

20 DE ABRIL DE 2001

Investigadores identifican cómo las células responden a la falta de oxígeno

Dos grupos de investigación han descubierto de forma independiente un paso clave de una reacción química que protege a las células contra la falta de oxígeno. El descubrimiento le permite a los científicos vislumbrar las proteínas que algún día se podrán manipular para mejorar la oxigenación de los tejidos en víctimas de ataques apoplégicos o cardíacos, o para cortar el suministro de oxígeno de los tumores.

En artículos publicados en el número del 20 de abril de 2001, de la revista *Science*, grupos conducidos por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes William G. Kaelin, Jr. y el investigador Peter J. Ratcliffe, de la Universidad de Oxford, identificaron una reacción química clave que afectaba un factor transcripcional conocido como factor inducible por hipoxia (HIF, por sus siglas en inglés).

"Pienso que hemos identificado una pieza importante del rompecabezas en términos del control molecular de la adaptación a la hipoxia, como lo que ocurre en la angiogénesis."

— William G. Kaelin, Jr.

Cuando el oxígeno presente en los tejidos se encuentra en niveles normales, HIF continuamente se degrada y de esta manera se evita que active los genes que mejoran la entrega de oxígeno, tarea que se consigue al aumentar la formación de glóbulos rojos y el crecimiento de vasos sanguíneos. Además, HIF activa genes que alteran el metabolismo para permitir que las células se adapten a un bajo nivel de oxígeno. Cuando no hay suficiente oxígeno presente en los tejidos, HIF se estabiliza y puede activar la expresión génica.

Otros científicos habían encontrado previamente que la degradación de HIF ocurre cuando una proteína llamada proteína von Hippel-Lindau (pVHL) se une a HIF. "Fue muy satisfactorio", dijo Kaelin, "porque logramos una conexión bastante directa entre la función de la proteína von Hippel-Lindau y la regulación de HIF. Pero entonces, nos preguntamos: ¿cómo sabe la proteína pVHL, en ausencia de oxígeno, que debe dejar tranquilo a HIF?"

Los científicos comenzaron a buscar el origen de la alteración química que ocurre en HIF y que permite que pVHL se una a HIF, marcándolo para su destrucción. Los grupos de Kaelin y Ratcliffe demostraron que la reacción química crítica consiste en la adición de un único grupo hidroxilo a un aminoácido específico, prolina, en la proteína de HIF. Puesto que esta reacción requiere de oxígeno, los científicos creen que puede desempeñar un papel clave en la percepción del oxígeno en la célula.

Comentando el trabajo en un artículo en *Perspective*, también publicado en *Science*, los científicos de la Facultad de Medicina de Harvard, Hao Zhu y H. Franklin Bunn escriben que el descubrimiento “amplía considerablemente la comprensión de este proceso, descifrando cómo un complejo transcripcional, el factor inducible por hipoxia, controla la expresión génica en respuesta a cambios en la tensión de oxígeno”.

Dado que el oxígeno es fundamental para la vida, ha habido un intenso interés en cómo las células perciben los cambios de oxígeno y se adaptan a esos cambios, dijo Kaelin, quien se encuentra en el Centro para el Cáncer Dana-Farber y en el Hospital Brigham and Women's. “A pesar de que hemos podido entender los cambios que ocurren a nivel del tejido y del organismo, en realidad no hemos comprendido los cambios que ocurren a nivel celular”, dijo.

La investigación de Kaelin y sus colegas se basa en trabajos anteriores, que incluyen estudios propios y realizados por el equipo de Ratcliffe, que demostraron que la unión de pVHL a HIF es crucial para la degradación de HIF. El equipo de Kaelin descubrió que las alteraciones en HIF que ocurren después de que se traduce la proteína, eran necesarias para que pVHL se una a HIF.

Siguiendo esas pistas, Mircea Ivan, en el laboratorio de Kaelin, decidió buscar la región diana que es crítica para la interacción entre pVHL y HIF, para reducir así la lista de modificaciones posibles. Ivan finalmente limitó la región de unión a un corto segmento de proteína, o péptido.

Al estudiar cómo las alteraciones en este péptido diana afectaban la unión a pVHL—y al examinar la literatura científica sobre tales efectos—supusieron que la hidroxilación de una sola prolina era probablemente el paso clave que hacía a HIF vulnerable a la unión por pVHL. Esto fue confirmado por medios analíticos, incluyendo espectrometría de masa, así como también estudiando el comportamiento de los péptidos derivados de HIF, sintetizados para que tengan prolina o hidroxiprolina. También demostraron que los extractos de células pueden hidroxilar a HIF *in vitro*. Enzimas llamadas prolil hidroxilasas realizan la hidroxilación de prolina.

“Estos resultados también fueron muy satisfactorios, porque se sabe que las prolil hidroxilasas clásicas necesitan oxígeno y hierro para funcionar”, dijo Kaelin. “De este modo, ahora uno puede entender cómo se estabiliza HIF en ausencia de oxígeno o en presencia de ‘hipoxiamiméticos’, tales como quelantes de hierro, que imitan las condiciones de hipoxia”.

Uno de los siguientes pasos, dijo Kaelin, es identificar qué prolil hidroxilasa modifica a HIF. Kaelin observó que la prolil hidroxilasa de HIF probablemente sea nueva, puesto que las prolil hidroxilasas conocidas típicamente no se encuentran en la región de la célula donde se encuentra HIF. La identificación de la enzima podría llevar a aplicaciones clínicas, dijo.

“Pienso que hemos identificado una pieza importante del rompecabezas en términos del control molecular de la adaptación a la hipoxia, como lo que ocurre en la angiogénesis. Así que, por ejemplo, si se puede bloquear la interacción entre pVHL y HIF posiblemente se podría promover la angiogenesis en casos de enfermedad cardíaca o de apoplejía. Sin embargo, seguimos sin poder contestar si se puede dirigir este efecto proangiogénico a tejidos específicos”.

“Inversamente, es claro que HIF es sobreproducido en muchos tumores, así que podríamos conseguir estrategias para regular por disminución a HIF en tumores o para convertir los altos niveles de HIF en un talón de Aquiles”.