

05 DE OCTUBRE DE 09

## El investigador del HHMI Jack Szostak gana el Premio Nobel 2009 de Fisiología o Medicina

La Real Academia de Ciencias Sueca anunció esta mañana que el Premio Nobel 2009 de Fisiología o Medicina fue concedido a Jack W. Szostak, investigador del Instituto Médico Howard Hughes en el Hospital General de Massachusetts y la Facultad de Medicina de Harvard, a Elizabeth Blackburn de la Universidad de California, San Francisco y a Carol Greider de la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins. Los tres fueron honrados “por el descubrimiento de cómo los cromosomas son protegidos por los telómeros y la enzima telomerasa”.

Según indica la Real Academia Sueca, el premio Nobel de Fisiología o Medicina fue concedido a tres científicos por resolver un importante problema de la biología: forma en la que los cromosomas se pueden copiar completamente durante las divisiones celulares y en la que se protegen contra la degradación. Los tres científicos son reconocidos por el descubrimiento del proceso especializado por el cual se sintetizan los extremos de los cromosomas y el descubrimiento de la enzima telomerasa. Su trabajo ha revelado cómo los organismos dependen de la enzima para proteger su genoma contra la degradación, y sentó las bases para estudios posteriores que relacionaron la telomerasa con el cáncer y dolencias relacionadas con el envejecimiento en seres humanos.

Las largas moléculas de ADN con forma de hilo que llevan nuestros genes están embaladas en los cromosomas y los telómeros son las cubiertas de sus extremos. Los telómeros proporcionan las cubiertas que resguardan nuestra herencia genética, y de tal modo son esenciales para la vida humana. Elizabeth Blackburn y Jack Szostak descubrieron que una secuencia única de ADN en los telómeros protege a los cromosomas contra la degradación. Carol Greider y Elizabeth Blackburn identificaron la telomerasa, que es la enzima que hace el ADN de los telómeros. Estos descubrimientos explicaron cómo se protegen los extremos de los cromosomas por los telómeros y que los mismos son contruidos por la telomerasa.

En las décadas del 70 y el 80, el trabajo de Szostak, Blackburn y Greider solucionó un antiguo rompecabezas de cómo las células previenen la pérdida de información genética crucial cuando se enfrentan al acortamiento de sus

cromosomas que ocurre cada vez que se dividen.

Para prepararse para la división celular, las células deben producir nuevas copias de sus cromosomas. Cada vez que la enzima que copia el ADN realiza esta tarea, pierde algunos de los ladrillos de construcción del ADN, o nucleótidos, de cada extremo de la molécula nueva. Los científicos sabían que las células debían tener una manera de proteger sus genes contra esta erosión gradual para asegurar la supervivencia durante las repetidas divisiones celulares.

Trabajando con organismos unicelulares, Szostak y Blackburn demostraron que los extremos de las moléculas lineares de ADN tenían algunas características inusuales. En sus estudios con un organismo que vive en estanques llamado *Tetrahymena*, Blackburn había encontrado que la misma secuencia de seis nucleótidos se repetía entre 20 y 70 veces en las extremidades de cada cromosoma –en regiones conocidas como telómeros–. Szostak, genetista de levadura, y Blackburn decidieron ver si esas secuencias funcionarían como telómeros en levadura. Comúnmente, cuando los científicos agregaban pedazos lineares de ADN a las células de la levadura, las células destruían el ADN o transformaban los fragmentos lineares en moléculas circulares. Pero cuando Szostak y Blackburn agregaron las secuencias repetitivas de *Tetrahymena* a estos ADNs lineares, permanecieron intactos y se replicaron como ADNs lineares. Este experimento demostró que la maquinaria bioquímica implicada en la replicación del telómero debería estar conservada muy ampliamente, y abrió la puerta a los estudios bioquímicos del telómero y a estudios genéticos en levadura y otros organismos.

Los dos investigadores encontraron que la levadura, también tenía una secuencia repetitiva característica de las cubiertas de los extremos de sus cromosomas. Y cuando descubrieron que las células de levadura agregaban su propia secuencia telomérica a los telómeros de *Tetrahymena* que habían introducido, supieron que los telómeros no se mantenían a través del mecanismo usual de copiado del ADN. Especularon que en vez de la polimerasa de ADN, que produce la mayor parte del ADN de una célula copiándola directamente a partir de otra molécula de ADN, una enzima distinta debería agregar las secuencias teloméricas a los extremos del cromosoma. El trabajo subsecuente de Blackburn y Greider identificó esa enzima, que ahora se conoce como telomerasa, y demostró que estaba compuesta de una proteína y de una molécula de ARN que sirve como templado para la síntesis del telómero.

En el laboratorio de Szostak, trabajo adicional con levadura demostró que tan vital es la actividad de la telomerasa para las células. Szostak y la becaria postdoctoral Victoria Lundblad identificaron mutantes genéticas de levadura que no podían alargar sus telómeros. Llamaron a una de esas mutantes EST1, por las siglas en inglés que significan “siempre de telómeros cada vez más cortos” –los primeros de muchos genes que se encontró son esenciales para el mantenimiento de los telómeros–. Sin esta capacidad, los telómeros se

contrajeron con cada división celular. Eventualmente, después de muchas divisiones celulares, las células comenzaron a perder el material genético esencial y dejaron de poder dividirse. Ésta fue la primera relación entre la biología molecular de los telómeros y la senectud celular, el envejecimiento y muerte celular.

Desde el trabajo inicial de Szostak, Blackburn y Greider sobre la telomerasa, otros investigadores han encontrado que la enzima está muy relacionada con los cánceres humanos y el envejecimiento. Si bien la enzima alarga activamente los telómeros en las células que se dividen rápidamente, tales como las de un embrión, en la mayoría de las células adultas sanas, la telomerasa se inactiva. De esta manera, los telómeros se contraen lentamente durante la división celular. Se piensa que este proceso normal está asociado con algunas dolencias relacionadas con la edad, pero que es importante ayudar a limitar el largo de vida de las células. Las células cancerígenas, sin embargo, generalmente encuentran una manera de activar nuevamente la telomerasa, alcanzando una inmortalidad peligrosa. De hecho, la enzima está sobre-activada en tanto como el 90 por ciento de los tumores humanos. Los investigadores están buscando activamente drogas que tengan como diana la telomerasa como una forma de tratar una amplia variedad de cánceres.

Szostak ha cambiado el enfoque de su laboratorio para estudiar interrogantes fundamentales sobre cómo la vida comenzó. Szostak y otros científicos sospechan que el ARN pudo haber existido mucho antes que el ADN o las proteínas, porque no sólo lleva la información genética, sino que también podría haber sido capaz de catalizar su propia reproducción. Para entender cómo tal mundo de ARN pudo haber evolucionado, Szostak reconstruye las fuerzas de la evolución en el laboratorio, analizando un extenso número de moléculas de ARN para encontrar aquellas que puedan catalizar reacciones químicas en un tubo de ensayo. A partir de estos estudios, su laboratorio ahora está trabajando hacia la construcción de una célula artificial simple que pueda crecer y dividirse y también adaptarse a su cambiante ambiente.

**¿Cómo comenzó la vida?** Puede que los científicos nunca sepan exactamente la forma en la que un remolino de productos químicos se juntaron y formaron los primeros organismos vivos hace unos 4 mil millones de años, pero Jack Szostak está intentando recrear un modelo hipotético de este proceso en el laboratorio. Mediante la construcción de estructuras simples de tipo celular en un tubo de ensayo, él y sus colegas están procurando establecer una trayectoria plausible que hizo que las células primitivas emergieran de productos químicos simples. En última instancia, Szostak espera contestar preguntas fundamentales sobre los pasos más tempranos de la evolución.

Al principio de su carrera, Szostak hizo contribuciones pioneras en el campo de la genética. Sus descubrimientos ayudaron a clarificar los eventos que llevan a la recombinación cromosómica –intercambio de genes que ocurre durante la meiosis– y la función de los telómeros, que son secuencias de ADN especializadas ubicadas en los extremos de los cromosomas. Además,

se le acredita la construcción del primer cromosoma artificial de levadura del mundo. Esa hazaña ayudó a los científicos a mapear la ubicación de genes en mamíferos y a desarrollar técnicas para manipular genes.

Pero un descubrimiento por el cual el Presidente anterior del HHMI, Tom Cech, y Sidney Altman recibieron el Premio Nobel en los años 80 llevó a Szostak en una nueva trayectoria de investigación. El par de investigadores demostró independientemente que el ARN, la molécula hermana del ADN, puede catalizar ciertas reacciones químicas dentro de las células, un trabajo que previamente se pensaba era del dominio exclusivo de las proteínas. Hasta entonces, se pensaba que el ARN sólo tenía una función: el almacenamiento de la información genética que las células necesitan para construir proteínas. Esta nueva revelación sobre la función dual del ARN le sugirió a algunos científicos, incluyendo a Szostak, que el ARN probablemente existe desde mucho antes que el ADN o las proteínas porque puede ser que capaz de catalizar su propia reproducción. Su descubrimiento hizo que fuera más fácil pensar sobre el origen de la vida, dice Szostak. “Me inspiraron a intentar pensar en formas de hacer ARNs en el laboratorio que pudieran catalizar su propia replicación”.

Para 1991, Szostak había cambiado todo el foco de atención de su laboratorio al desarrollo de nuevos ARNs funcionales y otras moléculas en un tubo de ensayo. Como base de su trabajo, Szostak desarrolló una técnica llamada selección *in vitro* para estudiar la evolución de moléculas biológicas. Este método busca entre grandes números de moléculas por una función predeterminada, tal como la capacidad de catalizar una reacción química específica o de unirse a una molécula diana. Aquellas que no caen dentro del perfil deseado, se eliminan y el proceso se repite una y otra vez hasta que los investigadores encuentran la molécula que realiza un trabajo particular.

Mediante la utilización de la selección *in vitro* como forma de aplicar las fuerzas de la selección natural en el contexto de un laboratorio, Szostak y sus colegas desarrollaron ARNs que se unen al ATP, que es un sustrato biológico común, a partir de una masiva biblioteca de 1.000 trillones de secuencias al azar de ARN. Tales ARNs desarrollados artificialmente se unen a moléculas dianas que ahora se conocen como aptámeros, y tienen muchos usos potenciales en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades y como biosensores. El equipo de Szostak también ha utilizado la selección *in vitro* para desarrollar ARNs catalíticos, llamados ribosomas, a partir de trillones de moléculas de ARN de secuencias al azar. “Muchos nuevos ribosomas actualmente han sido desarrollados por selección *in vitro*”, dice Szostak. “La gama de reacciones químicas que estos ribosomas producidos artificialmente pueden catalizar es mucho mayor que la llevada a cabo por los ribosomas que se encuentran en las células vivas. Suscita la posibilidad interesante de que en una era anterior, los ribosomas podrían haber desempeñado un papel más amplio del que tienen actualmente”. Szostak también está investigando la selección *in vitro* por su capacidad de identificar moléculas pequeñas que se unen a proteínas dianas específicas. Si la técnica funciona, podría proporcionar una manera más eficiente de identificar drogas potencialmente

útiles para luchar contra enfermedades.

En la actualidad, el centro de atención principal de Szostak es la construcción de una célula simple y artificial que pueda crecer y dividirse así como también evolucionar en el sentido darwinista de adaptarse a su cambiante medioambiente. Para lograr esto, está intentando hacer y después combinar dos sistemas autorreplicantes: un ácido nucleico (tal como el ARN o ADN) que puede transmitir información genética y una simple vesícula unida a la membrana que hace que las cadenas de ácido nucleico no se dispersen. Un desafío importante es la coordinación del crecimiento y la división de la vesícula unida a la membrana con la replicación de su contenido. Szostak ha descubierto que los ácidos nucleicos mismos pueden impulsar el crecimiento de la membrana de ácidos grasos; cuando se replican, la presión osmótica interna aumenta, lo que hace que se hinche la vesícula y se estire la membrana de modo que absorba los ácidos grasos de otras vesículas que están bajo menos presión interna. Las células con una replicación de ácido nucleico más rápida deben, por lo tanto, crecer más rápidamente que las células con una replicación más lenta de ácido nucleico. De esta manera, principios físicos simples coordinan la replicación del genoma del ácido nucleico y la replicación del resto de la estructura de la célula, llevando a la aparición de la selección natural y de la evolución darwiniana basadas en la competición entre las células.

El Dr. Szostak también es Profesor de Genética en la Facultad de Medicina de Harvard e Investigador Distinguido Alexander Rich en el Hospital General de Massachusetts, en Boston.