

## Videnskabelig Leder

Ugeskr Læger 2020;182:V205051

# Nobelprisen i fysiologi eller medicin 2019

Jens Peter Gøtze & Per Lav Madsen

Ugeskr Læger 2020;182:V205051

Nobelprisen i fysiologi eller medicin gik i 2019 til tre læger: *Gregg Semenza*, *William Kaelin*, og Sir *Peter Ratcliffe*. Prisen er tildelt for opdagelsen af, hvordan celler sanser og reagerer på tilførsel af ilt. Nobelprismodtagernes basale forskning tager udgangspunkt i erythropoietin (EPO)-genet, der udtrykkes i nyrer og lever, og som protein via blodbanen stimulerer dannelsen af erythrocytter i knoglemarven. Den molekylære mekanisme for regulering af *EPO* var dog ukendt, indtil *Gregg Semenza* i starten af 1990'erne identificerede den centrale transkriptionsfaktor hypoxia-inducible factor (HIF). HIF-proteinet blev oprenset i 1995 og viste sig at være en heterodimer; en del indeholdt den iltfølsomme komponent (HIF-1 $\alpha$ ), den anden indeholdt en konstitutivt udtrykt del, som var beskrevet tidligere (HIF-1 $\beta$ ). HIF-1 $\alpha$  er biokemisk beslægtet med HIF-2 $\alpha$ , som også besidder den centrale iltfølsomhed. Dog synes de to HIF-former ikke at have samme funktion, eftersom deletion af *HIF-1 $\alpha$*  i musemodeller fører til tidlig celledød in utero, mens deletion af *HIF-2 $\alpha$*  har en helt anden fænotypisk præsentation. Sir *Peter Ratcliffe* viste senere, at HIF-1 $\alpha$  ikke reguleres via gentranskription eller proteinsyntese, men gennem stabilisering af proteinet inde i cellerne. Kort tid senere blev det klart, at proteinet von Hippel Lindau (*VHL*-genet blev identificeret af *William Kaelin*) kan binde til HIF-1 $\alpha$  og dermed øge nedbrydningen af proteinet. Omvendt kan mutationer i *VHL* medføre øget iltfølsomhed qua mindre nedbrydning af HIF-1 $\alpha$ , hvilket med det samme blev set som et muligt medicinsk target for at hæmme karvækst i kræftknuder.

I dette nummer af Ugeskrift for Læger anerkender vi opdagelsen gennem fokus på mulige betydninger af den banebrydende opdagelse. I statusartiklen af *Subhi et al* gennemgås de behandlingsmæssige muligheder ved at hæmme okulær karvækst [1]. Kort fortalt beskrives tiltag med anti-vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF)-præparater, hvor *VEGF* netop aktiveres af HIF-systemet. *Miskowiak* forklarer os om muligheder for behandling af hjernesygdom med erythropoietin [2]. Den tilgrundliggende hypotese er, at EPO besidder beskyttende og antiinflammatoriske egenskaber, som igen har betydning for en række neuropsykiatriske tilstande. *Pfeiffer et al* gennemgår mulighederne for behandling med anti-VEGF-lægemidler i onkologien [3]. Ved at nedregulere karvækst i solide tumorer er bedre onkologisk terapi mulig. *Hyldegaard & Hedetoft* gennemgår de mange behandlingsmuligheder med ilt under tryk, hvor

bl.a. sårheling er i fokus [4]. Endelig beskriver Qayyum et al mulighederne for at fremme vækst af nye kar ved iskæmisk hjertesygdom; altså en VEGF- og ikke en anti-VEGF-baseret terapiform [5].

Tildeling af Nobelprisen giver muligheder. En af prismodtagere udtalte tidligt, at han var voldsomt udfordret mht. de mange invitationer til konferencer, seminarer, osv. For alle invitationerne krævede flyrejser, og årets prismodtagere inden for alle fag er helt enige: Den største krise for mennesket er klimakrisen. Fra økonomi til kemi og fysik og baseret på data. Tildeling af Nobelprisen er også en platform, som nogle forstår at omsætte til bedre forhold for forskere og forskning som helhed. Fra den platform har vi fået mange »one-liners« gennem tiderne, og en af prismodtagerne har da også grebet muligheden. Sir *Peter Ratcliffe* er gentagne gange blevet spurgt om, hvad der konkret skal til for at komme hele vejen til en prisgivende opdagelse. På bedste britiske vis afviser han opmærksomheden omkring sig selv og henviser i stedet til det forskningsmiljø, hvorfra opdagelser udspringer. Og han er ikke bleg for at påpege behovet for en stor grad af anarki i hverdagens forskning. For regulerede forskningsmiljøer synes at passe bedre til at udvikle andres opdagelser end at kunne fostre dem selv. I et interview udtalte *Ratcliffe* de vise ord: »Fostering research demands a high tolerance for the unreasonable«.

Vi ønsker læserne rigtig god fornøjelse med artiklerne.

**KORRESPONDANCE:** *Jens Peter Gøtze*. Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet /Ugeskrift for Læger. E-mail: [jpg@dadlnet.dk](mailto:jpg@dadlnet.dk)

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med lederen på [Ugeskriftet.dk](http://Ugeskriftet.dk)

## LITTERATUR

1. Subhi Y, Cehofski LJ, Vestergaard AH et al. Patofysiologisk forståelse og terapeutiske muligheder ved hæmning af okulær karvækst. Ugeskr Læger 2020;182:V03200178.
2. Miskowiak KW. Erythropoietin som mulig behandling ved hjernesygdom. Ugeskr Læger 2020;182:V0420287.
3. Pfeiffer P, Hansen TF, Qvortrup C. Antivaskulær endotelial vækstfaktor-terapi i onkologisk behandling. Ugeskr Læger 2020;182:V05200336.
4. Hyldegaard O, Hedetoft M. Oxygen under tryk som behandling. Ugeskr Læger 2020;182:V06200463.
5. Qayyum AA, Joshi FR, Lund LF et al. Vaskulær endotelial vækstfaktor-terapi ved iskæmisk hjertesygdom. Ugeskr Læger 2020;182:V05200344.