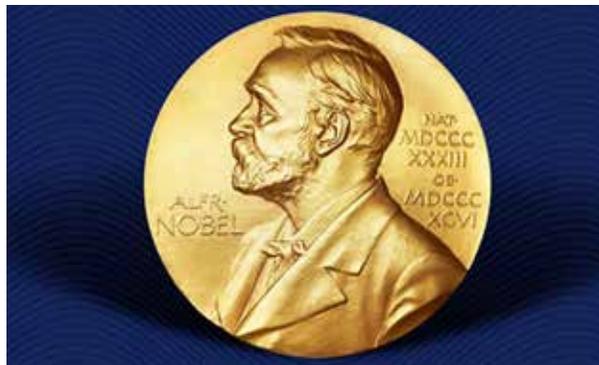


## Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2019

### Cómo las células perciben y se adaptan a la disponibilidad de oxígeno

Dra. Doris Perdomo de Ponce

Individuo de Número Sillón XXXIX



La Asamblea Nobel del Instituto Karolinska en Estocolmo siguiendo la tradición, anunció el primer lunes de octubre el premio de Fisiología o Medicina 2019 y es el primero que se hace público. La Fundación Nobel elevó el año pasado la dotación económica de los premios a 9 millones de coronas suecas (US.\$912.000), cantidad que se mantiene este año. Los premios se entregan en una ceremonia en Estocolmo cada 10 de diciembre coincidiendo con la fecha de la muerte de Alfred Nobel desde 1901, siguiendo las instrucciones de su testamento, logrando que 908 personas y 27 organizaciones hayan sido galardonadas (1).

Este año el premio Nobel de Fisiología y Medicina ha sido compartido entre tres científicos, dos estadounidenses William Kaelin

y Gregg Semenza y un británico Peter Ratcliffe, por descubrir cómo las células se adaptan a niveles fluctuantes de oxígeno, facilitando el camino hacia futuras investigaciones con nuevas estrategias para combatir ciertas enfermedades, como la anemia y el cáncer. Este hallazgo, es el mecanismo de uno de los procesos adaptativos más esenciales en la vida, mencionó la Asamblea Nobel del Instituto Karolinska, en un comunicado sobre la adjudicación del premio (2).

William Kaelin Jr., nació en 1957 en Nueva York, NY, EE.UU. Médico y profesor de medicina en la Universidad de Harvard y el Instituto del Cáncer Dana-Farber. Obtuvo la licenciatura en matemáticas y química en la Universidad de Duke, Durham y se quedó para su doctorado en medicina en 1982. En la Universidad de

Johns Hopkins, Baltimore realizó su residencia en Medicina Interna y obtuvo la beca de Oncología en el Instituto de Cáncer Dana-Farber, Boston estableciendo su propio laboratorio de investigación y convirtiéndose en Profesor Titular en la Escuela de Medicina de Harvard en 2002 (3). Actualmente, es investigador del Instituto Médico Howard Hughes desde 1998. Su trabajo principal ha sido sobre retinoblastoma, von Hippel-Lindau y los genes supresores de tumores p53, financiado por los Institutos Nacionales de Salud, la Sociedad Americana del Cáncer, la Fundación Benéfica Doris Duke y otros (4). Ha sido ganador de unos 13 premios en ciencia, siendo el más reciente el Nobel de Fisiología y Medicina 2019.

Gregg L. Semenza, nació en 1956 en Nueva York, NY. EE.UU. Es médico y profesor de Pediatría, radioterapeuta, bioquímico y oncólogo de la Escuela de Medicina de la Universidad Johns Hopkins. Obtuvo su B.A., en biología de la Universidad de Harvard, Boston. Recibió un 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 capacitación 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 (5). Ha publicado 3 artículos que han sido citados más de 1 000 veces y 74 que han sido citados más de 100 veces cada uno. Es conocido por su descubrimiento relacionado al factor inducido por hipoxia-1 (HIF-1) e identificar los mecanismos moleculares subyacentes a las respuestas transcripcionales en la hipoxia (6).

Sir Peter J. Ratcliffe, nació en 1954 en Lancashire, United Kingdom. Es médico británico quien estudió Medicina en Gonville y Caius College en la Universidad de Cambridge, especializándose 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 (7). Ratcliffe, es conocido por sus trabajos sobre la respuesta celular a la hipoxia. En 1990, a partir de fondos otorgados por la *Wellcome Trust*, fundó un laboratorio de hipoxia en el *Weatherall Institute of Molecular Medicine*. En 2002, fue elegido como miembro de la *Royal Society* y de la Academia de Ciencias Médicas. Ha recibido varios premios nacionales e internacionales, incluyendo el nominado Premio Nobel de Fisiología y Medicina 2019 (8).

La importancia fundamental del oxígeno se ha entendido durante siglos, pero se desconoce cómo las células se adaptan a los cambios en sus niveles. Los animales necesitan oxígeno para convertir los alimentos en energía útil.

El trabajo premiado con el Nobel de este año, revela los mecanismos moleculares que subyacen en la forma en que las células, se adaptan a las variaciones en el suministro de oxígeno. Durante la evolución, se desarrollaron mecanismos para garantizar un suministro adecuado de oxígeno hacia los tejidos y células. El cuerpo carotídeo, contiguo a los vasos sanguíneos grandes a ambos lados del cuello, contiene células especializadas que detectan los niveles de oxígeno en la sangre. Este descubrimiento lo efectuó el fisiólogo belga Corneille Heymans, quien ganó el Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 1938, logrando demostrar cómo se puede determinar el oxígeno en la sangre a través del cuerpo carotídeo, lo que permite a su vez controlar nuestra frecuencia respiratoria al comunicarse directamente con el cerebro. En 1931, evidenció que el glomus, es un cuerpo pequeño globular formado por diminutos vasos sanguíneos de la arteria carotídea, con un papel relevante a través de lecturas relacionadas con la composición química de la sangre (9). Corneille Heymans, su padre y colegas, investigaron cómo la respiración está regulada por los reflejos musculares y la composición química en la sangre.

Lo interesante del estudio actual sobre la hipoxia, es que además del cuerpo carotídeo han probado que existen otras adaptaciones fisiológicas. El aumento de la hormona eritropoyetina (EPO), induce a una producción elevada de glóbulos rojos (eritrocitos), aunque desde el siglo XX se conocía este control, pero no se había logrado dilucidar como era el mecanismo.

Gregg Semenza, estudió el gen EPO y cómo

está regulado por niveles variables de oxígeno. Al usar ratones con genes modificados demostró, que segmentos específicos de ADN ubicados al lado del gen EPO median la respuesta hacia la hipoxia (10). Sus resultados, proporcionaron una información relevante sobre las bases moleculares de la regulación para la expresión génica a través de un estímulo fisiológico fundamental, la hipoxia. En células hepáticas cultivadas, descubrió un complejo proteico que se une al segmento de ADN, identificado como dependiente de oxígeno, denominando a este complejo como el factor inducido por hipoxia (HIF).

Semenza pudo publicar algunos de sus hallazgos claves, incluyendo la identificación de los genes que codifican el HIF, los cuales consisten en dos proteínas de unión a ADN diferentes, denominadas factores de transcripción, ahora llamados HIF-1 $\alpha$  y ARNT. Dependiendo de los niveles de oxígeno (hipoxia), HIF-1 $\alpha$  se protege de la degradación y se acumula en el núcleo, donde se asocia con ARNT uniéndose a secuencias de ADN específicas (HRE) en genes regulados por hipoxia. En niveles de oxígeno normales, el proteasoma degrada rápidamente el HIF-1 $\alpha$  y se inicia el proceso de degradación mediante la adición de grupos hidroxilo (OH) a HIF-1 $\alpha$  (11).

Ratcliffe y col., publicaron un trabajo en la revista Nature de 1999 intitulado: “La proteína supresora de tumores von Hippel-Lindau (pVHL) se dirige a factores inducibles por hipoxia, como la proteólisis dependiente de oxígeno”, donde reportan al factor 1 inducido por hipoxia (HIF-1) el cual juega un papel clave en las respuestas celulares por hipoxia, incluyendo la regulación de los genes implicados en el metabolismo energético, la angiogénesis y apoptosis. Los autores, determinaron que las subunidades alfa del HIF se degradan rápidamente por el proteosoma en condiciones normales, logrando su estabilidad durante la hipoxia, similar a lo reportado por Semenza, encontrando que esta función es imitada por los quelantes de hierro y iones de cobalto lo que indica, que estos estímulos pueden interactuar a través de un sensor de oxígeno de ferroproteína. Ratcliffe logró determinar, una interacción entre pVHL/HIF-1, proporcionando un nuevo enfoque para comprender la concentración de oxígeno a nivel celular (12).

William Kaelin con su grupo de investigadores, reportaron que el HIF es un factor de transcripción con un papel fundamental en la adaptación celular hacia los cambios en la disponibilidad de oxígeno y que en su presencia el HIF es destruido por una ubiquitina ligasa E3, contenida en la proteína supresora de tumores pVHL. Descubren que el pVHL humano, se une a un péptido derivado del HIF corto cuando un residuo de prolina conservado en el núcleo de este péptido se hidroliza. Debido a que la hidroxilación de la prolina requiere oxígeno molecular y Fe(2+), esta modificación de la proteína puede desempeñar un papel clave en la detección de oxígeno en mamíferos (13).

Ratcliffe Py col., reportaron en otra interesante investigación que el HIF es un complejo transcripcional que juega un papel central en la regulación de la expresión génica por el oxígeno. Demostraron la presencia de una enzima que denominaron HIF-alfa-prolil-hidroxilasa (HIF-PH), la cual hidroliza un residuo de prolina (HIF-1 alfa P564), indispensable para la interacción entre el pVHL y un dominio específico de la subunidad alfa HIF-1. Los autores sugirieron, que la enzima HIF-PH funciona directamente como un sensor de oxígeno celular, lo que ha contribuido a un mayor entendimiento del mecanismo molecular de la hipoxia (14).

La proteína VHL puede reconocer y formar un complejo con HIF-1 $\alpha$  que conduce a su degradación de una manera dependiente del oxígeno.

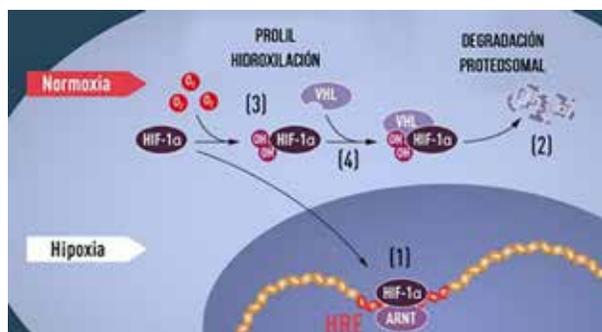


Figura 1. La enfermedad de von Hippel-Lindau: un socio inesperado (Copiado Imagen Fundación Nobel).

Cuando los niveles de oxígeno se elevan, las células contienen muy poco HIF-1 $\alpha$ , se le añaden dos grupos hidroxilo que a su vez se unen al complejo VHL y de esta forma es degradado en el proteosoma celular. Cuando por el contrario disminuye el oxígeno, la afinidad del HIF-1 $\alpha$  para unirse a VHL disminuye, siendo esto una protección de degradación, lo que conlleva a acumularse en el núcleo de la célula, donde puede intervenir en la regulación del gen EPO y otros genes con segmentos de ADN que se unen al HIF (Figura 1).

En conclusión, los trabajos de estos tres investigadores laureados nos han permitido entender, cómo las células pueden captar los cambios en la concentración de oxígeno en nuestro organismo, relacionado a la respuesta fisiológica conocida y ahora, desde el punto de vista molecular. Ese tipo de respuesta se observa en diferentes situaciones, como la adaptación a la altitud, durante el ejercicio intenso y en situaciones patológicas como la insuficiencia renal crónica y el cáncer, estimulando la angiogénesis, producción de glóbulos rojos y células cancerosas.

Nuestro sistema inmunológico y muchas otras funciones fisiológicas también están relacionadas con la maquinaria de determinación de O<sub>2</sub>. Incluso se ha demostrado, que la concentración de oxígeno es esencial durante el desarrollo fetal para controlar la formación normal de vasos sanguíneos y el desarrollo de la placenta.

Es de agradecer, a los investigadores previos y galardonados del Nobel de Fisiología y Medicina en los años 1931 y 1938, siendo el primero otorgado a Otto Warburg por su descubrimiento relacionado con la respiración celular, lo que permitió entender la conversión de los nutrientes a energía, a través de un proceso enzimático. El segundo descubrimiento en 1938, estuvo relacionado al tema que nos concierne, siendo otorgado el premio a Corneille Heymans, quien demostró las estructuras situadas a los lados del cuello formadas por sensores que determinan la concentración de oxígeno en la sangre, lo que permitió ahondar en el conocimiento de su respuesta fisiológica (15).

A partir de los estudios descritos, se descubrieron los procesos de determinación de oxígeno que subyacen con la producción de eritropoyetina en el hígado y riñones, que a su vez

funcionan de forma similar en todas las células, dirigiendo un conjunto de respuestas sistémicas y celulares por la hipoxia, lo que va a estimular la producción de nuevos vasos sanguíneos, desactivándose cuando aumentan los niveles de oxígeno celular.

Este nuevo descubrimiento, abre las compuertas para el desarrollo de nuevos medicamentos que logren interferir en la maquinaria de detección de oxígeno celular ante diferentes tipos de patologías, lo que va a generar un gran beneficio para la humanidad.

## REFERENCIAS

1. Nobel Prize in Physiology or Medicine 2019. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2019/summary/>. Consultado en octubre 2019.
2. Prize announcement. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2019/prize-announcement/>. Consultado en octubre 2019.
3. William G. Kaelin Jr. Facts. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2019/kaelin/facts/>. Consultado en octubre 2019
4. 2006 distinguished clinical scientist awards. William G. Kaelin. Dana-Farber Cancer Institute. <https://www.ddcf.org/grants/Grant-Recipients/2006-Distinguished-Clinical-Scientist-Awards/>. Consultado en octubre 2019.
5. Gregg L. Semenza. Facts. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2019/semenza/facts/>. Consultado en octubre 2019.
6. Redox Pioneer: Professor Gregg L. Semenza <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ars.2010.3155> Antioxidants & Redox Signaling Vol. 13, No. 4 Redox Pioneer #1. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3155>. Consultado en octubre 2019.
7. Sir Peter J. Ratcliffe. Facts. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2019/ratcliffe/facts/>. Consultado en octubre 2019.
8. Peter Ratcliffi. [https://es.wikipedia.org/wiki/Peter\\_Ratcliffe](https://es.wikipedia.org/wiki/Peter_Ratcliffe). Consultado en octubre 2019.
9. Corneille Heymans, Nobel Prize for Physiology or Medicine, 1938. <https://www.geni.com/people/Corneille-Heymans-Nobel-Prize-for-Physiology-or-Medicine-1938/600000000264738204>. Consultado en octubre 2019.
10. Semenza G, Nejfelt M, Chi S, Antonarakis S. Hypoxia-inducible nuclear factors bind to an enhancer element

PREMIO NOBEL DE FISIOLÓGÍA O MEDICINA 2019

- located 3' to the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:5680-5684.
11. Wang G, Jiang B-H, Rue E, Semenza G. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O<sub>2</sub> tension. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995;92:5510-5514.
  12. Maxwell P, Wiesener M, Chang G, Clifford S, Vaux E, Cockman M, et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature*. 1999; 399: 271-275.
  13. Ivan M, Kondo K, Yang H, Kim W, Valiando J, Ohh M, et al. HIF $\alpha$  targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: Implications for O<sub>2</sub> sensing. *Science*. 2001;292: 464-468.
  14. Jaakkola P, Mole D, Tian Y, Wilson M, Gielbert J, et al. Targeting of HIF- $\alpha$  to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O<sub>2</sub>-regulated prolyl hydroxylation. *Science*. 2001;292(5516):468-472.
  15. Premio Nobel de Fisiología de 2019 por el descubrimiento de como detectan y se adaptan las células la disponibilidad de oxígeno. [https://genotipia.com/genetica\\_medica\\_news/nobel-fisiologia-medicina-2019/](https://genotipia.com/genetica_medica_news/nobel-fisiologia-medicina-2019/). Consultado en noviembre 2019.