

El Premio Nobel de Química (2015)

Desde que se crea la primera célula de un organismo vivo, si pensamos en los humanos la combinación de 23 cromosomas de un espermatozoide y otros 23 de un óvulo, hasta que el individuo es adulto las células se dividen, multiplicándose exponencialmente, se especializan para desarrollar distintas funciones, pero siempre mantienen intacto, o casi intacto, el material genético que se creó en el óvulo fecundado. Esto es, copian y copian el ADN millones de millones de veces sin errores que imposibiliten el desarrollo del organismo. Además, las células están permanentemente expuestas a radiaciones dañinas y agentes químicos (sol, humos de tabaco y combustibles fósiles, nuevas moléculas incorporadas al ambiente en diversas formas) que alteran la precisa estructura del ADN. Que nuestro ADN permanezca intacto no es casual, distintas enzimas revisan y reparan los daños continuamente.

Tomas Lindahl, Paul Modrich y Aziz Sancar recibieron el Premio Nobel de Química 2015 por haber identificado y explicado cómo las células reparan el ADN y protegen la información genética. Sus investigaciones nos permiten conocer mejor cómo funcionan las células y también identificar las causas de distintas enfermedades hereditarias y aprender qué mecanismos actúan en el desarrollo del cáncer y en los procesos de envejecimiento. (https://s3.eu-de.cloud-object-storage.appdomain.cloud/kva-image-pdf/assets/globalassets-priser-nobel-2015-kemi-pop_ke_en_15.pdf)

No todo el camino está completado, conocemos bien los procesos de reparación de ADN en bacterias, pero no del todo en humanos. Aunque existen fármacos, por ejemplo el *olaparib* ya desde 2008, que actúan sobre células cancerosas aprovechando el conocimiento sobre la reparación de las hebras de la doble hélice del ADN (<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm8001263>), numerosos equipos continúan la investigación, incluido el del propio Paul Modrich.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021925818407739?via%3Dihub>

En noviembre de 2021 la agencia europea del medicamento (EMA) autorizó el uso de un fármaco (*molnupiravir*) contra el coronavirus del COVID-19; este antiviral actúa provocando errores en la duplicación del ARN del virus.

Como en otras ocasiones estos tres investigadores han desarrollado sus experiencias de forma independiente. La complementariedad de sus trabajos los hacía particularmente aptos para recibir la distinción porque, en palabras del testamento de Alfred Nobel, “...*hayan realizado el mayor beneficio a la humanidad*”.

Lindahl, en 1974, publica sus primeras aportaciones desde el Instituto Karolinska de Estocolmo. Consideró que, dado que las alteraciones del ADN eran cada día varios miles, debían existir moléculas capaces de reparar ese elevado número de defectos que deberían -si no se corrigen- afectar gravemente al genoma y a la viabilidad del individuo. Identificó, en bacterias, una enzima capaz de eliminar de la cadena de ADN fragmentos dañados fruto de una interacción fallida entre citosina y guanina (<https://www.pnas.org/content/71/9/3649>). Su trabajo continúa, y en 1996 -esto es, 22 años después- ahora desde Hertfordshire (Reino Unido) describe la reparación de ADN en células humanas. (<https://www.embopress.org/doi/abs/10.1002/j.1460-2075.1996.tb01056.x>)

Aziz Sancar dirigió su atención a identificar cómo se corregían los defectos causados en el ADN por acción de la radiación ultravioleta. En su tesis doctoral, en la universidad de Dallas (Texas), descubrió que la enzima denominada fotoliasa era la responsable de ello, clonó su gen y provocó

que las células produjeran un exceso de esta enzima. Era todavía 1977 y el trabajo pasó muy desapercibido. De hecho, la búsqueda bibliográfica en la *Web of Science* no arroja resultados. Sancar buscó otro laboratorio, ahora en Yale (Conneticut), donde ya había alguna experiencia sobre el campo. Además de la acción de la fotoliasa -que funciona en presencia de luz- otras enzimas lo hacen en la oscuridad, pero de un modo similar: provocan cortes en la cadena de ADN de modo que aíslan y separan las zonas dañadas. Sus nuevas aportaciones iniciadas en Yale en 1983 continúan hasta 1995, ahora desde Chapel Hill (Carolina del Norte).

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021925818946910?via%3Dihub>

Paul Modrich, el tercer galardonado de este año, trabajando con Matthew Meselson (1983) alteraron las hebras del ADN de un virus mediante una pequeñísima variación -la incorporación de un grupo metilo, 4 átomos (3 de hidrógeno y uno de carbono)-. Cuando este virus se incorpora a la bacteria *escherichia coli* -bacteria habitual en los estudios de laboratorio- las bacterias reconocían de inmediato la variación de la hebra modificada y corregían su estructura. Ya en 1989 Modrich describe con precisión el mecanismo de reparación en estudios *in vitro*, en varios artículos publicados en los meses de febrero, abril y junio; este último en la revista *Science*. <https://www.science.org/doi/10.1126/science.2665076>

Todo este trabajo pone de manifiesto que las células son capaces de corregir, por mecanismos similares, los daños o alteraciones producidas en el ADN independientemente de la causa que provoque la modificación: el propio azar en la replicación, la agresión de la radiación solar o de los compuestos químicos del ambiente, o de las modificaciones inducidas por la acción de los virus. Comprender cómo operan estos mecanismos en las células humanas y no sólo en las bacterias es una vía definitiva en la prevención de enfermedades hereditarias.

Los premiados

Tomas Lindahl (1938, Estocolmo, Suecia) Doctor (1967, Karolinska Institutet, Estocolmo, Suecia). *Professor* de Química Médica y Fisiológica en la Universidad de Gothenburg, Suecia (1978–82). *Emeritus group leader* en el Francis Crick Institute y *Emeritus director* del Centro de Investigación del Cáncer en Hertfordshire, Reino Unido

Paul Modrich (1946, Ratón, Nuevo México, E.E.U.U.) Doctor (1973, Stanford University, Stanford, California, E.E.U.U.) Investigador en el Howard Hughes Medical Institute y *Professor* de Bioquímica en la Universidad Duke, Durham, Carolina del Norte, E.E.U.U.

Aziz Sancar (1946, Savur, Turkey; ciudadano estadounidense y turco). Doctor (1977, Universidad de Texas, Dallas, Texas, E.E.U.U. *Professor* de Bioquímica y Biofísica en la Universidad de Carolina del Norte, Chapel Hill, Carolina del Norte, E.E.U.U.