CUADERNOS DE LA FUNDACIÓN DR. ANTONIO ESTEVE Nº 13

Elizabeth Helen Blackburn: el camino al telómero

Diogo Lopes de Oliveira

Máster en Comunicación Científica, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona

"¡Esta chica llegará lejos!"
Palabras de un profesor en una escuela rural inglesa,
a E.H. Blackburn cuando tenía 6 años

A lo largo de sus 37 años de investigación, la doctora Elizabeth H. Blackburn ha aportado conocimientos clave sobre la estructura y el comportamiento de los cromosomas y ha abierto nuevas perspectivas para futuras investigaciones sobre este tema. Sus contribuciones a la biomedicina no sólo son muy relevantes en el contexto básico de la multiplicación celular sino que tienen implicaciones claras en el campo de la biomedicina actual.

Elizabeth H. Blackburn estudia la morfología cromosómica y define la estructura de los telómeros. Se trata de unas estructuras especializadas en los extremos de los cromosomas eucariotas que, además de realizar numerosas funciones relacionadas con el control de la división celular, son necesarias para mantener su integridad y estabilidad. Los telómeros están formados por secuencias repetidas de DNA y su presencia permite evitar la pérdida de información genética durante la replicación. Sin los telómeros los cromosomas tienen tendencia a desnaturalizarse y los mecanismos de reparación del DNA generan reordenaciones cromosómicas por fusión de los extremos.

Las aportaciones de la doctora Blackburn al proceso de control de la división celular han abierto nuevas perspectivas en el campo de la gerontología y en el del cáncer. Los telómeros se acortan durante cada división celular porque la síntesis de las enzimas que codifican su extensión, las telomerasas, está reprimida en la mayoría de las células, con la notable excepción de las células troncales (*stem cells*). Por otra parte, es altamente interesante el hecho de que la inmensa mayoría de las células cancerosas disponen de mecanismos que les permiten conservar intacta la longitud de los telómeros, lo que facilita su multiplicación indefinida. Disponemos ya de evidencias a favor de que la extensión de los telómeros puede ser clave en el proceso del envejecimiento y el tratamiento del cáncer.

Importantes compañeros en el largo camino profesional de Elizabeth H. Blackburn fueron John Gall, Jack W. Szostak y Carol Greider, no sólo colegas en el estudio de la función y regulación de los telómeros sino científicos con grandes cualidades profesionales y humanas. Por esta labor de investigación les concedieron el *Lasker Award* de Investigación Médica Básica 2006, uno de los más prestigiosos premios científicos que se otorga en reconocimiento al trabajo de una persona o equipo por su labor investigadora. De alguna manera, la trayectoria de esta investigación queda reflejada en el artículo *Telomeres and telomerase: The path from maize, Tetrahymena and yeast to human cancer and aging*, publicado en la revista *Nature Medicine* en octubre de 2006.

Elizabeth: la niña curiosa

Hija única de una pareja de médicos, Harold y Marcia Blackburn, Elizabeth Helen Blackburn nació el 26 de noviembre de 1948 en Hobart,

capital y principal ciudad de la isla de Tasmania, situada a 200 km del macizo continental australiano. Desde muy pequeña se interesó por la biología. Su curiosidad era apreciable en su inocente exploración del mundo que la rodeaba. Ella misma manoseaba medusas venenosas en la playa y hormigas punzantes. Este deseo de vivir experiencias con la naturaleza habría de llevarla a seguir el camino de las ciencias biológicas.

En la escuela secundaria tuvo sus primeros contactos con ideas que hacían referencia a la bioquímica y a las moléculas de la vida. Sus propias lecturas personales –no los trabajos de la escuela– hicieron que la joven aspirante a bióloga se percatara de que comprendiendo el funcionamiento de las moléculas en los organismos era posible comprender la biología de una manera más amplia.

"Fui muy afortunada de que se me dieran las circunstancias de transmutar ese entusiasmo infantil en una pasión de toda la vida por hacer ciencia. Desearía que todo el mundo tuviera tan buena fortuna", presume humildemente esta investigadora sobre las bases que la prepararon para tomar el rumbo de la ciencia y su éxito en ella.

El camino

Toda caminata comienza con el primer paso. Para Elizabeth lo supuso su entrada en la Universidad de Melbourne, en Australia, donde su educación superior formal fue el primer impulso en su carrera investigadora. En 1970, con tan sólo 22 años, recibió el título de *Bachelor of Science* de esta institución, una de las más respetadas del mundo, con fuerte tradición en biomedicina y de la cual, dos años más tarde, en 1972, recibió también el título de *Master of Science*.

En 1975, ya en la Universidad de Cambridge, en Inglaterra, Elizabeth obtuvo el título de Doctora en Biología Molecular por su trabajo sobre la secuenciación de ácidos nucleicos. Posteriormente identificó la estructura de los telómeros en una estancia posdoctoral de tres años en la Universidad de Yale.

Investigaciones previas sobre los telómeros

En la década de 1930, Barbara McClintock y Hermann Muller infirieron, independientemente, que las regiones terminales naturales de los cromosomas mostraban características especiales. Hipotetizaron que existían unas estructuras protectoras que aseguraban la replicación adecuada de los cromosomas durante la división celular e impedían que éstos se unieran de manera inapropiada. Muller creyó que los telómeros –del griego *telos* (fin) y *meros* (parte o segmento)– estaban formados por una estructura distinta del resto de los cromosomas. Sin embargo, la función de esta singular estructura era totalmente desconocida.

En 1972, James Watson supuso que los organismos con cromosomas lineales necesitan un mecanismo especial que garantice la integridad de las regiones cromosómicas terminales durante la replicación. Esta teoría llegó a conocerse como "el dilema de replicación de las regiones terminales de los cromosomas". En paralelo, Alexey Olovnikov sugirió que la pérdida gradual de los extremos de los cromosomas conduciría al envejecimiento o a un estado en que las células no podrían dividirse ni desarrollar sus funciones normales, y se induciría la muerte celular. Aun cuando los científicos discutieron las posibles soluciones a estos dilemas, no tuvieron medios para poner a prueba sus ideas.

Cómplices y colegas

Para obtener el éxito en la investigación científica es necesario encontrar las personas correctas en el momento justo. En ese sentido, quizás la época clave para la producción científica de Elizabeth H. Blackburn se dio en su etapa de investigadora posdoctoral en el equipo de Joseph Gall, en la Universidad de Yale, Estados Unidos. Ambos decidieron centrar sus estudios en un protozoario ciliado, *Tetrahymena thermophila*, un pequeño organismo que acababa de ser descubierto por el profesor Gall como ideal para el análisis cromosómico debido a su rápido crecimiento y al gran número de "minicromosomas" lineales que posee.

Gall y Blackburn focalizaron sus esfuerzos en la estructura de los telómeros de los cromosomas lineales de *Tetrahymena thermophila*. Así, mediante sus análisis en el laboratorio, la intención de la investigadora Blackburn era establecer patrones de estructura del DNA. Después de exhaustivas pruebas, su primer descubrimiento fue una secuencia corta repetida, o sea, "bloques" de bases de 20 a 70 nucleótidos de longitud. Lo que para Joseph Gall en un principio parecía un hallazgo sin importancia se convirtió en un interesante descubrimiento, ya que este fenómeno ocurre en todos los organismos, incluidos, por supuesto, los seres humanos.

En junio de 1980, cuando disponía ya de un laboratorio propio en la Universidad de California, en Berkeley, la doctora Blackburn conoció durante una conferencia sobre ácidos nucleicos al que sería otro importante científico en el desarrollo de sus investigaciones: Jack W. Szostak, un reconocido experto en genética de levaduras, de la Harvard Medical School. Decidieron unir sus conocimientos sobre *Tetrahymena*, estudiar el comportamiento de los telómeros y extenderlo a otros organismos más complejos, como las levaduras.

Ambos científicos predijeron la existencia de la telomerasa, enzima que participa en la replicación de los telómeros. Szostak sabía que los fragmentos de DNA lineales de la levadura tendían a insertarse en un lugar cromosómico; si no lo hacían eran destruidos por enzimas celulares, presumiblemente porque se comportan como si fueran el resultado de fracturas aleatorias. Las secuencias de DNA repetido de *Tetrahymena* añadidas a las regiones terminales de los cromosomas de levadura evitaban la degradación de éstas. Es importante destacar el éxito de este experimento, más allá de la diferencia evolutiva entre los dos organismos. Los telómeros de *Tetrahymena* protegían a los cromosomas de levadura y mantenían su integridad.

Los investigadores identificaron más tarde que las secuencias de DNA que se unían a los cromosomas de levaduras y los protegían eran repeticiones cortas de DNA. Además, observaron que los telómeros no actuaban como plantillas para la producción de secuencias teloméricas adicionales. Ello, junto con la variada cantidad de repeticiones, llevó a Blackburn y Szostak a especular que una enzima especial añadía secuencias a los telómeros.

Otro elemento clave para el desarrollo de sus tareas de investigación se dio al establecer contacto con la entonces estudiante universitaria Carol Greider. Ambas se conocieron en la Universidad de Berkeley. Según Greider, fue durante la entrevista de trabajo con la doctora Blackburn cuando decidió estudiar biología molecular. Bajo la dirección de Blackburn, Geiger se dedicó a estudiar la telomerasa de *Tetrahymena*, ya que si contenía muchos telómeros debería sintetizar también cantidades importantes de esta enzima.

En Navidad de 1984, Greider descubrió que al añadir un extracto celular de *Tetrahymena* a una solución que contenía nucleótidos y fracciones de los telómeros se generaba precisamente el patrón de DNA predicho para una enzima que añadiera uno tras otro los bloques de seis nucleótidos que formaban la repetición. Blackburn y Greider llamaron a la enzima "telomerasa". El siguiente reto de Blackburn y Greider fue descubrir cómo se producía la síntesis. Postularon que la enzima responsable contenía una subunidad de DNA o RNA que servía como molde. Además, observaron que la adición de una ribonucleasa inactivaba a esta enzima, por lo que concluyeron que el RNA desempeñaba un papel crucial. Greider, entonces, purificó el complejo enzimático al que denominaron telomerasa, y demostraron que está formado por RNA y proteína. El descubrimiento marcó un hito para los biólogos de todo el mundo y permitió a los investigadores crear telómeros artificiales para estudiar el control de la replicación celular.

Lasker Award 2006

El *Albert Lasker Award 2006* de Investigación Médica Básica fue otorgado a Elizabeth H. Blackburn, Carol W. Greider y Jack W. Szostak, según la propia Fundación que lo patrocina, por la predicción y el descubrimiento de la telomerasa, un complejo enzimático formado por RNA y proteína, necesario para la correcta replicación de los terminales cromosómicos y para la protección y el mantenimiento de la integridad del genoma.

Con esta distinción se rinde honor a tres científicos que describieron la reacción bioquímica que garantiza la estabilidad y la viabilidad de los cromosomas. El trabajo aclaró que los telómeros desempeñan no sólo un papel clave en la viabilidad cromosómica sino que sirven como un reloj mitótico para regular el número de divisiones celulares.

Elizabeth: mujer y científica

Para Elizabeth H. Blackburn la plenitud no significa solamente la dedicación a la investigación y la carrera científica. En su artículo *Balancing family and career. One way that worked* ha defendido el derecho de cada mujer a desarrollar una profesión sin miedo a ser discriminada por la maternidad: "No tiene ningún sentido que los accesos de la mujer a una carrera estén cerrados por una situación temporal [las responsabilidades de atender como madre a los hijos pequeños]… [La mujer que elige ser madre] ha sido educada y esta gran inversión debe ser valorada. Debe producirse un cambio cultural que permita que la mujer compatibilice su carrera con las necesidades familiares, y que no sienta que ello la condena como científica seria".

Precisamente fue eso lo que vivió en 1986. En una misma semana sucedieron dos acontecimientos en la vida de Elizabeth H. Blackburn que ella misma define como los más memorables de su vida: fue promovida a catedrática en la Universidad de Berkeley y tuvo la noticia de que sería madre por primera vez. Su hijo Benjamin era fruto de su matrimonio con John Sedat, al que había conocido cuando ambos estudiaban biología molecular, en Cambridge. Se casaron en 1975, después de que Blackburn se mudara a Estados Unidos. La doctora Blackburn cumplió su papel de madre y científica, dirigió un grupo de investigación hasta 1990 y después se trasladó a San Francisco (UCSF) para dirigir los departamentos de Microbiología e Inmunología y Bioquímica y Biofísica. Estos nombramientos le confirieron mayor prestigio: era la primera mujer en la historia de la universidad que ocupaba este cargo. Junto a artículos en las más prestigiosas revistas científicas del mundo, Blackburn ha publicado una colección de ensayos sobre telómeros que dirigió junto con Carol W. Greider. Esta obra fue unánimemente elogiada porque aclaraba conceptos y ponía orden en un mundo que se había vuelto cada vez más diverso y voluminoso. "Una de las grandes fortalezas del libro es la amplitud de temas y la forma en que los ordena y trata", explicó Carolyn Price, de la Universidad de St. Andrews en Escocia.

Además de sus investigaciones y la cátedra en la Universidad de California, Blackburn ha impartido conferencias y seminarios sobre telómeros y cáncer en todo el mundo. Entiende que la ciencia es una actividad tan creativa como las humanidades, y que junto al rigor metodológico que precisa debe dejar la imaginación abierta a otras ideas. Según ella, la comunicación científica es importante para la construcción de una sociedad: "Nosotros ciertamente no podemos dirigir nuestros avances en biología hacia un destino determinado. Para una política científica saludable que sirva de manera inmejorable a la sociedad es crucial disponer de un ambiente de apertura a todas las evidencias científicas y compartir libremente las ideas". Recuerda también que una de sus heroínas científicas, Marie Curie, dijo que "nada de la vida ha de inducir temor, sólo debe ser comprendido".

Bibliografía

- Blackburn HE, Greider CW. Telomeres (Monograph 29), Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1995.
- Blackburn EH, Greider CW, Szostak JW. Telomeres and telomerase: the path from maize, *Tetrahymena* and yeast to human cancer and aging. Nature Medicine. 2006;12:1133-8.
- Blackburn EH. Balancing family and career: One way that worked. Disponible en: www.nextwave. org
- Nine receive honorary degrees from Harvard. Harvard University Gazette. Disponible en: http://www.news.harvard.edu/gazette/daily/2006/06/08-honorary.html
- About Elisabeth Blackburn. Blackburn Lab. 2004. Disponible en: http://biochemistry.ucsf.edu/~blackburn/aboutdrblackburn.html
- Elizabeth Helen Blackburn. Disponbible en: http://www.answers.com/topic/elizabeth-helen-blackburn
- 2006 Albert Lasker Award for Basic Medical Research: Elizabeth H. Blackburn, Carol W. Greider, and Jack W. Szostak. Disponible en: http://www.laskerfoundation.org/awards/library/2006b_cit.shtml
- Blackburn finds promise of cancer cure at the cellular level. Disponible en: http://www.ucsf.edu/daybreak/1998/03/330_black.htm