

2013

Nobel 2019

La asamblea nobel en el instituto karolinska

Ha decidido hoy otorgar

Premio nobel de fisiología o medicina 2019

Conjuntamente a

William g. Kaelin jr., sir peter j. Ratcliffe y gregg I. Semenza

Por sus descubrimientos sobre cómo las células perciben y se adaptan a la disponibilidad de oxígeno

Resumen

Los animales necesitan oxígeno para convertir los alimentos en energía útil. La importancia fundamental del oxígeno se ha entendido durante siglos, pero se desconoce cómo las células se adaptan a los cambios en los niveles de oxígeno. William G. Kaelin Jr., Sir Peter J. Ratcliffe y Gregg L. Semenza descubrieron cómo las células pueden detectar y adaptarse a los cambios en la disponibilidad de oxígeno. Identificaron maquinaria molecular que regula la actividad de los genes en respuesta a niveles variables de oxígeno.

Los descubrimientos fundamentales de los premios Nobel de este año revelaron el mecanismo de uno de los procesos adaptativos más esenciales de la vida. Establecieron las bases para nuestra comprensión de cómo los niveles de oxígeno afectan el metabolismo celular y la función fisiológica. Sus descubrimientos también han allanado el camino para nuevas y prometedoras estrategias para combatir la anemia, el cáncer y muchas otras enfermedades.

Oxígeno en el centro del escenario

El oxígeno, con la fórmula O_2 , constituye aproximadamente una quinta parte de la atmósfera de la Tierra. El oxígeno es esencial para la vida animal: es utilizado por las mitocondrias presentes en prácticamente todas las células animales para convertir los alimentos en energía útil. Otto Warburg, ganador del Premio Nobel de Fisiología

o Medicina de 1931, reveló que esta conversión es un proceso enzimático.

Durante la evolución, se desarrollaron mecanismos para garantizar un suministro suficiente de oxígeno a los tejidos y las células. El cuerpo carotídeo, adyacente a los vasos sanguíneos grandes a ambos lados del cuello, contiene células especializadas que detectan los niveles de oxígeno en la sangre. El Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 1938 a Corneille Heymans otorgó descubrimientos que muestran cómo la detección de oxígeno en la sangre a través del cuerpo carotídeo controla nuestra frecuencia respiratoria al comunicarse directamente con el cerebro.

HIF entra en escena

Además de la adaptación rápida controlada por el cuerpo carotídeo a niveles bajos de oxígeno (hipoxia), existen otras adaptaciones fisiológicas fundamentales. Una respuesta fisiológica clave a la hipoxia es el aumento de los niveles de la hormona eritropoyetina (EPO), que conduce a una mayor producción de glóbulos rojos (eritropoyesis). La importancia del control hormonal de la eritropoyesis ya se conocía a principios del siglo XX, pero la forma en que este proceso fue controlado por el O_2 siguió siendo un misterio.

Gregg Semenza estudió el gen EPO y cómo está regulado por niveles variables de oxígeno. Al usar ratones modificados con genes, se demostró que segmentos específicos de ADN ubicados al lado



del gen EPO median la respuesta a la hipoxia. Sir Peter Ratcliffe también estudió la regulación del gen EPO dependiente de O_2 , y ambos grupos de investigación encontraron que el mecanismo de detección de oxígeno estaba presente en prácticamente todos los tejidos, no solo en las células renales donde normalmente se produce EPO. Estos fueron hallazgos importantes que muestran que el mecanismo era general y funcional en muchos tipos de células diferentes.

Semenza deseaba identificar los componentes celulares que median esta respuesta. En las células hepáticas cultivadas descubrió un complejo proteico que se une al segmento de ADN identificado de una manera dependiente del oxígeno. Llamó a este complejo el factor inducible por hipoxia (HIF). Se iniciaron grandes esfuerzos para purificar el complejo HIF, y en 1995, Semenza pudo publicar algunos de sus hallazgos clave, incluida la identificación de los genes que codifican HIF. Se descubrió que HIF consistía en dos proteínas de unión a ADN diferentes, llamadas factores de transcripción, ahora llamados HIF-1 α y ARNT. Ahora los investigadores podrían comenzar a resolver el rompecabezas, permitiéndoles comprender qué componentes adicionales estaban involucrados y cómo funciona la maquinaria.

BVS: un socio inesperado

Cuando los niveles de oxígeno son altos, las células contienen muy poco HIF-1 α . Sin embargo, cuando los niveles de oxígeno son bajos, la cantidad de HIF-1 α aumenta para que pueda unirse y así regular el gen EPO y otros genes con segmentos de ADN que se unen a HIF (Figura 1). Varios grupos de investigación mostraron que HIF-1 α , que normalmente se degrada rápidamente, está protegido de la degradación en la hipoxia. A niveles normales de oxígeno, una máquina celular llamada proteasoma, reconocida por el Premio Nobel de Química 2004 a Aaron Ciechanover, Avram Hershko e Irwin Rose, degrada el HIF-1 α .

En tales condiciones, un pequeño péptido, ubiquitina, se agrega a la proteína HIF-1 α . La ubiquitina funciona como una etiqueta para proteínas destinadas a la degradación en el proteasoma. Cómo la ubiquitina se une al HIF-1 α de manera dependiente del oxígeno siguió siendo una cuestión central.

La respuesta vino de una dirección inesperada. Casi al mismo tiempo que Semenza y Ratcliffe estaban explorando la regulación del gen EPO, el investigador del cáncer William Kaelin, Jr. estaba investigando un síndrome hereditario, la enfermedad de von Hippel-Lindau (enfermedad de VHL). Esta enfermedad genética conduce a un riesgo dramáticamente 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. Kaelin también mostró que las células cancerosas que carecen de un gen VHL funcional expresan niveles anormalmente altos de genes regulados por hipoxia; pero que cuando el gen VHL se reintrodujo en las células cancerosas, se restablecieron los niveles normales. Esta fue una pista importante que muestra que la BVS estuvo de alguna manera involucrada en el control de las respuestas a la hipoxia. Se obtuvieron pistas adicionales de varios grupos de investigación que muestran que VHL es parte de un complejo que etiqueta las proteínas con ubiquitina, marcándolas para la degradación en el proteasoma. Ratcliffe y su grupo de investigación hicieron un descubrimiento clave: demostrar que VHL puede interactuar físicamente con HIF-1 α y es necesario para su degradación a niveles normales de oxígeno. Esto concluyente vincula VHL a HIF-1 α .

El oxígeno aumenta el equilibrio

Muchas piezas habían caído en su lugar, pero lo que aún faltaba era una comprensión de cómo los niveles de O_2 regulan la interacción entre VHL y HIF-1 α . La búsqueda se centró en una parte

específica de la proteína HIF-1 α que se sabe que es importante para la degradación dependiente de VHL, y tanto Kaelin como Ratcliffe sospecharon que la clave para la detección de O₂ residía en algún lugar de este dominio proteico. En 2001, en dos artículos publicados simultáneamente, mostraron que bajo niveles normales de oxígeno, se agregan grupos hidroxilo en dos posiciones específicas en HIF-1 α (Figura 1). Esta modificación de la proteína, llamada prolil hidroxilación, permite que VHL reconozca y se una a HIF-1 α y, por lo tanto, explica cómo los niveles normales de oxígeno controlan la rápida degradación de HIF-1 α con la ayuda de enzimas sensibles al oxígeno (las llamadas prolil hidroxilasas). Investigaciones posteriores de Ratcliffe y otros identificaron las prolil hidroxilasas responsables. También se demostró que la función de activación de genes de HIF-1 α estaba regulada por hidroxilación dependiente de oxígeno. Los premios Nobel ahora habían aclarado el mecanismo de detección de oxígeno y habían demostrado cómo funciona.

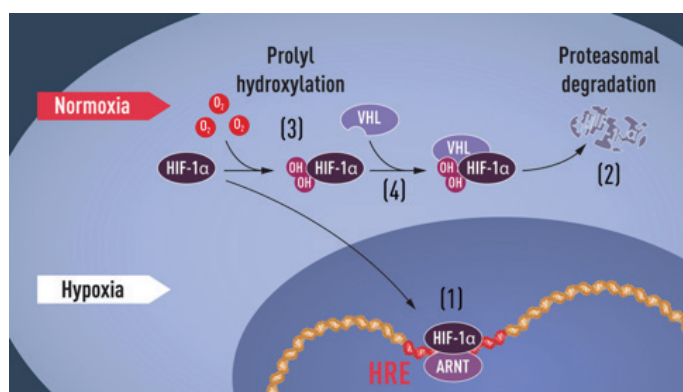


Figura 1. Cuando los niveles de oxígeno son bajos (hipoxia), HIF-1 α está protegido de la degradación y se acumula en el núcleo, donde se asocia con ARNT y se une a secuencias de ADN específicas (HRE) en genes regulados por hipoxia (1). A niveles normales de oxígeno, el proteasoma degrada rápidamente HIF-1 α (2). El oxígeno regula el proceso de degradación mediante la adición de grupos hidroxilo (OH) a HIF-1 α (3). La proteína VHL puede reconocer y formar un complejo con HIF-1 α que conduce a su degradación de una manera dependiente del oxígeno (4).

El oxígeno da forma a la fisiología y la patología.

Gracias al trabajo innovador de estos premios Nobel, sabemos mucho más sobre cómo los 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: por ejemplo, en nuestros músculos durante el ejercicio intenso. Otros ejemplos de procesos adaptativos controlados por la detección de oxígeno incluyen la generación de nuevos vasos sanguíneos y la producción de glóbulos rojos. Nuestro sistema inmunológico y muchas otras funciones fisiológicas también se ajustan mediante la maquinaria de detección de O₂. Incluso se ha demostrado que la detección de oxígeno es esencial durante el desarrollo fetal para controlar la formación normal de vasos sanguíneos y el desarrollo de placenta.

La detección de oxígeno es fundamental para una gran cantidad de enfermedades (Figura 2). Por ejemplo, los **pacientes con insuficiencia renal crónica a menudo sufren de anemia severa debido a la disminución de la expresión de EPO**. EPO es producido por células en el riñón y es esencial para controlar la formación de glóbulos rojos, como se explicó anteriormente. Además, la maquinaria regulada por oxígeno tiene un **papel importante en el cáncer**. En los tumores, la maquinaria regulada por oxígeno se utiliza para estimular la formación de vasos sanguíneos y remodelar el metabolismo para la proliferación efectiva de células cancerosas. Intensos esfuerzos continuos en laboratorios académicos y compañías farmacéuticas ahora se centran en el desarrollo de medicamentos que pueden interferir con diferentes estados de enfermedad al activar o bloquear la maquinaria de detección de oxígeno.

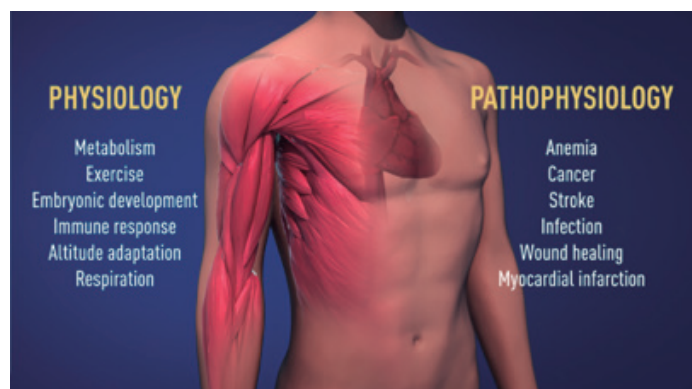


Figura 2. El mecanismo otorgado para la detección de oxígeno tiene una importancia fundamental en fisiología, por ejemplo, para nuestro metabolismo, respuesta inmune y capacidad de adaptación al ejercicio. Muchos procesos patológicos también se ven afectados. Se están realizando esfuerzos intensos para desarrollar nuevos medicamentos que puedan inhibir o activar la maquinaria regulada por oxígeno para el tratamiento de la anemia, el cáncer y otras enfermedades.

Publicaciones clave

Semenza, GL, Nejfelt, MK, Chi, SM y Antonarakis, SE (1991). Los factores nucleares inducibles por hipoxia se unen a un elemento potenciador ubicado en 3' del gen de la eritropoyetina humana. Proc Natl Acad Sci Estados Unidos, 88, 5680-5684

Wang, GL, Jiang, B.-H., Rue, EA y Semenza, GL (1995). El factor 1 inducible por hipoxia es un heterodímero hélice-bucle-hélice-PAS regulado por O₂ celular tensión. Proc Natl Acad Sci Estados Unidos, 92, 5510-5514

Maxwell, PH, Wiesener, MS, Chang, G.-W., Clifford, SC, Vaux, EC, Cockman, ME, Wykoff, CC, Pugh, CW, Maher, ER & Ratcliffe, PJ (1999). La proteína supresora de tumores VHL se dirige a factores inducibles por hipoxia para la proteólisis dependiente de oxígeno. Nature, 399, 271-275

Ivan, M., Kondo, K., Yang, H., Kim, W., Valiando, J., Ohh, M., Salic, A., Asara, JM, Lane, WS y Kaelin Jr.,

WG (2001) HIF α dirigida a la destrucción mediada por VHL por hidroxilación de prolina: implicaciones para la detección de O₂. Science, 292, 464-468

Jaakkola, P., Mole, DR, Tian, Y.-M., Wilson, MI, Gilbert, J., Gaskell, SJ, von Kriegsheim, A., Heberstreit, HF, Mukherji, M., Schofield, CJ, Maxwell, PH, Pugh, CW y Ratcliffe, PJ (2001). Orientación de HIF- α al complejo de ubiquitilación von Hippel-Lindau por hidroxilación de prolina regulada por O₂. Science, 292, 468-472

William G. Kaelin, Jr. nació en 1957 en Nueva York. Obtuvo un MD de la Universidad de Duke, Durham. Realizó su formación especializada en medicina interna y oncología en la Universidad Johns Hopkins, Baltimore, y en el Instituto del Cáncer Dana-Farber, Boston. Estableció su propio laboratorio de investigación en el Instituto del Cáncer Dana-Farber y se convirtió en profesor titular en la Escuela de Medicina de Harvard en 2002. Es investigador del Instituto Médico Howard Hughes desde 1998.

Sir Peter J. Ratcliffe nació en 1954 en Lancashire, Reino Unido. Estudió medicina en Gonville y Caius College en la Universidad de Cambridge e hizo su formación especializada en nefrología en Oxford. Estableció un grupo de investigación independiente en la Universidad de Oxford y se convirtió en profesor titular en 1996. Es Director de Investigación Clínica en el Instituto Francis Crick, Londres, Director del Instituto Target Discovery en Oxford y Miembro del Instituto Ludwig para la Investigación del Cáncer.

Gregg L. Semenza nació en 1956 en Nueva York. Obtuvo su licenciatura en biología en la Universidad de Harvard, Boston. Recibió un doctorado / doctorado de la Universidad de Pensilvania, Facultad de Medicina, Filadelfia en 1984 y se formó como especialista en pediatría en la Universidad de Duke, Durham. Realizó capacita-

ción posdoctoral en la Universidad Johns Hopkins, Baltimore, donde también estableció un grupo de investigación independiente. Se convirtió en profesor titular en la Universidad Johns Hopkins en 1999 y desde 2003 es el Director del Programa de Investigación Vascular en el Instituto Johns Hopkins de Ingeniería Celular.

Ilustraciones: © El Comité Nobel de Fisiología o Medicina. Ilustrador: Mattias Karlén

La Asamblea Nobel, compuesta por 50 profesores en el Instituto Karolinska, otorga el Premio Nobel de Fisiología o Medicina. Su Comité Nobel evalúa las nominaciones. Desde 1901, el Premio Nobel se ha otorgado a los científicos que han realizado los descubrimientos más importantes en beneficio de la humanidad.

Nobel Prize® es la marca registrada de la Fundación Nobel