

04 DE OCTUBRE DE 2004

Richard Axel and Linda Buck han sido galardonados con el Premio Nobel del año 2004 en Fisiología o Medicina

La Asamblea del Premio Nobel del Instituto Karolinska anunció esta mañana que el Premio Nobel del año 2004 en Fisiología o Medicina fue concedido a Richard Axel, investigador del HHMI en la Facultad de Médicos y Cirujanos de la Universidad de Columbia, y a Linda Buck, investigadora del HHMI que se encuentra en el Centro de Investigación de Cáncer Fred Hutchinson. Los científicos fueron galardonados por sus descubrimientos, que clarifican la forma en la que funciona el sistema olfativo.

Axel y Buck descubrieron una gran familia de genes, la cual comprende unos 1.000 genes distintos (el tres por ciento de los genes humanos) que dan lugar a un número equivalente de distintos tipos de receptores olfativos. Estos receptores están situados en las células receptoras olfativas, que ocupan un área pequeña en la parte superior del epitelio nasal y detectan a las moléculas odoríferas que se inhalan.

"Había intentado muchas cosas y había trabajado arduamente durante años sin obtener ningún beneficio. ¡Así que cuando, finalmente, encontré los genes en 1991, no podía creerlo! Ninguno de ellos había sido visto antes. Eran todos diferentes pero estaban relacionados entre sí. Eso fue muy satisfactorio."

— **Linda B. Buck**

En 1991, Axel y Buck -quién en ese entonces era estudiante postdoctoral en el laboratorio de Axel- descubrieron una familia de genes que codifican para los receptores odoríferos del epitelio olfativo, una porción de células en la pared de la cavidad nasal. El epitelio olfativo contiene unos 5 millones de neuronas olfativas que envían mensajes directamente al bulbo olfativo del cerebro. Cuando un olor excita a una neurona, la señal viaja a lo largo del axón de la célula nerviosa y se transfiere a las neuronas del bulbo olfativo. Esta estructura, ubicada en la parte más frontal del cerebro, es el centro de

distribución para el sentido del olor. Desde el bulbo olfativo, las señales del olor se retransmiten a la corteza superior del cerebro, que maneja los procesos conscientes del pensamiento, y al sistema límbico, que genera sensaciones emotivas.

Cada neurona del epitelio olfativo está cubierta con por lo menos 10 cilios que se proyectan hacia una capa fina de mucosidad que baña la superficie celular. Los científicos estaban convencidos de que en algún lugar de estos cilios debía haber proteínas receptoras que reconocieran y unieran a las moléculas odoríferas, con lo cual estimularían a la célula para enviar señales al cerebro.

Las proteínas receptoras serían la clave para contestar dos interrogantes básicos sobre el olfato, explicó Axel. El primer interrogante era cómo hace el sistema para responder a miles de moléculas de formas y tamaños diferentes, a las que llamamos sustancias odoríferas -“¿utiliza un número restringido de receptores promiscuos o un gran número de receptores relativamente específicos?” Y el segundo interrogante era cómo utiliza el cerebro estas respuestas para distinguir los olores-.

Los descubrimientos que cambiaron totalmente el estudio del olfato son el resultado de un nuevo énfasis en la genética. En vez de ir directamente en busca de las proteínas receptoras, Axel y Buck buscaron los genes que contenían las instrucciones para las proteínas que se encontraban únicamente en el epitelio olfativo.

Sus estudios no produjeron nada al principio. “Ahora sabemos por qué nuestros esquemas iniciales fallaron”, dijo Axel. “Es porque hay una gran cantidad de receptores odoríferos y cada uno era expresado sólo en un nivel muy bajo”.

Finalmente, Buck propuso lo que Axel denomina “una maniobra extremadamente hábil”. Ella se basó en tres suposiciones que redujeron drásticamente el campo, permitiéndole centrar la puntería en un grupo de genes que parecen codificar para las proteínas receptoras odoríferas.

Su primera suposición -basada en pequeños fragmentos de evidencias de varios laboratorios- era que los receptores odoríferos se parecerían mucho a la rodopsina, proteína receptora presente en las células de tipo bastón del ojo. La rodopsina y por lo menos otras 40 proteínas receptoras cruzan la superficie celular siete veces, lo que les da una forma característica, semejante a la de una serpiente. También funcionan de manera semejante, al interactuar con proteínas G para transmitir señales al interior de la célula. Debido a que muchos receptores de este tipo comparten ciertas secuencias de ADN, Buck diseñó sondas que reconocerían a estas secuencias en un grupo de ADN de rata.

A continuación, asumió que los receptores odoríferos eran miembros de una gran familia de proteínas relacionadas. Por consiguientes, buscó grupos de genes que tuvieran ciertas similitudes. En tercer lugar, los genes tenían que ser expresados sólo en el epitelio olfativo de rata.

“Si hubiéramos empleado sólo uno de estos criterios, habríamos tenido que seleccionar entre miles de otros genes”, dijo Axel. “Esto nos ahorró varios años de labor monótona”.

Buck recuerda que “había intentado muchas cosas y había trabajado arduamente durante años sin obtener ningún beneficio. ¡Así que cuando, finalmente, encontré los genes en 1991, no podía creerlo! Ninguno de ellos había sido visto antes. Eran todos diferentes pero estaban relacionados entre sí. Eso fue muy satisfactorio”.

El descubrimiento hizo posible el estudio del sentido del olfato por medio de técnicas de biología molecular y celular modernas, y la exploración de la forma en la que el cerebro distingue los olores.

También les permitió a los investigadores “sacar” los genes para proteínas receptoras semejantes en otras especies al buscar en librerías de ADN de esas especies. Los receptores odoríferos de seres humanos, ratones, bagres, perros y salamandras se han identificado de esta manera.

El descubrimiento más asombroso del equipo fue encontrar la existencia de una cantidad tan grande de receptores olfatorios. Los 100 genes diferentes que los investigadores identificados primero eran apenas la punta del iceberg. Ahora parece que hay entre 500 y 1.000 proteínas receptoras diferentes, presentes en las neuronas olfativas de rata y ratón, y probablemente en las de seres humanos.