LIFE Science Hub
JOURNAL OF SCIENCE
EXPANDING KNOWLEDGE ABOUT NUTRITION AND HEALTH

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-748X

# Atacar HIF-1 para la terapia del cáncer: revisión de las pruebas

**Dott. A. Conte**[1]

1 Biólogo nutricionista, Italy

## 1. ABSTRACT

La publicación analizada es una revisión narrativa sobre los posibles usos oncológicos de la inhibición de HIF-1, el factor inducible por hipoxia 1. El objetivo era describir cómo la reducida disponibilidad de oxígeno y ciertas alteraciones genéticas pueden aumentar la actividad de HIF-1 en los tumores, favoreciendo la expresión de genes implicados en la producción de energía, la formación de vasos sanguíneos, la invasión y la supervivencia celular. Dado que el material disponible contiene únicamente el resumen, no se incluyen métodos sistemáticos de selección de estudios ni datos cuantitativos originales.En el apartado 4.9 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi, la publicación contribuye a la explicación de que, cuando el oxígeno escasea, HIF-1a se acumula y activa programas genéticos que ayudan a la célula a adaptarse. Evidencias experimentales independientes confirman el control dependiente del oxígeno de la estabilidad de HIF, la conexión con el metabolismo glucolítico y la activación de VEGF, una proteína que favorece la formación de nuevos vasos. Una limitación importante se refiere a los glóbulos rojos: en el organismo, la respuesta de la eritropoyetina en el hígado depende principalmente de HIF-2a. Por lo tanto, la narrativa está bien respaldada a nivel mecanístico, pero no debe interpretarse como una demostración clínica general ni como una indicación terapéutica.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

**Published:** November 18, 2026
**Updated:** November 18, 2026

**DOI** 10.5281/zenodo.24340730

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nace con el objetivo de hacer accesible el saber científico sin renunciar al rigor metodológico, a la calidad de las fuentes y a la autoridad de los contenidos. La revista promueve la difusión del conocimiento en las ciencias de la salud, de la nutrición, de la medicina y de la longevidad, creando un puente entre el mundo de la investigación y la sociedad.

A través de artículos, revisiones, análisis en profundidad y aportaciones de expertos, el Journal pone en valor la medicina y la ciencia basadas en la evidencia, favoreciendo una correcta interpretación de los datos científicos y combatiendo la desinformación. Cada contenido se desarrolla con el objetivo de traducir la complejidad de la investigación en información comprensible, útil y aplicable, manteniendo intactos los principios de exactitud, transparencia e independencia científica.

Libre de condicionamientos políticos, industriales y comerciales, la revista se propone como un espacio editorial autorizado e independiente, dedicado a la promoción de la cultura científica, de la actualización profesional y del crecimiento de la conciencia sanitaria en la población.

## 2. ESTUDIO ANALIZADO

La pregunta que aborda la publicación es si HIF-1, un factor de transcripción, es decir, una proteína que regula qué genes utiliza la célula, representa una diana útil en la terapia contra el cáncer. La hipótesis discutida es que la activación de HIF-1 en condiciones de hipoxia, es decir, de reducida disponibilidad de oxígeno, favorece programas genéticos útiles para el crecimiento y la persistencia de las células tumorales.Su pertinencia respecto al apartado 4.9 de "La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad" del Dr. A. Colonnese y R. Panzironi se refiere sobre todo a un segmento preciso de la narración: la carencia de oxígeno aumenta la actividad de HIF-1α y este factor activa genes que hacen que la célula sea más capaz de adaptarse a la condición hipóxica. La publicación enumera, entre los ámbitos regulados, la angiogénesis, la supervivencia celular y el metabolismo de la glucosa. Sin embargo, a partir del único resumen disponible, no puede demostrar la secuencia completa descrita en el libro ni cuantificar el efecto en personas sanas o en enfermedades específicas.

## 3. MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO ORIGINAL

El material disponible es únicamente el resumen de una revisión narrativa publicada en 2003. Por lo tanto, no se trata de un ensayo clínico individual, un estudio en animales o un análisis de una cohorte de pacientes descrito en el resumen.Los autores resumen las evidencias preclínicas sobre la inhibición de HIF-1 y su relación con el crecimiento tumoral, el metabolismo de la glucosa, la angiogénesis, la invasión y la supervivencia celular. La estrategia de búsqueda bibliográfica, los criterios de inclusión y exclusión de los estudios, el número de publicaciones evaluadas, las poblaciones o modelos experimentales, los criterios de valoración (endpoints), los análisis estadísticos y el seguimiento no se detallan en el material disponible.

## 4. RESULTADOS

El resultado central expuesto en el resumen es que HIF-1 activa la transcripción de genes implicados en aspectos relevantes de la biología tumoral. En términos sencillos, cuando una célula recibe la señal de escasez de oxígeno, puede modificar sus instrucciones genéticas para producir proteínas útiles para gestionar dicha condición. Los ámbitos indicados son la formación de nuevos vasos sanguíneos, la supervivencia celular, el metabolismo de la glucosa y la invasión.El resumen afirma además que la hipoxia dentro del tumor y las alteraciones genéticas pueden aumentar la expresión de HIF-1α y que esta mayor expresión se ha asociado a una mortalidad más elevada en diversos tumores. La asociación pronóstica no se cuantifica: el hazard ratio, los intervalos de confianza, los valores P, los tipos tumorales, el número de pacientes y la duración del seguimiento no se mencionan en el material disponible.Para el pasaje del libro, es especialmente relevante que HIF-1 se presente como activador de genes de la respuesta adaptativa a la hipoxia. Sin embargo, el resumen no enumera los genes individuales ni proporciona medidas experimentales directas sobre glucólisis, VEGF, eritropoyetina o supervivencia. Por tanto, dichos detalles requieren confirmación mediante estudios primarios independientes.

## 5. INTERPRETACIÓN

El significado biológico de la publicación es claro: HIF-1 funciona como parte de un sistema que permite a las células modificar su comportamiento cuando el oxígeno es insuficiente. En un tumor, esta adaptación puede ser desfavorable porque puede ayudar a las células a persistir en zonas poco oxigenadas. En el lenguaje del párrafo del libro, HIF-1a representa, por tanto, el paso que conecta la reducción de oxígeno con la activación de genes adaptados a esa condición.El detalle molecular es que la subunidad HIF-1a está regulada por la disponibilidad de oxígeno. Cuando el oxígeno es normal, habitualmente se dirige a la degradación; cuando el oxígeno disminuye, su estabilidad aumenta y puede contribuir a la transcripción de genes diana. Esto no significa que cada efecto observado en las células tumorales esté presente con igual intensidad en todos los tejidos o que HIF-1a por sí sola determine un resultado clínico.La publicación objeto de la Revisión de las pruebas sostiene, por tanto, principalmente el segmento: hipoxia o alteraciones genéticas aumento de la actividad de HIF-1 activación de genes implicados en la adaptación. No demuestra directamente, en el material disponible, que HIF-1a aumente los glóbulos rojos en el ser humano ni que

toda respuesta de supervivencia celular esté mediada exclusivamente por esta isoforma.

## 6. EVIDENCIAS INDEPENDIENTES DE CONFIRMACIÓN

Un primer estudio celular aclaró el paso inicial de la narrativa. En células con un defecto de VHL, una proteína implicada en la eliminación de HIF, las subunidades α de HIF resultaban estabilizadas incluso con oxígeno normal; la reintroducción de VHL restablecía la inestabilidad dependiente del oxígeno. Esto confirma que la rápida degradación de HIF en normoxia y su estabilización en hipoxia son componentes fundamentales del sistema de detección de oxígeno [1]. La limitación es que se trata de experimentos en células y no de la medición directa de una adaptación orgánica en humanos.Un segundo estudio profundizó en el significado energético de la adaptación. En modelos celulares hipóxicos, HIF-1 aumentó la expresión de PDK1, una proteína que reduce la entrada de piruvato en las mitocondrias. En términos prácticos, esto desplaza una parte de la producción de energía hacia la glucólisis, es decir, la vía que permite obtener energía de la glucosa con menor dependencia del oxígeno. La expresión forzada de PDK1 en células carentes de HIF-1α aumentó el ATP, la principal moneda energética celular, redujo las especies reactivas del oxígeno y limitó la apoptosis, es decir, la muerte celular programada inducida por la hipoxia [2]. El resultado confirma el paso metabolismo-adaptación-supervivencia, pero sigue siendo preclínico.Para la formación de nuevos vasos, un estudio con células Hep3B y sistemas reporteros genéticos mostró que HIF-1 activa la transcripción de VEGF, el factor de crecimiento del endotelio vascular. La mutación del sitio de unión de HIF-1 en el promotor de VEGF eliminaba la activación inducida por la hipoxia, mientras que una forma dominante negativa de HIF-1α la reducía de manera dependiente de la dosis [3]. Esto respalda directamente la conexión entre la señal hipóxica, HIF-1 y el aumento de la expresión de un gen proangiogénico. Sin embargo, no demuestra que cada aumento de VEGF produzca nuevos vasos eficaces o mejore la oxigenación de un tejido en el organismo.

## 7. EVIDENCIAS DISCORDANTES

La parte de la frase del libro relativa al aumento de los glóbulos rojos requiere una precisión importante. En ratones con inactivaciones genéticas dirigidas, la inducción de la eritropoyetina en el hígado durante la anemia o la hipoxia dependía sobre todo de HIF-2a y no de HIF-1a. En el mismo trabajo, el gen glucolítico Pgk permanecía, en cambio, dependiente de HIF-1a [4]. La dirección de la evidencia no niega que el sistema HIF participe en la regulación de la eritropoyesis, pero indica que atribuir específicamente a HIF-1a el aumento de los glóbulos rojos sería una simplificación excesiva.Esta diferencia entre isoformas es biológicamente relevante: HIF-1a y HIF-2a comparten algunas señales ascendentes, pero pueden controlar genes diferentes según el tejido y el contexto. No se han identificado evidencias directamente discordantes suficientemente pertinentes sobre la capacidad general de HIF-1 para regular genes de la adaptación a la hipoxia; esto no demuestra la ausencia de resultados contrarios.

## 8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabla distingue la publicación objeto de la revisión de las investigaciones independientes utilizadas para confirmar o delimitar los pasos individuales de la narración.

### Quadro comparativo

| Referencia | Tipo de estudio | Población o modelo | Resultado principal | Dirección de la evidencia | Fuerza de la evidencia |
|---|---|---|---|---|---|
| Estudio original | Revisión narrativa | Literatura preclínica y clínica no detallada en el resumen disponible | Describe a HIF-1 como regulador de la angiogénesis, el metabolismo de la glucosa y la supervivencia celular en los tumores | evidencia biológicamente coherente | moderada |
| [1] | Celular y molecular | Líneas celulares con defecto de VHL y reintroducción de VHL | VHL promueve la degradación de las subunidades HIF-a en presencia de oxígeno; la hipoxia aumenta su estabilidad | confirmación directa | moderada |
| [2] | Celular y genético | Células hipóxicas y células carentes de HIF-1a | HIF-1 induce PDK1, favoreciendo la glucólisis, mayor ATP, menores especies reactivas del oxígeno y menor apoptosis | confirmación directa | moderada |
| [3] | Celular y molecular | Células Hep3B y sistemas reporteros del promotor de VEGF | HIF-1 es necesario para la activación hipóxica de la transcripción de VEGF | confirmación directa | moderada |
| [4] | Animal y genético | Ratones con inactivación condicional de Hif-1a y/o Hif-2a en el hígado | La inducción hepática de eritropoyetina y la policitemia dependen sobre todo de HIF-2a, mientras que Pgk depende de HIF-1a | evidencia discordante | moderada |

## 9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

### CONCLUSIONES

La publicación analizada es coherente con su uso en el párrafo dedicado a HIF-1a. El punto mejor respaldado es que la carencia de oxígeno reduce la degradación de HIF-1a y favorece la activación de genes que modifican el metabolismo y la respuesta vascular. Las pruebas independientes confirman, en particular, la adaptación glucolítica y la inducción de VEGF. El componente relativo a la supervivencia celular está respaldado sobre todo por modelos experimentales. La afirmación sobre los glóbulos rojos requiere, en cambio, una formulación más específica, ya que en la eritropoyetina hepática HIF-2a desempeña un papel predominante. En conjunto, la narrativa está respaldada a nivel mecanístico y requiere cautela cuando se extiende a resultados clínicos o a todos los tejidos.

Aggiornato al 24/11/2026. Questo contenuto riflette una sintesi divulgativa delle evidenze scientifiche al momento della pubblicazione e non sostituisce il parere medico.

## 10. TRANSPARENCIA Y RESPONSABILIDAD CIENTÍFICA

La Inteligencia Artificial se ha empleado exclusivamente como herramienta de apoyo editorial y documental. Todos los contenidos, las interpretaciones, las citas bibliográficas y las conclusiones han sido verificados, revisados y aprobados por el autor, quien asume la plena responsabilidad científica de los mismos.

El manuscrito ha sido además sometido a una revisión por pares (peer review) independiente antes de su publicación.

Para garantizar la máxima transparencia, el historial completo del artículo, incluidas las fechas de envío, revisión, aceptación y publicación, así como la información sobre el proceso de revisión por pares, está disponible en la página dedicada al Historial del artículo.

## 11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis**
Maxwell et al., 1999
*Nature*
DOI: https://doi.org/10.1038/20459

[2] **HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: A metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia**
Kim et al., 2006
*Cell Metabolism*
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.02.002

[3] **Activation of Vascular Endothelial Growth Factor Gene Transcription by Hypoxia-Inducible Factor 1**
Forsythe et al., 1996
*Molecular and Cellular Biology*
DOI: https://doi.org/10.1128/mcb.16.9.4604

[4] **Hypoxia-inducible factor–2 (HIF-2) regulates hepatic erythropoietin in vivo**
Rankin et al., 2007
*Journal of Clinical Investigation*
DOI: https://doi.org/10.1172/JCI30117