

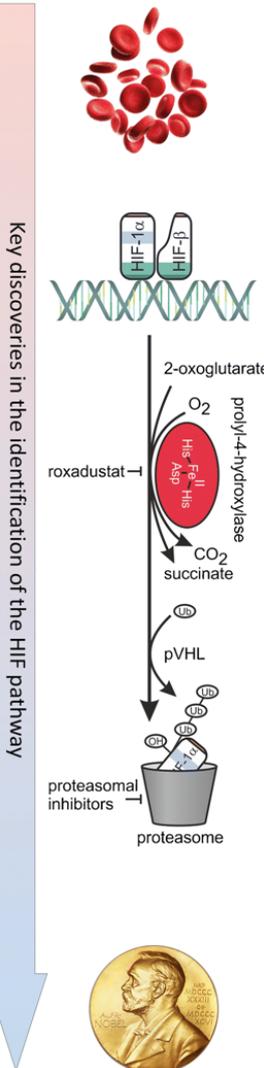
IL CONTROLLO GENETICO DELL'IPPOSSIA

Gerry Melino

Università Roma Tor Vergata, MRC di Cambridge, Accademia dei Lincei

Il conferimento del Premio Nobel 2019 a Gregg SEMENZA (Johns Hopkins University), Sir Peter J. RATCLIFFE (Oxford University) a William G. KAELIN, Jr (Harvard Medical School) ha concluso trent'anni di ricerca alla domanda : cosa succede se manca l'ossigeno?

Identification of the 3' HRE in the <i>EPO</i> gene	1992
<i>EPO</i> 3' HRE confers hypoxia sensitivity	1993
Cloning of HIF-1 subunits α and β	1995
Loss of pVHL results in a hypoxia-like gene expression pattern	1996
Identification of the HIF α ODD domain	1997
Lethal phenotype of <i>Hif1a</i> KO mice	1998
pVHL binds HIF α and mediates its proteasomal degradation	1999
Oxygen-dependent prolyl-4-hydroxylation mediates pVHL binding to the ODD domain	2000
First description of the PHD enzymes	2001
Phenotyping of PHD KO mice	2008 - 2010
Alteration of PHD activity by oncometabolites	2012
Use of a HIF-2 α antagonist in a pre-clinical model of kidney cancer	2016
Approval of roxadustat for the treatment of renal anemia	2018
Gregg L. Semenza, Sir Peter J. Ratcliffe and William G. Kaelin Jr.	2019



Lo schema riproduce in sintesi le tappe che dal 1990 ad oggi ripercorrono i trent'anni di ricerca che con fatica e duro lavoro hanno portato alla risposta della domanda.

Nei primi anni 1990 fu identificata l'eritropoietina (EPO) come elemento di risposta ed adattamento fisiologico alla scarsità di ossigeno, come ad esempio succede nell'adattamento in alta quota (o nel doping sportivo!?!). Questo ha aperto nuove domande "molecolari": come fa il DNA ad accorgersi della carenza di ossigeno? Come, questa informazione viene comunicata al DNA per controllarne l'espressione genetica? Come fa il DNA a sapere che la risposta è sufficiente?

Ma è del 1991 l'identificazione da parte di Gregg Semenza di una proteina di risposta all'ipossia

che lui chiamò appunto Hypoxia Inducing Factor-1 (HIF1) che va a controllare l'espressione genica di EPO. Nel 2001 Ratcliffe, inizialmente da solo e poi insieme a Kaelin, identificò come il sensore dell'ossigeno (cioè la proteina VHL capace di degradare HIF1) attiva questo meccanismo genico. Negli ultimi anni un numero elevato di ricercatori ha identificato i singoli geni regolati dal sistema ipossico HIF-VHL e responsabili di adattamenti per l'eritropoiesi, angiogenesi, metabolismo. Risposte che svolgono un ruolo fondamentale in fisiologia (respirazione, metabolismo, risposte immuni, adattamento alle altitudini) e patologia (anemia, cancro, infarto cardiaco, ischemia cerebrale). Trent'anni di lento progredire scientifico che ora aprono la strada a nuove potenziali terapie.