

# Nóbelsverðlaun í læknisfræði 2019

## – Súrefnisskynjun frumunnar

Það var stórt skref fyrir þróun lífs á jörðinni þegar frumur fóru að nota súrefni til að knýja áfram efna-verksmiðju sína til orkuframleiðslu. Þessi nýsköpun varð til þess að líf á jörðinni tók stakkaskiptum, heilkjörnungar urðu til og síðar fjölfruma lífverur. Mikilvægi súrefnis hefur verið þekkt öldum saman en það er ekki fyrr en nýlega sem vísindamenn áttuðu sig á því hvernig frumur lífvera laga sig að breytingum á súrefnismagni. Nóbelsverðlaunin í læknisfræði árið 2019 tengjast þessu en þau hljóta þrjú vísindamenn fyrir grundvallaruppgötvanir á því hvernig fruman bregst við súrefni og súrefnisskort. Vísindamennirnir eru William G. Kaelin Jr. við Harvard-háskóla, Sir Peter J. Ratcliffe við Francis Crick-stofnunina í London og Gregg L. Semenza við Johns Hopkins-háskóla.

Þegar súrefni varð lykilsameind í orkuframleiðslu lífvera gat margfalt meiri orka myndast við niðurbrot fæðusameinda og lífverur gátu farið að framkvæma flóknari hluti; búa til flóknar sameindir, senda skilaboð og ýmislegt annað. Á sama tíma varð einnig nauðsynlegt að geta skynjað súrefnismagn þannig að lífveran gæti aðlagast mismiklu súrefni í umhverfinu.

Það hefur verið lengi þekkt að svæði í nýrum skynja lágan súrefnisstyrk (eða blóðleysi) og kveikja á aukinni framleiðslu á erythropoietíni (EPÓ), hormóni sem eykur myndun rauðra blóðkorna. Rannsóknir Semenza og samstarfsmanna sýndu að umritunarþáttur á kjarna frumna stýrði með beinum hætti framleiðslu á EPÓ. Þessi umritunarþáttur, *hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1)*, reyndist vera lykilstýriþáttur í nýrum á þessu mikilvæga hormóni, EPÓ. Framhaldsrannsóknir Semenza sýndu síðar að HIF-1 var stýrt með beinum hætti af súrefnisstyrk í umhverfi frumnanna. Þarna var komin bein lífeðlisfræðileg stjórnun á myndun blóðrauða gegnum skynjun á súrefnisstyrk í lífverunni.

Næsti kafli í þessari áhugaverðu sögu snýr að rannsóknum á æxlisbælgenu VHL (von Hippel Lindau) sem hafði verið einangrað í sjaldgæfu krabbameinsheilkeni sem tengdist myndun á æðaríkum illkynja æxlum. Þessi æðaríku æxli örvuðu HIF-1 umritunarþáttinn sem Semenza hafði rannsakað nokkrum árum áður. Ratcliffe og samstarfsmenn sýndu fram á VHL-próteinið stýrði með beinum hætti niðurbroti á HIF-1 og þetta niðurbrot var einnig súrefnisháð í frumunni. Þannig hefur fruman þann hátt á að framleiða stöðugt HIF-1 umritunar-

þáttinn en brjóta hann niður á sama tíma og þannig koma í veg fyrir virkni hans. VHL-æxlisbælgenu stýrir beint þessu niðurbroti. Æxli sem skortir þetta prótein brjóta því ekki niður HIF1 og því fer fruman að haga sér eins og hún sé í súrefnissnaudu ástandi. Æxli af þessari gerð hvetja nýmyndun æða og efnaskipti æxlisins breytast eins og það sé í súrefnissnaudu umhverfi. Rannsóknir benda til að fjölmörg æxli taki upp svipaða hegðum, en þetta er rannsóknarsvið í dag sem er frjótt og snýr að efnaskiptum krabbameinsfrumna.

Síðast kafliinn í þessari áhugaverðu sögu um skynjun á súrefnisstyrk í frumum var skrifaður af rannsóknarhópum Ratcliffe og Kaelin. Þeir birtu samtímis tímamótageinar sem lýstu ensími sem hengdi hydroxýl (-OH) á HIF-1-umritunarþáttinn sem hefur leikið lykilhlutverk í þessari sögu. Ensímið, svokallaður prólýl-hydroxýlasi, var súrefnisháð og því minnkaði virkni þess þegar súrefnisstyrkur lækkaði. Þarna voru því komin hinu beinu tengsl súrefnis og HIF-1. Við eðlilegan súrefnisstyrk var HIF-1 merkt til niðurbrots gegnum prólýl-hydroxýlasi. VHL-próteinið stuðlar síðan að niðurbroti þess. Við súrefnisskort er HIF-1 hins vegar ekki brotið niður og getur því sent skilaboð um súrefnisskort sem leiðir af sér aðlögun lífverunnar, meðal annars með myndun á EPÓ, nýmyndun æða og aðlögun efnaskipta að súrefnissnaudu ástandi.

Þessi grundvallarskilningur á súrefnisskynjun frumunnar hefur varpað ljósi á myndun blóðrauða, aðlögun lífvera að lágam súrefnisstyrk, til dæmis við háfjallaaðstæður, og hegðun krabbameinsfrumna. Þetta er ljóslifandi dæmi um grundvallar-rannsóknir sem varpa ljósi á mörg svið klínískrar læknisfræði og því verðugt æðstu viðurkenningar í læknávisindum.

### Heimildir

1. Semenza GL, Neufeldt MK, Chi SM, Antonarakis SE. Hypoxia-inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3' to the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 5680-4.
2. Wang GL, Jiang BH, Rue EA, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O2 tension. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 5510-4.
3. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, Clifford SC, Vaux EC, Cockman ME, et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 1999; 399: 271-5.
4. Ivan M, Kondo K, Yang H, Kim W, Valiando J, Ohh M, et al. HIF1 targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: Implications for O2 sensing. *Science* 2001; 292: 464-8.
5. Jaakkola P, Mole DR, Tian YM, Wilson MI, Gielbert J, Gaskell SJ, et al. Targeting of HIF-1 to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O2-regulated prolyl hydroxylation. *Science* 2001; 292: 468-72.



### Magnús K. Magnússon

læknir

Læknadeild Háskóla Íslands og Íslenskrí erfðagreiningu

[magnuskm@hi.is](mailto:magnuskm@hi.is)

### The Nobel Prize in Medicine 2019 – The cellular oxygen sensing mechanism

Magnús K. Magnússon MD, Professor, Faculty of Medicine, University of Iceland & project leader, deCODE Genetics

DOI: 10.17992/ibl.2019.11.253