



PREMIOS NOBEL 2024 (II): Del dogma a la revolución científica

El trabajo de los galardonados con los Nobel de Medicina y de Química da cuenta de cómo la curiosidad y la duda ante lo que parece establecido pueden poner en marcha una revolución científica... en este caso, abriendo paso a nuevas terapias e innovaciones biotecnológicas.

Dr. Óscar Lazo Jerez

Research Fellow, UCL Queen Square Institute of Neurology, University College London; académico, Facultad de Psicología y Humanidades, Universidad San Sebastián

⊗ No sé si a todos nos pasa, pero cuando observo a cualquier ser vivo, me impresiona el hecho de que a pesar de que los materiales de que está hecho *circulan* y cambian todos los días, parece tener un set de instrucciones que lo hace fabricarse persistentemente a *sí mismo*; y, sobre todo, me asombra cómo esas instrucciones pasan a sus hijos e hijas de manera que surgen parecidos y mezclas entre las instrucciones maternas y paternas.

Mientras escribo este artículo, me decido a aprovechar la casualidad que me trajo a Londres, precisamente esta semana, y camino los doce minutos que hay entre mi oficina y el teatro del Anatomy Department de University College London, donde a mediados de septiembre de 1957 el profesor Francis Crick presentó por primera vez en un simposio dos ideas que considero incluso más relevantes que su descubrimiento de la estructura de la molécula de ADN, hallazgo por el cual cinco años después, en 1962, ganaría el Premio Nobel junto a James Watson y Maurice Wilkins. Estas dos ideas se refieren precisamente a aspectos fundamentales de ese mecanismo mediante el cual los seres vivos preservamos nuestra identidad biológica, y Crick las llamó: *la Hipótesis de la Secuencia*, en la que propone que la manera como el ADN y el ARN contienen información específica está dada sencillamente por el orden en que las cuatro letras del alfabeto genético están ordenadas, lo que implica que a partir de la secuencia de nucleótidos (sus piezas fundamentales) se puede deducir el producto final de ese gen; y el *Dogma Central*, que indica una ruta unidireccional para la información, en el sentido de que toda proteína es la traducción de una cierta secuencia de ARN y que toda secuencia de ARN es la transcripción de

una secuencia de ADN. Así, la capacidad de los seres vivos de transformar y transmitir la función de sus proteínas depende del ADN que heredamos, y nada que le ocurra a nuestras proteínas ya fabricadas va a repercutir en esa identidad.

Crick, en todo caso, dijo en esa charla algo muy bonito: «La evidencia directa para ambas hipótesis es insignificante, pero he encontrado que son de gran ayuda para tener de dónde agarrar un problema tan complejo, y las presento con la esperanza de que otros les den un uso similar». ¡Vaya si tenía razón! Por sesenta y siete años ambas ideas han sido un faro en la navegación de la biología molecular y la genética. En otro artículo de este mismo número, el profesor Juan Pablo García-Huidobro da muchos ejemplos fascinantes del progreso de esas disciplinas en la industria y la medicina, a propósito de los nuevos Premio Nobel. Yo quiero acá detenerme no en el hecho de que estas hipótesis todavía sean válidas y resistan el paso del tiempo, sino en la capacidad del dogma de poner en marcha revoluciones científicas alimentadas por la curiosidad y la duda.

Desde la frontera del conocimiento a una revolución

Por ejemplo, una de las predicciones del Dogma Central es que las especialidades funcionales de cada célula pueden ser explicadas a partir del ARN, que luego se transcribe a las proteínas específicas de ese tipo de célula. Sin embargo, un abrumador ~98% del ARN en nuestras células no codifica para ninguna proteína. Lo que Victor Ambros y Gary Ruvkun, ganadores del Premio Nobel en Fisiología y Medicina 2024, descubrieron mientras eran investigadores posdoctorales en el laboratorio del profesor Robert Horvitz (quien también recibió el Premio Nobel el 2002) es una clave para hacer sentido de esa molesta anomalía: algunas secuencias de ARN que codificaban proteínas se unían a secuencias de ARN no-codificante. Con décadas de minucioso trabajo, Ambros y Ruvkun con-

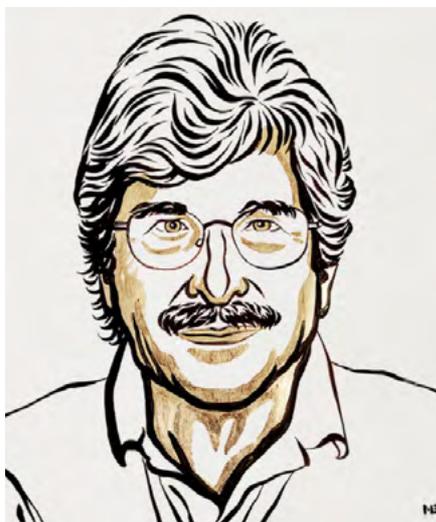
cluyeron que un tipo especial de esos ácidos nucleicos, llamado microARN, establece un paisaje dinámico que regula la abundancia y estabilidad de los ARN mensajeros (los que contienen información para traducirse en proteínas) en distintos lugares de cada célula y en distintos momentos a lo largo de su desarrollo.

No es que se quiebre el *Dogma Central*, pero es precisamente la necesidad de hacer sentido de lo que parece una anomalía insostenible lo que empuja la frontera del conocimiento hacia una revolución. Los microARNs son definitivamente un hallazgo revolucionario: nos permiten entender cómo en tejidos tan especializados como nuestro cerebro y tan distribuidos como su red de nervios por todo el cuerpo, la fabricación de proteínas puede estar tan estrechamente regulada que es capaz de responder a cambios ambientales en corto tiempo, en forma local y altamente específica, mucho más rápido de lo que toman los ARN mensajeros en fabricarse y transportarse hacia los sitios donde tienen que ocurrir las cosas.

Los microARNs, antes mirados con sospecha, misterio o simplemente ignorados, son ahora biomarcadores de enfermedades, potenciales blancos terapéuticos, productos transformadores en la industria alimentaria, y entendidos como parte crucial del mecanismo mediante el que producimos identidad localmente en cada nanómetro del cuerpo.

El mismo año que Crick, Watson y Wilkins recibían el premio Nobel, el historiador y filósofo de la ciencia Thomas Kuhn publicaba *La estructura de las revoluciones científicas* (1962). En ese texto no solamente describe el modo como los cambios de paradigma científico ocurren en forma de revoluciones donde la acumulación de tensiones e interpretaciones periféricas eventualmente perforan los consensos y producen crisis, sino que además dice que los científicos nos criamos en un ambiente en el que atestiguamos esos cambios y mediante ese proceso adquirimos la capacidad de reconocer esas ideas transformadoras cuando finalmente explotan. Yo diría que, entre el entusiasmo del hallazgo y la incredulidad como método, en el fondo andamos recolectando anomalías, buscando que esa crisis se desate dentro de nosotros y desbloquee una oleada de creatividad que haga nacer una nueva teoría.

Por eso es fascinante que una manera de abordar el *Dogma Central* de Crick—en virtud del cual la información acerca de cómo son las proteínas carece de influencia en cómo se estructura el ADN—haya sido desafiar este prin-



Victor Ambros y Gary Ruvkun, ganadores del Premio Nobel en Fisiología y Medicina 2024.

cipio biológico buscando diseñar proteínas que adopten cualquier forma imaginable. Es cierto, nuestras células no pueden fabricar ADN a partir de un diseño de proteínas, pero ¿podríamos los humanos desarrollar una tecnología que lo haga posible en forma artificial? Para eso, primero habría que tener un modo de predecir la relación entre la secuencia de aminoácidos y la forma final que la proteína va a adoptar en el ambiente donde se produce. Una vez que se avanza en esa tarea, en teoría sería posible deducir la secuencia de ADN necesaria para producir una proteína nueva (gracias a la *Hipótesis de la secuencia*), fabricarla y determinar experimentalmente si se parece o no a la estructura predicha. He ahí el método que explotó David Baker, uno de los ganadores de Premio Nobel de Química 2024, quien mediante la creación de una plataforma de software llamada Rosetta permitió hacer computacionalmente lo que Crick predijo que los seres vivos no podemos hacer: recorrer en ambas direcciones la ruta entre secuencia de ADN y la forma de las proteínas. En torno a Rosetta se formó una enorme comunidad de colaboración y el grupo de Baker fue capaz de producir proteínas originales, que no guardan homología de forma ni secuencia con ninguna proteína en la naturaleza. Una revolucionaria prueba de concepto. A medida que los datos experimentales y las capacidades predictivas sobre la forma de proteínas naturales y artificiales se hicieron masivas a lo largo de más de treinta años, Demis Hassabis y John Jumper fueron capaces de desarrollar y aplicar métodos computacionales de aprendizaje automático que culminaron en el modelo AlphaFold2, con una capacidad monumental de predecir la forma de las proteínas a partir de su secuencia de aminoácidos y, por lo tanto, con un revolucionario potencial para avanzar en la dirección del proyecto de Baker: dotar a la naturaleza de las instrucciones para fabricar proteínas que expandan la biología hasta las fronteras de la imaginación.

Sobre los hombros del dogma, y a doce minutos a pie del lugar donde Crick dio la charla sobre sus dos hipótesis acerca de la información genética y la síntesis de proteínas, en el mismo edificio donde terminé de escribir este texto, Demis Hassabis hizo su doctorado en neurociencia y pasó de la descripción de la información cerebral a la construcción de máquinas capaces de expandir la naturaleza, la inteligencia y desatar una revolución de la que estos Premios Nobel son apenas un paso preliminar. Como todos los pasos.

M