

Factor inducible por hipoxia como mecanismo molecular regulador de la homeostasis del oxígeno y su respuesta ante la hipoxia a nivel celular en la obesidad

JOSÉ MARÍA BASAIN VALDÉS¹, MARÍA DEL CARMEN VALDÉS ALONSO², EMILIA MIYAR PIEIGA¹, MARGARITA PÉREZ MARTÍNEZ¹, DAYAMÍ DUANY ÁLVAREZ², MARITZA ALFONSO ROMERO¹

¹Policlínico Universitario Carlos Manuel Portuondo, La Habana, Cuba.

²Hospital Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez, La Habana. Cuba.

RESUMEN

Introducción: En la obesidad se produce un aumento en el tamaño del adipocito, lo que conduce a un estado de hipoxia en el que el factor inducible por hipoxia constituye el principal mecanismo molecular regulador de la homeostasis del oxígeno.

Objetivo: Describir el factor inducible por hipoxia como mecanismo molecular regulador de la homeostasis del oxígeno y su respuesta ante la hipoxia a nivel celular en la obesidad.

Desarrollo: La hipoxia celular induce la expresión de diferentes genes, donde la transcripción de estos genes que responden a la hipoxia es regulada por factores que reconocen secuencias específicas en el ADN denominados Hipoxia Response Element (HRE). El principal factor de transcripción implicado como clave en la regulación de genes que se inducen por hipoxia es el inducible por hipoxia-1 (HIF-1), un heterodímero formado por una subunidad alfa de 120 kDa y una subunidad beta de 91-94 kDa. La actividad biológica de HIF-1 está dada principalmente por la actividad y expresión en la subunidad alfa, la que en condiciones de normoxia es hidroxilada y degradada por el proteosoma. Sin embargo, en hipoxia se inhibe esta reacción y es translocada al núcleo donde dimeriza a la subunidad beta, para luego unirse a la secuencia específica HRE presentes en el promotor de los genes inducidos por hipoxia.

Conclusiones: El factor inducible por hipoxia constituye el principal mecanismo molecular regulador de la homeostasis del oxígeno y su respuesta ante la hipoxia a nivel celular en la obesidad.

Palabras clave: obesidad, hipoxia, factor inducible por hipoxia.

INTRODUCCIÓN

Con los cambios demográficos y del estilo de vida en los últimos años existe un incremento en la prevalencia mundial de obesidad motivado fundamentalmente por la mayor disponibilidad de alimentos, cambios en la composición de la dieta y disminución de la necesidad de realizar actividad física a causa de los avances tecnológicos (1).

La obesidad es una enfermedad metabólica, crónica e infamatoria que se ha convertido en una epidemia mundial, no solo en adultos sino también en niños y adolescentes. Constituye el desorden nutricional más frecuente y se ha incrementado de manera alarmante en las tres últimas décadas (2). Es considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la epidemia

del siglo XXI debido al incremento en su incidencia y prevalencia, tanto en los países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo.

Cerca del 35% de la población infantil sufre esta enfermedad que no distingue clases sociales (3). Esto tal vez se debe a un mayor consumo de productos manufacturados, consumo de productos de origen animal y/o cambios en el estilo de vida (sedentarismo) (4-7).

La obesidad se define como el incremento del peso corporal asociado a un desequilibrio en las proporciones de los diferentes componentes del organismo, con aumento fundamentalmente de la masa grasa con anormal distribución. Hoy día se considera una enfermedad crónica originada por muchas causas y con numerosas complicaciones (4).

En la obesidad se presenta una acumulación de tejido adiposo, lo que conduce a un desequilibrio del metabolismo del individuo, pues dicho tejido participa en funciones metabólicas, hormonales e inmunes (8).

El tejido adiposo secreta adipocinas con actividad proinflamatoria, como la leptina y la visfatina, o antiinflamatoria como la adiponectina, que funcionan como redes de señalización que comunican al tejido adiposo con diferentes órganos (cerebro, hígado, linfoides, etcétera) y participan, además de la inflamación, en el metabolismo (9). Por este motivo se considera al tejido adiposo como un órgano endocrino activo, que secreta mediadores importantes de la inflamación, tales como la interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), la resistina, la interleucina-8 (IL-8), la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1), la interleucina 1- β (IL-1 β) y el factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF). La red de citocinas favorece la producción de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR), la haptoglobina y el fibrinógeno, que en conjunto contribuyen a un estado de inflamación crónica de grado bajo característico de la obesidad (10).

La obesidad como estado pro-inflamatorio crónico fue definido a partir del hallazgo de altos niveles de proteína C reactiva (marcador de inflamación sistémica de fase aguda) y de interleucina 6 (citoquina pro-inflamatoria en personas obesas) (8).

Si existe un balance positivo de energía, el excedente energético se acumula en el tejido adiposo subcutáneo. Este va aumentando por hiperplasia, es decir, a partir de la proliferación y diferenciación de los pre-adipocitos. Cuando el tejido adiposo subcutáneo es incapaz de almacenar apropiadamente el exceso de energía o se ha rebasado el umbral de almacenamiento, aumentan los depósitos de grasa visceral, que al tener menor capacidad adipogénica crecen por hipertrofia. En las primeras etapas de expansión del tejido adiposo aparecen zonas de hipoxia, es decir, tejido adiposo pobremente oxigenado (11).

Al avanzar la obesidad, aumenta el tamaño de los adipocitos (12), y en la medida en que la masa grasa se incrementa, la red vascular es insuficiente para mantener la normoxia y se estimula la angiogénesis (13), la inflamación (disminuyen los receptores de insulina y su expresión fisiológica) (14), la apoptosis, y ocurre un cambio en el metabolismo celular. Es por ello que, ante la presencia de la hipoxia, existen varios factores de transcripción que están implicados en la respuesta molecular a esta, incluyendo el factor de transcripción nuclear kappa beta y el adenosín monofosfato cíclico. Sin embargo, un papel fundamental en la respuesta a la hipoxia lo juega el factor inducible por hipoxia (HIF-1), considerado como regulador maestro de la homeostasis del oxígeno (15).

El objetivo de la presente revisión bibliográfica es describir el factor inducible por hipoxia como mecanismo

molecular regulador de la homeostasis del oxígeno y su respuesta ante la hipoxia a nivel celular en la obesidad.

DESARROLLO

El oxígeno es una molécula esencial para la supervivencia de la mayoría de los organismos vivos. El suministro suficiente y adecuado de oxígeno a los tejidos es una función fisiológica fundamental, pues un déficit de oxígeno puede producir daños celulares irreversibles. Así, un insuficiente aporte de oxígeno es crítico en la patogénesis de diversas enfermedades como accidentes cerebrovasculares, tromboembolismo cerebral, infarto de miocardio, patologías pulmonares crónicas, etcétera, todas ellas con altos índices de morbi/mortalidad en la población en países desarrollados (16).

La hipoxia se define como la disminución transitoria o permanente de la presión parcial de oxígeno (pO_2) en una zona determinada del organismo. Como consecuencia de la ella, en la zona afectada se puede producir daño tisular, que dependiendo de la capacidad de restablecimiento de las concentraciones fisiológicas de O_2 mediante una adecuada restitución de la perfusión sanguínea (reperfusión), puede ser de mayor o menor intensidad (16).

Los mecanismos moleculares por que las células detectan y responden a la hipoxia han sido ampliamente investigados y existe una serie de revisiones publicadas al respecto (17, 18).

Existen tres sistemas que intervienen en la respuesta a la hipoxia: a) de detección o sensor de oxígeno; b) de regulación, mediante el control de la expresión de una amplia serie de genes; y c) efector múltiple, incluye no solo expresión de genes, sino múltiples cambios funcionales que van desde la estimulación de moléculas vasodilatadoras hasta las variaciones en la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. El sistema regulador está modulado directamente por el sensor y el elemento organizador principal es un factor de transcripción específico, el factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1) (19). Este constituye el principal sensor de hipoxia en la célula y los genes en control del HIF-1 promueven la supervivencia celular en condiciones de bajo oxígeno (20).

El factor inducible por hipoxia-1 (HIF-1) es un complejo proteico presente en todas las células de mamíferos (21) y facilita la entrega de oxígeno y la adaptación a la privación de oxígeno por regular la expresión de genes involucrados en procesos celulares como captación de glucosa y metabolismo glucolítico, angiogénesis, eritropoyesis, sobrevida celular y apoptosis. De esta forma, participa de procesos relacionados al desarrollo y la fisiología del mamífero, así como en la patogénesis de enfermedades como el cáncer (22). El HIF es un heterodímero (23) cuyas características se muestran en la figura 1 (21, 24-27).

Figura 1. Características del factor inducible por hipoxia.

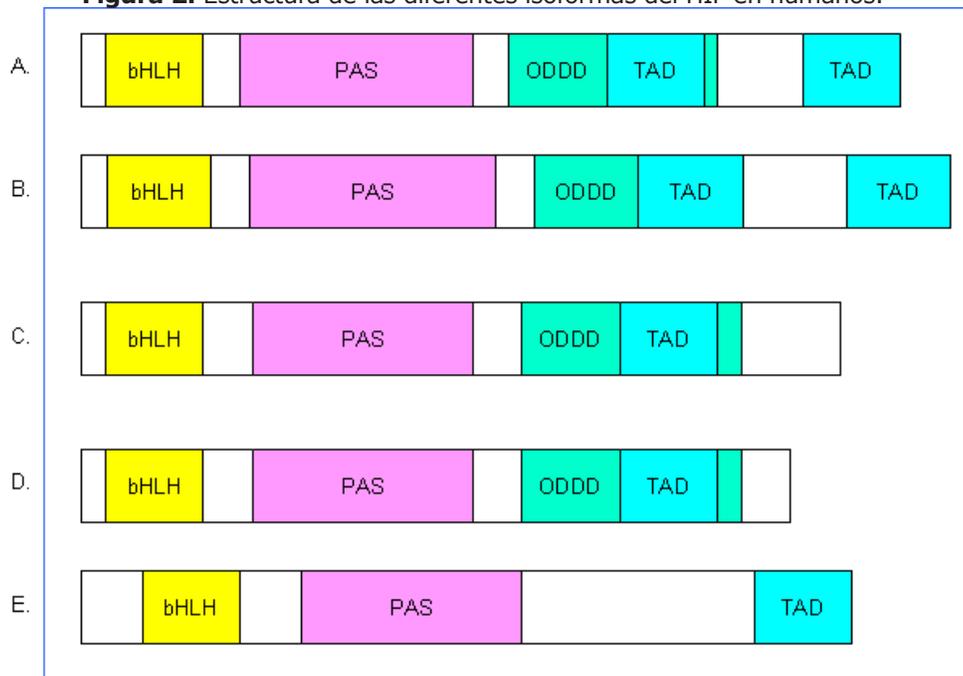


La subunidad α es inducible y la subunidad β es constitutiva, razón por la que la conformación del factor transcripcional funcional dependerá directamente de la regulación de los niveles de la subunidad HIF-1 α (22). Ambas subunidades (alfa y beta) se expresan constitutivamente, pero la subunidad alfa es constantemente degradada en presencia de O₂. Para ser funcionales las dos subunidades de HIF-1 deben translocarse dentro del núcleo, dimerizarse y unirse

a las secuencias de ADN conocidas como elementos de respuesta a hipoxia (HRE, por sus siglas en inglés) ubicadas dentro del promotor de genes diana (15).

En humanos existen 3 genes que codifican distintas isoformas de HIF α : el HIF1A que codifica a la isoforma HIF-1 α , el EPAS1 codifica a HIF-2 α y el HIF3A que se expresa como múltiples variantes de la isoforma HIF-3 α (28). En la figura 2 se muestran las características de cada una de estas isoformas.

Figura 2. Estructura de las diferentes isoformas del HIF en humanos.

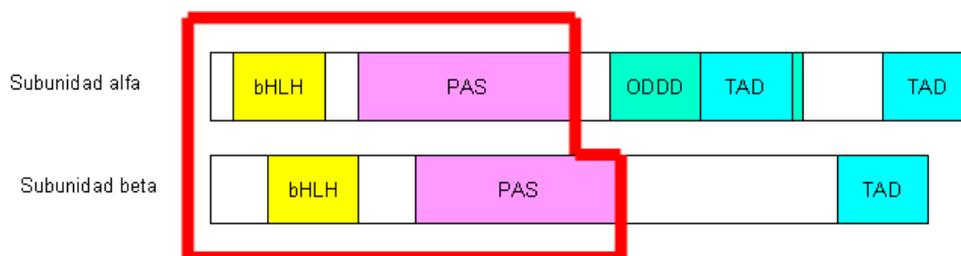


Leyenda: A. isoforma HIF-1 α . B. isoforma HIF-2 α . C. isoforma HIF-3 α . D. isoforma IPAS. E. isoforma HIF-1 β . El tamaño de la figura representa esquemáticamente el número de aminoácidos que contiene cada tipo de isoforma (826, 870, 667, 632 y 789, respectivamente).

Ambas subunidades (alfa y beta) comparten cierta homología en sus extremos N-terminales, con un dominio bHLH (basic helix-loop-helix) (19), es decir, un dominio del tipo hélice-lazo-hélice básico (bHLH, por sus siglas en inglés) (24, 25) y un dominio PAS (Per-Arnt-Sim), involucrados en la dimerización y en la unión al ADN. El extremo COOH-terminal de la subunidad alfa contiene dos dominios de transactivación (TAD) (19) (aminoácidos 531-575 y 786-826), separados por una secuencia de aminoácidos (575-786) que inhiben la transactivación (26), y un dominio de degradación dependiente de oxígeno (ODD). Son estos los responsables de las funciones transactivadora y reguladora del factor en diferentes condiciones de disponibilidad de oxígeno (figura 3).

El HIF-1 β es idéntico al ARNT –translocador nuclear del receptor Ah (aryl hydrocarbon). Esta proteína dimeriza con receptores Ah activados, cuyos ligandos constituyen diferentes contaminantes ambientales: aminas heterocíclicas, hidrocarburos aromáticos y compuestos aromáticos (dioxinas, dibenzofuranos y bifenilos). La identificación de ARNT como subunidad de HIF-1 demostró por vez primera que ARNT (HIF-1 β) es una subunidad común de varios heterodímeros que contienen dominios bHLH. La translocación al núcleo de HIF-1 α y heterodimerización con HIF-1 β son necesarias para la unión de HIF-1 a los HBSs y su consiguiente transactivación (19).

Figura 3. Similitudes de las subunidades alfa y beta.



La línea roja separa el extremo N-terminal (a la izquierda) y el C-terminal (a la derecha).

Hay 2 locales de señalización nuclear (NLS), situados en el C-terminal (aminoácidos 718-721) y en el N-terminal (aminoácidos 17-33), pero solo el C-terminal es el responsable por la acumulación nuclear del HIF-1 α (26).

La parte N-terminal de la molécula (aminoácido 1-390) contiene el dominio bHLH-PAS, que es necesario para la dimerización y ligación al ADN. Las interacciones entre los dominios bHLH de ambas subunidades regulan su dimerización. El dominio C-terminal tiene como función señalar la translocación del HIF-1 α para el núcleo, la estabilización proteica y la interacción con el coactivador p300. En el dominio de la degradación oxígeno-dependiente (ODD) del HIF-1 α , los residuos de prolina en las posiciones 402 y 564 tienen un importante impacto en la estabilidad de la proteína en condiciones de normoxia, pues permiten, cuando están hidroxiladas, el reconocimiento por la proteína Von Hippel Lindau (pVHL) y la posterior activación de la vía de degradación de la ubiquitina (26). La proteína von Hippel Lindau (pVHL) forma un complejo con las proteínas elongina C, elongina B, Cul2, la enzima E2 conjugada con ubiquitina y Rbx1. Este complejo tiene actividad de ligasa E3 de ubiquitina, encargado de la poliubiquitinización para su posterior degradación en el proteasoma 26S (27).

La hidroxilación de los residuos de prolina en el ODD del HIF-1 α representa el punto crítico que regula la estabilidad de la proteína. La actividad de la transcripción de genes HIF1A se encuentra, de este modo, regulada por la tensión de oxígeno celular (26).

La unidad HIF- α , como se ha descrito, está regulada por un mecanismo enzimático sensible a oxígeno. En contraste, la HIF-1 β se expresa estable e independiente de la disposición de oxígeno tisular. Cuando disminuye la tensión de oxígeno (niveles de concentración menores a 5%), la proteína HIF- α se estabiliza y se desplaza al núcleo, acoplándose (heterodimerizándose) con la subunidad HIF-1 β . Este complejo molecular recién formado empieza a regular la transcripción génica (29, 30).

A continuación se explica detalladamente la ruta de respuesta, en condiciones de normoxia e hipoxia, del factor inducible por la hipoxia.

La regulación de HIF- α es muy compleja, siendo la degradación vía poliubiquitinación dependiente de la concentración de oxígeno, una de las más importantes y la mejor caracterizada (27).

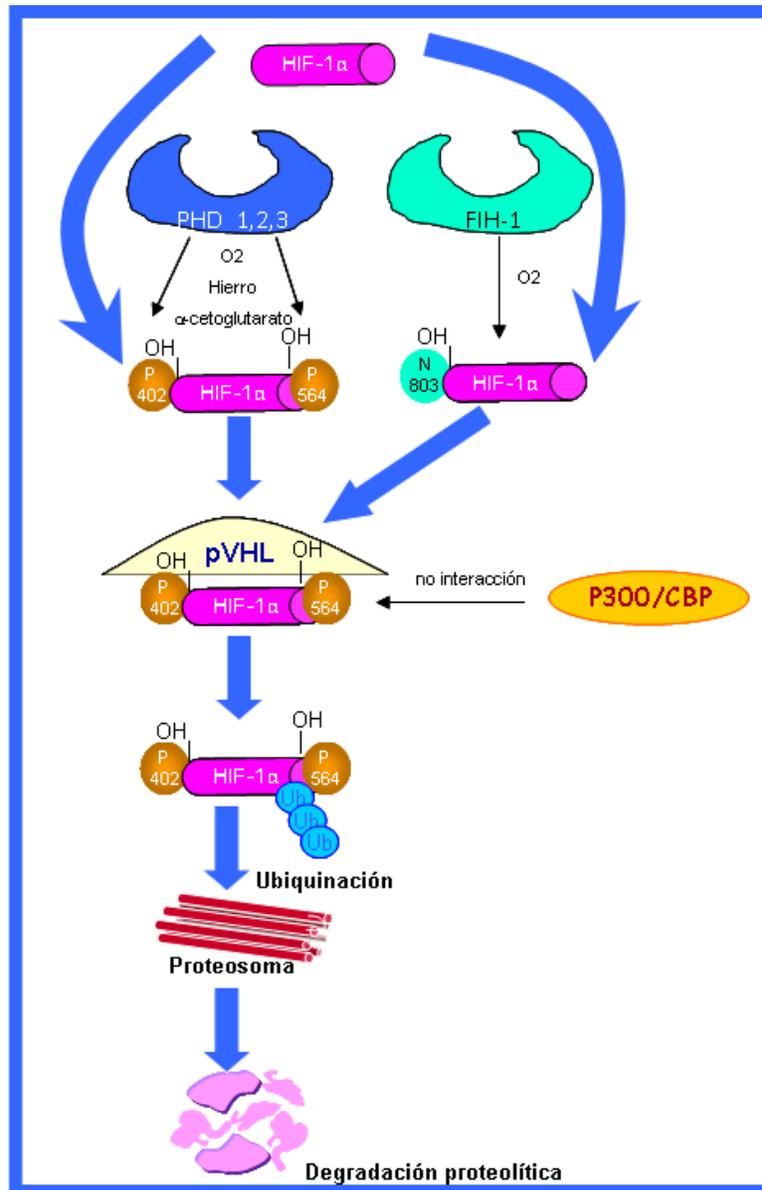
En condiciones de oxigenación normal, el HIF-1 α tiene una corta vida ya que es continuamente sintetizado y degradado (31). Esto es debido a que las enzimas prolihidroxilasas se encuentran activas bajo concentraciones normales de oxígeno (32). De esta manera, mediante los dominios de hidroxilación de la prolina (PHD 1, 2, 3) (27), produce la hidroxilación específica en dos residuos de prolina (P402 y P564) en el ODD del HIF-1 α (32). Las enzimas prolihidroxilasas 1-3 utilizan O₂, hierro y α -cetogluturato como sustratos. Luego de la hidroxilación del HIF-1 α , ocurre el reconocimiento del HIF-1 α por la pVHL y se forma el

complejo E3 ubiquitina, que transformará el HIF-1 α en un objetivo para su degradación (15). La interacción entre la pVHL y el dominio específico del HIF-1 α están regulados por la hidroxilación del residuo de prolina (HIF-1 α P564) por una enzima denominada HIF-1 α prolil hidroxilasa (HIF-PH), con necesidad de hierro y oxígeno.

La acción del factor inhibidor del HIF (FIH-1) es otro sensor de oxígeno (26) y que puede degradar al HIF-1 α , donde, en

condiciones de normoxia, el FIH-1 hidroxila un residuo de asparagina (15) (residuo de asparagina 803 en el dominio de la activación de la transcripción del C-terminal [C-TAD]) (26), en una reacción que requiere O₂ como sustrato. Esta hidroxilación bloquea la unión del HIF a sus coactivadores de transcripción p300 y adenosín monofosfato (15) sin permitir la interacción con los coactivadores CBP/p300 (26) (figura 4).

Figura 4. Síntesis y degradación del HIF-1 α en condiciones de normoxia.



En condiciones de normoxia, las enzimas prolil hidroxilasas (PHD) hidroxilan los residuos de prolina 402 y 564 del HIF-1 α , lo cual hace que sea reconocida por pVHL, así como la no interacción con el P300/CBP, lo que permite su ubiquitinación y su posterior rápida degradación.

En condiciones de hipoxia el HIF-1 α no se degrada y se une a una subunidad beta para formar factor inducible por hipoxia (HIF) (31), pues el O₂ molecular no está disponible y la baja concentración de O₂ impide que ambas reacciones ocurran (se inhibe la reacción de hidroxilación y la reacción

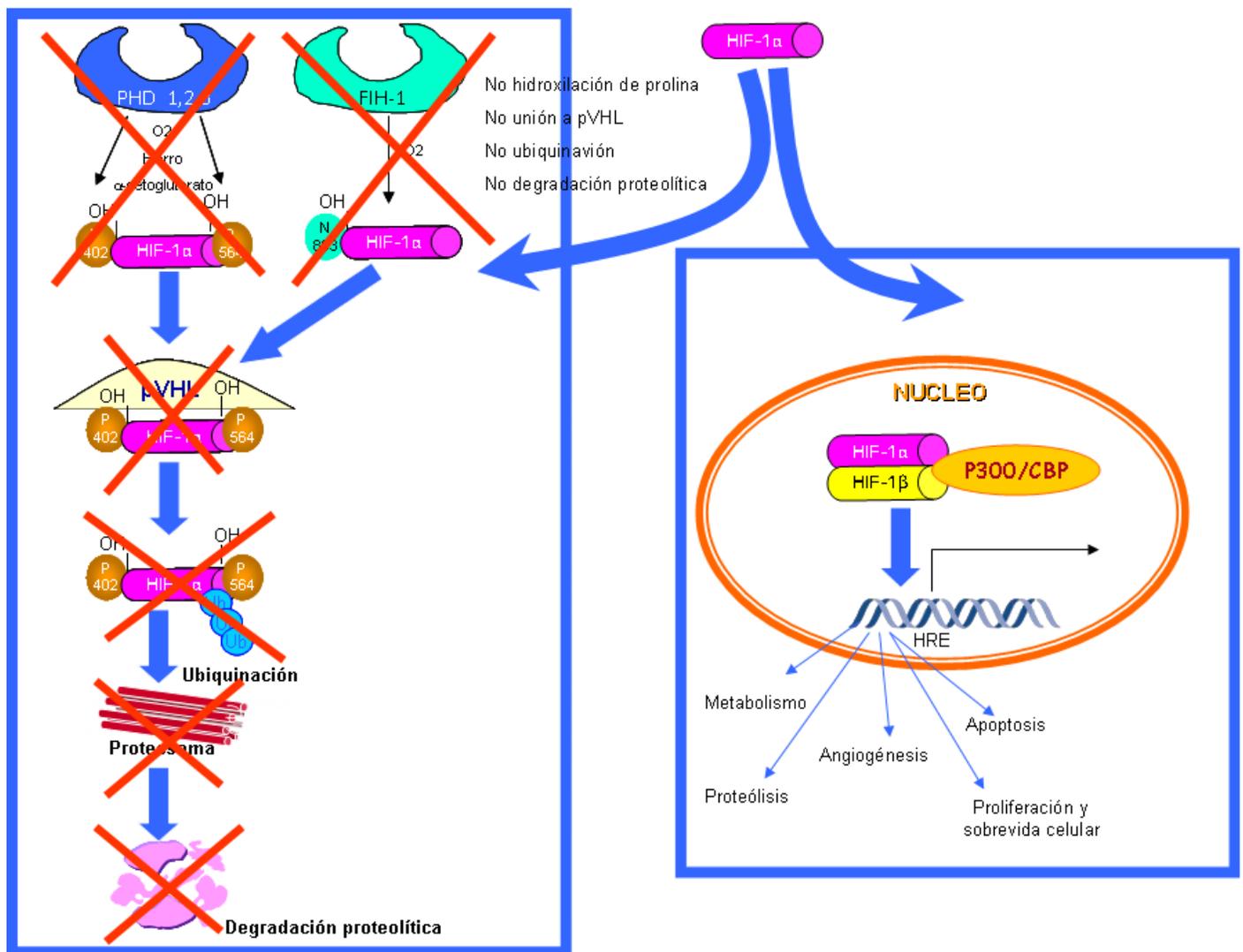
de degradación de la proteína HIF-1 α por el proteosoma) (33) ya que las enzimas están inactivas (12) y el HIF-1 α se estabiliza, se dimeriza con el HIF-1 β en un complejo activo que se transloca al núcleo y (34, 35) dentro del núcleo, se une a elementos de respuesta a HIF (27) denominados

Hipoxia Response Element (HRE) presentes en el promotor de los genes inducidos por hipoxia (33). Dicha región HRE contiene una secuencia consenso base 5´-[A/G]CGTG-3´ y secuencias flanqueantes altamente variables en los promotores de los genes regulados por HIF (16).

La unión del heterodímero a la región HRE permite la activación de la transcripción de los genes implicados en la adaptación a la hipoxia, supervivencia celular, angiogénesis y metástasis, como por ejemplo, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento de transformación-alfa (TGF- α), el

transportador 1 de glucosa (GLUT-1), o la anhidrasa carbónica IX (CA9), entre muchos otros (26). También se ha señalado que la hipoxia ocasiona la transcripción de moléculas proinflamatorias, entre las que se encuentran la leptina, la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), el factor inhibidor de la migración del macrófago (MIF) y la proteína semejante a angiopoyetina 4, así como moléculas implicadas en la glucólisis, la remodelación de la matriz extracelular, la diferenciación celular y la apoptosis, e inhibe a la adiponectina, una molécula antiinflamatoria (36) (figura 5).

Figura 5. Metabolismo del HIF-1 α en condiciones de hipoxia.



En condiciones de hipoxia, las PHD no catalizan la hidroxilación de los residuos de prolina y, por tanto, HIF-1 α no es degradada. El HIF-1 α se transloca al núcleo y se une a la subunidad HIF-1 β , formando así un dímero que interacciona con el P300/CBP, activando de esta forma la expresión de genes diana.

La activación de la expresión génica por hipoxia se produce a través de la unión de los heterodímeros de HIF a una secuencia consenso en la región promotora de estos llamada elemento de respuesta a hipoxia (HRE), caracterizado por una alta presencia de dinucleótidos CpG.

Ello determina que la unión de heterodímeros de HIF al ADN podría estar sujeta a la metilación del ADN (37) y, al parecer, la acción del HIF-1 α sobre el ADN celular favorece la expresión de oncogenes promotores de la proliferación celular, actúa como regulador de la angiogénesis tumoral,

da lugar a un incremento de especies reactivas de oxígeno genotóxicas que mitigan la función protectora del p53, favorece la síntesis de proteínas y factores de transcripción necesarios para la carcinogénesis, inactiva proteínas proapoptóticas y brinda las condiciones necesarias para la carcinogénesis (38). La evidencia actual ha encontrado una estrecha relación del HIF-1 α con el cáncer gástrico (39).

Por otro lado, concentraciones fisiológicas de especies reactivas de O₂ que actúan como segundos mensajeros, generados mayoritariamente en el complejo III de la cadena de fosforilación oxidativa en condiciones de hipoxia, pueden también oxidar las proil hidroxilasas y favorecer la acumulación de HIF-1 α (15).

CONCLUSIONES

El desarrollo masivo del tejido adiposo conduce a la formación de áreas hipóxicas. Esta deficiencia de oxígeno, con la consecuente disminución del contenido de oxígeno en sangre y por ende en sus tejidos corporales, lleva a la activación de factores de transcripción como el inducible por hipoxia, HIF-1 α .

Ante condiciones de hipoxia, el HIF-1 α se estabiliza en las células, permanece activo mayor tiempo y se heterodimeriza con el HIF β se trasloca al núcleo y activa genes específicos para hacer frente a la deficiencia de oxígeno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jiménez MC, Bazzano N, Ayala F, Denis SE, Aranda GB, Figueredo R, et al. Prevalencia de obesidad y otros factores de riesgo cardiovascular en una población rural del Paraguay. *Anales de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNA*. 2004; XXXVII (1-2): 91-98.
2. Carrizo TR, Díaz EI, Velarde MS, Prado MM, Bazán MC, Abregú AV. Factor de necrosis tumoral alfa en una población infanto-juvenil con sobrepeso. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2013; 73(4): 310-314.
3. González Madrazo MA. Para entender la obesidad infantil. [en línea] 2016. [citado 8 dic. 2016]. Disponible en: <http://www.posgradoeinvestigacion.uadec.mx/Documentos/Libros/Obesidad%20Infantil.pdf#page=28>
4. Orozco Orozco MI. Prevalencia de depresión en adolescentes con sobrepeso-obesidad en la consulta externa del hospital general de Tlalnepantla 2013. [Tesis para obtener el diploma de posgrado de la especialidad de Pediatría]. México: Universidad Autónoma del Estado de México; 2014.
5. Carballo, A., Rocha, JC., Romero EE, Jiménez JA, Vivas JA. El Problema de la Obesidad en México: diagnóstico y acciones regulatorias para enfrentarlo. Comisión Federal de Mejora Regulatoria. 2012; 02: 1-118.
6. Mercado P, Vilchiz G. La Obesidad Infantil en México. *Alternativas en Psicología*. 2013; 28: 49-57.
7. Tateya S, Kim F, Tamori Y. Recent advances in obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol* 2013; 4: 1-14.
8. Urrego T, Vásquez G, Gómez-Puerta JA. Obesidad, adipocinas y lupus eritematoso sistémico. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*. 2016;73(1): 32-39.
9. Fuentes E, Fuentes F, Vilahuer G, Badimon L, Palomo I. Mechanisms of chronic state of infammaton as mediators that link obese adipose tissue and metabolic syndrome. [en línea] 2013 [citado 8 nov. 2016]. Disponible en: <http://go.galegroup.com/ps/anonymous?id=GALE%7CA377997138&sid=googleScholar&v=2.1&it=r&linkaccess=fulltext&issn=09629351&p=AONE&sw=w&authCount=1&isAnonymousEntry=true>
10. Matia-García I, de la Cruz-Mosso U, Muñoz-Valle JF, Parra-Rojas I. El factor inhibidor de la migración de macrófagos y su relación con la obesidad y la diabetes. *Invest Clin*. 2014; 55(3): 266 - 277.
11. Izaola O, de Luis D, Sajoux I, Carles Domingo J, Vidal M. Inflamación y obesidad (lipoinflamación). *Nutr Hosp*. 2015; 31(6):2352-2358.
12. Díaz Ruiz M. Alteraciones metabólicas de la hiperlipemia familiar combinada y su asociación con la obesidad abdominal y la inflamación de grado bajo. [tesis para optar por el grado de Doctor en Farmacia]. Universidad de Valencia; 2014.
13. Basurto Pinto KV. Prevalencia del polimorfismo RS9939609 de gen FTO con los niveles de marcadores de inflamación en niños y niñas escolares con sobrepeso y obesidad de la ciudad de Guayaquil, 2014-2015. [tesis para optar por el grado de Químico y Farmacéutico]. Guayaquil: Universidad de Guayaquil; 2015.
14. Rodríguez Félix CE. El estado inflamatorio de los individuos sometidos a estrés de acuerdo al estado nutricional. [tesis para optar por el Grado Académico de magíster en Fisiología]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2015.
15. Nava Reyes HJ, Zamudio Cortés P, García Cruz A, Noyola Ugalde MC, Pizaña Venegas A, Hernández Jiménez C, et al. Papel del adipocito en la expresión del factor inducible por hipoxia (HIF) asociado a la obesidad. *Neumol Cir Torax*. 2011; 70(4):261-266.
16. Lamelas Alguacil LD. Papel de la melatonina en los procesos de hipoxia cerebral. [tesis para optar por el título de máster en Biotecnología y Biomedicina]. Universidad de Jaén; 2015.
17. Brahimi-Horn MC, Pouyssegur J. Oxygen, a source of life and stress. *FEBS Lett* 2007; 581:3582-3591.
18. Rocha S. Gene regulation under low oxygen: holding your breath for transcription. *Trends Biochem Sci*. 2007;32:389-397.
19. Caramelo C, Peña Deudero JJ, Castilla A, Justo S, De Solís AJ, Neria F, et al. Respuesta a la hipoxia. Un mecanismo sistémico basado en el control de la expresión génica. *MEDICINA (Buenos Aires)*. 2006; 66(2): 155-164.
20. Mercadillo Pérez P, Moreno López LM. Fisiopatología del carcinoma epidermoide. *Dermatol Rev Mex*. 2013;57(2):118-127.
21. Portolés J, Quiroga B, López Gómez JM. Nuevos tratamientos estimuladores de eritropoyesis para corregir la anemia de la enfermedad renal. *Nefrología Sup Ext*. 2016;7(1):6-14.
22. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: mediators of cancer progression and targets for cancer therapy. *Trends Pharmacol Sci*. 2012; 33(4):207-14.
23. García Pastor C, Fernández Martínez AB, Javier de Lucio Cazaña F. Regulación de HIF-1 α por micropartículas de células tubulares proximales renales. *Papel de COX y PGE2*. *Dianas*. 2014; 3(1): e20140903.

24. Aguirre Siancas EE. Influencia de la hipoxia sobre el metabolismo óseo. Rol central del factor inducible por hipoxia. *An Fac med.* 2013;74(4):321-5.
25. Mamalis AA, Cochran DL. The therapeutic potencial of oxygen tension manipulation via hypoxia inducible factors and mimicking agents in guided bone regeneration. *Arch Oral Biol.* 2011; 56 (12): 1466-75.
26. Fraga A, Ribeiro R, Medeiros R. Hipoxia tumoral. Papel del factor inducible por hipoxia. *Actas Urol Esp.* 2009;33(9):941-951.
27. Acuña González RJ. Hidralazina en infusión contra hidralazina en bolos para el manejo de la hipertensión en preclampsia severa, comparación de efectos maternos y neonatales. [tesis para obtener el diploma de postgrado de la especialidad de Ginecología y Obstetricia]. México: Universidad Autónoma del Estado de México;2014.
28. Soler Torronteras R. Estudio de los mecanismos de regulación del factor HIF-1 α por N-Acil Dopaminas. Implicaciones en neuroprotección. [tesis para optar por el grado de Doctor en Biología]. Córdoba: Universidad de Córdoba; 2015.
29. Bracken C, Fedele A, Linke S, Balrak W, Lissy K, Whitelaw M, et al. Cell-specific regulation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α and HIF-2 α stabilization and transactivation in a graded oxygen environment. *J Biol Chem.* 2006;281(32):22575-85.
30. Wang Y, Wan C, Deng L, Liu X, Cao X, Gilbert S, et al. The hypoxia-inducible factor a pathway couples angiogenesis to osteogenesis during skeletal development. *J Clin Invest.* 2007; 117(6):1616-26.
31. Correa Mesa JF, Rodríguez Camacho DF, Correa Morales JC. Comportamiento de índices fisiológicos en un grupo de estudiantes de la Universidad Nacional de Colombia sede Bogotá, expuestos de 2600 a 3800 msnm en el páramo de Sumapaz durante un día. Estudio observacional. *Arch Med (Manizales).* 2015; 15(1):85-94.
32. Canales Urriola JA. Papel de HIF-1 α en la transición desde la activación de PI3K hacia el arresto del ciclo celular promovidos por *Helicobacter Pylori* en células gástricas humanas. [tesis para optar por el Grado de Doctora en Farmacología]. Santiago, Chile: Universidad de Chile; 2016.
33. Prieto Seitter CP. La disminución en la actividad de la ruta L-Arginina/Óxido Nítrico en hipoxia es mediada por la inducción de arginasa II vía RhoA/Rock en células endoteliales de la vena umbilical humana. [tesis para optar por el grado de Doctor en Ciencias Biológicas mención Ciencias Fisiológicas]. Chile: Pontificia Universidad Católica de Chile; 2012.
34. Macdougall IC. New anemia therapies: translating novel strategies from bench to bedside. *Am J Kidney Dis.* 2012; 59(3):444-51.
35. Myllyharju J, Koivunen P. Hypoxia-inducible factor prolyl 4-hydroxylases: common and specific roles. *Biol Chem.* 2013; 394(4): 435-48.
36. Vega-Robledo GB, Huerta-Gutiérrez de Velasco R, Rico-Rosillo G. Factores comunes e inductores de inflamación en asma y obesidad. *Rev Alerg Méx.* 2016; 63(1):41-57.
37. Casanello P, Castro-Rodríguez JA, Uauy R, Krause BJ. Programación epigenética placentaria en restricción del crecimiento intrauterino. *Rev Chil Pediatr.* 2016;87(3):154-161.
38. Zepeda AB, Pessoa A, Castillo RL, Figueroa CA, Pulgar VM, Farías JG. Cellular and molecular mechanisms in the hypoxic tissue: Role of HIF- 1 and ROS. *Cell Biochemistry and Function.* 2013; 31(6): 451-9.
39. Wang J, Ni Z, Duan Z, Wang G, Li F. Altered expression of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) and its regulatory genes in gastric cancer tissues. *PLoS one.* 2014; 9(6): e99835.

Hypoxia-inducible factor as a molecular mechanism regulating oxygen homeostasis and its response to hypoxia at the cellular level in obesity

ABSTRACT

Introduction: Obesity produces an increase in the size of the adipocyte, which leads to a state of hypoxia, in which the hypoxia-inducible factor constitutes the main molecular mechanism regulating of oxygen homeostasis.

Objective: To describe the hypoxia-inducible factor as a molecular regulatory mechanism of oxygen homeostasis and its response to hypoxia at the cellular level in obesity.

Development: Cellular hypoxia induces the expression of different genes, where the transcription of these genes that respond to hypoxia is regulated by transcription factors that recognize specific sequences in the DNA called Hypoxia Response Element (HRE). The main transcription factor involved as a key in the regulation of genes that are induced by hypoxia is the inducible factor by hypoxia-1 (HIF-1), which is a heterodimer formed by an alpha subunit of 120 kDa and a beta subunit of 91-94 kDa. The biological activity of HIF-1 is mainly given by the activity and expression in the alpha subunit, which in normoxic conditions is hydroxylated and degraded by the proteasome. However, in hypoxia this reaction is inhibited and translocated to the nucleus where it dimerizes to the beta subunit, and then binds to the specific sequence HRE present in the promoter of the genes induced by hypoxia.

Conclusions: The hypoxia-inducible factor constitutes the main molecular mechanism regulating oxygen homeostasis and its response to hypoxia at the cellular level in obesity.

Key words: obesity, hypoxia, hypoxia-inducible factor.

Dirección para la correspondencia: Dr. José María Basain Valdés. Policlínico Universitario Carlos Manuel Portuondo Lambert. Calle 49, entre 82 y 84, municipio Marianao, La Habana, Cuba.

Correo electrónico: josemb@infomed.sld.cu