

Notas para advertir, entretener y relacionar lo nuevo con lo viejo. Son bienvenidos los comentarios a revmedbuenosaires@gmail.com, o a Basilio A. Kotsias, kotsias@yahoo.com

DE LA SUSTANCIA CON QUE ESTÁN HECHOS LOS GENES

El premio Nobel en Química fue otorgado en 2020 a los principales desarrolladores del método de edición génica CRISPR/Cas9, el cual permite modificar el ADN con precisión quirúrgica¹. Tan evidente y presente está el ADN en nosotros, pero no para los pioneros investigadores que esclarecieron su papel, a partir del final de la década de 1920.

En 1928, Frederick Griffith (Gran Bretaña, 1879-1941) publicó en el *J Hygiene*², actual *Epidemiology and Infection*, sus experimentos con neumococos aislados de víctimas de la influenza de 1918. Demostró que la información genética de la bacteria se había transferido en *forma horizontal* de una cepa lisa virulenta a otra rugosa no virulenta, la que se volvió lisa virulenta y transmitió esta modificación a su descendencia. Griffith no conjeturó nada respecto a sus resultados, aun cuando estaba iniciando la biología molecular: no pronunció especulación alguna, ninguna frase arriesgada, apenas atinó a señalar un intercambio de información de una cepa ya muerta de bacteria a la otra viva, alterando sus características genéticas mediante un “principio” que transformaba la cepa no patógena en patógena.

Figura: Modificación de Marta Sher. https://www.shutterstock.com/es/g/marta_sher?searchterm=cartoon%20genes%20dna



Diez y seis años después del “Experimento de Griffith”, Oswald Theodore Avery (Canadá, 1877-1955) le pondría nombre a ese principio, ADN, tras aislarlo como una sustancia química, en la mejor oportunidad para develar el misterio. Mediante una serie de experimentos de digestión enzimática realizados justo en el tránsito entre los dos fenotipos bacterianos, virulento e inofensivo, fue eliminando sucesivamente los glúcidos, las proteínas y el ARN de bacterias, hasta que solo quedó el ADN como “principio de transformación”³. Numerosas investigaciones siguieron a este hallazgo clave para desentrañar otros misterios de esta fina hebra que da la vida⁴. Ahora sabemos que, en estas bacterias, grupos de proteínas transportan el ADN desde la superficie a través de la pared hasta la membrana citoplásmica y luego al interior de la bacteria⁵.

Emociona leer la conclusión del trabajo de Avery y sus colaboradores en el *J Exp Med*: “La evidencia presentada apoya la creencia de que un ácido nucleico del tipo desoxirribosa es la unidad fundamental del principio transformador del *Pneumococcus Tipo III*”. El ADN, esa larga y monótona cadena de bases era la tela con la que se hacen los genes, que remeda la ingenuidad de la frase del trabajo de Watson y Crick: “No se nos escapa que el apareamiento específico que hemos postulado de inmediato sugiere un posible mecanismo de copiado del material genético”.

Avery, un reconocido microbiólogo, fue nominado en 38 oportunidades para el premio Nobel hasta poco antes de su muerte, la mitad de ellas antes de la publicación de su trabajo de 1944⁶. ¿Por qué no lo obtuvo? Había dudas acerca de que la transformación podría estar limitada a unas pocas cepas de bacterias. Pero, sobre todo, se sospechaba una contaminación de sus experimentos con proteínas, con múltiples estructuras inmersas en la vida celular y candidatas a material genético, con más “prestigio” que los ácidos nucleicos considerados como extensas y *uniformes* cadenas de nucleótidos. Pero, además algo crucial lo alejó del galardón, ya que no contó con una mirada adelantada en la mayoría de los que apoyaban su candidatura, varios premios Nobel, ninguno de ellos genetista, quienes enfatizaban la importancia de la inmunogenicidad de la cápsula bacteriana como su logro trascendente, soslayando el hallazgo por el cual ingresó a la historia de la biología. Lo evidente de ahora no lo era entonces (“*El hombre ve lo que sabe*”). Un poco de suerte viene bien en la vida.

1. Luthy I, Lamb C. Premio Nobel de Química 2020 a la edición génica con tecnología CRISPR/Cas9. *Medicina (Buenos Aires)* 2020; 80: 738-40. 2. Griffith F. The significance of pneumococcal types. *J Hygiene* 1928; 27: 113-59. 3. Avery OT, Macleod CM, McCarty M. Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types: induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from *Pneumococcus* type iii. *J Exp Med* 1944; 79: 137-58. 4. Cobb M. A speculative history of DNA: What if Oswald Avery had died in 1934? *PLoS Biol* 2016; 14: e2001197. 5. Chen I, Dubnau D. DNA uptake during bacterial transformation. *Nature Rev Microbiol* 2004; 2: 241-9. 6. <https://www.nobelprize.org/nomination/redirector/>.