



Nobelpris for oppdagelse av hvordan celler tilpasser seg skiftende oksygennivå

LEDER

MAGNAR BJØRÅS

E-post: magnar.bjoras@ntnu.no

Magnar Bjørås er professor i molekylærmedisin og leder for forskningsgrupper ved NTNU, Oslo universitetssykehus og Universitetet i Oslo. Han forsker på oksidativt stress, DNA-reparasjon og epigenetisk regulering.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Ny innsikt i basale mekanismer for regulering av erythropoietin gir håp for ny behandling.

Årets nobelpris i fysiologi eller medisin er tildelt William G. Kaelin jr., sir Peter J. Ratcliffe og Gregg L. Semenza for oppdagelsen av hvordan celler tilpasser seg endringer i kroppens oksygennivå. Oksygenmangel (hypoksi) i vevet kan oppstå under trening eller når blodtilførselen endres, f.eks. som følge av blodpropp. Kroppen responderer på hypoksi ved å øke produksjonen av hormonet erythropoietin (EPO) for å lage flere røde blodceller. Dette har vært kjent siden starten av 1900-tallet, og nå, over hundre år senere, har årets nobelprisvinnere kartlagt den molekylære mekanismen for regulering av EPO-nivået.

EPO produseres vanligvis i nyrene, men Semenza og Ratcliffe fant i 1990-årene ut at genregulering av *EPO*-genet var avhengig av oksygen i alle celletyper. Semenza oppdaget at DNA-sekvenser i starten av *EPO*-genet styrte transkripsjon (genuttrykk) under hypoksi, og i cellekulturer fant han et proteinkompleks som var bundet til disse DNA-sekvensene, kalt *hypoxia-inducible factor* (HIF). HIF induserer altså transkripsjon av *EPO*-genet når oksygenivået er lavt (1). Semenza rensset proteinkomplekset og fant at det besto av to transkripsjonsfaktorer (2). En av disse kalles HIF-1 α . HIF-1 α blir raskt brutt ned i cellen under normale forhold, men under oksygenmangel blir proteinet beskyttet mot nedbryting.

HIF-1 α og mange andre proteiner blir merket med peptidet ubiquitin når de skal brytes ned i cellen. Gjennom arbeid med den genetiske sykdommen von Hippel-Lindaus syndrom (VHL) viste Kaelin og medarbeidere hvordan oksygen påvirker ubiquitin-merkingen av HIF-1 α . VHL kontrollerer cellens respons på oksygenmangel. Dette er vist ved at kreftceller som mangler VHL, uttrykker unormalt høye nivå av hypoksiregulerte gener (3). Senere påviste Ratcliffe og medarbeidere en kobling mellom VHL og HIF-1 α under normale oksygenforhold, der VHL binder til ubiquitin-merket HIF-1 α , som dermed brytes ned. Den siste brikken i puslespillet kom på plass i 2001 da forskningsgruppene til Kaelin og Ratcliffe

demonstrerte hvordan oksygen regulerer denne prosessen. De oppdaget at VHL blir kjemisk modifisert (prolylhydroksylert) med oksygen til stede, slik at HIF binder til VHL og blir degradert. Ved fravær av oksygen forblir VHL umodifisert, og HIF øker transkripsjonen av *EPO*-genet (4–6). Mekanismen gjør at celler kan respondere svært raskt på endringer i oksygennivået.

Oppdagelsen har hatt stor betydning for forståelsen av ikke bare fysiologiske prosesser som fosterutvikling, trening, metabolisme og immunrespons, men også patofysiologien ved anemi, kreft, infeksjon og iskemisk slag

Denne oppdagelsen har hatt stor betydning for forståelsen av ikke bare fysiologiske prosesser som fosterutvikling, trening, metabolisme og immunrespons, men også patofysiologien ved anemi, kreft, infeksjon og iskemisk slag. Funnene har også lagt grunnlaget for utvikling av medisiner som blokkerer eller aktiverer oksygentilførsel. En ny klasse medikamenter som blir testet ut i behandling av anemi forårsaket av kronisk sykdom, er prolylhydroksylase-hemmere. Disse hindrer at HIF brytes ned og stimulerer samtidig *EPO*-produksjonen (7). Siden *EPO* produseres i nyrene, er lavt *EPO*-nivå og dermed anemi en vanlig følge av kronisk nyresykdom. Klinisk utprøving (fase III) for behandling av anemi ved kronisk nyresykdom har gitt lovende resultater (7). Prolylhydroksylase-hemmere fører til en kortvarig økning i uttrykket av HIF-regulerte gener, inkludert *EPO*-genet i nyre og lever, og slik stimuleres erytropoesen.

Årets prisvinnere har etablert grunnlaget for vår forståelse av hvordan oksygenivåer påvirker cellulær metabolisme og fysiologisk funksjon. Funnene deres har også banet vei for lovende nye strategier for å bekjempe anemi, kreft og mange andre sykdommer.

LITTERATUR:

1. Semenza GL, Neufeldt MK, Chi SM et al. Hypoxia-inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3' to the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 5680–4. [PubMed][CrossRef]
2. Wang GL, Jiang BH, Rue EA et al. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 5510–4. [PubMed][CrossRef]
3. Iliopoulos O, Levy AP, Jiang C et al. Negative regulation of hypoxia-inducible genes by the von Hippel-Lindau protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 10595–9. [PubMed][CrossRef]
4. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 1999; 399: 271–5. [PubMed][CrossRef]
5. Ivan M, Kondo K, Yang H et al. HIF α targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O₂ sensing. *Science* 2001; 292: 464–8. [PubMed][CrossRef]
6. Jaakkola P, Mole DR, Tian YM et al. Targeting of HIF- α to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O₂-regulated prolyl hydroxylation. *Science* 2001; 292: 468–72. [PubMed][CrossRef]
7. Joharapurkar AA, Pandya VB, Patel VJ et al. Prolyl hydroxylase inhibitors: A breakthrough in the therapy of anemia associated with chronic diseases. *J Med Chem* 2018; 61: 6964–82. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 10. desember 2019. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.19.0764
© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no