

El nuevo premio nobel de fisiología y la historia con las tortugas

Hace por lo menos dos billones de años que las formas primitivas de vida incorporaron el uso del oxígeno como aceptor final de electrones en la cadena respiratoria. El fenómeno de óxido-reducción permitió pasar de producir 2 ATP (moneda energética de la célula) a partir de un mol de glucosa a entregarle a las células 36 ATP, proceso que cambió para siempre la habilidad para obtener la energía en la mayoría de los organismos vivos.

William G. Kaelin Jr., Sir Peter J. Ratcliffe y Gregg L. Semenza fueron premiados con el Nobel de Medicina-Fisiología 2019 por sus descubrimientos sobre cómo las células perciben y se adaptan a la disponibilidad de oxígeno. Este elemento tiene un papel fundamental para la vida y esto se conoce desde siglos atrás, pero todavía no es claro como las células se adaptan a los cambios en los niveles de esta molécula. Los tres investigadores han profundizado en el entendimiento de este fenómeno, descubriendo la adaptación celular a la disponibilidad cambiante de oxígeno e identificando la maquinaria molecular que regula los niveles variables de este elemento. Su trabajo ha permitido explicar el mecanismo genético-adaptativo más importante para la vida. Con toda certeza, esta investigación es la base para dirigir prometedoras estrategias para combatir la anemia, el cáncer y otras enfermedades que representan un reto para la medicina del siglo XXI.

Ya en 1938 se conocía que el cuerpo carotideo, localizado a ambos lados del cuello, controla nuestra respiración en comunicación con el cerebro gracias a la presencia de células capaces de detectar los niveles de oxígeno en la sangre. Sin embargo, los galardonados con el Premio Nobel explicaron que la producción de glóbulos rojos, mediada por la hormona eritropoyetina, está controlada por los niveles de oxígeno sanguíneo en prácticamente todos los tejidos.

A través del estudio de células hepáticas, los investigadores descubrieron dos proteínas de unión al ADN relacionadas con el encendido y apagado del gen eritropoyetina, las cuales forman un conjunto de proteínas que decidieron llamar factor inducible por hipoxia completa (HIF). Las proteínas halladas fueron HIF-1a y ARNT. Al parecer, cuando la disponibilidad de oxígeno es alta, la proteína HIF-1a se encuentra en baja concentración. Por el contrario, cuando disminuye el oxígeno, la expresión de HIF-1a aumenta para que pueda unirse al ADN y, de esta manera, aumentar la expresión del gen eritropoyetina, lo cual inicia la producción de glóbulos rojos.

La anoxia es una condición estresante perjudicial para la mayoría de los mamíferos. En contraste, los vertebrados ectotérmicos están extremadamente bien adaptados para sobrevivir a las limitaciones de oxígeno. Por ejemplo, las tortugas dulceacuícolas, *Trachemys* y *Crysemys*, permanecen en el fondo de lagos y/o estanques durante el invierno por hasta dos semanas a 16-18°C y cerca de 12-18 semanas a 3°C (Krivoruchko & Storey, 2015). Los estudios realizados sobre esta condición en este tipo de tortugas han identificado la expresión de genes que explican, en buena parte, tal adaptación (Keenan *et al.*, 2015; Krivoruchko & Storey, 2010a, 2010b, 2013, 2015).

Las tortugas tolerantes a la anoxia utilizan varios mecanismos fisiológicos y moleculares que les permite sobrevivir sin oxígeno, estos incluyen: (i) acumulación de grandes reservas de glucógeno en el hígado, que podrían utilizarse vía fermentación anaerobia; (ii) estrategias bioquímicas para mantener el pH (*buffering*) o excretar productos finales para minimizar la acidosis producto del metabolismo fermentativo anaeróbico (ácido láctico); (iii) vías alternativas de catabolismo de carbohidratos anaeróbicos con resultados favorables en comparación con la glucólisis que termina en lactato (por ejemplo, mayores rendimientos de ATP y productos finales fácilmente excretados); (iv) excelentes defensas antioxidantes para minimizar las lesiones oxidativas cuando el oxígeno es re-introducido; (v) aumento de la expresión de genes específicos; y (vi) supresión de la tasa metabólica a tan solo 10-20 % de la tasa normal aeróbica (Krivoruchko & Storey, 2015). Estudios realizados con tortugas adultas de *Trachemys scripta elegans* y neonatos de *Crysemys picta marginata* han identificado genes que son sobre-expresados bajo anoxia en diferentes órganos, entre estos se incluyen: genes mitocondriales codificantes de proteínas de la cadena transportadora de electrones, de proteínas de almacenamiento de hierro, de enzimas antioxidantes, inhibidores de serina proteasas, portadores transmembranales de soluto, proteínas receptoras, de transporte y neurotransmisión y proteínas chaperonas.

Sin embargo, la condición más importante para la supervivencia a la anoxia, no solamente en tortugas sino en otros grupos de animales, es la disminución acentuada de la tasa metabólica (Jackson, 1968). Esta condición está relacionada con la disminución de todas las formas generadores de ATP y con las funciones metabólicas que utilizan ATP (Storey & Storey, 1990, 2004). En el cerebro de tortugas dulceacuícolas, por ejemplo, la actividad de Na⁺ K⁺ ATPasa fue reducida a 30-35 % (Hylland *et al.*, 1997). En hepatocitos de estas tortugas esta situación fue más pronunciada, con una disminución de 94 % de la producción de ATP, la cual se ve reflejada en por lo menos cinco procesos: detención de bombas ATPasa ion dependientes, reducción al 90 % de la síntesis y degradación de proteínas y gluconeogénesis y síntesis de urea (Hochachka *et al.*, 1996). Por su capacidad para mantenerse en condiciones de anoxia por largos periodos y por el conocimiento obtenido en investigaciones realizadas durante los últimos 20 años, las tortugas dulceacuícolas *Trachemys* y *Crysemys* son consideradas animales modelo de alta tolerancia a la anoxia, en contraposición a organismos más sensibles, como podría ser el caso de la tortuga marina *Caretta caretta*. Frente a esta última, los estudios sobre resistencia a la anoxia son escasos y se conoce muy poco sobre la expresión de genes relacionados; muchísimo menos se sabe de los mecanismos fisiológicos y vías metabólicas que expliquen la ocurrencia de este fenómeno natural.

En tortugas de agua dulce la tolerancia a la anoxia se ha relacionado con la sobre-expresión de varios genes, entre estos: el factor de transcripción Nf-kB, el receptor de transferrina TfR2, proteínas de choque térmico Hsp, la familia de factores de transcripción Fox-O y proteínas de despliegue (UPR) como GPR78.

La evolución ha jugado en contra del *homo sapiens* y, en general, de los mamíferos. Nuestros antepasados ectotérmicos son mucho más eficientes, pues han mostrado poder manejar los picos prolongados de falta de oxígeno. Esta condición no la heredamos, sino que quedó sepultada en algún camino evolutivo, por lo que tenemos una dependencia al oxígeno mayor que la de nuestros antepasados con caparazón: ¡las tortugas! Al parecer, muchos investigadores han contribuido a dar explicaciones moleculares sobre la adaptación celular a los cambios en concentración de oxígeno. Así se construye la ciencia: paso a paso. Debemos ser juiciosos y seguir investigando para poder explicar estos fenómenos a profundidad y contribuir para combatir la anemia, el cáncer y otras enfermedades que

representan un reto para la humanidad en la era del saber y el conocimiento. ¡Enhorabuena para nuestros nuevos nobeles!

Referencias

- Hylland, P., Milton, S., Pek, M., Nilsson, G. E., & Lutz, P. (1997). Brain Na⁺/K⁺-ATPase activity in two anoxia tolerant vertebrates: Crucian carp and freshwater turtle. *Neuroscience Letters*, 235(1-2), 89-92. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(97\)00727-1](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(97)00727-1)
- Hochachka, P. W., Buck, L. T., Dollt, C. J., & Landt, S. C. (1996). Unifying theory of hypoxia tolerance : Molecular / metabolic defense and rescue mechanisms for surviving oxygen lack (oxygen sensing / hypoxia defense / turtle hepatocytes / turtle brain). *Biochemistry*, 93, 9493-9498. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.18.9493>
- Jackson, D. C. (1968). Metabolic depression and oxygen depletion in the diving turtle. *Journal of Applied Physiology*, 24(4), 503-509. <https://www.physiology.org/doi/abs/10.1152/jappl.1968.24.4.503>
- Keenan, S. W., Hill, C. A., Kandoth, C., Buck, L. T., & Warren, D. E. (2015). Transcriptomic responses of the heart and brain to anoxia in the western painted turtle. *PLoS ONE*, 10(7), e0131669. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131669>
- Krivoruchko, A., & Storey, K. B. (2010a). Molecular mechanisms of turtle anoxia tolerance: A role for NF-κB. *Gene*, 450(1), 63-69. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2009.10.005>
- Krivoruchko, A., & Storey, K. B. (2010b). Regulation of the heat shock response under anoxia in the turtle. *Trachemys scripta elegans. Journal of Comparative Physiology B*, 180(3), 403-414. <https://doi.org/10.1007/s00360-009-0414-9>
- Krivoruchko, A., & Storey, K. B. (2013). Anoxia-responsive regulation of the FoxO transcription factors in freshwater turtles. *Trachemys scripta elegans. Biochimica et Biophysica Acta. General Subjects*, 1830(11), 4990-4998. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.06.034>
- Krivoruchko, A., & Storey, K. B. (2015). Turtle anoxia tolerance: Biochemistry and gene regulation. *Biochimica et Biophysica Acta. General Subjects*, 1850(6), 1188-1196. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2015.02.001>

Javier Hernández Fernández

Editor

Revista MUTIS

<http://dx.doi.org/10.21789/22561498.1526>