

Milstein y su mayor aporte a la biología

Pablo Adrián Otero¹



Introducción necesaria

Los premios son para pocos, esa es parte de su gracia. Muchas veces hacen justicia y otras tantas no. En este último caso porque son adjudicados inmerecidamente o porque deberían incluir a más personas que realmente los merecen. Otro punto sujeto a crítica en cualquier premio es que lo decide y entrega un jurado, y no hay jurado que pueda escapar de las sospechas. Tal vez los premios más transparentes son aquellos que entregan los pares. Actores que premian a actores, o en lo que atañe a este artículo: científicos o academias que reconocen el trabajo de otros científicos.

Así y todo, las controversias y los premios van de la mano y los premios Nobel no son la excepción. Solo a modo de ejemplo, hace dos años se premió merecidamente a Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier por sus técnicas de edición de ADN (Crispr-Cas), pero se dejó de lado a Francis Mojica, investigador español, que descubrió la existencia de este mecanismo natural en un grupo de bacterias. Tampoco, se reconoció el rol de Rosalind Franklin en el descubrimiento de la estructura del ADN, aunque la excusa en ese caso es que ella había fallecido antes de la adjudicación del premio.

Los premios Nobel son los premios más importantes en ciencias exactas y naturales, aunque no los únicos. Todas las disciplinas tienen otros premios, también muy renombrados. Los Nobel se entregan desde hace más de cien años, ya que la primera entrega fue en 1901 y en algunos casos se demoran décadas entre el descubrimiento y el reconocimiento, como fue el caso de Bárbara McClintock que se lo otorgaron 30 años después y en otros casos parecen ser un tanto apresurados.

En nuestro país tenemos tres Premios Nobeles de ciencias, dos de Medicina: Bernardo Houssay (1947) y César Milstein (1984) (Figura 1) y uno de Química, Federico Leloir (1970). Parece ayer, pero hace casi cuarenta años del último laureado. Yo tenía apenas once años en ese momento y no recuerdo que en mi casa siquiera se haya mencionado el tema. Tal vez porque en esa época veníamos de años difíciles, recién volvíamos a la vida democrática y además Milstein trabajaba e investigaba en Inglaterra.

A pesar de eso, mayor es mi sorpresa cuando caigo en la cuenta que cursé toda la secundaria (un bachillerato con orientación biológica y con una docente que mucho sabía) pero nada nos contó al respecto. Ya como estudiante universitario (y de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (UBA), facultad en la que se graduó Milstein), en materias como Química Biológica o Biología Celular y Molecular, aparecieron las primeras referencias a él y Leloir.

En mi rol de docente y siendo parte de un país cuya gente practica el deporte de la autodenigración, me propuse contarles a mis estudiantes que nosotros también tenemos compatriotas premiados y reconocidos internacionalmente. Y, dato no menor, los tres formados en la educación pública. Se me dirá: “formación académica de otra época”, puede ser en algunos casos, no en líneas generales y además les responderé parafraseando al flaco Spinnetta: “nunca lograrán que diga que el tiempo pasado fue mejor, hoy es mejor”.

Pero volvamos a los premios...estos se entregan por algún motivo. Si no entendemos la razón de la premiación, el premio en sí carecerá de reconocimiento. Aquí es donde creo que debemos y podemos hacer diferencia los docentes de biología y química. Con enumerar fechas y nombre de los premiados no alcanza, eso es información olvidable a corto plazo. Ahora, si les contamos a nuestros estudiantes qué fue lo que hicieron, cuáles fueron sus



Figura 1: César Milstein recibe el Premio Nobel de Medicina junto a George Kohler. Por decreto presidencial de Alberto Fernández, el año 2021, fue declarado año en homenaje a este investigador (Boletín Oficial, 2021).

¹ Licenciado en Cs. Biológicas (FCEN-UBA). Docente del CBC e ISFD N°186. pabloadrianotero@gmail.com

aportes y, por sobre todo, cómo impactó esto en nuestras vidas...ahí la cosa cambia. Tal vez olviden los detalles menores, pero recordarán “que un argentino hizo tal o cual cosa”.

Esta serie de tres artículos, que empieza con este, pretende contar qué descubrieron los premios nobeles argentinos y qué impacto tuvo eso en nuestra vida actual: el amado presente.

No pretendo dar detalles aburridos y demasiado académicos (que además exceden a mi conocimiento), sino conceptos generales (aunque con rigor científico) que le permitan a un o una colega introducir estos temas en sus clases de ciencias.

Empecemos por el último: Milstein

Sobran artículos con detalles biográficos de Milstein (Pérgola, 2017), incluso en los primeros números de esta misma revista, publicamos una minibiografía suya. No redundaré en lo que otros ya dijeron, lo que resaltaré es que el descubrimiento de César y su becario George Kohler, cambió y revolucionó la biología y nuestras vidas. Eso amerita un premio.

Repaso breve sobre los anticuerpos

Resulta que los anticuerpos son unas proteínas muy particulares que tienen la capacidad de unirse a una sustancia (llamada antígeno) de forma muy específica. No a cualquiera, sino a una sustancia única y dicha especificidad se da por la interacción entre la forma de una zona (o dominio) de la proteína y del antígeno.

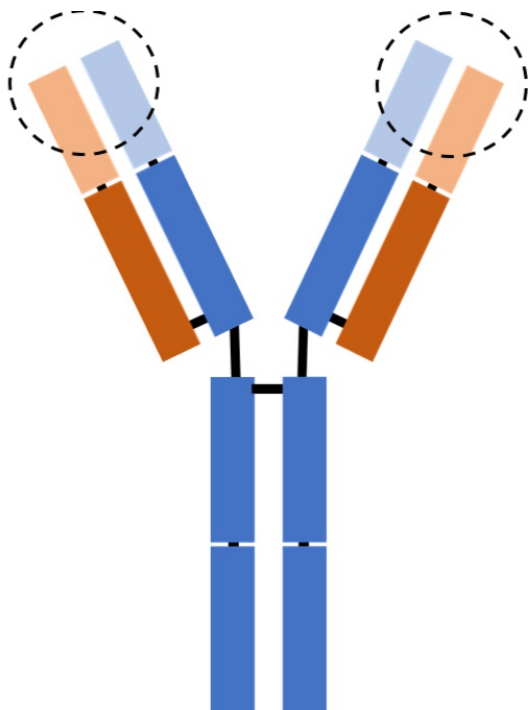


Figura 2. Esquema de un anticuerpo o inmunoglobulina (Ig). Los recuadros de colores representan cadenas de aminoácidos. En color azul están representadas las cadenas pesadas y en marrón las livianas. En tonalidad oscura las cadenas constantes y en tonalidad clara las variables. Como se puede ver, los extremos de la Y (líneas punteadas), son las zonas o dominios proteicos variables a donde se unen los antígenos específicos. Fuente: elaboración propia del autor.

En este momento al escribir me viene a la mente la analogía entre las proteínas y las herramientas. Aunque seamos negados para las labores manuales, sabemos que la función de una herramienta depende de su forma. Ese tornillito que se interpone entre nosotros y la posible reparación de un aparato nos devuelve a la cruda realidad de que carecemos del destornillador adecuado; mi destornillador es buenísimo pero si la forma de la puntita no encaja en la cabeza del tornillo... no hay chances.

Poseemos millones de anticuerpos diferentes en nuestro cuerpo que tienen cosas en común entre ellos y otras no (Figura 2 y Recuadro). Son proteínas de elevado peso molecular formadas por varias cadenas de aminoácidos unidas entre sí por enlaces covalente de tipo S-S. Estas cadenas a su vez se las puede clasificar en livianas o pesadas (por razones obvias) y en constantes o variables.

Las cadenas llamadas constantes son similares en todos ellos y no colaboran con el reconocimiento específico. En cambio las cadenas variables son las que justamente difieren de un anticuerpo a otro. Esta parte de su estructura es muy variable (zonas de tonalidad clara en la Figura 2) y es justamente la que les otorga una afinidad específica por los antígenos). Dada la forma de Y de la estructura y que la interacción se establece en las puntitas de esta Y, la unión con el antígeno es bivalente.

Los anticuerpos son producidos por los linfocitos B, un tipo de glóbulos blancos o leucocitos, responsables de la inmunidad específica. Lo llamativo es que cada linfocito B que circula por nuestra sangre produce un único tipo de anticuerpo específico y diferente de los que producen sus colegas. ¡Se calcula que existen diez mil millones de líneas diferentes!

Un antígeno es una sustancia extraña a nuestro cuerpo y puede ser una proteína, un polisacárido, etc. Cada antígeno presenta muchas zonas que pueden ser blanco de reconocimiento de anticuerpos; estas zonas

RECUADRO

Todas las células de nuestro cuerpo poseen la misma información genética, excepto las variantes surgidas por mutaciones. Esto es así dado que todas son el resultado de sucesivas divisiones mitóticas (división celular que no introduce variabilidad genética) ocurridas a partir de la cigota. Claro que luego por razones de regulación de la expresión genética y procesos epigenéticos se produce la diferenciación celular fenotípica que resulta en una variedad enorme de tipos celulares. Pero si “hilamos fino”, no todas las células poseen el mismo genotipo, resulta que los linfocitos realizan una recombinación genética (llamada recombinación somática) de fragmentos de los genes responsables de la producción de anticuerpos y esa recombinación es única e irrepetible en cada linfocito. Luego, cuando esos genes se expresan el producto proteico es diferente en cada caso. Es decir y para que quede claro: cada linfocito posee un reordenamiento único de sus genes productores de anticuerpos y produce un solo tipo particular de inmunoglobulina.

se llaman epítomos. Es decir que cada antígeno, una vez ingresado en el cuerpo, puede ser reconocido por diferentes tipos de anticuerpos. Este hecho mejora la respuesta inmune, ya que el ataque es múltiple. Dado que cada tipo de anticuerpo es producido por un tipo de linfocito B, una respuesta que implica varios tipos de anticuerpos requiere de varias líneas diferentes de linfocitos B (es decir policlonal) (Figura 3).

Ya comentamos que el hecho de que un antígeno despierte una respuesta policlonal resulta beneficioso para la respuesta inmune pero es perjudicial a la hora de aislar un tipo de anticuerpo específico, ya que se encuentran en pequeñas cantidades.

Entonces, ¿cómo obtener grandes cantidades de un mismo tipo de anticuerpo (anticuerpo monoclonal, a partir de ahora AM)? Una opción sería cultivando las células que producen los anticuerpos, ya que las células obtenidas producirían mucha cantidad de estos, pero el detalle es que los linfocitos B no se dividen. La solución de este inconveniente fue la genialidad de Milstein y Kohler.

Ya sabemos que cada linfocito B normal produce un tipo de anticuerpo y luego de cierto tiempo muere. Pero existe una patología llamada mieloma que se produce cuando los linfocitos proliferan y se dividen sin ningún tipo de control. Esta línea celular cancerosa e inmortal produce anticuerpos normales pero en enormes cantidades. Si bien esto es perjudicial para el organismo que lo padece resultó una alternativa para producir cantidades significativas de un único tipo de anticuerpo (monoclonal).

El mieloma no solo afecta a los humanos sino también a otros animales, algunos de ellos usados ampliamente en estudios de biología molecular y celular, como los ratones. Además, se puede inducir el desarrollo de mielomas en estos animales (dejo de lado aquí las cuestiones éticas estas técnicas) (Kindt, 2007).

¿Se podrían armar una célula que junte estas dos características deseadas: producir un tipo de anticuerpo y una alta capacidad de división? Sí, y eso fue lo que hicieron estos dos investigadores.

En 1975, Köhler y Milstein realizaron la unión entre dos líneas celulares para obtener una línea de células híbridas, llamada hibridoma (Köhler & Milstein, 1975). Estas células poseían una alta capacidad de división y producían un solo tipo de anticuerpo, un AM. Cuando

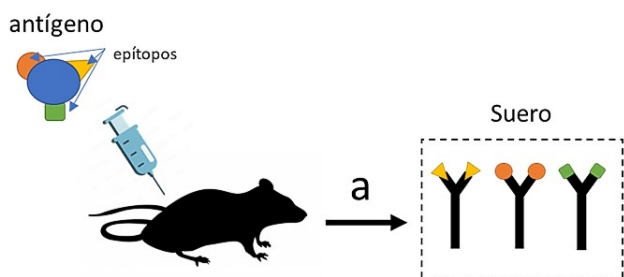


Figura 3. Un mismo antígeno posee muchos epítomos (figuras geométricas de colores) que pueden ser reconocidos por diferentes anticuerpos. Si se inyecta un antígeno en un ratón y se obtienen los anticuerpos a partir del plasma (flecha a), se encontrará una mezcla de anticuerpos (respuesta policlonal). Fuente: modificado a partir de Kindt, 2006.

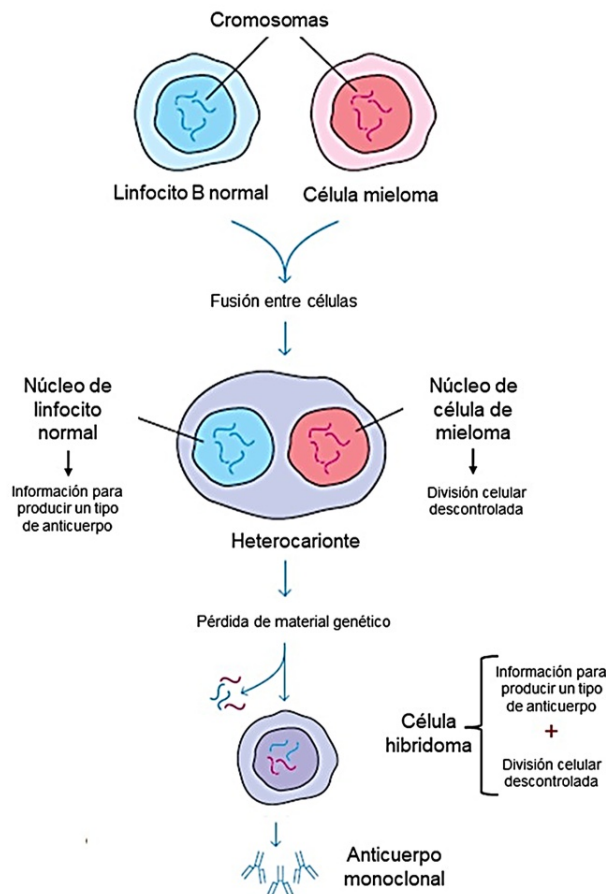


Figura 4. Idea básica de cómo se produce un hibridoma. Un linfocito B normal (productor de un tipo de anticuerpo) se fusiona con una célula de mieloma. Los linfocitos B se pueden aislar a partir de la extracción del bazo de un ratón expuesto a cierto antígeno. Las células de mieloma se pueden obtener de mielomas inducidos en ratones. La fusión celular se facilita por el agregado de sustancias químicas o la participación de virus. La célula resultante (hibridoma) posee la capacidad de dividirse y producir un único tipo de Am. Modificado a partir de Kindt, 2007.

se produce la célula híbrida producto de la unión de la célula de mieloma y el linfocito B (Figura 4), se obtiene una célula con dos núcleos (heterocarionte). Luego se produce la pérdida aleatoria de algunos cromosomas y el resultado es un solo núcleo con cromosomas de ambas las células fusionadas. La célula resultante es capaz de dividirse y generar un clon de células que producen un único tipo de anticuerpo (monoclonales).

A diferencias de la mezcla de anticuerpos que se obtenía a partir del plasma del ratón al cual se le inyectó el antígeno (Figura 3), mediante la formación de varios hibridomas y su posterior aislamiento del bazo del ratón, se pueden obtener cantidad enormes de AM para diferentes epítomos de un mismo antígeno (Figura 5).

Para finalizar: ¿Qué implicancia tuvo esto en nuestras vidas?

Los anticuerpos, además de su tarea natural en los seres vivos, son herramientas invaluable en los estudios de biología molecular, diagnósticos y tratamientos médicos, etc. Dado que se unen específicamente a una sustancia y no cualquiera, se pueden utilizar anticuerpos para reconocer pequeñas cantidades de una sustancia, localizarla dentro de las células o en el cuerpo de un ser vivo.

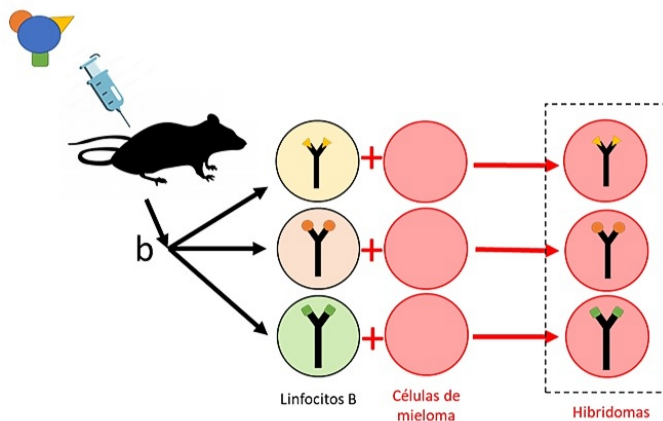


Figura 5. Si se aíslan los linfocitos B a partir del bazo (flecha b) producidos luego de la inyección de un antígeno, y se producen hibridomas, se obtendrán varias líneas celulares cada una de ellas capaz de producir un único tipo de AM. Fuente: Fuente: elaboración propia del autor.

Por ejemplo muchos test o pruebas utilizan anticuerpos monoclonales. El típico test de embarazo que se compra en la farmacia y se hace en la casa con unas gotitas de orina utiliza los AM. En este caso el antígeno revelado por la prueba es una hormona que solo está presente si una mujer está embarazada: la gonadotropina coriónica.

En el caso de diagnósticos médicos, los AM son utilizados para revelar la presencia de proteínas que solo producen células cancerosas. Incluso se puede, mediante el agregado de isótopos radioactivos, seguir

a esos anticuerpos que a su vez están unidos a las células cancerosas. En casos de metástasis esto permite localizar los nuevos focos tumorales en el cuerpo.

Desde el punto de vista terapéutico, hay una gran variedad de AM a los cuales se los utiliza para bloquear sustancias, receptores proteicos, virus, etc. Estos AM unidos a sus antígenos facilitan la tarea de destrucción realizada por otras células del sistema inmune (macrófagos, por ejemplo). Las técnicas actuales de ingeniería genética fueron permitiendo reemplazar cada vez más la parte proteica de los AM que tenía origen murino (de ratón) por porciones de péptidos humanos, evitando así el posible efecto secundario de que el propio remedio desate una respuesta inmune en el paciente.

Bibliografía

- Boletín Oficial. (2021). 2021 - Año Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein. Decreto 18/2021. <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/239813/20210115>
- Kindt, T. J., Goldsby, R. A. y Osborne, B. A. (2007) *Inmunología de Kindt*. MacGraw Hill. México: México DF.
- Köhler, G. & Milstein, C. (1975). Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*, 7, 256:495-7.
- Pérgola, F. (2017). César Milstein, Premio Nobel de Medicina. *Rev Argent Salud Pública*, 8(31): 43-44.



Foto: Bryan Hanson (en Unsplash).