

08 DE OCTUBRE DE 2008

Roger Tsien gana el Premio Nobel de Química de 2008

La Academia Real Sueca de las Ciencias anunció esta mañana que el Premio Nobel de Química de 2008 fue concedido a Roger Y. Tsien, investigador del Instituto Médico Howard Hughes en la Universidad de California, en San Diego (UCSD), a Osamu Shimomura, del Laboratorio de Biología Marina, y a Martin Chalfie, de la Universidad Columbia. Los tres fueron galardonados por el descubrimiento y el desarrollo de la proteína fluorescente verde, GFP (por sus siglas en inglés).

Según la Academia Real Sueca, el Premio Nobel de Química de este año recompensa el descubrimiento inicial de la GFP y una serie de desarrollos importantes que han llevado a su uso como herramienta de marcado utilizada en las ciencias biológicas. Usando tecnología de ADN, los investigadores ahora pueden unir la GFP a otras proteínas interesantes, que de otra manera serían invisibles. Este marcador brillante permite observar los movimientos, las posiciones y las interacciones de las proteínas marcadas.

Los investigadores también pueden seguir el destino de varias células con la ayuda de la GFP: el daño de células nerviosas durante la enfermedad de Alzheimer o cómo las células beta productoras de insulina se originan en el páncreas de un embrión en crecimiento. Mediante un experimento espectacular, los investigadores pudieron marcar distintas células nerviosas en el cerebro de un ratón con un arco iris de colores.

Al comentar sobre el trabajo de Tsien, el presidente del HHMI Thomas R. Cech, dijo, Roger es un científico excelente y ha proporcionado herramientas claves para que investigadores alrededor del mundo iluminen proteínas en células vivas. Este trabajo es hermoso e importante. Tsien ha sido investigador del HHMI en la UCSD desde 1989.

La fascinación de Tsien por los colores ha revolucionado los campos de la biología celular y de la neurobiología permitiendo que los científicos puedan observar el interior de las células vivas y ver el comportamiento de las moléculas en tiempo real.

Tsien es reconocido por desarrollar colorantes para seguir el movimiento del calcio dentro de las células y ha modificado genéticamente moléculas que hacen que las medusas y los corales brillen, creando colores fluorescentes en

una variedad deslumbrante de tonos. Científicos en todo el mundo utilizan estas proteínas fluorescentes multicolores para ver dónde y cuándo ciertos genes se expresan en las células o en organismos enteros.

Los colores bonitos siempre atrajeron a Tsien. Idealmente, la ciencia que uno practica debe alimentar las partes más profundas de la personalidad, proporcionar un cierto placer intrínseco para sobrellevar los períodos inevitables de desaliento, dice.

Creció en Livingston, en New Jersey, entre muchos ingenieros de su extensa familia, y desde que era pequeño parecía estar destinado a realizar una carrera en ciencia. El padre de Tsien era ingeniero industrial. Los hermanos de su madre eran profesores del Instituto de Tecnología de Massachussets. Tsien, que llama a su propio trabajo ingeniería *molecular*, dice, estoy condenado por herencia a hacer esta clase de trabajo.

Durante la niñez, el asma a menudo mantuvo a Tsien adentro de su casa, donde pasó horas realizando experimentos de química en su laboratorio en el sótano y tomó contacto con la química de colores bonitos. A la edad de 16 años, ganó el premio principal en una competencia nacional llamada Búsqueda de Talento Westinghouse. Más tarde atendió a la Universidad de Harvard con una Beca Nacional de Mérito, graduándose a la edad de 20 años con un grado en química y física.

Como estudiante de postgrado en la Universidad de Cambridge, Tsien trabajó para desarrollar un colorante para seguir mejor los niveles de calcio dentro de las células. El calcio desempeña un papel crítico en numerosos procesos fisiológicos, entre los que se encuentran la regulación de los impulsos nerviosos, la contracción muscular y la fertilización. En aquel momento, la medición de calcio intracelular era un proceso laborioso y comúnmente requería el inyectar una proteína de unión a calcio a través de la membrana de la célula, técnica que a menudo dañaba las células que eran estudiadas. Usando técnicas químicas, Tsien desarrolló colorantes orgánicos que se doblan cuando se unen al calcio, lo que cambia dramáticamente la fluorescencia que emiten. Encontró una manera de enmascarar los colorantes para que pudieran pasar a través de la membrana de la célula sin tener que ser inyectados.

A comienzos de los años 90, Tsien tomó de la medusa una molécula que brilla, la proteína fluorescente verde, y la rediseñó para que emitiera colores que van del azul al amarillo. Las proteínas fluorescentes se pueden unir a ciertos genes o a proteínas específicas de interés. Usando un microscopio de luz, los científicos pueden utilizar su brillo para determinar fácilmente cuándo y dónde se activan los genes o se expresan las proteínas.

A través de los años, Tsien ha ampliado la gama de colores de las proteínas fluorescentes - agregando una deslumbrante variedad tonalidades, entre las que se encuentran variedades llamadas cereza, fresa, mandarina, tomate, naranja, plátano y ligamaza. También ha desarrollado una manera de supervisar las interacciones entre dos proteínas, cada una marcadas con distintos tonos de proteínas fluorescentes. En general, las proteínas

fluorescentes han tenido un impacto enorme en muchas áreas de las ciencias biológicas porque les dieron a [los científicos] una relación directa entre los genes y el ADN con algo que se puede ver dentro de una célula o en el interior de cualquier organismo, dice Tsien, mientras reconoce que otros científicos inicialmente descubrieron y clonaron las proteínas fluorescentes.

En 2004, el grupo de Tsien, fascinado por la manera eficiente en que el sistema inmune humano genera una respuesta rápida para crear una variedad de anticuerpos casi infinita, secuestró esa maquinaria y la utilizó para desarrollar un nuevo tipo de proteína fluorescente. El proceso de mutación, llamado la hipermutación somática (SHM, por sus siglas en inglés), actúa normalmente sobre genes de inmunoglobulinas, produciendo una gran variedad de anticuerpos necesarios para atacar los microbios y otras sustancias extrañas que el sistema inmune pudo nunca antes haber encontrado.

Al demostrar que la SHM puede ser extensamente adaptable para el uso en investigación, Tsien y sus colegas abrieron el camino para el uso de mutaciones genéticas muchísimo más rápidas, que pueden utilizarse para producir proteínas con nuevas características útiles, entre las que se encuentran herramientas de investigación y de tratamiento de enfermedades. Por ejemplo, el equipo de Tsien utilizó la SHM para desarrollar una proteína fluorescente roja —que se utiliza para seguir las moléculas dentro de las células— con mejor estabilidad y propiedades de emisión de color que van más allá de lo que los investigadores podrían crear por si mismos. Las propiedades de la nueva proteína fluorescente la hacen un indicador útil de actividad génica o del tráfico de proteínas cuando la proteína se une a un gen específico en una célula viva.

Tsien también ha fijado su interés en la visualización y tratamiento del cáncer. Él y sus colegas han construido moléculas peptídicas con forma de "U" para transportar una valiosa carga —una molécula de visualización o un agente quimioterapéutico—. Los péptidos son sustratos de ciertas proteasas, que son enzimas que cortan proteínas que abundan en las células tumorales pero que raramente aparecen en las células normales. Cuando la proteasa corta la base de la U, los dos brazos de la U se separan, liberando un brazo que sirve para llevar la carga útil del péptido a una célula cancerígena cercana. Dentro de lo posible, siempre quise hacer algo clínicamente relevante en mi carrera y el cáncer es el último desafío, dice Tsien.