

## Salud

Galardonados Kaelin, Ratcliffe y Semenza

# Nobel al conocimiento de la adaptación celular al oxígeno

Los médicos William G. Kaelin Jr, Sir Peter J. Ratcliffe y Gregg L. Semenza han merecido el Nobel de Medicina y Fisiología de 2019 por sus investigaciones sobre cómo las células reconocen y se adaptan a la disponibilidad de oxígeno.



Los galardonados con el Nobel de Medicina de 2019 William G. Kaelin Jr., Sir Peter J. Ratcliffe y Gregg L. Semenza.

*Nobel Media*

**Sonia Moreno**

7 octubre, 2019

Las investigaciones de estos tres médicos han permitido ahondar en **cómo las células se adaptan a las fluctuaciones del oxígeno**. Los académicos suecos reconocen este año los hallazgos sobre mecanismos moleculares que

subyacen a esas variaciones, en concreto a los niveles bajos o hipoxia, y que constituyen una función esencial para la supervivencia.

Así, el trabajo de los tres premiados se centra en el mecanismo celular que ante una condición de hipoxia induce un patrón de expresión genética, que a la larga implica a genes inductores de glóbulos rojos, de formación de vasos y de aumento del metabolismo glucolítico, entre otras acciones. Según han destacado durante el anuncio del fallo, todo ese proceso es clave en la aparición de enfermedades muy diversas, desde la anemia al cáncer.



William G. Kaelin, Peter J. Ratcliffe y Gregg L. Semenza

Los hallazgos de **William G. Kaelin**, del Instituto del Cáncer Dana-Farber en la Universidad de Harvard; **Peter J. Ratcliffe**, de la Universidad de Oxford y director de Investigación Clínica en el Instituto Francis Crick, y **Gregg L. Semenza**, director del Programa de Investigación Vascular en la Universidad Johns Hopkins, también merecieron en 2016 el Premio Lasker en Investigación Básica.

Un elemento clave en la respuesta fisiológica a la hipoxia es el aumento de la hormona eritropoyetina (EPO), que dirige la producción de los glóbulos rojos o eritropoyesis. La importancia del control de esta hormona sobre la eritropoyesis se conocía desde principios del s. XX, pero cómo se regía el proceso resultaba toda una incógnita.

A principios de la década de 1990, Semenza y Ratcliffe investigaban el mecanismo por el que la hipoxia estimula la actividad del gen de la eritropoyetina. En colaboración con otros investigadores, identificaron una secuencia de ADN que es necesaria para la activación dependiente de hipoxia.

## **HIF entra en escena**

**Semenza (Nueva York, 1956)** mostró que una proteína del núcleo, a la que denominó **HIF-1 (factor 1 inducible por hipoxia)** se adhiere a esta región de control del ADN, pero sólo cuando las células experimentan hipoxia. Además, estimula los genes adyacentes.

Por su parte, **Ratcliffe (Lancashire, en Reino Unido, 1954)** encontró que el mecanismo que actuaba como sensor del oxígeno estaba presente prácticamente en todos los tejidos, no solo en las células renales donde se produce normalmente la eritropoyetina. Ese descubrimiento fue clave para desvelar que el mecanismo se encontraba en muchos tipos celulares diferentes.

El equipo de Semenza purificó HIF-1 y observó que posee dos proteínas parejas: **HIF1 alfa y HIF-1 beta**. El componente HIF-1 alfa era nuevo y consiguieron aislar el gen que lo codifica en células humanas. Además, vieron que esta proteína desaparecía rápidamente cuando la disponibilidad de oxígeno pasaba a ser alta.

Con el paso de los años Semenza y Ratcliffe fueron agrandando la lista de genes inducidos por hipoxia (hoy en día se sabe que hay más de 400 genes regulados por el factor de transcripción). Por ejemplo, Semenza demostró en 1996 que HIF-1 activa el gen que codifica uno de los componentes clave de la angiogénesis, el **factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)**.

Pero aún faltaba una pieza clave del puzle: qué es lo que hace que HIF-1 cambie en función de la disponibilidad de oxígeno. En ese punto entraron en escena los hallazgos de Kaelin, que investigaba un síndrome genético raro: **la enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL)**, que se caracteriza por la aparición de múltiples tumores compuestos por nuevos vasos sanguíneos inapropiadamente formados.

**Kaelin (New York, 1957)** descubrió que la proteína VHL ayuda a eliminar los compuestos asociados a la hipoxia cuando hay oxígeno en abundancia. Ratcliffe ató el siguiente cabo: vinculó VHL a la desaparición de HIF-1 en condiciones de mucho oxígeno.

Ambos investigadores, en trabajos independientes, identificaron a las **enzimas proil hidroxilasa (PHD)**, que regulan al factor HIF-1 alfa.

Gracias a la labor de los tres, se ha ampliado el conocimiento sobre cómo los niveles de oxígeno regulan procesos fisiológicos fundamentales. Ejemplos en los que se ven influidas las células por este proceso es la reacción del tejido muscular al ejercicio físico intenso. También lo es la generación de nuevos vasos sanguíneos o angiogénesis. Asimismo, el reconocimiento del nivel de oxígeno constituye un proceso esencial en el desarrollo fetal y en el control de la formación placentaria.

## **Inhibidor de HIF-2**

**Edurne Berra es coordinadora de la Red Temática de Excelencia de Investigación en Hipoxia (HypoxiPATH ) del CIC bioGUNE**, formada por

diez grupos de investigación, con un interés común en el estudio de los diferentes mecanismos que miden las respuestas a hipoxia y su relevancia en situaciones fisiológicas y patológicas.

La profesora Berra no ha mostrado gran sorpresa ante la noticia del Nobel: “Siempre pensamos que la concesión del premio a estos investigadores podía depender de que hubiera una aplicación clínica”, comenta a DM, en alusión a los recientemente desarrollados inhibidores de HIF-2, un potencial tratamiento de tumores sólidos. De hecho, la vía desvelada por los premiados puede ser activada o inhibida, según se requiera, para tratar enfermedades como la anemia, el cáncer renal y la patología cardiovascular.

La científica destaca las aportaciones de los tres investigadores al conocimiento de cómo la hipoxia participa en mecanismos de adaptación específica a niveles fisiológicos y moleculares. Entre estos últimos, se incluye el **descubrimiento de “una familia de factores de transcripción y una serie de proteínas que regulan su activación**. Esos hallazgos han tenido amplias implicaciones en otras áreas de investigación como la angiogénesis vascular o el crecimiento tumoral, más allá del conocimiento de vías metabólicas básicas”.

## Biología redox

Esos descubrimientos han resultado **útiles en campos biomédicos anexos, incluidos los del metabolismo y la reacción de reducción-oxidación (biología redox)**, “al allanar el camino para establecer vínculos importantes entre la glucólisis, la bioenergética mitocondrial y la regulación de HIF1-alfa. Además, los entornos clínicos como la anemia, la disfunción vascular y la angiogénesis tumoral se han beneficiado directamente de la comprensión de los mecanismos de detección relacionados con la hipoxia. Por lo tanto, incluso dentro de una perspectiva temporal limitada, es justo afirmar que estamos viendo una de las principales contribuciones en biomedicina que ha tenido lugar a lo largo de la transición entre los siglos pasado y presente”, continúa Berra.

**Los días 28 y 29 de noviembre se celebrará en Bilbao, organizado por CIC Biogune, la próxima reunión anual de la Red HypoxiPATH.** Se da la circunstancia de que uno de los miembros e impulsores de esta red de excelencia, el catedrático de Fisiología **José López-Barneo, del Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)**, es a su vez el organizador del simposio **Keynotes sobre Hipoxia, en Colorado**. El encuentro, una reunión monográfica que tiene lugar cada dos años, reunirá en enero a la comunidad científica internacional que trabaja en este campo, entre ellos a los tres Nobel. “Al menos, me han confirmado su presencia antes de conocer la noticia, espero que ahora no se echen atrás”, bromea López-Barneo. “Seguro que será un encuentro de muchas felicitaciones”.

## Hipoxia en el cáncer

El catedrático tras señalar que es un premio muy merecido, recuerda que lo que le dio a este campo biomédico mayor visibilidad fue la demostración de que en los ambientes tumorales hay una falta de oxígeno y este sistema

explica que el crecimiento desaforado de las células tumorales, con la generación de nuevos vasos. “Es un círculo vicioso que depende en gran parte de este mecanismo. Eso abrió una posibilidad terapéutica que se está investigando: si la inhibición de HIF-1 o PHD, se previene el crecimiento tumoral”.

A diferencia del sistema investigado por estos científicos, **el grupo de López-Barneo trabaja en los mecanismos de la respuesta a hipoxia que tardan segundos en instaurarse.** “Cuando cambias de altitud, por ejemplo, al viajar, no se espera que el organismo se adapte para el sistema HIF-PHD empiece a producir glóbulos rojos, un proceso que tarda un tiempo. Entonces, hay que respirar con más frecuencia, el corazón tiene que contraerse más rápido y hacer llegar más oxígeno en la sangre. Nosotros estudiamos esa respuesta aguda a la hipoxia