

Premio Nobel de Química 2018

Una revolución química basada en la evolución

El pasado 3 de octubre, la Real Academia de las Ciencias de Suecia anunciaba la entrega del premio Nobel de Química de 2018: la mitad del premio era entregado a la norteamericana Frances H. Arnold, "por la evolución dirigida de enzimas", mientras que la otra mitad era entregada al norteamericano George P. Smith y al británico Sir Gregory P. Winter, "por la presentación en fagos de péptidos y anticuerpos". El Premio Nobel de Química de este año se ha entregado a tres investigadores que, según el Comité Nobel, "han dominado la evolución y utilizado sus principios (cambio y selección genéticos) para producir proteínas que puedan resolver los problemas químicos de la humanidad". La importancia del trabajo de F.H. Arnold radica en que las enzimas desarrolladas mediante evolución dirigida pueden utilizarse para producir todo tipo de compuestos, desde fármacos hasta biocombustibles. G.P. Smith y G.P. Winter, por su parte, han desarrollado un método que permite la utilización de virus bacteriófagos para la generación de anticuerpos que pueden combatir enfermedades autoinmunes y, en algunos casos, el cáncer metastásico. En un momento político muy interesante e importante para el movimiento feminista, F.H. Arnold se ha convertido en la quinta mujer en obtener el Premio Nobel de Química entre los 181 galardonados desde que este premio comenzó a entregarse, en el año 1901. Esto, unido a la entrega del Premio Nobel de Física a Donna Strickland, que se convertía así en la tercera mujer en obtener el galardón, marca un momento histórico para estos premios: por primera vez, en más de 100 años de trayectoria, dos mujeres han conseguido estos galardones en el mismo año. Desde la aparición de la vida hace 3700 millones de años, distintos tipos de organismos han ocupado los rincones más inhóspitos de la Tierra, gracias a que la evolución ha resuelto los problemas químicos que aparecían al enfrentar estos retos. Las herramientas químicas de la vida, las proteínas, se han optimizado, cambiado y renovado, creando una enorme diversidad capaz de adaptar la vida a las condiciones más adversas. Por tanto, el dominio y manejo de los principios que rigen la evolución puede constituir una potente herramienta para solucionar los problemas químicos a los que se enfrenta el mundo actual, como curar enfermedades graves o frenar el cambio climático.

Los complejos sistemas químicos que permiten la vida están perfectamente codificados en el material genético, que es heredado por la progenie y puede sufrir

pequeñas modificaciones aleatorias en este proceso. Algunas de estas modificaciones dan lugar a un organismo más débil, mientras que otras generan un organismo más fuerte.

F.H. Arnold, doctorada por la Universidad de Berkeley e investigadora en el Instituto de Tecnología de California, tuvo claro desde el inicio de su carrera que su propósito sería ayudar a la humanidad mediante el desarrollo de nuevas tecnologías. Tras intentarlo en el campo de las energías renovables, el desengaño político la llevó a centrar su atención en las nuevas tecnologías del ADN. Tomando este rumbo en su carrera, perseguía sustituir los métodos tradicionales de producción de fármacos, plásticos y otros productos químicos por unos más respetuosos con el medio ambiente, usando para ello herramientas vitales: las enzimas, proteínas que catalizan reacciones químicas. Sus primeros pasos en esta dirección estuvieron marcados por un enfoque puramente racional para reconstruir las enzimas y otorgarles nuevas propiedades, pero F.H. Arnold pronto se dio cuenta de que resultaba incluso arrogante intentar comprender un proceso tan complejo mediante la lógica humana. Fue entonces cuando decidió buscar respuestas en la naturaleza, que lleva millones de años optimizando la química mediante un método propio: la evolución.

Partiendo de este nuevo enfoque, en 1993, lideró el primer estudio sobre la evolución dirigida de enzimas^[1]. Desarrolló un método para producir nuevas variantes de una enzima mediante la introducción de mutaciones aleatorias y, posteriormente, seleccionar las variantes más efectivas en múltiples generaciones. De esta forma, se podrían obtener enzimas con nuevas propiedades no presentes en la naturaleza. Con esto, F.H. Arnold demostró el potencial de la evolución dirigida frente a la racionalidad humana para desarrollar nuevas enzimas. Este fue el primer paso, y el más decisivo, para la revolución que estamos presenciando en la actualidad. El siguiente paso lo dio un investigador holandés fallecido en 2013, Willem P.C. Stemmer, que consiguió llevar a cabo el proceso de evolución dirigida en un tubo de ensayo^[2]. Para simular la mezcla de genes de diferentes individuos a lo largo de la evolución, Willem Stemmer cortó diferentes versiones de un mismo gen y las mezcló para producir de nuevo un gen completo, compuesto por un mosaico de los genes originales y obteniendo una significativa mejora en la efectividad de la enzima. Esta técnica se conoce como recombinación.



De izquierda a derecha: Frances H. Arnold, George P. Smith y Sir Gregory P. Winter, laureados con el Premio Nobel de Química 2018.

Las herramientas de edición del ADN y los métodos utilizados en la evolución dirigida se han perfeccionado desde su aparición en los años noventa, y F.H. Arnold ha estado a la vanguardia de estas tecnologías en todo momento, liderando el desarrollo de nuevas técnicas de evolución dirigida. Sus enzimas se han convertido en herramientas muy útiles para la producción de todo tipo de productos, incluso inexistentes en la naturaleza. Este método de producción, además, evita el uso de metales pesados y otros productos contaminantes usados tradicionalmente en la industria química, reduciendo así el impacto medioambiental de estos procedimientos. Además, F.H. Arnold ha encontrado en la producción de enzimas una forma de retomar los primeros pasos de su carrera, pues está trabajando en la producción de energía renovable mediante el desarrollo de enzimas que utilizan azúcares simples para producir plásticos biodegradables y biocombustibles que pueden utilizarse en coches y aviones. De esta forma, las enzimas contribuyen a una “transformación verde” muy necesaria para la preservación del planeta.

La segunda parte del Premio Nobel de Química de 2018 reconoce el trabajo de G.P. Smith y G.P. Winter para desarrollar nuevos fármacos mediante un método conocido como “presentación en fagos”. G.P. Smith, doctorado por la Universidad de Harvard e investigador emérito en la Universidad de Missouri, desarrolló en el año 1985 un método muy elegante para identificar genes desconocidos que codificaban para proteínas conocidas mediante el uso de bacteriófagos (fagos), virus que infectan a bacterias^[3]. Los fagos tienen una estructura muy simple, consistente en un trozo de material genético contenido en el interior de unas proteínas protectoras, que forman la cápside. Cuando infectan una bacteria, los fagos introducen su material genético en ella y toman así el control de su metabolismo para producir nuevas

copias tanto del material genético como de las proteínas de la cápside. G.P. Smith tenía a su disposición grandes bibliotecas de genes que contenían fragmentos de genes desconocidos. Para identificarlos, insertó estos fragmentos en los genes que codifican las proteínas de la cápside, de forma que se expresarían y los péptidos resultantes quedarían expuestos en la superficie junto a las proteínas de la cápside de los nuevos fagos. Posteriormente, podrían utilizarse anticuerpos para “pescar” los fagos que contuvieran proteínas conocidas y establecer una relación proteína-gen.

Sin embargo, no fue hasta la década siguiente cuando se empezó a utilizar este método para generar nuevas biomoléculas, y G.P. Winter, doctorado por la Universidad de Cambridge e investigador en dicha Universidad, fue uno de los primeros en adoptar esta técnica, que le permitiría obtener fármacos basados en anticuerpos humanos. En 1990, demostró que al insertar en un fago la información genética que codifica para el sitio de unión a antígenos de los anticuerpos, esta parte aparecía en la superficie de los fagos^[4]. Posteriormente, creó una librería con anticuerpos que se unían a dianas concretas con una gran especificidad. De esta forma, desarrolló un fármaco basado únicamente en un anticuerpo humano: el adalimumab, aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide en 2002. Siguiendo los mismos principios, se pueden desarrollar anticuerpos para el tratamiento de otras enfermedades autoinmunes, para la neutralización de toxinas, contra células cancerosas e, incluso, para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

En definitiva, los métodos desarrollados por los galardonados con el Premio Nobel en Química de 2018 se están utilizando en la actualidad para hacer más sostenible y respetuosa con el medio ambiente la industria química, para producir nuevos materiales, biocombustibles y fármacos, acabar con enfermedades y salvar vidas.

La evolución dirigida de enzimas y la presentación en fagos han permitido a F.H. Arnold, G.P. Smith y G.P. Winter comprimir un proceso aleatorio que puede durar millones de años en uno dirigido que puede durar unos días, sentando las bases para una nueva revolución química, una revolución que puede traer grandes beneficios a la humanidad y resolver los problemas químicos del mundo actual. Una vez más, la naturaleza supera a la razón humana y proporciona las respuestas y herramientas necesarias para resolver enigmas que la lógica no ha podido descifrar.

Referencias

- ¹Chen K y Arnold FH. Tuning the activity of an enzyme for unusual environments: sequential random mutagenesis of subtilisin E for catalysis in dimethylformamide. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 5618-5622, 1983.
- ²Cramer A y Stemmer WP. Combinatorial multiple cassette mutagenesis creates all the permutations of mutant and wild-type sequences. *Biotechniques* 18: 194-196, 1995.
- ³Smith GP . Filamentous fusion phage: novel expression vectors that display cloned antigens on the virion surface. *Science* 228: 1315-1317, 1985.
- ⁴McCafferty J y otros M. Phage antibodies: filamentous phage displaying antibody variable domains. *Nature* 348: 552-554, 1990.

BELÉN DELGADO MARTÍN

eb