

## RESPUESTA A LA HIPOXIA.

## UN MECANISMO SISTEMICO BASADO EN EL CONTROL DE LA EXPRESION GENICA

**CARLOS CAMELO, JUAN J. PEÑA DEUDERO, ANGELES CASTILLA, SOLEDAD JUSTO,  
ALAIN J. DE SOLIS, FERNANDO NERIA, SILVIA PEÑATE, FRANCISCO R. GONZALEZ-PACHECO**

*Laboratorio de Nefrología e Hipertensión, Instituto de Investigaciones Médicas,  
Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid*

**Resumen** La respuesta hipóxica, sobre la que se dispone de nuevos datos críticamente importantes, puede esquematizarse en tres sistemas, *vg.* de detección o sensor de oxígeno, de regulación, que controla la expresión génica y efector. El elemento principal de organización del sistema regulador es un factor de transcripción específico, el factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1). En presencia de oxígeno, la subunidad  $\alpha$  del HIF-1 (HIF-1 $\alpha$ ) se modifica por las hidroxilasas, que constituyen el punto central del mecanismo sensor, induciendo su catabolismo por el proteosoma. Por el contrario, en hipoxia, o en presencia de algunos factores de crecimiento que incrementan su síntesis, el HIF-1 $\alpha$  se transloca al núcleo, donde, unido al HIF-1 $\beta$ , actúa como factor transcripcional de genes con elementos de respuesta hipóxica (HRE) en su promotor. Estos regulan la síntesis de una amplia serie de proteínas, que abarcan desde enzimas respiratorias y transportadores hasta hormonas involucradas en la regulación a escala del organismo de la circulación y la eritropoyesis. El papel del HIF-1 no se restringe a la mera inducción de una respuesta adaptativa a la falta de oxígeno, sino que participa significativamente en los mecanismos de reparación celular. Una simple lista de algunas alteraciones de importancia fisiopatológica, tanto estimuladoras como inhibitorias, que involucran al sistema de HIF-1, incluiría: enfermedad pulmonar crónica, adaptación al tabaco/humo, anemia/hemorragia, isquemia/reperfusión, crecimiento, vascularización y resistencia celular de los tumores, preeclampsia y crecimiento intrauterino retardado, hiper o hipovascularización retiniana, sobredosis de fármacos, enfermedad inflamatoria intestinal y curación de heridas. Esta sola enumeración ilustra la importancia de este mecanismo.

**Palabras clave:** hipoxia, HIF-1, sensor de oxígeno, VEGF, eritropoyetina

**Abstract** *Response to hypoxia. A systemic mechanism based on the control of gene expression.* New, critically important data have been recently generated about the response to hypoxia. This response can be schematized in three main systems or functions, *ie.* detectional or oxygen sensing, regulatory, which controls gene expression and effector. The principal organizer of the regulatory branch is a specific transcription factor, the hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1). In the presence of oxygen, the  $\alpha$  subunit of HIF-1 (HIF-1 $\alpha$ ) is modified by hydroxylases, that represent the central point of the oxygen sensing mechanism. This type of hydroxylation induces HIF-1 $\alpha$  catabolism by the proteasome. On the contrary, in hypoxia, or in the presence of certain growth factors that increase HIF-1 $\alpha$  synthesis, HIF-1 $\alpha$  translocates to the nucleus, where it binds HIF-1 $\beta$ , and thence acts on transcription of genes carrying hypoxia responsive elements (HRE) on their promoters. These genes regulate the synthesis of an ample series of proteins, which span from respiratory enzymes and transporters to hormones regulating circulation and erythropoiesis. The role of HIF-1 $\alpha$  is not restricted to the mere induction of adaptation to decreased oxygen: instead, it significantly participates in cell repairing mechanisms. A simple list of some of the stimulatory or inhibitory alterations of pathophysiological importance involving the HIF-1 system, would include: chronic lung disease, smoking adaptation, anemia/hemorrhage, ischemia/reperfusion, growth, vascularization and cell resistance of tumors, preeclampsia and intrauterine growth retardation, retinal hyper o hypovascularization, drug intoxications, bowel inflammatory disease and wound repair. This list illustrates by itself the importance of the mechanism herein reviewed.

**Key words:** hypoxia, HIF-1, oxygen sensor, VEGF, erythropoietin