

El Premio Nobel de Química (2004)

Una célula humana contiene unas cien mil proteínas diferentes. Éstas tienen numerosas funciones importantes: como aceleradores de reacciones químicas en forma de enzimas, como sustancias de señalización en forma de hormonas, como actores importantes en la defensa inmunitaria y por ser responsables de la forma y estructura de la célula. La síntesis de proteínas ha recibido mucha atención de la ciencia, de hecho, se han concedido varios premios Nobel, tanto de Química como de Medicina, en este ámbito. Sin embargo, los galardonados de este año, Aaron Ciechanover, Avram Hershko e Irwin Rose, lo han sido por sus estudios en la degradación de las proteínas. Este proceso de degradación es determinante de la viabilidad de las células e interviene en el desarrollo de algunas enfermedades y puede ser aplicado a su tratamiento. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2004/popular-information/>

Algunas enzimas, como la tripsina, degradan proteínas en el intestino para facilitar la digestión mientras que en el interior de la célula son dos los órganos intracelulares que degradan proteínas, los lisosomas, activos frente a proteínas externas, y los proteasomas que se ocupan de algunas de las proteínas creadas por la propia célula.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305737203000811?via%3Dihub>

Pero ¿por qué se produce la degradación de unas proteínas y no de otras? Este es el punto central de las razones para la concesión del premio de este año.

Los dos investigadores israelitas, Ciechanover y Hershko, desarrollaron sus estancias de año sabático en el laboratorio del estadounidense Rose, en Filadelfia, y en este trabajo conjunto demostraron que las proteínas que se degradaban se hallaban unidas a otra proteína que funcionaba como una etiqueta molecular que las hacía llegar a los proteasomas.

<https://www.pnas.org/content/77/3/1365> <https://www.pnas.org/content/77/4/1783>

Esta proteína que marca la destrucción, que se llama ubiquitina -nombre que indica su presencia en multitud tejidos- había sido asilada unos años antes, pero se desconocía su función.

<https://www.pnas.org/content/72/1/11> De hecho, los investigadores galardonados denominaron APF-1 -principio activo de la fracción 1- al péptido que actuaba como “beso de la muerte” para las proteínas a degradar. Posteriormente se comprobó que era la ubiquitina.

La degradación de proteínas mediada por la ubiquitina tiene influencia en la división celular, en la reparación del ADN, en el control de calidad de las proteínas recién producidas y en aspectos importantes de la defensa inmunitaria. Cuando la degradación no funciona correctamente, pueden desarrollarse enfermedades. El cáncer de cuello de útero y la fibrosis quística son dos ejemplos. El conocimiento de la degradación de proteínas mediada por la ubiquitina ofrece la oportunidad de desarrollar fármacos contra estas y otras enfermedades.

Identificada la ubiquitina como la proteína responsable del marcaje de las proteínas que deben ser degradadas, por ejemplo, porque su biosíntesis ha sido incorrecta, quedaba por conocer cómo actúan los proteasomas. Estos órganos, situados en el núcleo celular y en el citoplasma, tienen forma de barril y son activos en su interior. Cuando una proteína marcada con unidades de ubiquitina se aproxima es reconocida en una zona concreta del proteasoma, se liberan las unidades de ubiquitina y la proteína a degradar se introduce en él.

En los años posteriores, primeros de la década de los 80, se pudieron identificar las enzimas que promovían la unión de la ubiquitina a las proteínas a degradar. Todo ello representa un trabajo experimental (cultivos celulares, anticuerpos, separación, marcajes radioactivos, ...) muy complejo. Todavía no era posible la obtención de imágenes por microscopía electrónica, técnica que tardó aún tiempo en desarrollarse con toda su capacidad (PN 2014).

Han pasado 20 años entre los trabajos fundamentales de Ciechanover, Hershko y Rose hasta el reconocimiento de la Academia sueca. En este tiempo se ha podido conocer que la ubiquitina, y su acción como etiquetado para la degradación, es importante en muy diferentes procesos en los organismos vivos. Así, sigue estudiándose cómo la ubiquitina previene en muchas plantas la autopolinización que pondría en riesgo la viabilidad de las especies vegetales al disminuir la diversidad genética. <https://nph.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nph.17438>

Las enzimas que promueven la acción de la ubiquitina están también involucradas en el control de los procesos de reproducción celular, garantizando la separación de los cromosomas en su duplicación. Errores en este punto del ciclo celular están directamente relacionados con abortos espontáneos, desarrollo de síndrome de Down y de determinados cánceres, como el de cuello de útero. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867493903843?via%3Dihub>

Asimismo, la acción de los linfocitos T -parte importante de nuestras defensas contra infecciones víricas- por la que reconocen fragmentos peptídicos de las proteínas del virus está posibilitada por la acción de la ubiquitina que promueve la degradación de las proteínas del virus. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221112472030752X?via%3Dihub> Por otra parte, la fibrosis quística -provocada por un defecto en un canal de la membrana celular causado por una mutación que genera una proteína - pudiera ser evitada con un adecuado funcionamiento del sistema ubiquitina-proteasoma. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867495902406>

El conocimiento profundo del sistema de regulación de las proteínas en el interior celular que han aportado los galardonados de este año abre vías para el desarrollo de medicamentos que activen o bloqueen la acción de la ubiquitina. Por ejemplo, desde 2003 en Estados Unidos y desde 2004 en Europa se utiliza el fármaco *Bortezomib* para el tratamiento del mieloma múltiple, un cáncer de células plasmáticas de la médula ósea imprescindibles en el correcto funcionamiento del sistema inmunitario.

Los premiados

Aaron Ciechanover (1947, Haifa, Israel). Doctor (1981, Instituto Israelí de Tecnología, Haifa, Israel). *Professor* de Bioquímica y Director del Instituto de Investigación en Ciencias Médicas, Haifa, Israel.

Avram Herskko (1937, Karcag, Hungría). Doctor (1969, Universidad Hebrea, Jerusalem, Israel) *Distinguished Professor* en el Instituto Investigación en Ciencias Médicas, Haifa, Israel.

Irwin Rose (1926, Nueva York, E.E.U.U.; †2015). Doctor (1952, Universidad de Chicago, Illinois, E.E.U.U.). *Specialist* en el departamento de Fisiología y Biofísica, Universidad de California, Irvine, E.E.U.U.