

## Premio Nobel en Fisiología o Medicina 2022

En 2022, el Premio Nobel en Fisiología o Medicina fue otorgado a Svante Pääbo (Fig. 1) por sus descubrimientos sobre los genomas de homínidos extintos y la evolución humana<sup>1</sup>. La relación entre *Homo sapiens* y los homínidos extintos ha sido un tópico de gran interés desde hace mucho tiempo. La paleontología y la arqueología son importantes para el estudio de la evolución humana, sin embargo, las técnicas modernas de ADN proveyeron grandes oportunidades para investigar nuestro pasado remoto de forma más precisa. Debido a los desafíos técnicos extremos por la degradación del ADN durante decenas de miles de años y la contaminación con microorganismos y restos de humanos contemporáneos, se pensaba que el análisis de ADN de homínidos no sería posible. A través de desarrollos tecnológicos extensivos, Svante Pääbo estableció nuevos estándares rigurosos<sup>2</sup> para esta tarea y logró obtener la secuencia genómica mitocondrial<sup>3</sup> y nuclear<sup>4</sup> de nuestro pariente extinto más cercano, el Neandertal. Cabe recordar que las mitocondrias son organelas que contienen su propio ADN. El genoma mitocondrial es pequeño y contiene solo una fracción de la información genética de la célula, pero está

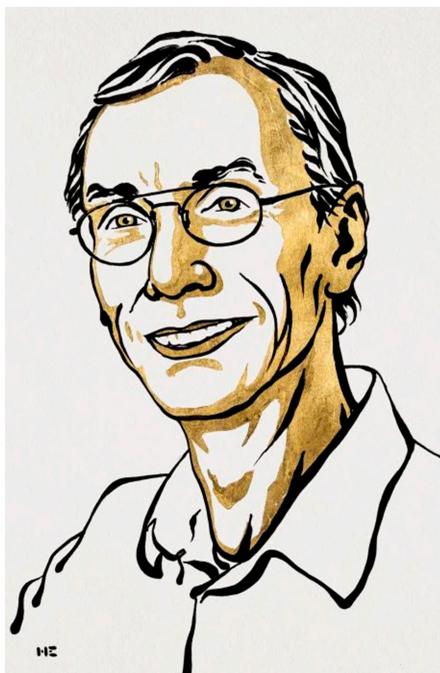


Fig. 1.– Dibujo del Premio Nobel realizado por Niklas Elmehed© para la Fundación Nobel<sup>1</sup>

presente en miles de copias, lo que aumenta las posibilidades de éxito. A esto le siguió el sensacional descubrimiento de otro homínido extinto, el Denisovano<sup>5</sup>, al cual se le pudo extraer datos del genoma de una muestra de la falange de un dedo pequeño. El trabajo de Svante Pääbo estableció además que el *Homo sapiens* se había entrecruzado con los neandertales y los denisovanos durante un período de coexistencia, lo que resultó en la introgresión (transferencia de material genético de una especie al acervo genético de otra mediante el retrocruzamiento repetido de un híbrido interespecie con una de sus especies parentales) del ADN arcaico en los humanos actuales. Ya existen ejemplos sorprendentes de variantes genéticas arcaicas que influyen en la fisiología de los humanos actuales, tornándolo en un campo de investigación muy dinámico en la actualidad tal como es comentado en el artículo ¿SER NO SER NEANDERTAL?, en este número de *Medicina (B Aires)*<sup>6</sup>. A través de sus descubrimientos revolucionarios, Pääbo abrió una nueva ventana a nuestro pasado evolutivo, revelando una complejidad inesperada en la evolución y entrecruzamiento de los antiguos homínidos, además de proporcionar la base para una mejor comprensión de las características genéticas que nos hacen únicamente humanos<sup>7</sup>.

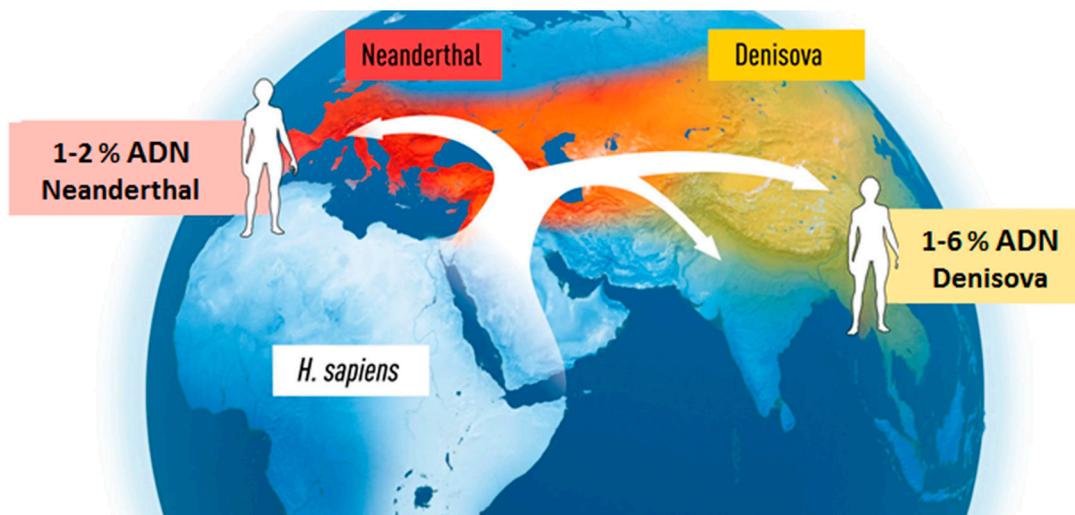
En su comunicado de prensa, la Fundación Nobel realizó un extenso análisis de los fundamentos del otorgamiento del Premio<sup>8</sup>. Las diferentes investigaciones proporcionaron evidencia de que el humano

anatómicamente moderno, el *Homo sapiens*, apareció por primera vez en África hace aproximadamente 300 000 años, mientras que nuestros parientes más cercanos, los neandertales, se desarrollaron fuera de África y poblaron Europa y Asia occidental desde hace unos 400 000 años hasta su extinción hace 30 000 años, demostrando la coexistencia temporal de ambos durante miles de años. Hace unos 70 000 años, grupos de *Homo sapiens* migraron de África a Oriente Medio y, desde allí, se extendieron al resto del mundo.

Hijo del bioquímico Sune Karl Bergström (1916- 2004), quien fuera uno de los galardonados con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1982, Svante Pääbo fue estudiante de posdoctorado con Allan Wilson (1934-1991), un pionero en el campo de la biología evolutiva. Pääbo comenzó a desarrollar métodos para estudiar el ADN de los neandertales, un esfuerzo que duró varias décadas. En 1990, fue contratado como profesor por la Universidad de Munich, donde continuó su trabajo sobre el ADN mitocondrial arcaico. Dado que los análisis del pequeño genoma mitocondrial proporcionaron información limitada, Pääbo asumió el enorme desafío de secuenciar el genoma nuclear del espécimen Neandertal. En ese momento, se le ofreció la oportunidad de establecer un Instituto Max Planck en Leipzig, Alemania, donde lideró un grupo abocado a refinar los métodos para aislar y analizar el ADN de restos óseos arcaicos.

En 2008, se descubrió un fragmento de hueso de un dedo de 40 000 años de antigüedad en la cueva Denisova en la parte sur de Siberia. El hueso contenía ADN excepcionalmente bien conservado, que el equipo de Pääbo secuenció. Los resultados causaron sensación: la secuencia de ADN era única en comparación con todas las secuencias conocidas de los neandertales y los humanos actuales. Pääbo había descubierto un homínido previamente desconocido, al que se le dio el nombre de Denisovano. Las comparaciones con secuencias de humanos contemporáneos de diferentes partes del mundo mostraron que el flujo de genes también se había producido entre el homínido hallado en Denisova y los *Homo sapiens*. Esta relación se observó por primera vez en poblaciones de Melanesia y otras partes del sudeste asiático, donde los individuos portan hasta un 6% de ADN Denisovano<sup>9</sup>. Todos estos hallazgos se resumen en la Figura 2.

Fig. 2.- Los descubrimientos de Pääbo han proporcionado información importante sobre cómo estaba poblado el mundo en el momento en que el *Homo sapiens* emigró de África y se extendió al resto del mundo. Los neandertales vivían en el oeste y los denisovanos en el este del continente euroasiático. El mestizaje se produjo cuando el *Homo sapiens* se extendió por el continente, dejando huellas que permanecen en nuestro ADN (Modificado del reporte de prensa de la Fundación Nobel<sup>9</sup>)



El advenimiento de los avances técnicos en la secuenciación del ADN, permitió a Pääbo (junto a expertos en genética de poblaciones) lograr lo aparentemente imposible: dilucidar la secuencia del genoma nuclear Neandertal. Los análisis comparativos demostraron que el ancestro común más reciente de los neandertales y los *Homo sapiens* vivieron hace unos 800 000 años<sup>4</sup>.

En 2014 publicó "*Neanderthal Man: In Search of Lost Genomes*", un libro ameno y fascinante que describe con una particular sinceridad los eventos, intrigas, fracasos y triunfos de estos años científicamente ricos a través de la lente de este pionero del campo del ADN antiguo<sup>10</sup>. Un aspecto interesante es la descripción del diseño del laboratorio de Leipzig para evitar contaminación con ADN de humanos modernos (por ejemplo, de quienes realizaban los experimentos) y cómo solucionó los problemas de fragmentación del ADN arcaico causados por el tiempo. Para ello, diseñó un piso sin ventanas aislado del resto del laboratorio, el cual debía desinfectarse con lavandina una vez por semana y luz ultravioleta todas las noches. Había un precuarto con el equipamiento (que no salía de esa zona) y los reactivos de PCR exclusivos para ADN arcaico, que se almacenaban en recipientes sellados herméticamente, y eran llevados directamente a ese laboratorio. Las personas que trabajaban en ADN arcaico ingresaban a esa zona desde una entrada independiente. En cuanto a cómo solucionar los problemas de fragmentación, son demasiado bioquímicos para la mayoría de los lectores, pero invitamos a quienes sí tienen interés en el tema a leerlo. También incluye interesantes anécdotas, como cuando le mostró a su director de tesis los trabajos que había hecho independientemente de su tesis, el cual le indicó que los publicara sin su nombre, demostrando una gran generosidad. O cuando realizó los primeros experimentos de PCR, a fines de la década del '80, todavía no había máquinas disponibles y debía recurrir a baños con la temperatura deseada. Para quienes utilizamos técnicas de PCR, esto nos parece increíble.

El otorgamiento de tan importante distinción a Svante Pääbo reconoce a esta fascinante personalidad que reescribió la relación de los humanos actuales con sus parientes extintos, describiendo por métodos moleculares una especie hasta entonces desconocida.

Pablo J. Azurmendi<sup>1</sup>, Isabel A. Lüthy<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires,

<sup>2</sup>Instituto de Biología y Medicina Experimental - CONICET, Buenos Aires, Argentina

e-mail: azurmendi.pablo@lanari.uba.ar

e-mail: isabel.luthy@gmail.com

1. Svante Pääbo facts. 2022. En: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2022/paabo/facts/>; consultado octubre 2022.
2. Pääbo S. Molecular cloning of ancient egyptian mummy DNA. *Nature* 1985; 314: 644-5.
3. Krings M, Stone A, Schmitz RW, Krainitzki H, Stoneking M, Paabo S. Neandertal DNA sequences and the origin of modern humans. *Cell* 1997; 90: 19-30.
4. Prufer K, Racimo F, Patterson N, et al. The complete genome sequence of a neanderthal from the Altai mountains. *Nature* 2014; 505: 43-9.
5. Krause J, Fu Q, Good JM, et al. The complete mitochondrial DNA genome of an unknown hominin from Southern Siberia. *Nature* 2010; 464: 894-7.
6. ¿Ser no ser Neandertal? *Medicina (B Aires)* 2022; 82: 998.
7. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2022. 2022. En: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2022/advanced-information/>; consultado octubre 2022.
8. Press release: The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2022. 2022. En: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2022/press-release/>; consultado octubre 2022.
9. Reich D, Green RE, Kircher M, et al. Genetic history of an archaic hominin group from Denisova cave in Siberia. *Nature* 2010; 468: 1053-60.
10. Pääbo S. Neanderthal man: In search of lost genomes, 1ra ed., 2014.