

## OBITUARIO DE OLIVER SMITHIES

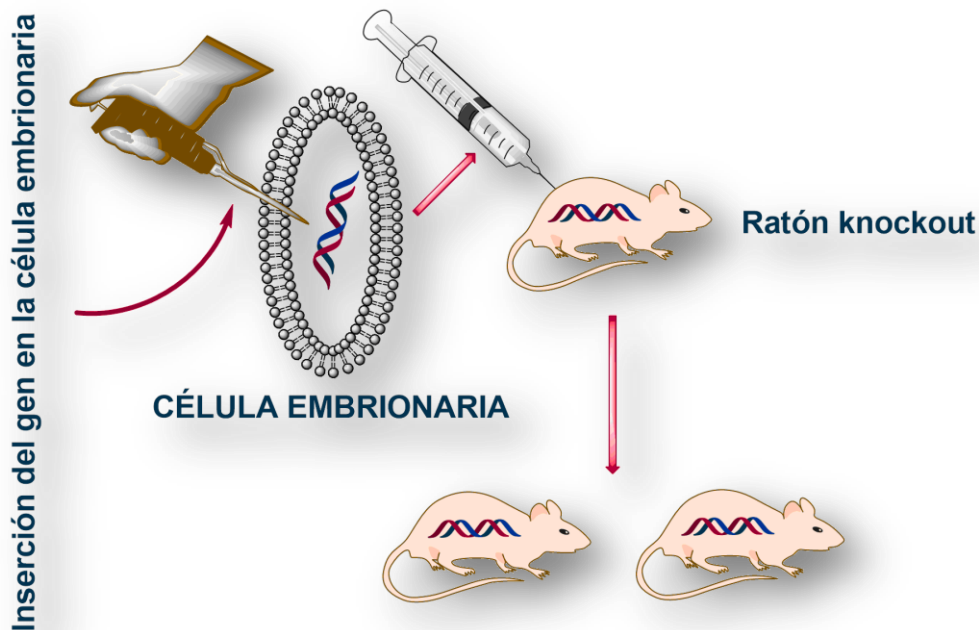


Fotografía del Dr. *Oliver Smithies* durante una conferencia (fecha no especificada)

[Oliver Smithies](#), genetista de origen británico, galardonado con el [Premio Nobel de Fisiología y Medicina en el año 2007](#) *ex aequo* [Martin J. Evans](#) y [Mario R. Capecchi](#), en reconocimiento por «el descubrimiento de los principios para la introducción específica de modificaciones genéticas en ratones mediante el uso células troncales sistémicas», falleció el martes, 10 de enero de 2017, en *Chapel Hill*, Carolina del Norte, Estados Unidos, a la edad de 91 años.

Fruto de sus descubrimientos es posible hoy día «desconectar» genes individuales para, observando las consecuencias de tal proceder, inferir su función. Este tipo de experimentos se realizan en ratones. ¿Por qué se usan ratones como modelos experimentales? Uno de los motivos es la proximidad genética con los humanos. La concordancia entre los genomas del ratón y el hombre es de aproximadamente 90%. La tecnología también ha hecho posible crear ratones quiméricos que desarrollen los síntomas de enfermedades humanas, incluyendo no solo las de tipo cardiovascular, sino también patologías neurodegenerativas, diabetes, así como varios tipos de cáncer. Estos

ratones, conocidos en la jerga científica como «knockout» (apócope de «knocked-out»), son «herramientas» muy valiosas para la investigación en genética y biomedicina.



Por otra parte, el Dr. *Smithies* inventó un método muy barato y extraordinariamente eficaz para la separación de proteínas denominado «electroforesis en gel». Inicialmente usaba jalea de almidón de patata. Creando una diferencia de potencial en este gel las proteínas se desplazan a distintas velocidades, mecanismo muy eficaz para su separación y aislamiento. La «electroforesis en gel» es una técnica muy utilizada hoy día en investigación básica.

La investigación que condujo al trabajo reconocido con la concesión del Premio Nobel partió de experimentos realizados a comienzos de la década de 1980 con genes de su propia familia, afectada de un tipo de anemia denominada [drepanocitosis](#) (anemia de células falciformes), caracterizada porque los hematíes se deforman y su vida media (normalmente 60 días) se reduce notablemente, circunstancia que da lugar a anemia crónica. [Este tipo de anemia ha pervivido evolutivamente porque representa una ventaja frente a la malaria. Las formas hemáticas del [plasmodio](#) no se acomodan en

estos hematíes deformados, de tal suerte que la persona afectada por esta genopatía está relativamente protegida frente a la infección palúdica, pero al precio de padecer una anemia crónica].

El objetivo del Dr. *Smithies* era introducir material genético que, a la manera de un material de repuesto, supliere el déficit genético que hacía deformes a los hematíes. Durante tres años intentó, sin éxito, insertar material genético sano en el genoma de las células falciformes. La perseverancia le condujo al éxito. Finalmente logró insertar genes en las células. [Usó hematíes porque, no lo olvidemos, son «elementos formes», no células *sensu stricto*, al carecer de núcleo].

*Mario R. Capecchi*, otro de los galardonados con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina 2007, mostró que no solo era posible reparar genes en una célula, insertando otros exógenos, sino que los genes podían ser desconectados (colocados en posición genética *off*). La siguiente etapa fue mostrar que los genes insertados podían heredarse, esto es, pasar de una generación a la siguiente. De esta manera, cuando los genes se insertaban en una [célula embrionaria](#), el animal que se desarrollaba estaba modificado genéticamente; y esta modificación se transmitía a su descendencia. Conceptualmente fue así como se obtuvieron los ratones «knockout».

Los experimentos en humanos se hallan todavía en fases muy preliminares. Consultar el informe del autor sobre «Terapia con células madre», en [español](#) e inglés («[Stem Cell Therapy, Science or Business?](#)»).

Sin embargo, esta tecnología transformó el campo de la genética como nunca antes. La genética dejó de ser una ciencia que se apoyaba en la estadística para relacionar genes y enfermedades, focalizándose en los vínculos entre enfermedades concretas y genes específicos. La genética se convirtió así en una ciencia experimental.

Durante sus primeros años como investigador, *Oliver Smithies* trabajó con preparaciones de [insulina](#) que entonces se obtenían a partir de páncreas de cerdos y vacas. Estos preparados contenían muchas impurezas, entre ellas una forma de insulina inactiva, la pro-insulina. [Desde un punto de vista fisiológico, la pro-insulina es un cimógeno. Cuando se hidroliza, el producto obtenido, en este caso insulina, es la hormona activa]. Entonces se llevaba a cabo una rudimentaria separación de las proteínas, colocando los extractos lixiviados en un papel de filtro. Se creaba una diferencia de potencial (campo eléctrico). Las proteínas se desplazaban sobre el papel de filtro a velocidades distintas, haciendo posible su separación. Desafortunadamente las características físico-químicas de la insulina y pro-insulina hacían que quedasen atascadas en el papel de filtro. Para solventar estos traspiés *Oliver Smithies* desarrolló una jalea de almidón de patata. Cuando los extractos pancreáticos se colocaban en este soporte y se les sometía a una diferencia de potencial, la insulina y pro-insulina se desplazaban a distinta velocidad, en función de su peso molecular y de sus propiedades físico-químicas. Se lograba así su aislamiento. Los preparados de insulina no estaban contaminados con pro-insulina y los resultados clínicos con las preparaciones de insulina eran más predecibles. La idea de usar una jalea de patata surgió, según declaró más adelante, de una observación infantil: cómo su madre almidonaba los cuellos de la camisa de su padre. La técnica, se ha escrito antes, es la, hoy bien conocida y valiosa, «electroforesis en gel».

*Oliver Smithies* abandonó la investigación sobre las preparaciones de insulina, focalizándose en la separación de proteínas del plasma. Mediante esta técnica se descubrieron algunas proteínas del plasma nunca aisladas hasta entonces del plasma sanguíneo. La observación de diferencias heredadas en las características electroforéticas de las proteínas plasmáticas fue determinante para que su interés

científico derivara hacia la genética. La «electroforesis en gel» usa hoy día poliacrilamida en lugar de almidón de patata, mucho más rudimentario.

*Oliver Smithies* se adscribió a la [Universidad de Wisconsin](#) (Estados Unidos) en la década de 1960, integrándose en el grupo de investigación en genética. Se trasladó a la [Universidad de Carolina del Norte](#) (también en Estados Unidos) en 1988. Desde el año 1971 era miembro de la [National Academy of Sciences](#) de Estados Unidos. En el año 2001 recibió el [Albert Lasker Basic Medical Research Award](#), el denominado “Nobel Americano” preludeo en muchas ocasiones del otorgamiento del Premio Nobel. Así sucedió en este caso, un sexenio más tarde, cuando en el año 2007 *Oliver Smithies* recibió el Premio Nobel *ex aequo* *Mario R. Capecchi* y *Martin J. Evans*.

Fruto de uno de sus últimos proyectos de investigación creó un ratón «knockout» (modificado genéticamente) que desarrolla un tipo de hipertensión que remeda la hipertensión humana y resulta muy útil para el estudio experimental de potenciales medicamentos antihipertensivos.

Zaragoza, a 14 de enero de 2017

Dr. José Manuel López Tricas  
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria  
Farmacia Las Fuentes  
Florentino Ballesteros, 11-13  
50002 Zaragoza