

Artículo de revisión

La hipoxia y la inflamación en el desarrollo de las enfermedades crónico-degenerativas

Mazorra-Carrillo J.L. (1); Barbero-Becerra V.J., (2); Esquivel-Solís H. (3).

(1) Estudiante de doctorado, Biotecnología Médica y Farmacéutica, Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, Guadalajara, México (CIATEJ); (2) Coordinación de investigación, Unidad de Investigación Traslacional, Medica Sur Clinic & Foundation, Ciudad de México, México. (3) Investigador Titular C, CIATEJ.

Resumen

Las enfermedades crónicas son las primeras causas de discapacidad y mortalidad en todo el mundo. Estas enfermedades cursan con inflamación e hipoxia persistentes. La hipoxia consiste en una disminución del oxígeno intracelular que provoca la activación del factor inducible por hipoxia HIF-1 α y en el núcleo de las células induce la expresión de genes involucrados en angiogénesis, eritropoyesis, metabolismo, supervivencia e inflamación. Esta relación recíproca entre la hipoxia y la inflamación conduce a la disfunción y la degeneración tisular, características de las enfermedades crónicas. En esta revisión destacamos los aspectos relevantes sobre los cambios moleculares inducidos por la hipoxia y HIF-1 α en la expresión génica y su implicación en la patogénia de las enfermedades crónico-degenerativas.

Palabras clave: Hipoxia, inflamación, HIF-1, enfermedades crónicas

Summary

Chronic diseases are the leading causes of disability and death worldwide. These kinds of diseases are accompanied by persistent inflammation and hypoxia. Hypoxia consists in a decrease in intracellular oxygen that causes the activation of the hypoxia-inducible factor HIF-1 α and in cellular nucleus it induces the expression of genes involved in angiogenesis, erythropoiesis, metabolism, survival and inflammation. This reciprocal relationship between hypoxia and inflammation leads to tissue dysfunction and degeneration, characteristic of chronic diseases. In this review we highlight the relevant aspects of the molecular changes induced by hypoxia and HIF-1 α in gene expression and their involvement in the chronic degenerative diseases pathogenesis.

Key words: Hypoxia, inflammation, HIF-1, chronic diseases

Introducción

La inflamación es una respuesta natural del organismo para recuperar la homeostasis a nivel celular, tisular y sistémico. La resolución inadecuada de la inflamación conduce en la cronicidad a una alteración mayor y a la degeneración del tejido afectado; proceso común de las enfermedades crónicas. En la medida en que la inflamación progresa, la demanda de oxígeno incrementa debido a la demanda metabólica de las células residentes junto con la de las células inflamatorias reclutadas, aunado a las alteraciones vasculares que en conjunto, conducen a una disminución de la presión de oxígeno (pO₂) intracelular, generando hipoxia.

La inflamación y la hipoxia tienen una relación recíproca que se orquesta molecularmente por el factor nuclear kappa B (NF- κ B) y el factor inducible por hipoxia alfa (HIF-1 α), respectivamente. Mientras que el NF- κ B activa genes de respuesta inflamatoria, también promueve la expresión de HIF-1 α , que a su vez regula la expresión de genes hipoxia-dependientes y promueve la neovascularización y la producción de eritrocitos. Sin embargo, en la cronicidad, HIF-1 α también induce la expresión de genes que promueven el desarrollo de la inflamación y de la remodelación del tejido.

La respuesta inflamatoria

La inflamación es una respuesta natural y esencial a la pérdida de la homeostasis, misma que se orchestra mediante una compleja cascada de sucesos fisiológicos e inmunológicos contra agentes agresores (virus, bacterias patógenas, daño tisular, agentes tóxicos, etc.) para reparar las células y los tejidos de los organismos vertebrados.¹ El proceso inflamatorio puede ocurrir en un periodo corto de tiempo (hasta dos semanas) o duración puede prolongarse hacia la cronicidad (meses, años o toda la vida). La deficiencia en la resolución del proceso inflamatorio perpetúa la activación de las vías de señalización a nivel celular, lo cual provoca que además de reclutar más células del sistema inmune para atender el daño y resolverlo, se induzcan cambios patológicos en la expresión de genes y en la remodelación del tejido.²

En la etapa inicial del proceso inflamatorio, los agentes agresores son reconocidos por los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) como parte de la respuesta del sistema inmune innato. Los PRRs tiene la capacidad de reconocer ciertos componentes proteicos organizados y conservados entre las especies de microorganismos dañinos, denominados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs). Además, los PRRs pueden reconocer a otras moléculas endógenas liberadas por las células dañadas del propio tejido, llamadas patrones moleculares asociados a daño (DAMPs). Las características moleculares que presentan los PRRs han permitido agruparlos en distintas familias, por ejemplo, existen las proteínas transmembrana como los receptores tipo Toll (TLRs) y los receptores de lectina tipo C (CLRs). También proteínas del citoplasma como por ejemplo los receptores tipo RIG1 (RLRs) y los receptores tipo NOD (NLRs).³ El reconocimiento de los agentes agresores mediante los PRRs es capaz de desencadenar y activar vías de señalización mediadas por distintas moléculas, por ejemplo el NF- κ B, la proteína activadora 1 (AP-1), los factores reguladores de interferones (IRFs) y la familia de factores de unión al potenciador CCAAT beta (C/EBP β), entre otras rutas inflamatorias. Estas vías son capaces de activar la expresión de diversos genes inflamatorios.⁴

La vía de señalización mediada por el NF- κ B comprende una familia de factores de transcripción que funcionan como oligómeros y que son capaces de regular la expresión de diversos genes mediadores de la inflamación, además de inmunidad y supervivencia celular. La vía de señalización canónica del NF- κ B puede ser activada por algunas citocinas secretadas en el sitio de la inflamación, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleuquina-1 (IL-1) y también directamente por subproductos de infecciones bacterianas (lipopolisacárido; LPS) y

virales. Esta vía de señalización inflamatoria principal comienza con la fosforilación y degradación de I κ B en el proteasoma, el represor del NF- κ B, lo que permite la liberación y translocación al núcleo del complejo p50/p65 (isoformas de NF- κ B), en donde actúa como factor de transcripción de diversos genes que promueven la respuesta inflamatoria.⁵ En la vía de señalización no canónica, el NF- κ B es activado por diferentes miembros de la superfamilia del receptor del TNF (TNFR), por ejemplo la linfotóxina beta (LT- β) o el factor activador de células B (BAFF), perteneciente a la familia del TNF, donde otras proteínas se unen a p52 para activar la transcripción de genes proinflamatorios.⁶ Esta señalización puede activarse por moléculas proinflamatorias como TNF- α e IL-1 β , además de antígenos, virus, LPS, agentes genotóxicos, antígenos, entre otras. Esta ruta promueve la expresión de genes citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión, entre ellas TNF- α , IL-1 β , interleucina 6 (IL-6), histamina, bradiquinina, prostaglandinas y eicosanoides.⁶

En respuesta a la activación de las rutas de señales y sus respectivos genes ocurre la vasodilatación de los vasos sanguíneos aledaños al sitio dañado y la extravasación de neutrófilos y otras células del sistema inmune, además de plasma y anticuerpos.⁷ En el último paso ocurre la resolución de la respuesta inflamatoria, el tejido es reparado y la homeostasis es recuperada. Existen varios mecanismos por los cuales se regula la resolución, por ejemplo, disminuye la producción de prostaglandinas inflamatorias junto con la presencia del agente agresor y aumenta la producción de lipoxinas antiinflamatorias.⁸

La etapa crónica del proceso inflamatorio se sigue a la resolución inadecuada del periodo agudo, ya que la inflamación continúa activa y la respuesta persiste, entonces el proceso adquiere las características de cronicidad. La inflamación crónica es una respuesta prolongada (meses o años), desregulada y con una resolución inadecuada, menos agresiva y a menudo consecuencia de infecciones persistentes, enfermedades autoinmunes y la exposición prolongada a agentes tóxicos, que se caracteriza por inflamación permanente.² Este tipo de inflamación está en el origen de todas las enfermedades crónicas y degenerativas, incluyendo la cardiovascular, la aterosclerosis, el cáncer y las enfermedades autoinmunes.⁷ Los registros de mortalidad por enfermedades crónicas en todo el mundo han mostrado un aumento en la última década, siendo la primer causa la cardiopatía isquémica, seguida del accidente cerebrovascular y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.⁹

Este tipo de enfermedades caracterizadas por inflamación persistente, cursan con procesos intermitentes de destrucción y reparación tisular por las células

inflamatorias, mediante procesos de fibrosis, angiogénesis y remodelación del tejido.⁷ Este microambiente en el tejido dañado provoca un incremento en la demanda de las cantidades de oxígeno que, adicional a la baja perfusión por la fibrosis y las alteraciones vasculares,

conllevan a la disminución en la presión parcial de oxígeno (pO₂) tisular e intracelular, generando hipoxia.¹⁰ Por lo que la inflamación y la hipoxia son comunes en estas enfermedades (Cuadro 1).

Cuadro 1.

Análisis comparativo de parámetros patológicos comunes en las principales enfermedades crónicas

ENFERMEDAD		Artritis reumatoide	Esclerosis múltiple	Fibrosis hepática	Insuficiencia renal	EPOC*	Fibrosis quística	Diabetes mellitus	Cardiopatía isquémica
CARACTERÍSTICAS									
TEJIDO AFECTADO		Articulaciones	Sistema nervioso	Hígado	Riñones	Pulmones	Diversos	Páncreas	Corazón
Signos y síntomas	Dolor	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓
	Inflamación	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Hipoxia	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Rigidez	✓	X	✓	X	X	✓	X	✓
	Pérdida de función	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Fatiga	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Anorexia	✓	✓	✓	✓	X	✓	X	X
	Fiebre	✓	X	✓	X	X	✓	X	✓
	Pérdida de peso	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	X
	Ictericia	X	X	✓	X	X	✓	X	X
	Disnea	✓	X	X	X	✓	✓	X	✓
	Polidipsia	✓	X	X	X	X	✓	✓	X
	Polifagia	X	X	X	X	X	✓	✓	X
	Poliuria	X	✓	X	X	X	✓	✓	X
ETAPA AGUDA	Interleucina 1 (IL-1)	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	SD
	Factor de necrosis tumoral α (TNF-α)	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
	Interleucina 6 (IL-6)	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
	Interleucina 11 (IL-11)	SD	SD	SD	SD	↑	SD	SD	SD
	Interleucina 8 (IL-8)	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
	Proteína inducible 10 de IFN-γ (IP-10)	SD	SD	SD	SD	SD	↑	SD	SD
	Monocina inducida por IFN-γ (Mig)	SD	SD	↑	SD	SD	SD	SD	SD
	Proteína inflamatoria de macrófagos 1 (MIP-1)	SD	SD	SD	SD	↑	↑	SD	SD
	Proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1)	↑	SD	↑	↑	↑	↑	↑	SD
	Quimocina ligando 5 (RANTES)	↑	SD	↑	↑	↑	↑	SD	SD
	Eotaxina	SD	SD	SD	SD	↑	↑	SD	SD
	Interleucina 16 (IL-16)	SD	SD	SD	SD	↑	SD	SD	SD

ETAPA CRÓNICA	Respuesta humoral	Interleucina 17 (IL-17)	↑	↑	SD	↑	↑	SD	SD	SD
		Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)	SD	SD	SD	SD	↑	SD	SD	SD
		Factor estimulante de granulocito y macrófagos (GM-CSF)	SD	SD	SD	SD	↑	SD	SD	SD
	Respuesta celular	Interleucina 3 (IL-3)	SD	SD	SD	SD	↑	SD	SD	SD
		Interleucina 4 (IL-4)	SD	↑	↑	↑	↑	↑	SD	SD
		Interleucina 5 (IL-5)	SD	↑	↑	↑	↑	↑	SD	SD
		Interleucina 6 (IL-6)	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
		Interleucina 7 (IL-7)	SD	↑	SD	SD	SD	SD	SD	SD
		Interleucina 9 (IL-9)	SD	SD	SD	SD	↑	SD	SD	SD
		Interleucina 10 (IL-10)	↑	↑	↓	↑	↑	SD	SD	SD
		Interleucina 13 (IL-13)	SD	↑	↑	↑	↑	↑	↑	SD
		Factor de crecimiento transformante β (TGF-β)	↑	↓	↑	↑	↑	SD	↑	SD
		IL-1	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	SD
		IL-2	↑	↑	↑	↑	↑	↑	SD	SD
		IL-3	SD	↑	SD	SD	↑	SD	SD	SD
		IL-4	SD	↑	↑	↑	↑	↑	SD	SD
		IL-7	SD	↑	SD	SD	↑	SD	SD	SD
		IL-9	SD	↑	SD	SD	SD	SD	SD	SD
		IL-10	↑	↑	↓	↑	↑	SD	SD	SD
		IL-12	SD	↑	↑	↑	↑	SD	SD	SD
Interleucina 15 (IL-15)	SD	↑	SD	SD	SD	SD	SD	SD		
Interferón beta INF-β	SD	SD	SD	↑	SD	SD	SD	SD		
Interferón gama INF-γ	SD	↑	↓	↑	↑	↑	↑	↑		
Interleucina 18 (IL-18)	SD	↑	SD	↑	SD	↑	SD	↑		
TGF-β	↑	↓	↑	↑	↑	SD	↑	SD		
TNF-α	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑		
Factor de necrosis tumoral β (TNF-β)	↑	↓	SD	SD	SD	SD	SD	SD		
Referencias	14,15	16, 17, 18	19,20	21,22	23,24, 25	26, 26	27,28	29,30		
NOTAS: * Enfermedades Pulmonares Obstructivas Crónicas, ✓ Presente, X Ausente, ↑ Incrementado, ↓ Disminuido, SD sin datos.										

Hipoxia

La regulación de los niveles de oxígeno molecular (O₂) es esencial para la homeostasis y la supervivencia de los organismos vertebrados. Dicho mecanismo de regulación se ha desarrollado, adaptado y evolucionado a través del tiempo y las condiciones ambientales. Cuando los niveles de oxígeno tisular son insuficientes, la tensión de este gas es insuficiente y el flujo hacia las

células decae (pO₂ < 30 mm Hg) y se induce la hipoxia, comprometiéndose diversas funciones biológicas del tejido afectado.¹¹ Mientras que el exceso en la tensión de oxígeno en los tejidos puede provocar la senescencia (envejecimiento) celular o inclusive la muerte, debido a intoxicación por altas concentraciones de esta molécula.



La mayor cantidad de energía en las células se produce mediante el metabolismo oxidativo, el cual es dependiente de las cantidades suficientes de oxígeno.¹² La hipoxia puede ser clasificada de acuerdo con la causa que la produce y los factores que influyen en su desarrollo. Las cinco clases reconocidas de hipoxia son: 1) la hipoxia hipóxica, que se caracteriza por la disminución en la pO₂ en la sangre arterial debido a condiciones diversas como la exposición a la altura, la obstrucción de las vías respiratorias o el edema pulmonar; 2) la hipoxia anémica, en la cual la cantidad de hemoglobina es insuficiente para transportar la cantidad de O₂ requerida normalmente por los tejidos y las células, causada comúnmente por anemias, hemorragias, tabaquismo o intoxicación por monóxido de carbono; 3) la hipoxia isquémica, originada por una reducción de la perfusión de O₂ a los tejidos debido a una baja irrigación sanguínea, ocasionada por una obstrucción o disminución de la luz de los vasos sanguíneos; 4) la hipoxia por hipoperfusión, debido a una lenta circulación sanguínea por un aumento de las distancias de difusión, pérdida de la geometría de difusión o contracorrientes, lo que afecta a órganos como los riñones, el corazón, el hígado y el cerebro; y 5) la hipoxia citotóxica, donde las células pierden la capacidad para utilizar el O₂ suministrado por causa del mecanismo de acción de agentes tóxicos, como el envenenamiento por cianuro.^{11,13}

La hipoxia intracelular induce la activación de genes oxígeno-dependientes a través de factores de transcripción específicos. Los factores inducibles por hipoxia (HIFs) son una familia de factores de transcripción que se activan por bajos niveles de oxígeno intracelular y son responsables de la respuesta molecular al ambiente hipóxico. Esto da como resultado la traducción de proteínas que se encargan de mantener o recuperar la homeostasis del oxígeno, ya sea activando procesos que incrementen su disposición o mediante vías metabólicas que reducen su consumo.³¹ El factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1) se identificó por primera vez hace más de 20 años a través de estudios de la expresión del gen de la eritropoyetina.³²

HIF-1 es un factor de transcripción que funciona como un regulador maestro de la homeostasis de oxígeno. Está compuesto de dos subunidades: la subunidad alfa (HIF-1 α) que se expresa de manera inducible y la subunidad beta (HIF-1 β) que se expresa de forma constitutiva.³³ En niveles normales de oxígeno (normoxia o fisióxica), HIF-1 α es expresado, pero inmediatamente es degradado. Las proteínas proil hidroxilasa (PHD) y la asparaginil hidroxilasa (factor inhibitorio de HIF; FIH), hidroxilan a HIF-1 α en uno o ambos de sus dos residuos proil altamente conservados.³³ La proteína supresora de tumores von Hippel-Lindau (VHL) interactúa con HIF-

1 α hidroxilado y lo ubiquitina y conduce a su degradación en el proteosoma.³⁴ En cambio, en condiciones de hipoxia, HIF-1 α se estabiliza y se traslada del citoplasma al núcleo en donde forma dímero con HIF-1 β y un complejo estable con coactivadores como el p300/CBP, que le permite modular su actividad transcripcional.³⁵ HIF-1 α / β regula la transcripción de numerosos genes que codifican para proteínas que intermedian la adaptación celular a los bajos niveles de oxígeno, mediante procesos que incrementan la disposición y reducen su utilización.²³ Algunos ejemplos clásicos de estas proteínas son la eritropoyetina (EPO), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), la enolasa alfa (ENO- α) y la fosfoglicerato quinasa 1 (PGK1).³⁶ La activación de HIF-1 no solo se da como respuesta a las bajas tensiones de oxígeno, también puede ocurrir por óxido nítrico y algunas citocinas y factores de crecimiento.³⁷⁻³⁹

Interrelación entre hipoxia e inflamación

La inflamación y la hipoxia están interrelacionadas a nivel molecular, celular y sistémico. La inflamación persistente presente en las enfermedades crónicas provoca un incremento en la demanda de oxígeno por el tejido afectado, que adicional a la fibrosis y a los daños vasculares, conllevan a la disminución en los niveles de oxígeno intracelulares.¹⁰ La hipoxia en la cronicidad, junto con la inflamación, es un factor crucial para el desarrollo de las enfermedades crónicas, ya que provoca necrosis celular y degeneración tisular.⁴⁰ El mecanismo molecular que unifica tal reciprocidad entre la respuesta inflamatoria y la hipoxia se orquesta por dos factores de transcripción, el NF- κ B y HIF-1.

Durante la inflamación activa, la demanda metabólica aumenta en las células residentes e inflamatorias reclutadas y da como resultado cambios severos entre la oferta y la demanda de oxígeno, activándose las vías de señalización dirigidas por HIF-1. En estas condiciones, el dímero HIF-1 α / β se une a los elementos de respuesta a hipoxia (HREs); secuencias de ADN presentes en los promotores de los genes regulados por hipoxia. Como se mencionó, HIF-1 promueve la transcripción de muchos genes, entre ellos el factor NF- κ B y los TLRs, además de genes del metabolismo y la angiogénesis.⁴¹ Cuando las células se encuentran en reposo, NF- κ B está inactivo en el citoplasma unido a su inhibidor, I κ B α . Cuando las células son activadas por los estímulos inflamatorios, I κ B α es fosforilado y degradado en el proteosoma, dejando libre a NF- κ B. La translocación de NF- κ B al núcleo activa la transcripción de diversos genes inflamatorios y otros genes involucrados en la protección tisular y la homeostasis, así como también de HIF.⁴²

Además de su función en la regulación de la homeostasis del oxígeno, HIF-1 juega un papel importante en la inflamación activando a NF- κ B. HIF-1 proporciona un suministro de energía adecuado, provoca un incremento de inflamación localizada y promueve la activación y la actividad bactericida de células mieloides por la transcripción del gen de la sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS).⁴³⁻⁴⁵ Adicionalmente, HIF-1 promueve la supervivencia de los neutrófilos y aumenta su extravasación a los vasos sanguíneos. Mientras que la deficiencia de HIF-1 disminuye la capacidad de respuesta de las células inflamatorias.⁴²

En resumen, la inflamación crónica es capaz de generar hipoxia y la hipoxia de generar más inflamación, de tal forma que ambas llevan a la degeneración del tejido inflamado apoyándose de una manera sinérgica. Es importante mencionar que el impacto de la hipoxia sobre el desarrollo de la inflamación y viceversa, ocurre a través de la sobreexpresión de genes oxígeno-dependientes regulados por HIF-1.

La hipoxia y HIF-1 en la patogenia de las enfermedades crónicas

El desarrollo de las enfermedades crónicas está relacionado con el desarrollo de hipoxia en el tejido afectado, donde el HIF-1 juega un papel crucial, ya que es capaz de regular la respuesta inflamatoria y promover la neovascularización a través de las células del sistema inmune, mediadores inflamatorios como citocinas y distintas vías de señalización.⁴⁶

Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2)

La DMT2 es el subtipo más frecuente de la diabetes y se caracteriza por hiperglucemia originada por la resistencia a la insulina, secretada por las células β del páncreas. La DM2 está comúnmente relacionada con la hipoxia debido a la neovascularización inducida por la isquemia en respuesta a las bajas tensiones de oxígeno originadas en otros tejidos donde afecta la enfermedad. HIF-1 está implicado en la fisiopatología de las complicaciones asociadas a las DMT2, tales como retinopatía, nefropatía, neuropatía, entre otras. En los pacientes con DMT2 se ha observado sobreexpresión de VEGF dependiente de HIF-1 en el proceso de neovascularización, impactando en el desarrollo de complicaciones vasculares como la retinopatía diabética, pie diabético y otras enfermedades. Por otra parte, la expresión de HIF-1 α puede ser inducida por la IL-6, adicional a la hipoxia. El aumento de la expresión de HIF-1 α y a su vez de VEGF e IL-6, está directamente relacionado con la patogenia de la retinopatía diabética.⁴⁷ Se ha observado que el

polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) Pro582Ser en el gen HIF-1A, evitando la degradación de HIF-1 α , en pacientes con nefropatía diabética de poblaciones específicas, se correlaciona con la resistencia a la glucosa y al desarrollo de las úlceras del pie.^{48,49} Artritis reumatoide (AR)

El estudio de la fisiopatogenia de la AR ha mostrado que existe una secreción constante de proteínas proinflamatorias como TNF- α e IL-1 β , lo cual favorece el desarrollo de la hipoxia y a su vez, de la sinovial reumatoide, lo cual tiene un impacto significativo para el desarrollo de esta patología sistémica.⁵⁰ Además, la hipoxia propia de la AR ha mostrado tener efecto sinérgico con otras moléculas como la interleucina 17A (IL-17A), que induce la migración de fibroblastos tipo sinoviocitos y el desarrollo de la AR. También se ha visto incrementar la producción de metaloproteinasas 2 y 9, que a su vez aumenta la activación tanto de HIF-1 como de NF- κ B.⁵¹ La activación de HIF-1 mediante hipoxia inducida in vitro en fibroblastos sinoviales de AR en monocultivo y en co-cultivo con linfocitos T, juega un papel sinérgico para la activación de los receptores TLRs, dependiente de la expresión de citocinas proinflamatorias como interferón gamma (INF- γ) e IL-17.⁵² En un estudio similar se reportó que estos fibroblastos sinoviales responden a la señalización de HIF-1 α y promueven la expresión de citocinas inflamatorias, como IL-6, IL 8, TNF- α e IL-1 β , y mediadores de contacto intercelular como interleucina 15 (IL-15), molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1), trombospondina 1 (TSP-1) y factor derivado de células estromales 1 (SDF-1).⁵³ La proteína de alta movilidad del grupo de caja 1 o anfoterina (HMGB1) está implicada en la patogénesis de la AR. Se ha demostrado que cuando esta proteína se encuentra de manera extracelular desencadena vías de señalización que perpetúan la inflamación de las membranas sinoviales. Adicionalmente, la proteína HMGB1 está involucrada en la neovascularización al igual que HIF-1.⁵⁴

Enfermedad hepática

La progresión de las enfermedades relacionadas a la degeneración crónica del tejido hepático se desarrolla en un contexto donde la hipoxia juega un papel crucial. Existen estudios que sugieren que la hipoxia tiene un papel fundamental en el desarrollo de la fibrosis y la patogénesis de las enfermedades crónicas del hígado.^{55,56} Algunos ensayos experimentales han demostrado una influencia de la hipoxia en el desarrollo de la fibrosis relacionada con la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA), además, se ha observado evidencia de que HIF-1 induce los depósitos de grasa en el hígado ocasionando inflamación crónica y marcadores pro-fibróticos.^{57,58} Otros estudios en los que la acumulación de lípidos en

los hepatocitos es inducida mediante la administración de alcohol, se ha sustentado la activación de HIF-1. Además, existen proteínas como la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1) que tienen un papel esencial en la acumulación del lípidos en esta patología vía activación de HIF-1.⁵⁹ En el caso de la colestasis, algunos ensayos con animales han mostrado un incremento en proteínas pro-fibróticas y de neovascularización en respuesta a la hipoxia generada en el tejido cuando existe un trastorno en la secreción de la bilis.^{60,61}

Obesidad

La obesidad es un trastorno que presenta inflamación crónica subyacente de bajo grado, pero que puede afectar órganos como el hígado y el tejido musculo esquelético principalmente, además del tejido adiposo, entre otros. En este último llegan a existir áreas específicas donde se crea un ambiente de hipoxia. Se ha observado que cuando los adipocitos de línea 3T3-F442A son sometidos a hipoxia ambiental o química aumentan la expresión de y la expresión de proteínas leptina, VEGF y distintas metaloproteinasas inducidas por HIF-1. Estos factores presentes en el tejido adiposo hipóxico son un importante modulador del proceso angiogénico.⁶² La actividad de HIF-1 puede ser regulada por la insulina y la adipogénesis, además de la hipoxia, lo cual confirma que HIF-1 tiene un papel crucial en la patogénesis de la obesidad.⁶³ Algunos estudios en animales alimentados con una dieta obesogénica han mostrado que la expresión y activación de HIF-1 α se da mucho antes de que se desarrolle completamente el tejido adiposo. Esto sucede debido a que la inducción de HIF-1 α se produce cuando las células detectan la hipoxia. Las células estimuladas con ácidos grasos saturados a través de la translocasa del nucleótido adenina 2 (ATN2) aumentan su capacidad en

el consumo de oxígeno debido a un desacoplamiento en la respiración mitocondrial, lo que conduce a un estado de hipoxia celular, promoviendo que el tejido adiposo continúe inflamado de manera crónica.⁶⁴

Conclusión

La inflamación es un proceso biológico que está íntimamente ligado a la hipoxia a nivel molecular, celular y sistémico. En esta revisión se abordó a detalle la interrelación entre la inflamación y la hipoxia, proceso mediante el cual la inflamación genera hipoxia y la hipoxia a su vez ocasiona más inflamación, de tal forma que ambas en la cronicidad conducen a la disfunción y degeneración del tejido afectado. El impacto de la hipoxia sobre la inflamación depende de la expresión de los genes oxígeno-dependientes regulados por el factor de transcripción HIF-1 y de los genes inflamatorios dependientes del NF- κ B. Es importante recalcar que esta estrecha relación actúa de forma sinérgica, de tal forma que ambas conducen a la degeneración de los tejidos inflamados en las enfermedades crónicas, como la diabetes mellitus tipo 2, la artritis reumatoide, las enfermedades crónicas del hígado y la obesidad, entre otras, en las que el papel de HIF-1 es determinante en la fisiopatología de estas enfermedades. Por esta razón, HIF-1 debe ser un nuevo potencial objetivo farmacológico para el tratamiento de las enfermedades crónicas.

Contacto:

Hugo Esquivel-Solís, Biotecnología Médica y Farmacéutica, Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, Av. Normalistas 800, Colinas de la Normal, Guadalajara 44270, Jalisco, México.

Correo-e: hesquivel@ciatej.mx, Teléfono 33-3345-5200 ext. 1674

Referencias bibliográficas

1. Nature S. 2020 Springer Nature Limited.
2. Pahwa R, Jialal I. Chronic inflammation. 2019.
3. Amarante-Mendes GP, Adjemian S, Branco LM, Zanetti LC, Weinlich R, Bortoluci KR. Pattern Recognition Receptors and the Host Cell Death Molecular Machinery. *Front Immunol* . 2018;9:2379. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.02379>.
4. Żeromski J, Kaczmarek M, Boruckowski M, Kierepa A, Kowala-Piaskowska A, Mozer-Lisewska I. Significance and Role of Pattern Recognition Receptors in Malignancy. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2019;67(3):133-141. doi:10.1007/s00005-019-00540-x.
5. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun S-C. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther*. 2017;2(1):17023. doi:10.1038/sigtrans.2017.23.
6. Sun S-C. The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(9):545-558. doi:10.1038/nri.2017.52.
7. Naik R. Exam Preparatory Manual for Undergraduates: General & Systemic Pathology. 2015.
8. Sugimoto MA, Sousa LP, Pinho V, Perretti M, Teixeira MM. Resolution of Inflammation: What Controls Its Onset?. *Front Immunol*. 2016;7:160. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2016.00160>.

9. Organization WH. The top 10 causes of death World Health Organization. 2017.
10. Biddlestone J, Bandarra D, Rocha S. The role of hypoxia in inflammatory disease (review). *Int J Mol Med*. 2015;35(4):859-869. doi:10.3892/ijmm.2015.2079.
11. Barrett KE, Barman SM, Brooks HL, Yuan JX-J. Ganong's Review of Medical Physiology. McGraw-Hill Education; 2019.
12. Hsia CCW, Schmitz A, Lambertz M, Perry SF, Maina JN. Evolution of air breathing: oxygen homeostasis and the transitions from water to land and sky. *Compr Physiol*. 2013;3(2):849-915.
13. Tortora GJ, Derrickson BH. Principles of Anatomy and Physiology. John Wiley & Sons; 2018.
14. Salehi E, Eftekhari R, Oraei M, Gharib A, Bidad K. MicroRNAs in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015;34(4):615-628.
15. Jeffery RC. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2010;38(4):167-171.
16. Özenci V, Kouwenhoven M, Link H. Cytokines in multiple sclerosis: methodological aspects and pathogenic implications. *Mult Scler J*. 2002;8(5):396-404.
17. Imitola J, Chitnis T, Khoury SJ. Cytokines in multiple sclerosis: from bench to bedside. *Pharmacol Ther*. 2005;106(2):163-177.
18. Hasheminia SJ, Tolouei S, ZARKESH ESH, et al. Cytokine gene expression in newly diagnosed multiple sclerosis patients. 2015.
19. Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield J a. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(3):181-194. doi:10.1038/nri3623.
20. Czaja AJ. Hepatic inflammation and progressive liver fibrosis in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(10):2515-2532. doi:10.3748/wjg.v20.i10.2515.
21. Ortega LM, Fornoni A. Role of cytokines in the pathogenesis of acute and chronic kidney disease, glomerulonephritis, and end-stage kidney disease. *Int J Interf Cytokine Mediat Res*. 2010;2(1):49-62.
22. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease *Lancet* (Vol. 379, pp. 165-180). 2012.
23. Chung KF. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2001;18(34 suppl):50s - 59s.
24. Eickmeier O, Huebner M, Herrmann E, et al. Sputum biomarker profiles in cystic fibrosis (CF) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and association between pulmonary function. *Cytokine*. 2010;50(2):152-157.
25. Calverley PMA, Georgopoulos D. Chronic obstructive pulmonary disease: symptoms and signs. *Eur Respir Monogr*. 2006;38:7.
26. Davies JC, Alton EFWF, Bush A. Cystic fibrosis. *BMJ*. 2007;335(7632):1255 LP - 1259. doi:10.1136/bmj.39391.713229.AD.
27. Ramachandran A. Know the signs and symptoms of diabetes. *Indian J Med Res*. 2014;140(5):579.
28. King GL. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *J Periodontol*. 2008;79:1527-1534.
29. Ramani G V, Uber PA, Mehra MR. Chronic heart failure: contemporary diagnosis and management. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Vol 85. Elsevier; 2010:180-195.
30. Kaptoge S, Seshasai SRK, Gao P, et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35(9):578-589.
31. Nanduri J, Yuan G, Kumar GK, Semenza GL, Prabhakar NR. Transcriptional responses to intermittent hypoxia. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008;164(1-2):277-281. doi:10.1016/j.resp.2008.07.006.
32. Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol*. 1992;12(12):5447-5454. doi:10.1128/mcb.12.12.5447.
33. Hu C-J, Wang L-Y, Chodosh LA, Keith B, Simon MC. Differential roles of hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) and HIF-2 α in hypoxic gene regulation. *Mol Cell Biol*. 2003;23(24):9361-9374.
34. Kaelin Jr WG, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway. *Mol Cell*. 2008;30(4):393-402.
35. Zimna A, Kurpisz M. Hypoxia-inducible factor-1 in physiological and pathophysiological angiogenesis: applications and therapies. *Biomed Res Int*. 2015;2015.
36. Semenza GL. Hydroxylation of HIF-1: oxygen sensing at the molecular level. *Physiology*. 2004;19(4):176-182.
37. Brune B, Zhou J. The role of nitric oxide (NO) in stability regulation of hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α). *Curr Med Chem*. 2003;10(10):845-855.
38. Tanaka H, Yamamoto M, Hashimoto N, et al. Hypoxia-independent overexpression of hypoxia-inducible factor 1 α as an early change in mouse hepatocarcinogenesis. *Cancer Res*. 2006;66(23):11263-11270.
39. Nishi K, Oda T, Takabuchi S, et al. LPS induces hypoxia-inducible factor 1 activation in macrophage-differentiated cells in a reactive oxygen species-dependent manner. *Antioxid Redox Signal*. 2008;10(5):983-996.
40. Carreau A, Hafny-rabbi B El, Matejuk A, Grillon C, Kieda C. Why is the partial oxygen pressure of human tissues a crucial parameter? Small molecules and hypoxia Imaging of hypoxic areas. 2011;15(6):1239-1253. doi:10.1111/j.1582-4934.2011.01258.x.
41. Eltzschig HK, Carmeliet P. Hypoxia and inflammation. *N Engl J Med*. 2011;364(7):656-665.
42. Ziello JE, Jovin IS, Huang Y. Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 regulatory pathway and its potential for therapeutic intervention in malignancy and ischemia. *Yale J Biol Med*. 2007;80(2):51.
43. Eltzschig HK. Targeting Hypoxia-induced Inflammation. *Anesthesiology*. 2011;114(2):239-242. doi:10.1097/ALN.0b013e3182070c66.
44. Cramer T, Yamanishi Y, Clausen BE, et al. HIF-1 α is essential for myeloid cell-mediated inflammation. *Cell*. 2003;112(5):645-657.
45. Dweik RA. Nitric oxide, hypoxia, and superoxide: the good, the bad, and the ugly! 2005.



46. Deng W, Feng X, Li X, Wang D, Sun L. Hypoxia-inducible factor 1 in autoimmune diseases. *Cell Immunol.* 2016;303:7-15.
47. Jiang F, Tang Y-T, Guo L, Jiao X. The role of insulin-like growth factor I and hypoxia inducible factor 1 α in vascular endothelial growth factor expression in type 2 diabetes. *Ann Clin Lab Sci.* 2013;43(1):37-44.
48. Pichu S, Sathiyamoorthy J, Krishnamoorthy E, Umapathy D, Viswanathan V. Impact of the hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) pro582ser polymorphism and its gene expression on diabetic foot ulcers. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;109(3):533-540.
49. Gu HF, Zheng X, Seman NA, et al. Impact of the hypoxia-inducible factor-1 α (HIF1A) Pro582Ser polymorphism on diabetes nephropathy. *Diabetes Care.* 2013;36(2):415-421.
50. Al-Shukaili AK, Al-Jabri AA. Rheumatoid arthritis, cytokines and hypoxia. *Saudi Med J.* 2006;27(11):1642-1649.
51. Li G, Zhang Y, Qian Y, et al. Interleukin-17A promotes rheumatoid arthritis synoviocytes migration and invasion under hypoxia by increasing MMP2 and MMP9 expression through NF- κ B/HIF-1 α pathway. *Mol Immunol.* 2013;53(3):227-236.
52. Hu F, Mu R, Zhu J, et al. Hypoxia and hypoxia-inducible factor-1 α provoke toll-like receptor signalling-induced inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(5):928-936.
53. Hu F, Liu H, Xu L, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α perpetuates synovial fibroblast interactions with T cells and B cells in rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol.* 2016;46(3):742-751.
54. Park SY, Lee SW, Kim HY, Lee WS, Hong KW, Kim CD. HMGB1 induces angiogenesis in rheumatoid arthritis via HIF-1 α activation. *Eur J Immunol.* 2015;45(4):1216-1227.
55. Ju C, Colgan SP, Eltzschig HK. Hypoxia-inducible factors as molecular targets for liver diseases. *J Mol Med.* 2016;94(6):613-627.
56. Suzuki T, Shinjo S, Arai T, Kanai M, Goda N. Hypoxia and fatty liver. *World J Gastroenterol WJG.* 2014;20(41):15087.
57. Aron-Wisniewsky J, Minville C, Tordjman J, et al. Chronic intermittent hypoxia is a major trigger for non-alcoholic fatty liver disease in morbid obese. *J Hepatol.* 2012;56(1):225-233.
58. Arias-Loste MT, Fábrega E, López-Hoyos M, Crespo J. The crosstalk between hypoxia and innate immunity in the development of obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *Biomed Res Int.* 2015;2015.
59. Nath B, Levin I, Csak T, et al. Hepatocyte-specific hypoxia-inducible factor-1 α is a determinant of lipid accumulation and liver injury in alcohol-induced steatosis in mice. *Hepatology.* 2011;53(5):1526-1537.
60. Moczydlowska J, Milyk W, Hermanowicz A, Lebensztejn DM, Palka JA, Debek W. HIF-1 α as a key factor in bile duct ligation-induced liver fibrosis in rats. *J Investig Surg.* 2017;30(1):41-46.
61. Copples BL, Kaska S, Wentling C. Hypoxia-inducible factor activation in myeloid cells contributes to the development of liver fibrosis in cholestatic mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012;341(2):307-316.
62. Lolmede K, de Saint Front VD, Galitzky J, Lafontan M, Bouloumie A. Effects of hypoxia on the expression of proangiogenic factors in differentiated 3T3-F442A adipocytes. *Int J Obes.* 2003;27(10):1187.
63. He Q, Gao Z, Yin J, Zhang J, Yun Z, Ye J. Regulation of HIF-1 α activity in adipose tissue by obesity-associated factors: adipogenesis, insulin, and hypoxia. *Am J Physiol Metab.* 2011;300(5):E877-E885.
64. Lee YS, Kim J, Osborne O, et al. Increased adipocyte O₂ consumption triggers HIF-1 α , causing inflammation and insulin resistance in obesity. *Cell.* 2014;157(6):1339-1352.