

COMENTARIOS

El premio Nobel en fisiología o medicina de 1999: proyecciones de la investigación biomédica para los inicios del nuevo milenio

Luis A. Gómez

Laboratorio de Fisiología Molecular, Instituto Nacional de Salud, Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

En octubre del año pasado, la Asamblea Nobel dio a conocer la decisión de otorgar el premio Nobel en fisiología o medicina al doctor Günter Blobel por el hallazgo de las señales intrínsecas que gobiernan el transporte de las proteínas y su localización en la célula. Günter Blobel y sus colaboradores estudiaron cómo una proteína sintetizada es transportada a los diferentes organelos intracelulares (1-3). Sobre la base de un postulado inicial y del trabajo experimental que comenzaron a desarrollar hace más de 25 años, demostraron que las proteínas se producen con información propia, es decir, con señales moleculares genéticamente codificadas consistentes en secuencias cortas de aminoácidos en un orden particular (4). Estas secuencias topogénicas, transitorias o permanentes, forman parte integral de la proteína y determinan su ubicación y destino en los diferentes compartimentos celulares, incluidas las mitocondrias, los lisosomas, los peroxisomas, los cloroplastos, el aparato de Golgi y el retículo endoplasmático (5).

La contribución de este principio universal, ya que opera en la misma forma en hongos, plantas y animales, merece considerarse en relación con algunas de sus proyecciones en la investigación biomédica; este artículo intenta plantear el significado del galardón y algunas implicaciones de la contribución del trabajo del doctor Blobel a la investigación biomédica moderna teniendo en cuenta la universalidad de este mecanismo de traslación y la revisión de la literatura sobre algunos avances recientes en las áreas preventiva,

terapéutica y molecular de la medicina y la fisiología.

El galardón reconoce no sólo la importancia de los hallazgos del doctor Blobel, sino también la generación de nuevas direcciones en la investigación biomédica y el estímulo de desarrollos importantes en biotecnología. En biomedicina, el conocimiento de las bases moleculares del proceso de traslación de proteínas ha incrementado el conocimiento de varios mecanismos biológicos, como los de generación, producción, ubicación y secreción de anticuerpos (4,5). Además, ha ayudado a explicar los mecanismos moleculares que subyacen a varias enfermedades genéticas, tales como la hiperoxaluria primaria hereditaria (6), la fibrosis quística (7) y la hipoglicemia hiperinsulínica familiar persistente de la infancia (8), entre otras. En estas enfermedades se producen trastornos funcionales específicos como consecuencia de la localización de las proteínas responsables; por tanto, algunos de los grandes retos científicos y oportunidades en esta área de la biomedicina se concretan en la identificación, aislamiento y caracterización de las proteínas involucradas en el complejo mecanismo de traslocación y en la identificación de los cambios funcionales inducidos por la redistribución subcelular de las proteínas (6-8).

Esta información proporciona herramientas y explicaciones que permiten llegar a conocer los mecanismos moleculares involucrados en algunas enfermedades y puede contribuir a desarrollar investigaciones aplicadas en humanos a través de la intervención en la localización y función de proteínas críticas (9-12). Con base en este conocimiento, se pueden abordar algunas aplica-

Correspondencia: lagomez@hemagogus.ins.gov.co

Recibido: 17/02/00; aceptado: 25/02/00

ciones biotecnológicas como la construcción de nuevos medicamentos basados en la síntesis de proteínas y la construcción de fábricas celulares de proteínas diseñadas para actuar en un organelo en particular o para corregir un defecto específico (12-14), así como la aplicación de nuevas tecnologías que contribuyan, no sólo con la explicación de los mecanismos moleculares de algunas enfermedades, sino también con el desarrollo de alternativas terapéuticas y preventivas (13,15).

La continuidad de los aportes y las futuras aplicaciones del trabajo de Blobel dependerán, en gran parte, de los avances de la investigación en otras áreas. Por ejemplo, en un futuro cercano, con el avance en el conocimiento del genoma humano será posible deducir las señales topogénicas de las proteínas (10,13,15). Este conocimiento básico, pieza clave en la transformación de la biología celular a la fisiología celular y molecular (10,16), permitirá entender mejor los cambios moleculares que conducen a algunas enfermedades y acelerará el desarrollo de investigaciones de nuevas estrategias para el diagnóstico y la prevención, así como la posibilidad de diseñar terapias específicas y más eficientes contra enfermedades complejas como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes, entre otras (11,19,20).

Para acelerar la aplicabilidad de los hallazgos de Blobel a la población humana, se requerirá de investigaciones epidemiológicas en estudios de población que incrementen la habilidad de evaluar la relevancia y la relación causa-efecto de los cambios en la función y ubicación proteica (13,15). En este sentido, las investigaciones biomédicas orientadas a definir y caracterizar los cambios moleculares que ocurren durante la progresión de una enfermedad, serán componentes complementarios de las evidencias que, eventualmente, permitirán entender mejor la interacción entre genes y ambiente, la relación de un evento biológico o ambiental con el riesgo de desarrollar una enfermedad, así como precisar sus determinantes (9,10). La posibilidad de enfrentar estos retos planteará agendas de investigación que, seguramente, dominarán el campo de la biomedicina en los próximos años y abrirán

horizontes de interacción con otras disciplinas en el camino hacia la solución de algunos de los problemas de salud más acuciantes en el mundo (9,21).

En los años iniciales del nuevo milenio, sobre todo en los países con una gran complejidad de necesidades como el nuestro (18), se hará más evidente que nunca el reto de promover y fortalecer una investigación biomédica de calidad, basada en principios universales como los generados por Blobel y otros investigadores, aprovechando la particular oportunidad de acceder al conocimiento y asegurando la financiación para investigaciones que ayudarán enormemente a enfrentar con éxito los desafíos planteados por problemas de salud pública aun no resueltos y por aquellos que, sin duda, surgirán.

Referencias

1. **Sabatini DD, Blobel G, Nonomura Y, Adelman MR** Ribosome-membrane interaction: structural aspects and functional implications. *Adv Cytopharmacol* 1971;1:119-29.
2. **Blobel G, Dobberstein B.** Transfer of proteins across membranes. I. Presence of proteolytically processed and unprocessed nascent immunoglobulin light chains on membrane-bound ribosomes of murine myeloma. *J Cell Biol* 1975;67:835-51.
3. **Blobel G, Dobberstein B.** Transfer to proteins across membranes. II. Reconstitution of functional rough microsomes from heterologous components. *J Cell Biol* 1975;67:852-62.
4. **Blobel G.** Unidirectional and bidirectional protein traffic across membranes. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol* 1995;60:7.
5. **Blobel G.** Intracellular protein topogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77:1496-500.
6. **Danpure CJ, Jennings PR, Leiper JM, Lumb MJ, Oatey PB.** Targeting of alanine: glyoxylate aminotransferase in normal individuals and its mistargeting in patients with primary hyperoxaluria type 1. *Ann NY Acad Sci* 1996;804:477-90.
7. **Chen M, Zhang JT.** Topogenesis of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR): regulation by the amino terminal transmembrane sequences. *Biochemistry* 1999;38:5471-7.
8. **Shyng SL, Ferrigni T, Shephard JB, Nestorowicz A, Glaser B, Permutt MA, et al.** Functional analyses of novel mutations in the sulfonylurea receptor 1 associated with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Diabetes* 1998;47:1145-51.

9. **Karp JE, Broder S.** New directions in molecular medicine. *Cancer Res* 1994;54:653-65.
10. **Gómez LA.** Estudio de la función del genoma: un área de desarrollo estratégico. *Biomédica* 1999;19:56-8.
11. **Flowers CR, Melmon KL.** Clinical investigators as critical determinants in pharmaceutical innovation. *Nat Med* 1997;3:136-43.
12. **Gómez LA.** Inducción y modulación farmacológica de la expresión genética: posible blanco de acción en medicina molecular. En: Toro G, Hernández C, Raad J, editores. Instituto Nacional de Salud: 1917-1997, una historia, un compromiso. Santa Fe de Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 1998. p. 343-60.
13. **Collins FS.** Medical and societal consequences of the human genome project. *New Eng J Med* 1999;341:28-37.
14. **Zhang W, Mannan I, Schulz S, Parkinson S, Alekseev AE, Gomez LA, et al.** Interruption of transmembrane signaling as a novel antisecretory strategy to treat enterotoxigenic diarrhea. *FASEB J* 1999;13:913-22.
15. **Goldstein LJ, Brown SM.** The clinical investigator: bewitched and bewildered-but still beloved. *J Clin Invest* 1997;99:2803-12.
16. **Chien KR.** Genes and physiology: molecular physiology in genetically engineered animals. *J Clin Invest* 1996;98: S19-26.
17. **Friedman T.** Progress towards human gene therapy. *Science* 1989;244:1275-81.
18. **Bishop JM.** Cancer: What should be done?. *Science* 1997;278:995.
19. **Macilwain C.** A rare chance to progress. In: Campbell PH, Macilwain C, editors. *Science in Latin America.* *Nature* 1999;398:A3-A5,A10.
20. **Novak K.** Cardiovascular disease increasing in developing countries. *Nature Med* 1998;4:989-90.
21. **Wolffers I, Adjei S.** Research-agenda setting in developing countries. *Lancet* 1999;353:2248-9.