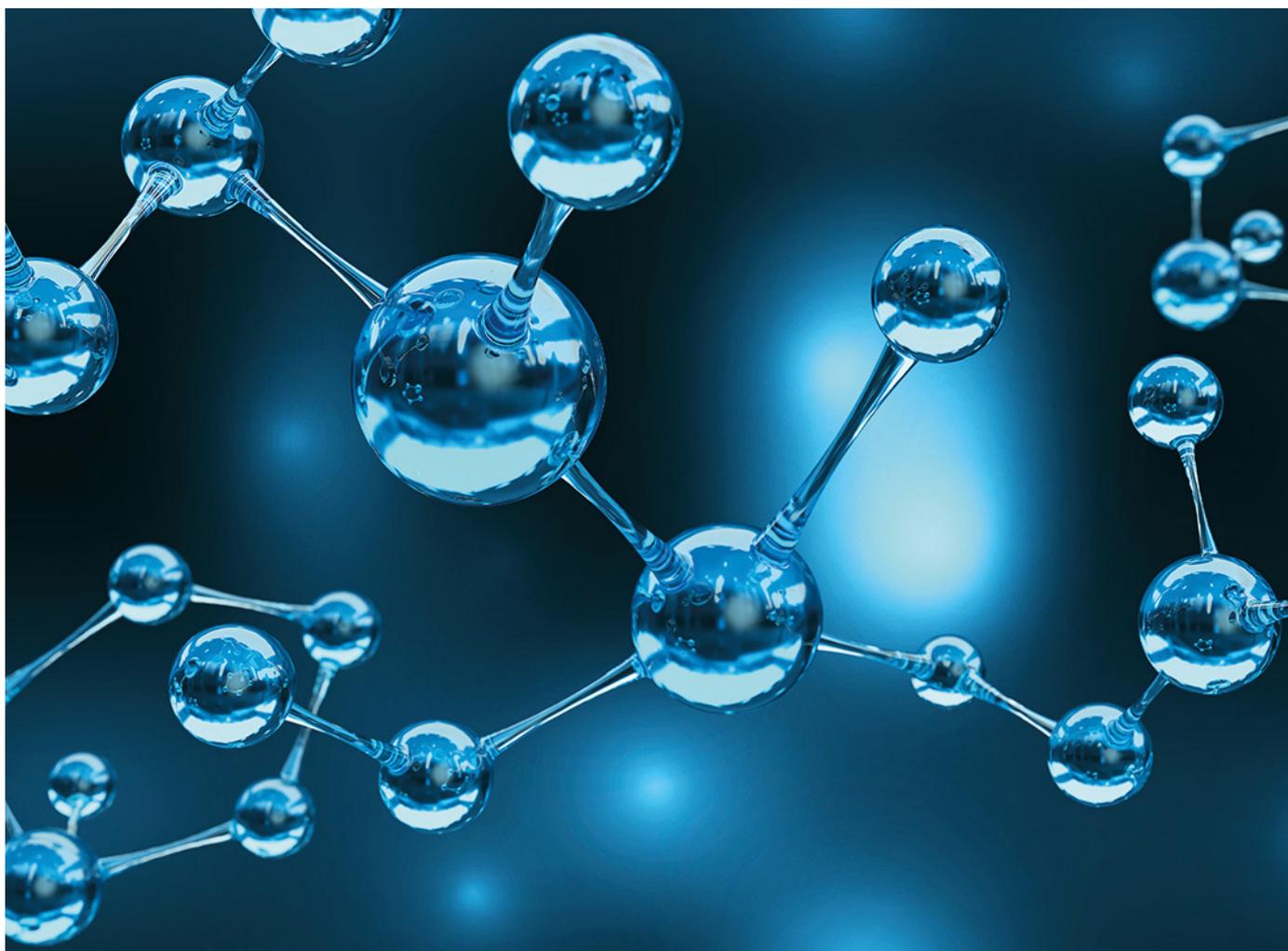


**David Cano González**

Instituto de Biomedicina de Sevilla.
Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla.
Miembro del grupo de trabajo de Experimentación Básica en diabetes de la SED.



Los factores inducibles por hipoxia: de un descubrimiento que valió un Premio Nobel a un posible tratamiento para la diabetes

El oxígeno es un elemento vital para la vida. Sin él, nuestras células no pueden obtener la energía necesaria para funcionar y, en última instancia, ante su ausencia morirían. Por esta razón, nuestro organismo ha desarrollado un sistema de detección de oxígeno que garantiza el suministro adecuado a las células.

Este sistema está regulado por los factores inducibles por hipoxia (HIF, por sus siglas en inglés, *Hypoxia Inducible Factors*). Los HIF son proteínas presentes en todas las células de nuestro cuerpo que se activan en situaciones de baja concentración de oxígeno (hipoxia), como cuando estamos en la cima de una montaña o cuando hay interrupción del flujo sanguíneo y oxígeno debido a una lesión. Cuando los niveles de oxígeno disminuyen en las células, los factores HIF se activan y se unen a regiones específicas del ADN para aumentar la producción de proteínas que ayudan a las células a adaptarse a la hipoxia. Estas proteínas incluyen aquellas que facilitan el ingreso de más oxígeno a las células mediante la formación de nuevos vasos sanguíneos y eritrocitos, las que promueven la generación de energía sin la presencia de oxígeno (metabolismo glicolítico) y las que protegen a las células de los efectos dañinos de la hipoxia. Además de su función en la adaptación a la hipoxia, los factores HIF también desempeñan un papel crucial en el desarrollo embrionario y el crecimiento de tejidos. Por ejemplo, su activación en células progenitoras estimula la formación de vasos sanguíneos y tejidos, lo cual es esencial en la cicatrización de heridas y lesiones. El descubrimiento del sofisticado mecanismo molecular que permite a las células detectar

estimular la actividad de los factores HIF en el riñón podría ser muy beneficioso para estos pacientes y en la actualidad hay varios ensayos evaluando esta estrategia.

Sin embargo, la activación inapropiada de los factores HIF (ya sea por activarse en la célula equivocada o por niveles excesivamente elevados) también puede contribuir al desarrollo de diversas enfermedades cardiovasculares, renales, inflamatorias y del cáncer. La hipoxia es común en los tejidos enfermos, como el corazón y los vasos sanguíneos en las enfermedades cardiovasculares, y los factores HIF se activan en respuesta a la hipoxia para desencadenar una respuesta adaptativa. Sin embargo, cuando la hipoxia se vuelve crónica, los niveles de los factores HIF aumentan y pueden contribuir a la progresión de las enfermedades cardiovasculares, como la hipertensión arterial, la enfermedad arterial coronaria y la insuficiencia cardíaca. Un ejemplo destacado es el cáncer (2). La hipoxia es común en tumores sólidos debido a la rápida proliferación de las células cancerosas, lo que agota el suministro de oxígeno y activan los factores HIF. Además, estos factores también pueden ser activados por mutaciones en varios genes que forman parte de la maquinaria molecular del sistema de respuesta a

ADEMÁS DE DESEMPEÑAR UN PAPEL CRUCIAL EN LA FISIOLÓGÍA NORMAL DEL CUERPO, LOS FACTORES HIFs TIENEN UNA IMPORTANCIA FUNDAMENTAL EN DIVERSAS ENFERMEDADES, Y ASÍ LO RECALCABA LA NOTA DE PRENSA QUE ACOMPAÑA A LA CONCESIÓN DE LOS PREMIOS NOBEL DE FISIOLÓGÍA-MEDICINA EN 2019

y adaptarse a la hipoxia fue tan relevante que les valió a los investigadores William G. Kaelin Jr., Peter J. Ratcliffe y Gregg L. Semenza el Premio Nobel en Fisiología o Medicina en 2019. Fueron galardonados por sus investigaciones pioneras en este campo (1).

Además de desempeñar un papel crucial en la fisiología normal del cuerpo, los factores HIFs tienen una importancia fundamental en diversas enfermedades, y así lo recalca la nota de prensa que acompaña a la concesión de los Premios Nobel. En algunas enfermedades, como en las enfermedades cardiovasculares, en la hipertensión pulmonar y en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), también se puede reducir significativamente la concentración de oxígeno en los tejidos. Por lo tanto, la activación de los factores HIF es crucial para responder a esas situaciones. Por ejemplo, los pacientes con enfermedad renal crónica a menudo sufren de anemia debido a la disminución en la producción de eritropoyetina (EPO), una hormona que estimula la producción de glóbulos rojos. La producción de EPO está directamente regulada por los factores HIF, por lo que

hipoxia, como el gen VHL en pacientes con síndrome de *Von Hippel Lindau*. Cuando los factores HIF se activan, desencadenan una serie de respuestas adaptativas que promueven la supervivencia y la proliferación de las células cancerosas. Además, los factores HIF también pueden promover la formación de nuevos vasos sanguíneos, lo que ayuda a los tumores a obtener más oxígeno y nutrientes. Todo esto puede contribuir a que las células tumorales sean más agresivas y, de hecho, diversos estudios han demostrado que niveles elevados de los factores HIF se asocian con un pronóstico desfavorable en los pacientes.

Por tanto, nos encontramos en una situación donde dependiendo de la enfermedad puede ser recomendable tanto aumentar (anemia en la enfermedad renal crónica o isquemia aguda de las extremidades) como disminuir la actividad de los factores HIFs (en el cáncer). No es sorprendente, por tanto, que en las últimas décadas se haya dedicado tanto esfuerzo al desarrollo de fármacos que puedan manipular directa o indirectamente los factores HIF, ya sean inhibidores o estabili- ➤



» zadores. La mayoría de estos fármacos se encuentran en fase de investigación en estudios preclínicos o en ensayos clínicos, aunque algunos ya han sido aprobados para su uso en pacientes, como en el caso de la anemia en enfermedad renal crónica o el cáncer de riñón.

En los últimos años, **la diabetes** se ha sumado a las enfermedades en las que los factores HIF pueden desempeñar un papel clave. Durante la diabetes, órganos fundamentales para el desarrollo de la enfermedad (tejido adiposo y las células beta pancreáticas) y sus complicaciones (riñón, corazón, retina, vasos sanguíneos y piel) pueden experimentar hipoxia. Sin embargo, las respuestas adaptativas a la hipoxia mediadas por los factores HIF no funcionan correctamente, sin que conozcamos todavía los mecanismos subyacentes. El papel de los factores

HIF en la patogénesis de la diabetes es complejo e involucra interacciones entre obesidad, hipoxia, resistencia a insulina. En los últimos años se ha intensificado la investigación en esta área y estamos comenzando a descubrir los mecanismos implicados. Por ejemplo, ahora sabemos que los niveles altos de glucosa provocan respuestas deficientes a la hipoxia, lo que contribuye a crear un círculo vicioso.

Los estudios en modelos animales genéticos han sido muy útiles para estudiar y avanzar en nuestro conocimiento sobre el papel de los factores HIF en la diabetes. Estos sistemas nos permiten manipular los componentes del sistema HIF y han demostrado que una activación forzada de los factores HIF induce diabetes y resistencia a la insulina. Los factores HIF desempeñan un papel particularmente relevante en la fun- »

EN LA DIABETES, LAS RESPUESTAS ADAPTATIVAS A LA HIPOXIA MEDIADAS POR LOS FACTORES HIF NO FUNCIONAN CORRECTAMENTE, SIN QUE CONOZCAMOS TODAVÍA LOS MECANISMOS SUBYACENTES. EL PAPEL DE LOS FACTORES HIF EN LA PATOGÉNESIS DE LA DIABETES ES COMPLEJO E INVOLUCRA INTERACCIONES ENTRE OBESIDAD, HIPOXIA, RESISTENCIA A INSULINA

» ción de las células beta pancreáticas. Desde hace años, se sabe que estas células pueden experimentar hipoxia debido a su alto consumo de oxígeno durante la secreción de insulina en situaciones de alta demanda, como en la obesidad. En estudios con modelos animales de diabetes tipo 2, se ha observado una acumulación significativa de factores HIF en las células beta. Nuestro grupo de investigación, junto con otros, demostró hace años que la activación de los factores HIF en las células beta interfiere con la secreción de insulina, lo que provoca que los ratones desarrollen prediabetes y diabetes a edades más avanzadas. En estos modelos genéticos, donde no hay hipoxia, se demuestra la posible relación causal entre la sobre activación de la respuesta HIF y el desarrollo de la diabetes.

Dado el papel de los factores HIF en la patogénesis de la diabetes, se considera una diana terapéutica prometedora para su tratamiento. Un estudio reciente publicado en *Science Translational Medicine* en 2022 respalda esta idea al demostrar el potencial de los inhibidores de HIF-1 α , uno de los tres factores HIF existentes, para tratar la diabetes (4). El estudio investigó los efectos de un inhibidor de HIF-1 α , PX-478, en la función de las células beta en ratones diabéticos (tanto de tipo 1 como de tipo 2). Los resultados mostraron que el tratamiento con PX-478 preservaba la función de las células beta y mejoraba la tolerancia a la glucosa. Un efecto de PX-478 especialmente interesante es que además de mejorar la función, protegía a las células beta de la muerte celular (apoptosis) que ocurre durante la diabetes. El compuesto PX-478 no mostró efectos secundarios significativos en los animales tratados. De forma paralela, los investigadores utilizaron organoides (una versión en miniatura de un órgano creado por cultivos *in vitro*) de islotes humanos y observaron que el tratamiento con PX-478 también indujo una mejora en la función de las células beta en este modelo, lo que sugiere que

estos hallazgos podrían traducirse a humanos. Un aspecto destacado es que PX-478, a diferencia de otros tratamientos, mejora la función de las células beta sin aumentar la secreción de insulina, lo que podría prevenir el agotamiento de estas células y ofrecer una mayor eficacia a largo plazo en el tratamiento de la diabetes.

Los autores del estudio utilizaron una técnica conocida como reposicionamiento de fármacos, que implica el uso de un fármaco ya existente para tratar una enfermedad diferente para la cual fue desarrollado inicialmente. PX-478 ya ha sido probado en ensayos clínicos de fase I como un fármaco anticancerígeno y ha sido tolerado por estos pacientes por lo que los investigadores esperan que puedan comenzar pronto a evaluar este compuesto en ensayos clínicos tras realizar más estudios en otros modelos animales. Es interesante señalar que se ha descrito anteriormente que el tratamiento con PX-478 mejoraba la fibrosis en tejido adiposo y reducía la ganancia de peso en ratones obesos. Por tanto, es posible que PX-478 tenga efectos beneficiosos adicionales para el tratamiento de la diabetes.

El estudio en *Science Translational Medicine* ejemplifica cómo la investigación en factores de transcripción HIF puede conducir a enfoques innovadores en el tratamiento de la diabetes. No obstante, son estudios realizados en modelos animales y tienen que ser ampliamente validados antes de su aplicación en pacientes. Por otro lado, como se mencionó previamente, los factores HIF se encuentran ampliamente distribuidos en el organismo, lo que plantea un desafío farmacológico crucial: encontrar la especificidad adecuada para los inhibidores. La investigación en este campo busca desarrollar estrategias que permitan dirigir los efectos de los inhibidores de HIF hacia las células y tejidos relevantes para la diabetes, minimizando así posibles efectos adversos en otras áreas del organismo. **D**

DADO EL PAPEL DE LOS FACTORES HIF EN LA PATOGÉNESIS DE LA DIABETES, SE CONSIDERA UNA DIANA TERAPÉUTICA PROMETEDORA PARA SU TRATAMIENTO. UN ESTUDIO RECIENTE PUBLICADO EN SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE EN 2022 RESPALDA ESTA IDEA AL DEMOSTRAR EL POTENCIAL DE LOS INHIBIDORES DE HIF-1 α , UNO DE LOS TRES FACTORES HIF EXISTENTES, PARA TRATAR LA DIABETES

REFERENCIAS

1. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2019/press-release/>
2. https://es.wikipedia.org/wiki/Hipoxia_tumoral
3. Cano, D.A. Célula beta, diabetes y la ruta de hipoxia inducible factor. *Avances en Diabetología*. 2012; 29: 44-49.
4. Ilegmes E., et al. HIF-1 α inhibitor PX-478 preserves pancreatic β cell function in diabetes. *Science Translational Medicine*. 2022 14(638): eaba9112.