

# Vida científica

## SEMBLANZAS DE LOS PREMIOS NOBEL 2019

### EN FISIOLÓGÍA O MEDICINA

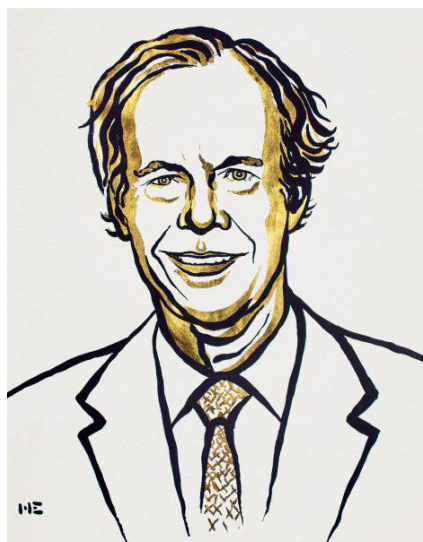
El Premio Nobel de Medicina o Fisiología 2019 ha sido otorgado a tres investigadores, cuyos estudios se han centrado en el descubrimiento de los mecanismos moleculares que regulan la respuesta celular a la variación en la disponibilidad de oxígeno. Los ganadores han sido William G. Kaelin Jr, Sir Peter J. Ratcliffe y Gregg L. Semenza.

#### Papel esencial del oxígeno, las investigaciones:

El oxígeno tiene un papel esencial en lo que respecta al desarrollo de la vida al permitir la generación

de energía a nivel celular, tanto en el ser humano como en la mayoría de los seres vivos. Su utilización y el mecanismo por el que las células se adaptan a su mayor o menor presencia han sido eje fundamental de las investigaciones en medicina.

Existen diversos mecanismos fisiológicos que responden a los niveles de oxígeno, como es el sistema de la Eritropoyetina (EPO). La EPO es una hormona glucoproteica cuya función es la regulación de la producción de glóbulos rojos de la sangre y, con ello, todos los procesos relacionados con la formación de energía por vía aeróbica. **Gregg Semenza** estudió el **gen de la EPO** y cómo se regula por variaciones en los niveles de oxígeno, utilizando ratones modificados genéticamente, demostrando que segmentos específicos de ADN ubicados en el promotor del gen EPO mediaban la respuesta a la hipoxia. Por su parte, **Sir Peter Ratcliffe** estudió la regulación dependiente de



**William G. Kaelin, Jr.** (1957, Nueva York). Doctorado por la Universidad de Duke, Durham. Estableció su propio laboratorio de investigación en el Instituto del Cáncer Dana-Farber. Profesor titular en la Escuela de Medicina de Harvard desde 2002. Desde 1998 es investigador del Instituto Médico Howard Hughes.



**Sir Peter J. Ratcliffe** (1954, Lancashire). Médico por la Universidad de Cambridge. Estableció su grupo de investigación en la Universidad de Oxford. Profesor titular desde 1996. Actualmente es Director de Investigación Clínica en el Instituto Francis Crick (Londres) y director del Instituto Target Discovery (Oxford).



**Gregg L. Semenza** (1956, Nueva York). Doctorado por la Universidad de Pensilvania, Facultad de Medicina. Estableció su grupo de investigación en la Universidad Johns Hopkins, Baltimore. Profesor titular desde 1999. Desde 2003 es director del Programa de Investigación Vasculare en el Instituto Johns Hopkins de Ingeniería Celular.

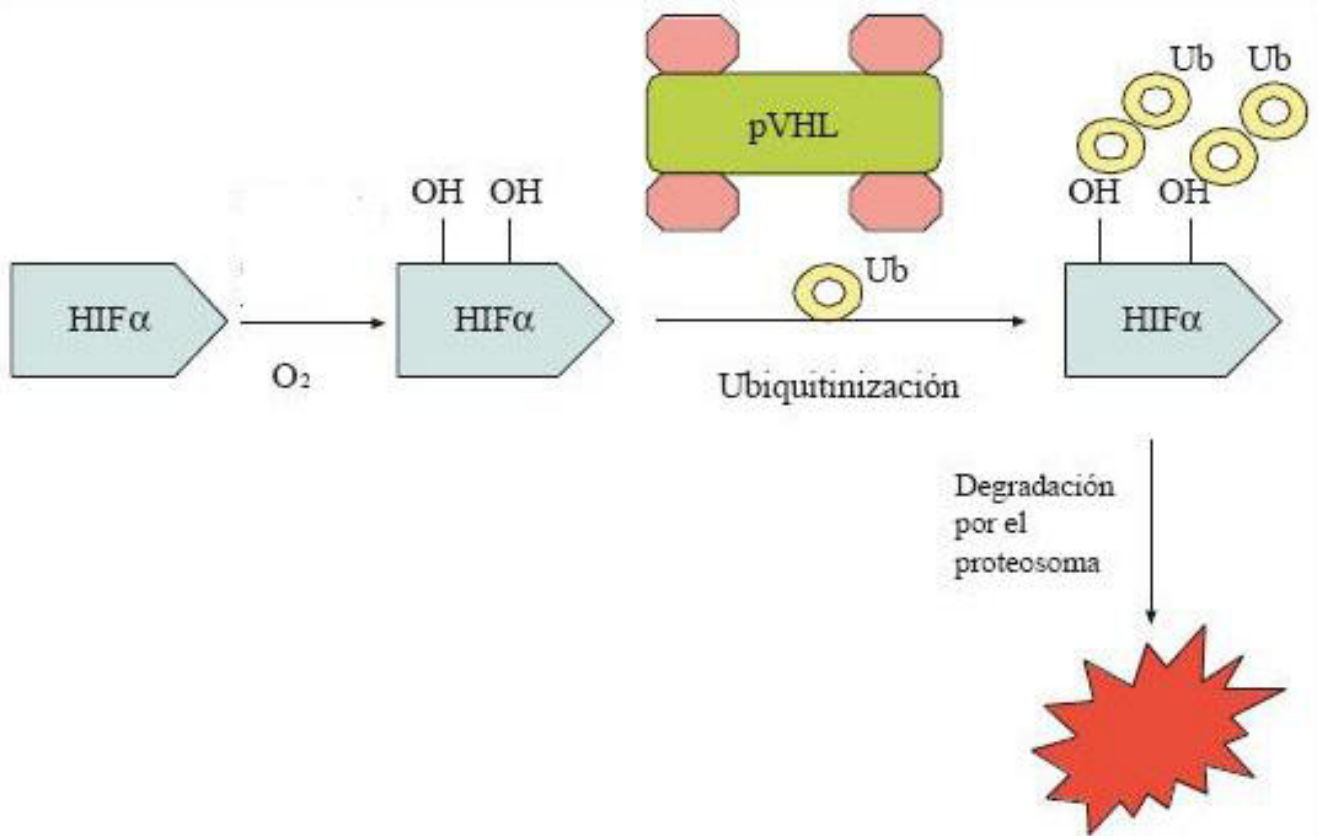


Figura 2. Mecanismo de adaptación al O<sub>2</sub> mediado por la interacción de la proteína VHL y el complejo HIF.

O<sub>2</sub> del gen EPO. Ambos grupos de investigación descubrieron que el mecanismo de detección de oxígeno estaba presente en prácticamente todos los tejidos, no solo en las células renales donde se produce EPO. Estos hallazgos fueron esenciales para demostrar que el mecanismo era general y funcional en diversos tipos celulares. Semenza continuó sus estudios con el objetivo de identificar los componentes celulares que mediaban esta respuesta. A partir de células hepáticas cultivadas descubrió un complejo proteico que se une a los segmentos de ADN previamente identificados de manera dependiente del oxígeno; el complejo se denominó **factor inducible por hipoxia (HIF)**. En 1995, el complejo HIF fue purificado, se identificaron los genes que codificaban sus componentes y se determinó su estructura. Consiste en dos proteínas diferentes de unión a ADN, factores de transcripción, llamados HIF-1 $\alpha$  y ARNT. El siguiente paso era conocer el mecanismo; se observó que cuando los niveles de oxígeno son bajos (hipoxia), HIF-1 $\alpha$  se acumula en el núcleo, para protegerse de la degradación, donde se asocia con ARNT y se une a secuencias específicas de ADN (HRE, de *hypoxia response element*) en promotores de

genes regulados por hipoxia. Sin embargo, a niveles normales de oxígeno (normoxia), el proteosoma degrada rápidamente HIF-1 $\alpha$ . La degradación se regula por el oxígeno mediante la adición de grupos hidroxilo (OH) a HIF-1 $\alpha$ .

Paralelamente, **William Kaelin**, investigaba un síndrome hereditario denominado enfermedad de Von Hippel-Lindau (enfermedad de VHL). Esta enfermedad genética conduce a un riesgo mayor de ciertos tipos de cáncer en familias con mutaciones de VHL heredadas. Kaelin demostró que el gen VHL codifica una proteína que previene la aparición de cáncer. La proteína VHL puede reconocer y formar un complejo con HIF-1 $\alpha$  que conduce a su degradación de una manera dependiente del oxígeno.

El mecanismo se basa en que, a niveles normales de oxígeno, las células contienen muy poco HIF-1 $\alpha$ . Sin embargo, cuando los niveles de oxígeno disminuyen, la cantidad de HIF-1 $\alpha$  aumenta. Este HIF-1 $\alpha$  se une a diversos promotores de genes que contienen sitios de unión para este factor, como por ejemplo el gen EPO, regulando su expresión (Figura 2). Se demostró que HIF-1 $\alpha$  que, normalmente, se degrada

da con rapidez, está protegido de la degradación en situación de hipoxia.

A niveles normales de oxígeno, el proteasoma degrada el HIF-1 $\alpha$ . En tales condiciones, se agrega un péptido pequeño, la ubiquitina, a la proteína HIF-1 $\alpha$ , que actúa como una etiqueta para proteínas destinadas a la degradación en el proteasoma.

Posteriormente, Ratcliffe y su grupo de investigación hicieron un descubrimiento clave: demostrar que VHL puede interactuar físicamente con HIF-1 $\alpha$ , y es necesario para su degradación a niveles normales de oxígeno, vinculando de modo concluyente VHL a HIF-1 $\alpha$ .

### ¿Qué consecuencias tiene este descubrimiento?

Gracias a sus descubrimientos, tenemos un mejor conocimiento sobre cómo diferentes niveles de oxígeno regulan los procesos fisiológicos fundamentales. La detección de oxígeno permite a las células adaptar su metabolismo a niveles bajos de oxígeno evitando daños, como en situaciones de ejercicio extremo. Otros procesos adaptativos controlados por los niveles de oxígeno incluyen la generación de nuevos vasos sanguíneos y la producción de glóbulos rojos. A su vez, el sistema inmune y otras funciones fisiológicas también se regulan por la maquinaria de detección de O<sub>2</sub>, como es en el caso del desarrollo fetal para el control de la formación normal de vasos sanguíneos y el desarrollo de placenta.

La detección de oxígeno es fundamental para una gran cantidad de enfermedades, tanto para conocer su regulación como para el diseño de nuevos tratamientos.

Tiene relevancia en pacientes con insuficiencia renal crónica, ya que sufren anemia severa debido a la disminución de la expresión de EPO. Esto se debe a que la EPO se produce por células en el riñón y es esencial para controlar la formación de glóbulos rojos. Por otro lado, el oxígeno tiene un papel esencial en el desarrollo de procesos cancerosos, actúa estimulando la formación de vasos sanguíneos y la remodelación del metabolismo de proliferación efectiva de células cancerosas.

Con todo ello, numerosos laboratorios académicos y compañías farmacéuticas se centran en el desarrollo de medicamentos que pueden interferir con diferentes estadios de la enfermedad al activar o bloquear la maquinaria de detección de oxígeno.

### REFERENCIAS

- [1] <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/>
- [2] Pugh, C. W. and Ratcliffe, P. J. 2017. New horizons in hypoxia signaling pathways. *Experimental Cell Research*, 356: 116-121.
- [3] Debangshu, S. and Semenza, G. L. 2018. Metabolic adaptation of cancer and immune cells mediated by hypoxia-inducible factors. *BBA Reviews on Cancer*, 1870: 15-22.
- [4] Kaelin, W. G. Jr. 2017. The VHL Tumor Suppressor Gene: Insights into Oxygen Sensing and Cancer. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 128:298-307.

Ana Belén Muñoz González

*Grupo de Biología y Toxicología Ambiental*