

Instituto Superior de Ciencias Médicas

Ciudad de la Habana

Artículo

Algunos elementos cuantitativos de los Premios Nobel de Medicina y Fisiología de 2005 y 2006.

Some science-metrical elements about the 2005 and 2006 Medicine and Physiology Nobel Prizes

Alberto J. Dorta Contreras. Doctor en Ciencias. Director LABCEL. Presidente de la Cátedra de Divulgación Científica en el Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. Cuba.

Si la penúltima versión de los Premios Nobel no sorprendió a muchos, la última entrega constituyó casi un hecho sin precedentes: a sólo ocho años de la publicación de su investigación, sus autores recibieron el más importante reconocimiento a las ciencias médicas del planeta. Por ejemplo, fueron necesarios 14 años para que los que lo recibieron en el 2005 lograran este codiciado y polémico galardón. Ese año fue otorgado a los biólogos moleculares Linda Buck y Richard Axel “por su descubrimiento de los receptores de olores y la organización del sistema olfatorio”. La doctora Linda Buck es la séptima mujer que ha obtenido el Nobel de Medicina. En su sexto año posterior a su doctorado, esta científica estuvo becada en el Laboratorio de Richard Axel en la Universidad de Columbia, Nueva York. En 1988 diseñó una inteligente estrategia basada en una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) degradada para identificar una gran familia de genes que codifican la proteína G enlazada a receptores y que se expresan específicamente en el epitelio olfatorio.(1)

Transcurrieron tres años desde que le surgió la idea hasta el envío del trabajo a su publicación. La aceptación del artículo demoró sólo seis días y, cuando se dio a conocer en 1991, tuvo pronta resonancia (2) y sirvió inclusive para catapultar a la revista Cell a un alto impacto inmediato.

El impacto inmediato es el número de veces que una revista es citada como referencia por otros artículos publicados en revistas de alto impacto en el propio año.

Haciendo un análisis cuantitativo del artículo, éste devino en un clásico desde su aparición. Ha sido citado 1177 veces, sin contar las ocasiones que se ha vuelto a citar después del Nobel y las oportunidades que ha sido citado por revistas de poco o nulo impacto.

La revista Cell es considerada una de las revistas de más alto impacto, inclusive mucho antes de que publicara el genoma humano, simultáneamente con la revista Nature.

El "times cited" o impacto de autor es el número de veces que un artículo es citado por otros autores como referencia bibliográfica en revistas de alto impacto. En este caso el "times cited" es 1177. Con el impacto de autor el Institute for Scientific Information (ISI), hoy día llamado Thomson Scientific, puede pronosticar los premios Nobel.

Siguiendo la historia de los laureados con el Nobel de 2005, luego de publicado este artículo, Buck y Axel tomaron cada uno distintos rumbos. Buck estableció su propio laboratorio en 1992 en la Escuela de Medicina de Harvard. Luego, en 2002, se trasladó al Fred Hutchinson Cancer Research Center en su natal Seattle, donde la sorprendió el Nobel. Tanto ella como Axel describieron de forma paralela y complementaria los patrones de los genes receptores de olores en el epitelio olfatorio.

La secuenciación del genoma ha sido usada para identificar 1 400 genes de receptores de olores en ratas, 1 000 en ratones, 350 en humanos y 400 en chimpancés. Estos genes constituyen por tanto el más grande repertorio

genético conocido hasta hoy, lo que significa que el 4% de todos los genes en ratones y el 1,4% en el humano codifican receptores de olores.(3)

Para la entrega del Premio Nobel en Medicina y Fisiología del año que recién culminó fueron seleccionados los profesores estadounidenses Craig Mello y Andrew Fire, por su descubrimiento del proceso conocido ahora con el nombre de interferencia por RNA. Lo más interesante, desde el punto de vista cuantitativo, es que tienen un trabajo en común en el año del descubrimiento (1998) y luego cada uno trabajó sobre el mismo tema por separado hasta que volvieron a trabajar juntos; contrario a como procedieron los Premios Nobel de 2005 quienes hicieron juntos el descubrimiento y luego se separaron.

A partir de 1998 se produjo una verdadera explosión de artículos científicos, hasta su empleo en la biotecnología y su aplicación práctica en la salud humana. Y solamente ha transcurrido menos de un decenio. Su impacto ha sido tal que actualmente ya se están realizando ensayos clínicos en fase 1 en humanos con un éxito asombroso. Hasta el 29 de diciembre de 2006 se han publicado 9 348 artículos derivados de su descubrimiento en revistas de alto impacto, recogidas en la base de datos MedLine, lo que equivale a más de un millar de publicaciones por año, exactamente 1 168 (3.2 por día). Cada ocho horas sale un trabajo sobre este tópico, sin contar las veces que pueden salir en revistas no indexadas en las más cotizadas bases de datos y que se escapan al cálculo.

Si fue genial el diseño experimental, la explicación que se le dio a los resultados constituyó la clave para dar un vuelco a lo conocido hasta el momento. Pero ¿En qué consiste este descubrimiento?

Ellos recibieron el Nobel por dar a conocer que un RNA de doble cadena provoca la supresión de la actividad de un gen de una manera dependiente de su homología. En las publicaciones clave de 1998,(4,5) que significó un crecimiento explosivo desde el punto de vista científico y médico en el campo ahora conocido como silenciamiento de genes, Mello y Fire probaron el efecto fenotípico del RNA inyectado en el gusano *Caenorhabditis elegans*. Para ese tiempo ya se conocía que un RNA podría silenciar genes por algún mecanismo

desconocido, si bien se pensaba que involucraría un pareamiento con el RNA mensajero. Pero Mello llegó a la conclusión de que este proceso involucraba más que un simple pareo de RNA mensajero.

Esto se comprobó por los experimentos realizados Mello y Fire, que incluían la inyección de distintos tipos de RNA en estos gusanos y la observación de los cambios fenotípicos que se producían. Ellos encontraron que los pronosticados fenotipos solamente se podían producir cuando se inyectaba RNA doble cadena, o sea, dos cadenas RNA: una orientada 3'-5' y la otra 5'-3' y no cuando se inyectaba cada cadena RNA simple por separado.

Esta observación clave permitió asegurar que sólo el RNA de doble cadena permitía suficiente anulación o silenciación del RNA mensajero y que, vitalmente, sólo el RNA mensajero soluble que fuera homólogo con el RNA de doble cadena inyectado sería el afectado, por lo que parecía haber un mecanismo específico donde estaba involucrada la secuencia. Además, también se encontró que sólo se necesitaban pequeñas concentraciones del RNA de doble cadena adecuado para producir la respuesta fenotípica por lo que, aunque el mecanismo se desconociera en detalle, esto revelaba la presencia más bien de un sistema catalítico que una reacción estequiométrica de neutralización del RNA mensajero indeseado.

Pronto estos hallazgos dispararon una explosión tal de trabajos en el área, que en pocos años se dilucidó totalmente el mecanismo por el cual actúa el RNAi o RNA interferador.

Ahora se conoce la existencia de un complejo silenciador inducido por RNA (RISC) por su sigla en inglés que es dirigido al RNA mensajero vía un determinado RNA corto y que el RNA mensajero se rompe y luego se degrada.

Por tanto, no se trata sólo del descubrimiento hecho de que las células tienen un sistema especial para la supresión de genes homólogos, lo cual era totalmente impensable 10 años antes, sino que el mecanismo completo ha sido ya bien establecido. Esto ha permitido conocer que el propio desarrollo de un

organismo y la propia función celular, son dependientes de una maquinaria de RNAi intacta.

Esta revelación no es sólo un ejemplo de ejercicio académico en biología básica, sino que ha permitido conocer los mecanismos de que se valen las plantas y los animales inferiores para defenderse de virus RNA o mantener elementos extraños en su genoma de forma silente. Esto tiene importancia terapéutica. La industria biotecnológica puso rápidamente estos conocimientos en función de crear un impresionante número de especies de RNA silentes (siRNA), los cuales podrían ser importantes para silenciar determinados genes.

Una de las aplicaciones más avanzadas es el diseño y la optimización química de un siRNA capaz de silenciar el gen del receptor 1 del factor epitelial vascular (VEGFR-I). El papel de esta molécula se está valorando ya en un ensayo clínico fase 1 en humanos para tratar de eliminar una de las más frecuentes causas de ceguera en personas mayores de 50 años.(6,7)

La enfermedad que se trata con este silenciador de gen es la degenerativa de la mácula asociada a la edad. En esta enfermedad, el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos en y alrededor de la retina se asocian a daños en la mácula, o sea, en la parte central de la retina.

Los resultados obtenidos hasta ahora demuestran que el tratamiento no sólo es seguro y bien tolerado, sino que muchos pacientes han llegado a mejorar inclusive su agudeza visual ocho semanas después de una simple inyección de siRNA. Ello constituye la primera demostración de la actividad biológica de un siRNA en el ser humano.

El testimonio de lo rápido que esta observación experimental se ha traducido en avances en la salud humana, es una prueba de la importancia del descubrimiento que recibe el Nobel de Medicina y Fisiología en 2006.

Referencias bibliográficas

1. Buck LB. The search for odorant receptor. Cell 2004; 116 (Supl):S117-S119.
2. Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. Cell 1991;65:175-187.
3. Momberts P. Love at first smell -The 2004 Nobel Prize in Physiology or Medicine. N Eng J Med 2004; 301:2579-2580.
4. Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC. Potent and specific interference by double-stranded RNA in *Caenorhaditis elegans*. Nature 1998; 19:806-811.
5. Tabara H, Grishok A, Mello CC. RNAi in *C. elegans* in the genome sequence. Science 1998;282:430-431.
6. Hera R, Keramidas M, Peoc'h M, Mouillon M, Romanet JP, Feige JJ. Expression of VEGF and angiopoietins in subfoveal membranes from patients with age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 2005; 139:589- 596.
7. Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. Prog Retin Eye Res. 2003;22:1-29.

Recibido: 15/2/07

Aprobado: 10/3/07