

## **Cómo el oxígeno hace sentir su presencia**

Por Guillermo Jaim Etcheverry

El hecho de que el oxígeno ( $O_2$ ) es esencial para la vida no constituye una novedad. Pero si lo es el mecanismo mediante el que las células del organismo son capaces de reaccionar cuando su tensión disminuye en los tejidos. Precisamente, los trabajos de los tres científicos que han sido galardonados este año con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina han permitido desentrañar los mecanismos básicos que permiten a las células detectar la carencia de  $O_2$  y reaccionar ante esa situación.

Michael Brown, que recibió el premio Nobel en 1985 por sus estudios acerca del metabolismo del colesterol, describe de manera muy gráfica los hallazgos de sus colegas premiados, estableciendo una analogía con el striptease. Nuestras células, dice, utilizan el  $O_2$  como lo hace el fuego: el  $O_2$  se combina con el carbono para liberar energía. Como las células no pueden almacenar el  $O_2$ , requieren un aporte constante. Cuando este se interrumpe como en el caso de un infarto cardíaco o un accidente cerebrovascular, las células cardíacas o cerebrales, mueren en pocos minutos. Por eso, es vital que el organismo cuente con un mecanismo muy delicado para detectar la falta de  $O_2$  para así poder corregirla rápidamente. El  $O_2$  es transportado a la intimidad de los tejidos por los glóbulos rojos que circulan por los más finos vasos sanguíneos, los capilares. Cuando esos glóbulos, los eritrocitos, disminuyen, se afecta el transporte de  $O_2$ , las células sufren y finalmente mueren. Por esa razón, los animales cuentan con un sistema que reside en el riñón y que detecta la deficiencia de  $O_2$  y aumenta la producción de eritrocitos. Este órgano segrega una proteína que se denomina eritropoyetina (EPO) que circula por la sangre y llega a la médula ósea donde estimula la producción de nuevas células sanguíneas. Eugene Goldwasser demoró 15 años en purificar esa proteína en 1977. Conocida su estructura, en seis meses se contó con el detalle de las instrucciones que posee la célula para sintetizarla y que están en su ADN. El problema consistió en determinar de qué manera en las células del riñón se activan esas instrucciones en condiciones de hipoxia, es decir, de reducción de  $O_2$ . ¿Cómo es posible que las células midan un gas como el  $O_2$  y cómo utilizan esa información para activar la instrucción, el gen, y lograr así la producción de la EPO?

Y aquí entra el striptease. La naturaleza, afirma Brown, es una artista del striptease: se nos revela en etapas. Para exponer su belleza, los científicos deben remover capa tras

capa. Uno de los galardonados, Gregg L. Semenza (Nueva York, 1956. Johns Hopkins University), quitó el tapado de la naturaleza. A comienzos de la década de 1990 intuyó que el gen de la EPO debía funcionar como los demás, es decir, que debería haber una proteína que se uniera a una porción del ADN para activarlo en el núcleo celular. Logró identificar esa proteína y la usó para purificar el elemento que cumplía esa función. La denominó factor inducible por la hipoxia o HIF. Encontró que, cuando disminuye el O<sub>2</sub> en las células, el HIF aumenta, ingresa al núcleo y estimula al gen de la EPO incrementando la síntesis de esa proteína.

Quitado el tapado, estábamos ante el vestido. En otras palabras, ¿cómo actúa la disminución de O<sub>2</sub> para aumentar el HIF? Aquí ingresan los otros dos premiados *“por sus descubrimientos acerca de la manera en que las células detectan la disponibilidad del oxígeno y se adaptan a ella”*: William G. Kaelin, Jr. (New York. 1957. Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School) y Sir Peter J. Ratcliffe (Lancashire, Inglaterra, 1954. Oxford University). Casi al mismo tiempo ambos lograron identificar la proteína que, a su vez, regula al HIF. Asociada a la enfermedad de “Von Hippel Lindau”, se la denominó VHL. Esta proteína es un verdadero verdugo: se une al HIF y lo destruye. Por eso, cuando la VHL está activa, cada molécula de HIF vive solo unos minutos lo que no permite que active al gen de la EPO. De alguna manera, la deficiencia de O<sub>2</sub> debe inhibir a la VHL de modo que la HIF sobreviva lo suficiente para ingresar al núcleo.

El hallazgo de la VHL quitó el vestido de la naturaleza. El fin del striptease estaba próximo. Pero primero Ratcliffe y Kaelin debieron descubrir de qué manera el O<sub>2</sub> inactiva a la VHL. La clave para esto se encontró en el mecanismo mediante el que la VHL reconoce al HIF. La VHL se une a los aminoácidos del HIF que tienen átomos de O<sub>2</sub>. Si esos aminoácidos carecen de O<sub>2</sub>, la VHL no puede destruir al HIF y este perdura lo suficiente como para activar la producción de la EPO.

Próximos al desenlace, ¿qué fija el O<sub>2</sub> al HIF? Debe haber una enzima que lo haga. Tres grupos cruzaron simultáneamente la línea de llegada de la carrera para encontrarla: Kaelin, Ratcliffe y un recién llegado, Steve McKnight de Dallas. Las enzimas se denominan dioxigenasas, se unen al O<sub>2</sub> y lo transfieren al HIF. El HIF recubierto de O<sub>2</sub> es reconocible por el VHL y destruido. Cuando los niveles de O<sub>2</sub> descienden, las dioxigenasa no tienen nada que transferir, el HIF carece de O<sub>2</sub> y escapa al verdugo VHL. Ingresa al núcleo, activa el gen responsable de la producción de la EPO.

La belleza de la naturaleza quedó así expuesta en todo su esplendor. Pero, concluye Brown, todas las grandes estrellas del striptease reservan una grata sorpresa para el final y la naturaleza no es una excepción. Su sorpresa fue una posible terapia para el cáncer.

Como hemos visto, la búsqueda de un sensor de O<sub>2</sub> comenzó como la identificación de un activador del gen de la EPO. La sorpresa fue que el HIF activa mucho más que ese gen ya que no solo se encuentra en el riñón sino en todas las células. Algunos de los casi 2000 genes que activa aumentan el aporte de O<sub>2</sub> mediante el estímulo del crecimiento de nuevos vasos sanguíneos, que son esenciales en aquellos tumores que los requieren para mantener el crecimiento. Activan, además, otros genes responsables del crecimiento de las células cancerosas. El incremento de los niveles de HIF puede tener serias consecuencias, por ejemplo, en personas que heredan cambios raros en los genes responsables de la producción de VHL. Sin VHL, sus células no pueden destruir el HIF y su incremento puede producir tumores en el ojo, el sistema nervioso y el riñón.

La identificación de todos estos pasos en el mecanismo mediante el que las células responden a los cambios en el O<sub>2</sub>, ha permitido el desarrollo de fármacos que interfieren con las distintas etapas de este proceso, algunos de los cuales están siendo ya analizados en estudios clínicos.

En los últimos años, muchos de los premiados han sido biólogos o bioquímicos. Los tres que han recibido ahora el premio son médicos que han ejercido su profesión. No han llegado a estos hallazgos buscando una respuesta a un problema médico específico pero es muy posible que sus descubrimientos encuentren rápidamente una aplicación clínica. Afirma Kaelin: *“Durante mi carrera me he beneficiado de la muy sabia decisión que tomó nuestro país de que el sector público apoyara la investigación básica, demasiado impredecible para los inversores, dejando que el sector privado decida cuándo una línea de investigación está madura para su aplicación y comercialización. Las etapas iniciales de los hallazgos científicos están impulsadas por individuos creativos que responden a su curiosidad y están dispuestos a ir hasta donde su ciencia los lleve”*.

*“Mi analogía con el striptease – dice Brown – no es perfecta ya que las artistas se quitan sus propias ropas. La naturaleza necesita ayuda y los científicos apasionados deben buscar a tientas los botones, los cierres y los ganchos. Guiados por una intuición brillante y recurriendo a una tecnología sofisticada, estos tres investigadores han quitado hábilmente cada capa. Puedo imaginar su deleite a medida que cada descubrimiento los acercaba a la respuesta final”*.