¹⁵⁾. La hipoxia impide la hidroxilación de las subunidades HIF-1 α , por tanto, bloquea la subsiguiente ubiquitinación de estas subunidades por el complejo VHL y previene su degradación proteasomal. Esto permite que se produzca la dimerización de HIF-1 α y HIF-1 β , y que, a nivel nuclear, se una al elemento de respuesta a la hipoxia del ADN (HRE), que finalmente promueve la transcripción de genes diana a través del promotor o potenciador de varios genes inducibles por hipoxia (Figura 2-B), que incluyen eritropoyetina (EPO), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), transportadores de glucosa (GLUT) y

enzimas glucolíticas, genes involucrados en el metabolismo del hierro y supervivencia de células madre cancerosas ⁽¹⁶⁾.

Otro mecanismo importante para la regulación negativa dependiente del oxígeno de la vía HIF-1 α , que no implica la proteína pVHL, es mediante el control de la transactivación HIF-1 α ; así, en normoxia, la hidroxilación dependiente de oxígeno del residuo de asparagina (N803) de HIF-1 α por el factor inhibitorio del HIF-1 (FIH-1), también conocido como asparaginil hidroxilasa, bloquea la interacción entre los dos dominios: C-TAD del HIF-1 α y los coactivadores CBP/p300, por tanto, impide la transcripción génica posterior mediada por HIF-1 α ⁽¹⁷⁾ (Figura 1-F).

Se ha demostrado que algunas proteínas que participan en las diferentes vías de señalización celular pueden aumentar la traducción del HIF-1 α como mTOR ⁽¹⁸⁾, PI3K ⁽¹⁹⁾, algunos factores de crecimiento que activan la proteína RAS de la vía MAPK ⁽²⁰⁾, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) ⁽²¹⁾, la insulina ⁽²²⁾ y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) ⁽²³⁾ (Figura 2-C).

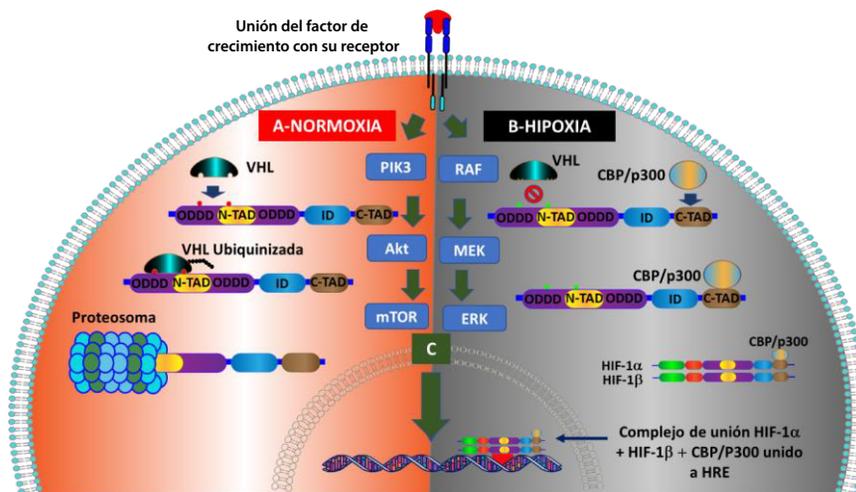


Figura 2. Vías y regulación del factor inducible por hipoxia

Fuente: ilustración propia del autor.

A) En normoxia, la pVHL es atraída por el HIF-1 α e inicia el proceso de ubiquitinación, luego se produce su degradación, por consiguiente, no permite que el complejo de unión llegue al núcleo y provoque la transducción génica. B) En hipoxia, VHL no se une al HIF-1 α , por tanto, no se degrada y logra unirse con HIF-1 β y con CBP/P300 y llegar al núcleo para activar el elemento de respuesta hormonal (HRE) e iniciar la transcripción de genes. C) Las activaciones generadas por vías de señalización importante como PI3K y MAPK, en células malignas, pueden resultar en transducción génica directa independiente de la condición de O₂.

CONSECUENCIAS DE LA ACTIVACION DEL HIF-1 α EN LA CÉLULA CANCEROSA

Aproximadamente, el 60 % de los tumores sólidos tienen <1 % de O₂, lo que conduce a una hipoxia intratumoral, por lo cual se activa la vía HIF-1 α , que conduce a generar algunas funciones cruciales para el desarrollo del cáncer, tales como la proliferación celular y apoptosis, angiogénesis, reprogramación del metabolismo celular, invasión y metástasis, que permiten una mayor supervivencia del tumor.



Gen involucrado con la activación HIF-1 α	Siglas	Acción
Oncogén nuclear	C-MYC	1, 3
Factor de crecimiento similar a la insulina 2	IGF-2	1
Factor de unión al potenciador linfocitario 1	LEF-1	5
Proteína transportadora del IGF	IGFBP-1,2,3	1
Receptor del factor de crecimiento vascular	VGFR	1, 2, 8
Factor de crecimiento transformante	TGF- α , b	7
Gen de resistencia a multidroga	MDR-1	1
Hexokinasa	HK-1,2	3
Transportador de glucosa	GLUT-1,2,3	3, 7
Piruvato quinasa muscular	PKM	3, 7
Linfoma de células B-2	BCL-2	4, 7
Proteína inhibidora de apoptosis	BIRC-5	4
Regulador transcripcional	TWIST1	5, 8
Ciclina D-1	CCND1	1
Proteína 1 relacionado al LDL (receptor)	LRP1	1
Adrenomedulina	ADM	1, 2
Inhibidor de la apoptosis	IAP-2	4
Factor de crecimiento derivado de las plaquetas B	PDGF-B	2
Metaloproteinasas de la matriz extracelular	MMP	4, 8
Anelopoietina	ANG-1,2	4, 8

Figura 3. Genes activados por el factor inducible por hipoxia 1 α en cáncer
Fuente: ilustración propia del autor.

Proliferación y apoptosis tumoral

En la mayoría de los tipos celulares, la hipoxia induce una disminución de la proliferación celular por el estrés hipóxico, sin embargo, algunas poblaciones mantienen la proliferación celular frente a la hipoxia, sobre todo en cáncer; por ende, cumplen una función fisiológica en el mantenimiento de las poblaciones de células madre que residen en un nicho hipóxico⁽²⁴⁾. Los genes regulados por el HIF en varios tumores incluyen VEGF, EPO, IGF-2 y el factor de crecimiento transformante- α (TGF- α); estos genes tienen injerencia en la progresión tumoral⁽²⁵⁾.

Existen evidencias que documentan el papel controversial del HIF-1 en la prevención de la muerte celular, al estimular la proliferación celular o incluso la inducción de la apoptosis en las células normales; la concentración de oxígeno y el nivel de ATP determinan si la célula entrará en apoptosis o no; además, la hipoxia puede inhibir la cadena de transporte de electrones en la mitocondria, provocar la activación de Bax o Bak, lo que lleva a la liberación de citocromo C y la activación de la caspasa-9 hacia la apoptosis⁽²⁶⁾. En los tumores sólidos, la hipoxia es un fenómeno común, sin embargo, las células se adaptan a este estrés ambiental, de modo que después de periodos repetidos de hipoxia, se produce la selección de resistencia a la apoptosis inducida por la hipoxia; es probable que estos tumores resistentes sean más agresivos e incluso opongan mayor resistencia al tratamiento. El HIF-1 puede inducir proteínas

antiapoptóticas, como IAP-2, mientras que la proteína proapoptótica Bax se puede regular negativamente; durante la hipoxia, existe un intrincado equilibrio entre los factores que inducen o contrarrestan la apoptosis, o incluso estimulan la proliferación. Comprender estos mecanismos regulatorios podría conducir a tratamientos más específicos para tumores sólidos⁽²⁷⁾.

Angiogénesis

Un tumor puede crecer unos pocos milímetros de diámetro usando vasos sanguíneos de las células adyacentes, sin embargo, el aumento de la proliferación celular y/o disminución de la apoptosis en los tumores sólidos produce hipoxia severa, regiones con pH bajo y menor llegada de nutrientes; por ello, el proceso de formación de nuevos vasos a partir de los ya existentes (angiogénesis) es fundamental para la progresión de los tumores sólidos⁽²⁸⁾. El HIF puede inducir la expresión de un gran número de factores proangiogénicos, incluidos el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) con sus correspondientes receptores – factor de crecimiento B derivado de plaquetas (PDGF-B), inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), receptor TIE-2, metaloproteinasas de matriz (MMP-2 y MMP-9) y angiopoyetinas (ANG-1 y ANG-2)–. El VEGF-A es un potente mitógeno endotelial, el más importante en el contexto del cáncer, ya que está altamente expresado en muchos tumores humanos^(29,30).

Reprogramación del metabolismo celular

Los cambios metabólicos de las células cancerosas, especialmente el favorecimiento del metabolismo glucolítico anaeróbico sobre la fosforilación oxidativa (OXPHOS) en la mitocondria en el proceso aeróbico en varios tipos de cáncer (aún con abundante oxígeno) —propuesto por Otto Warburg hace más de un siglo⁽³¹⁾—, fue un hito importante en la diferenciación entre células diferenciadas y las cancerosas. En este proceso, conocido como “reprogramación metabólica”, el microambiente tumoral desempeña un rol fundamental a través de la activación de oncogenes, transición epitelio-mesenquimal y resistencia a fármacos, todo lo cual son características del comportamiento agresivo del cáncer⁽³²⁾.

El HIF-1 estimula la expresión y activación de las isoformas de enzimas glucolíticas, apoyando así el efecto Warburg al potenciar la biosíntesis macromolecular y vías de producción de energía en cánceres humanos; entre estas enzimas se encuentran la piruvato quinasa M1 y 2, la hexoquinasa 1 y 2 (HK1-2), los transportadores de glucosa 1 y 3 (GLUT 1-3), la lactato deshidrogenasa-A (LDH-A), la aldolasa A y C, la fosfofructoquinasa, entre otras⁽³³⁾. La HIF-1 α induce la glucólisis y restringe activamente la función mitocondrial y la utilización del oxígeno al inducir la actividad del piruvato deshidrogenasa quinasa-1 (PDK-1)⁽³⁴⁾. La consecuencia crítica de este cambio glucolítico es la acidosis del microambiente tumoral, el cual proporciona una mayor cantidad de intermediarios metabólicos que estimulan la progresión y la agresividad de los tumores⁽³⁵⁾.

El oncogén MYC codifica un factor de transcripción (c-Myc), que vincula el metabolismo celular alterado con la tumorigénesis; la proteína c-Myc regula varios genes relacionados a la reprogramación metabólica, como GLUT1, LDH-A y HK2. El HIF-1 α inhibe la actividad de c-Myc en condiciones fisiológicas, pero en el cáncer c-Myc trabaja junto con el HIF-1 para inducir la expresión de PDK-1 y HK2 que conducen a la angiogénesis y la glucólisis aeróbica⁽³⁶⁾.

Invasión y metástasis

Los miembros de la familia HIF desempeñan funciones importantes en todas las etapas clave de la diseminación metastásica, que incluyen migración local en el tumor e invasión del tejido estromal circundante, a través de la inducción de un proceso similar a la transición epitelial-mesenquimatosa (EMT), remodelación de la matriz extracelular, intravasación y extravasación, supervivencia y diseminación a través de la circulación, la generación de nichos premetastásicos, etc., para apoyar el crecimiento tumoral y la colonización de órganos distantes y conservar la latencia de las células tumorales⁽³⁷⁾. Muchos informes han revelado que la expresión de HIF-1 α en el cáncer aumenta la invasión e induce la pérdida de E-cadherina⁽³⁸⁾.

El HIF-1 dirige la expresión de muchos reguladores de EMT,

y es uno de los factores que contribuyen con la metástasis tumoral. El grado de invasividad del tumor y la metástasis depende de la activación transcripcional regulada por el HIF-1 de algunas metaloproteinasas y la lisil oxidasa, que degradan y remodelan la matriz extracelular. Además, los genes diana del HIF-1 incluyen factores de permeabilidad como VEGF que promueven la intravasación de células cancerosas en los vasos sanguíneos⁽³⁹⁾.

Las células madre cancerosas (CSC) son una población de células con características similares a las células madre y están asociadas con la aparición, recurrencia, metástasis y resistencia a la quimiorradiación del cáncer. El HIF-1 parece desempeñar un papel importante, o incluso central, en la generación y el mantenimiento de CSC, pero el mecanismo explícito queda por dilucidar⁽⁴⁰⁾.

HIF COMO BLANCO TERAPÉUTICO PARA CÁNCER

La sobreexpresión de HIF-1 α en biopsias tumorales se asocia con una mayor mortalidad de pacientes con cánceres humanos de vejiga, cerebro, mama, cuello uterino, colon, endometrio, pulmón, orofaringe, páncreas, piel y estómago. Se están empezando a descubrir los posibles genes diana regulados por el HIF-1 α , que pueden desempeñar un rol en la progresión tumoral; sin embargo, un subconjunto específico de genes diana de HIF-1 α difiere según el tipo de cáncer⁽⁴¹⁾. Se ha demostrado que muchos medicamentos en uso actual tienen injerencia en la actividad de esta vía importante para la génesis del cáncer, tales como la anfotericina B, la metformina, algunos antiinflamatorios no esteroideos e incluso sustancias naturales como la cúrcuma⁽⁴²⁾; sin embargo, en este contexto, solo se hará una rápida revisión de las drogas que están actualmente en alguna fase de investigación clínica relevante o que han sido aprobadas por las autoridades regulatorias más importantes en el mundo.

Digoxina. Se sabe que el conocido glucósido cardíaco tiene un efecto anticancerígeno *in vitro* e *in vivo* en varios tumores sólidos, ya que inhibe la producción del HIF-1 α ⁽⁴³⁾; se encuentra en estudio de fase 2 en cáncer de mama (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01763931>).

Ganetespib. Se le conocía anteriormente como STA-9090. Es un inhibidor de Hsp90, chaperona molecular abundante y ubicua que desempeña un papel esencial en muchos procesos celulares, incluido el control del ciclo celular, la supervivencia celular, las hormonas y otras vías de señalización, muy importante en la respuesta al estrés celular y un actor clave en el mantenimiento de la homeostasis celular. Este fármaco aumenta la degradación de Hsp90 mediada por proteasomas e impide la activación de múltiples proteínas oncogénicas, incluida la HIF-1 α ⁽⁴⁴⁾. Actualmente está en un ensayo clínico fase 3 en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado junto con docetaxel

(<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01798485>).

SLC-0111 y DTP348. Son moléculas inhibitoras de la anhidrasa carbónica IX (CAIX), la cual es una enzima inducible por hipoxia que promueve la supervivencia, proliferación e invasión de células cancerosas a través de la activación del HIF; CAIX regula el pH celular y se expresa exclusivamente en la superficie celular de las células tumorales, y es uno de los factores clave que influyen en la supervivencia y metástasis de las células cancerosas ⁽⁴⁵⁾. SLC-0111 se encuentra en un ensayo clínico de fase I (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02215850>); DTP348 es un inhibidor y un radio sensibilizador de CAIX que se encuentra a prueba en cáncer en un ensayo clínico fase I (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02216669>).

PX-478. Es un inhibidor experimental del HIF-1 α que ha demostrado actividad antitumoral contra varios xenoinjertos de tumores humanos agresivos ⁽⁴⁶⁾. Se encuentra en estudio de fase I como agente oral (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00522652>), aunque queda por identificar el mecanismo preciso de mejora de la radiosensibilidad como potenciador de la radiación clínica ⁽⁴⁷⁾.

Tanespimicina (17AAG). Antibiótico antineoplásico de benzoquinona derivado del antibiótico antineoplásico geldanamicina; esta molécula se une e inhibe las funciones de la proteína de choque térmico 90 (HSP90), lo que promueve la degradación proteosómica de proteínas de señalización oncogénicas que pueden estar sobreexpresadas por las células tumorales ⁽⁴⁸⁾. Actualmente está en estudio en diferentes cánceres, en sus distintas fases. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=17-AAG&cntry=&state=&city=&dist=>).

Bortezomib. Es un inhibidor del proteasoma, el cual juega un papel vital en el recambio de proteínas celulares, esencial para la homeostasis de las células; se une de manera reversible a la subunidad similar a la quimotripsina del proteasoma 26S, y previene la degradación de varios factores de transcripción proapoptóticos en la célula neoplásica, cuya acumulación activará la muerte celular programada a través de vías mediadas por caspasas; también promueve la hidroxilación de residuos de prolina en las posiciones 402 y 564 por la PHD, lo que conduce a la represión de la actividad transcripcional de HIF-1 y la inhibición de la eritropoyetina, el factor de crecimiento endotelial vascular y los genes de la anhidrasa carbónica IX ⁽⁴⁹⁾. Está aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) en el tratamiento del mieloma múltiple y del linfoma de células del manto ⁽⁵⁰⁾.

Belzutifan (MK-6482). Es la segunda generación de una molécula pequeña que inhibe al complejo HIF-2 α , de tal forma que retarda o detiene el crecimiento de tumores

asociados con VHL. Belzutifan recibió la aprobación de la FDA para el tratamiento de determinados tipos de cáncer asociados con la enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) en agosto de 2021 ⁽⁵¹⁾. El estudio MK-6482-004 (fase 2), con 61 pacientes con cáncer de células renales (CCR) asociado a VHL (algunos de los cuales tenían hemangioblastomas del SNC [HSNC] y/o tumores pancreáticos neuroendocrinos [pNET]), fue el ensayo pivotal para dicha aprobación. Para el CCR asociado a la enfermedad de VHL, hubo una tasa de respuesta global del 49 % (IC 95 %: 36-62) y el 56 % de los que respondieron tuvieron una duración de respuesta \geq 12 meses. Los 24 pacientes con HSNC y los 12 pacientes con pNET medibles tuvieron 63 % de tasa de respuesta global (IC 95 %: 41-81) y 83 % (IC 95%, 52-98), respectivamente; las reacciones adversas más frecuentes, incluidas las anomalías de laboratorio, notificadas en \geq 20 %, fueron anemia, fatiga, aumento de la creatinina, dolor de cabeza, mareos, aumento de la glucosa y náuseas ⁽⁵²⁾.

CONCLUSIONES

Desde el descubrimiento de la sobreexpresión del HIF-1 α en cáncer, se ha investigado mucho sobre la importancia de esta vía de respuesta a la hipoxia en la biología humana, e incluso el Premio Nobel de Fisiología y Medicina del año 2019 se entregó a Kaelin, Ratcliffe y Semenza por su trabajo pionero sobre la detección de oxígeno y adaptación a la hipoxia ⁽⁵²⁾. La hipoxia es una característica fundamental del microambiente tumoral en muchos tipos de cáncer, capaz de generar capacidades importantes en la célula que le permiten crecer en ambientes hostiles y que puede desarrollar resistencia tanto a la radioterapia como a la quimioterapia. Las células tumorales responden a los cambios del oxígeno a través del factor transcripcional HIF para orquestar un gran número de ataques y funciones celulares esenciales.

Sin embargo, a pesar de que se han estudiado cientos de compuestos, existen en la actualidad pocos inhibidores del HIF en estudios clínicos en sus distintas fases o aprobados en el mercado mundial. Se ha encontrado que varios inhibidores de HIF-1 mejoran la eficacia terapéutica de los medicamentos contra el cáncer, por tanto, ha superado la resistencia a los medicamentos contra el cáncer con sus ventajas y limitaciones. Sin embargo, se requiere con urgencia la identificación de marcadores hipóxicos y análisis genómicos para permitir que los inhibidores de HIF-1 se adapten a tipos de cáncer específicos y pacientes individuales.

Los futuros estudios del HIF-1 α serán cruciales para mejorar nuestra comprensión de los distintos fenómenos, así como para desarrollar nuevas tecnologías, tratamientos e intervenciones. Sin investigación y exploración continuas, se corre el riesgo de quedarse estancados y de perder los avances potenciales que podrían tener implicaciones

significativas para la sociedad. Los futuros estudios sobre HIF podrían brindar aportes significativos. En primer lugar, ayudarían a desarrollar nuevos tratamientos para enfermedades que comprenden la desregulación del HIF. En segundo lugar, podrían dar alguna luz sobre los mecanismos por los cuales el HIF regula varios procesos fisiológicos. Esto podría tener implicaciones importantes, de manera que se pueda comprender cómo responde el cuerpo a la hipoxia (niveles bajos de oxígeno) y cómo podrían mejorarse estas respuestas en determinados contextos. Finalmente, la investigación sobre el HIF podría tener implicaciones más amplias en lo que respecta a la comprensión de la señalización celular y la expresión génica en general, y su estudio podría ser un aporte para comprender mejor estas redes y desarrollar nuevos enfoques para manipularlas.

Contribuciones de los autores: El autor es responsable de lo escrito en este artículo. No existen consideraciones de tipo ético y confidencialidad de datos, por ser un artículo de revisión.

Fuentes de financiamiento: Este artículo ha sido financiado por el autor.

Conflictos de interés: El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cummins EP, Strowitzki MJ, Taylor CT. Mechanisms and consequences of oxygen and carbon dioxide sensing in mammals. *Physiol Rev*. 2020;100(1):463-88.
- Cogliati S, Cabrera-Alarcón JL, Enriquez JA. Regulation and functional role of the electron transport chain supercomplexes. *Biochem Soc Trans*. 2021;49(6):2655-68.
- Kim LC, Simon MC. Hypoxia-inducible factors in cancer. *Cancer Res*. 2022;82(2):195-6.
- 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.
- Muz B, de la Puente P, Azab F, Azab AK. The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy. *Hypoxia (Auckl)*. 2015;3:83-92.
- Hompland T, Fjeldbo CS, Lyng H. Tumor hypoxia as a barrier in cancer therapy: Why levels matter. *Cancers (Basel)*. 2021;13(3):499.
- Lee P, Chandel NS, Simon MC. Cellular adaptation to hypoxia through hypoxia inducible factors and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020;21(5):268-83.
- Kolonko M, Greb-Markiewicz B. bHLH-PAS Proteins: Their structure and intrinsic disorder. *Int J Mol Sci*. 2019;20(15):3653.
- 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 U S A*. 1995;92(12):5510-4.
- Keith B, Johnson RS, Simon MC. HIF1 α and HIF2 α : sibling rivalry in hypoxic tumour growth and progression. *Nat Rev Cancer*. 2011;12(1):9-22.
- Torii S, Sakaki K, Otomo M, Saka K, Yasumoto K, Sogawa K. Nucleocytoplasmic shuttling of IPAS by its unique nuclear import and export signals unshared with other HIF-3 α splice variants. *J Biochem*. 2013;154(6):561-7.
- Yamashita K, Discher DJ, Hu J, Bishopric NH, Webster KA. Molecular regulation of the endothelin-1 gene by hypoxia. Contributions of hypoxia-inducible factor-1, activator protein-1, GATA-2, AND p300/CBP. *J Biol Chem*. 2001;276(16):12645-53.
- Kaelin WGJ. The von Hippel-Lindau tumour suppressor protein: O₂ sensing and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(11):865-73.
- Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, Clifford SC, Vaux EC, Cockman ME, et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature*. 1999;399(6733):271-5.
- Ke Q, Costa M. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). *Mol Pharmacol*. 2006;70(5):1469-80.
- Semenza GL. Regulation of mammalian O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 1999;15:551-78.
- Dann CE3, Bruick RK, Deisenhofer J. Structure of factor-inhibiting hypoxia-inducible factor 1: An asparaginyl hydroxylase involved in the hypoxic response pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(24):15351-6.
- Sun Q, Chen X, Ma J, Peng H, Wang F, Zha X, et al. Mammalian target of rapamycin up-regulation of pyruvate kinase isoenzyme type M2 is critical for aerobic glycolysis and tumor growth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(10):4129-34.
- Agani F, Jiang B. Oxygen-independent regulation of HIF-1: novel involvement of PI3K/AKT/mTOR pathway in cancer. *Curr Cancer Drug Targets*. 2013;13(3):245-51.
- Carrera S, Senra J, Acosta MI, Althubiti M, Hammond EM, de Verdier PJ, et al. The role of the HIF-1 α transcription factor in increased cell division at physiological oxygen tensions. *PLoS One*. 2014;9(5):e97938.
- Lau CK, Yang ZF, Ho DW, Ng MN, Yeoh GC, Poon RT, et al. An Akt/hypoxia-inducible factor-1alpha/platelet-derived growth factor-BB autocrine loop mediates hypoxia-induced chemoresistance in liver cancer cells and tumorigenic hepatic progenitor cells. *Clin Cancer Res*. 2009;15(10):3462-71.
- Biswas S, Mukherjee R, Tapryal N, Singh AK, Mukhopadhyay CK. Insulin regulates hypoxia-inducible factor-1 α transcription by reactive oxygen species sensitive activation of Sp1 in 3T3-L1 preadipocyte. *PLoS One*. 2013;8(4):e62128.
- Sinha S, Koul N, Dixit D, Sharma V, Sen E. IGF-1 induced HIF-1 α -TLR9 cross talk regulates inflammatory responses in glioma. *Cell Signal*. 2011;23(11):1869-75.
- Hubbi ME, Semenza GL. Regulation of cell proliferation by hypoxia-inducible factors. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2015;309(12):C775-82.
- Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: mediators of cancer progression and targets for cancer therapy. *Trends Pharmacol Sci*. 2012;33(4):207-14.
- Kumar H, Choi D. Hypoxia inducible factor pathway and physiological adaptation: A cell survival pathway? *Mediators Inflamm*. 2015;2015:584758.
- Greijer AE, van der Wall E. The role of hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) in hypoxia induced apoptosis. *J Clin Pathol*. 2004;57(10):1009-14.
- Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med*. 1971;285(21):1182-6.
- Hickey MM, Simon MC. Regulation of angiogenesis by hypoxia and hypoxia-inducible factors. *Curr Top Dev Biol*. 2006;76:217-57.
- Prager GW, Poettler M, Unseld M, Zielinski CC. Angiogenesis in cancer: Anti-VEGF escape mechanisms. *Transl Lung Cancer Res*. 2012;1(1):14-25.
- Otto AM. Warburg effect(s)-a biographical sketch of Otto Warburg and his impacts on tumor metabolism. *Cancer Metab*. 2016;4:5.
- Sharma A, Sinha S, Shrivastava N. Therapeutic targeting hypoxia-inducible factor (HIF-1) in cancer: Cutting gordian knot of cancer

- cell metabolism. *Front Genet.* 2022;13:849040.
33. Semenza GL. Regulation of metabolism by hypoxia-inducible factor 1. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2011;76:347-53.
 34. He G, Jiang Y, Zhang B, Wu G. The effect of HIF-1 α on glucose metabolism, growth and apoptosis of pancreatic cancerous cells. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2014;23(1):174-80.
 35. Parks SK, Chiche J, Pouyssegur J. Disrupting proton dynamics and energy metabolism for cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(9):611-23.
 36. Dang CV, Kim J, Gao P, Yuste J. The interplay between MYC and HIF in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2008;8(1):51-6.
 37. Araos J, Sleeman JP, Garvalov BK. The role of hypoxic signalling in metastasis: towards translating knowledge of basic biology into novel anti-tumour strategies. *Clin Exp Metastasis.* 2018;35(7):563-99.
 38. Zhang S, Zhou X, Wang B, Zhang K, Liu S, Yue K, et al. Loss of VHL expression contributes to epithelial-mesenchymal transition in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2014;50(9):809-17.
 39. Wong CC, Gilkes DM, Zhang H, Chen J, Wei H, Chaturvedi P, et al. Hypoxia-inducible factor 1 is a master regulator of breast cancer metastatic niche formation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(39):16369-74.
 40. Zhang Q, Han Z, Zhu Y, Chen J, Li W. Role of hypoxia inducible factor-1 in cancer stem cells (Review). *Mol Med Rep.* 2021;23(1):17.
 41. Ghosh R, Samanta P, Sarkar R, Biswas S, Saha P, Hajra S, et al. Targeting HIF-1 α by natural and synthetic compounds: A promising approach for anti-cancer therapeutics development. *Molecules.* 2022;27(16):5192.
 42. Semenza GL. Pharmacologic targeting of hypoxia-inducible factors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2019;59:379-403.
 43. Newman RA, Yang P, Pawlus AD, Block KI. Cardiac glycosides as novel cancer therapeutic agents. *Mol Interv.* 2008;8(1):36-49.
 44. White PT, Subramanian C, Zhu Q, Zhang H, Zhao H, Gallagher R, et al. Novel HSP90 inhibitors effectively target functions of thyroid cancer stem cell preventing migration and invasion. *Surgery.* 2016;159(1):142-51.
 45. Lock FE, McDonald PC, Lou Y, Serrano I, Chafe SC, Ostlund C, et al. Targeting carbonic anhydrase IX depletes breast cancer stem cells within the hypoxic niche. *Oncogene.* 2013;32(44):5210-9.
 46. Welsh S, Williams R, Kirkpatrick L, Paine-Murrieta G, Powis G. Antitumor activity and pharmacodynamic properties of PX-478, an inhibitor of hypoxia-inducible factor-1 α . *Mol Cancer Ther.* 2004;3(3):233-44.
 47. Palayoor ST, Mitchell JB, Cerna D, Degraff W, John-Aryankalayil M, Coleman CN. PX-478, an inhibitor of hypoxia-inducible factor-1 α , enhances radiosensitivity of prostate carcinoma cells. *Int J Cancer.* 2008;123(10):2430-7.
 48. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 6505803, Tanespimycin [Internet]. National Library of Medicine. 2023 [citado el 21 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6505803>
 49. Huang Z, Wu Y, Zhou X, Xu J, Zhu W, Shu Y, et al. Efficacy of therapy with bortezomib in solid tumors: a review based on 32 clinical trials. *Future Oncol.* 2014;10(10):1795-807.
 50. Sharma A, Preuss CV. Bortezomib. En: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.*
 51. Fallah J, Brave MH, Weinstock C, Mehta GU, Bradford D, Gittleman H, et al. FDA Approval Summary: Belzutifan for von Hippel-Lindau Disease-Associated Tumors. *Clin Cancer Res.* 2022;28(22):4843-48.
 52. Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, Rathmell WK, Narayan VK, Maughan BL, et al. Belzutifan for renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. *N Engl J Med.* 2021;385(22):2036-46.

Correspondencia:

Franklin Aldecoa Bedoya
 Calle Mariel 190 Dpto. 403, Urbanización Chacarilla del Estanque, Surco. Lima, Perú.
 Celular: +51 938 159 635
 Correo electrónico: franklin.aldecoa@yahoo.com

Recibido: 21 de enero de 2023
 Evaluado: 26 de abril de 2023
 Aprobado: 06 de mayo de 2023

© La revista. Publicado por la Universidad de San Martín de Porres, Perú.
 Licencia de Creative Commons. Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons. Atribución 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

ORCID iD

Franklin Aldecoa Bedoya

 <https://orcid.org/0000-0003-3401-3689>