

La convergencia, mi trabajo y ¿por qué ser Biólogo Molecular?

* Por Mariano Alló

Hemos recorrido un largo camino estudiando los procesos fundamentales de la Biología Molecular moderna y hemos prestado particular interés a la expresión de los genes, el *splicing* (fundamentalmente el *splicing* alternativo), la epigenética y el novedoso mundo de los ARN pequeños. Existe un punto donde estas áreas convergen, allí se ha originado mi trabajo y me gustaría poder compartirlo para mostrar alguna de las cosas que estudiamos quienes hacemos Biología Molecular y cómo todas estas cosas se gestan y se unen.

Mi grupo de trabajo, que como ya te conté dirige el Dr. Alberto Kornblihtt, estudia la regulación del *splicing* alternativo develando cómo diferentes procesos, proteínas, drogas, etc. lo afectan. Alberto ha sido uno de los grandes precursores de algo que llamamos acoplamiento cinético de la transcripción y el *splicing*. Varios miembros de nuestro grupo han mostrado, en diversos trabajos, cómo la “velocidad” a la cual la Polimerasa II transcribe los genes, afecta la detección de los exones alternativos. Podemos decir que los exones alternativos, generalmente, se caracterizan por no tener bien demarcado sus límites como vimos en el capítulo anterior. De manera tal que, si la PolII va muy rápido, el empalmosoma no tiene suficiente tiempo para identificar al exón (en realidad a las secuencias que marcan sus límites) y se produce la exclusión del mismo (no formará parte del ARN mensajero maduro). En cambio, cuando la Pol II viaja más despacio, la maquinaria encargada de reconocer los exones tiene más tiempo para ubicar aquellos que no están bien definidos (INICIOCONTE, por ejemplo) y aumentar, así, la probabilidad de que sea detectado formando parte del ARN mensajero maduro.

Dijimos que se conocen algunos procesos que afectan la velocidad a la cual la Polimerasa transcribe los genes. Sin embargo, se conocen muy pocos ejemplos puntuales.

Por otro lado nosotros sabíamos, a partir de trabajos publicados por otros grupos, que, al introducir en la célula ARN pequeños de doble cadena con secuencias idénticas a la región promotora (donde inicia la transcripción) de un gen X, estos ARN pequeños eran capaces de disparar un cambio en la estructura cromatínica de ese gen compactándolo. Recordemos las pelotitas y el enrollamiento del ADN. De esta forma, se podría aumentar la cantidad de pelotitas y el empaquetamiento de esta estructura en cercanías al gen X, impidiendo que la transcripción comience.

Por otro lado, también sabíamos que una estructura compacta de la cromatina afecta la velocidad de transcripción de la Pol II que, a su vez, afecta el *splicing* alternativo.

Fue allí, en el mismísimo punto, donde estas áreas diferentes (epigenética, interferencia por ARN y *splicing* alternativo) convergen y nos preguntamos...

¿qué pasaría si dirigiéramos ARN pequeños de doble cadena contra las secuencias de un intrón cercano a un evento de *splicing* alternativo?,

pero...

¿cuál era nuestra hipótesis? ¿qué esperábamos encontrar?

La idea era un poco descabellada para el conocimiento que teníamos, en aquel momento, acerca de estos procesos. Sin embargo, suponíamos que, al introducir esos ARN pequeños de doble cadena, podrían disparar un empaquetamiento o mayor enrollamiento de la región del gen que tenía la misma secuencia, de manera similar a como lo hacían en los promotores de los genes, previamente estudiados. En nuestro caso, como esa región (elegida a propósito) estaba cerca de un exón alternativo, pensamos que podría frenar a la polimerasa dándole más tiempo al empalmosoma para que reconociera el exón alternativo aumentando la probabilidad de que sea reconocido y en consecuencia se incluya. Y, efectivamente, eso fue lo que encontramos.

Estos ARN pequeños parecen ser capaces de modificar la estructura interna del gen, afectar la velocidad de la polimerasa y, en última instancia, la inclusión de un exón alternativo. Éste ha sido nuestro aporte, *"conectar algunos procesos que se estudiaban por separado, mostrando así que podrían estar relacionados, actuando en forma conjunta"*.

Seguramente, todo esto puede sonar sencillo, sin embargo, estudiar estas hipótesis y ponerlas a prueba, experimentalmente, requiere un trabajo importante durante algunos años. Nada es "soplar y hacer botellas".

Pero...

¿cómo llega una persona a ser un Biólogo Molecular?

Y más aún...

¿por qué ser Biólogo Molecular?

Sin duda son dos preguntas muy complejas y existirán tantas respuestas como Biólogos Moleculares en el mundo. Por mi parte, intentaré brindarte mi visión respecto a estas dos cuestiones y para ello, primero, voy a contar un poco más de mi historia asociada a la ciencia y la Biología Molecular.

¿Cómo imaginás que sería un Biólogo Molecular a tu edad?

A ver... ¿cómo lo imaginaba yo?

En principio pensaba que debía ser una persona sumamente estudiosa, con excelentes notas, prolijo y, quizás, algo alejado del mundo social. Debo confesar que mi perfil no coincidía en absoluto con esta descripción. Si bien, es cierto que no me llevaba materias ni a diciembre ni a marzo, la realidad es que nunca sobresalía por estudiar, ni por dedicarle tiempo, ni por tener excelentes notas. Era un alumno regular, y mi desafío era aprobar la mayor cantidad de exámenes posibles, estudiando lo menos posible. No me siento orgulloso en absoluto de esta conducta inmadura e infantil. Hoy me gustaría haber podido aprovechar mucho mejor aquel tiempo. Conocer nuestro mundo desde cualquier perspectiva nos hace una persona culta que va adquiriendo muchísimas herramientas para desenvolverse en este mundo cada vez más difícil, y cambiante. Aprender literatura, geografía, historia, ¡POR DIOS CUÁNTO ME ABURRÍA! Matemática,

física, química y biología, a veces, lograban divertirme un poco. Así transcurrió mi secundario, entre mi necesidad por estudiar y la falta de herramientas pedagógicas que lograran acercarnos un poco al mundo del conocimiento.

A medida que se acercaba mi último año de secundario, no tenía en absoluto claro cuál sería mi destino. Sabía que quería estudiar algo y, tras aquella experiencia con “El parque Jurásico”, deducía que quería ser un científico y, más específicamente, un genetista o biólogo molecular. Pero vivía en un pequeño pueblito de menos de 10.000 habitantes.

¿Cómo se hace para llegar a ser un científico?

El primer paso era elegir una carrera... La asignatura más difícil de mi vida. Como cuando llegás a un restaurant sin mucha hambre y te traen la carta, la mirás y no tenés idea de qué pedir, así me encontraba examinando las guías del estudiante, haciéndome tests vocacionales, buscando algo que me ayudara a elegir.

¿Cuáles eran las opciones?

Repito, creía (en aquel momento) que quería ser genetista o biólogo molecular, para poder llegar a eso tenía las siguientes posibilidades:

opción A) Estudiar la licenciatura en Genética. ¿Dónde? En Misiones. No, no, no, la economía de mis padres y mi falta de madurez conspiraron contra esta posibilidad. La más directa de todas.

opción B) Estudiar Biología o Bioquímica, para luego hacer un doctorado en genética o Biología Molecular. ¿Cómo? Sí, estudiar cinco años de una carrera para luego recién poder empezar con la especialización. ¿Biología? Los ecosistemas, las plantitas, la zoología, los insectos No se me ocurría algo más aburrido que eso (espero no me mal interpreten los ecólogos, botánicos, zoólogos y entomólogos, eso lo pensaba con 18 años y repito ¡era muy inmaduro!). Lo que había visto durante el secundario de estas disciplinas no hacía más que enterrar este camino. Aunque la verdad es que no tenía la más mínima idea respecto a qué se dedicaba un biólogo. Me los imaginaba mirando animalitos durante las veinticuatro horas del día, tomando notas, para poder aprender algo de ellos. Y ¿qué pasaba con la Bioquímica? No, esa gente saca sangre, se la pasa haciendo análisis...

Desconocimiento, esa fue la principal causa de que terminara mi colegio secundario sin la más remota idea de qué hacer. Pero... y ¿qué hice durante mi secundario entonces? Bueno, ya lo he dicho. Todo menos leer y estudiar. Salir con amigos, jugar al fútbol todos los días, deambular por ahí. ¿Divertido? Sí, muy divertido. Pero, en algún momento todo esto se puede volver en tu contra... y tienes que empezar a vivir tu vida, sin que te mantengan tus padres. En algún momento vas a querer ser alguien, hacer algo con tu vida. Y allí aparecen los problemas.

Terminé mi colegio secundario en 1992. Si hubiese comenzado una carrera universitaria en 1993 podría haberme recibido en 1997. Y ¿qué hacía yo en 1997? Daba vueltas de acá para allá “como bola sin manija”, sin encontrar el rumbo de mi vida. ¿Divertido? ¡No! En absoluto. Ya no disfrutaba de la tranquilidad de hacer lo que quisiera cuando quisiera, porque ni siquiera sabía qué quería hacer. Eso me mortificaba día a día. Cada vez me sentía más inútil, cada vez tenía menor autoestima.

Llegó 1998. Ese año me encontré viviendo en Trelew. Habían pasado cinco largos años desde la finalización del secundario. A veces me preguntaba si estaba a tiempo todavía de hacer un último intento por estudiar. Aún no lo sabía. A mediados de ese año ingresé a trabajar (como ya he contado) en el museo Paleontológico de Trelew. Extraordinariamente, allí iba a encontrar la respuesta a esa pregunta. Día a día conversaba con científicos. Biólogos y geólogos me contaban una historia completamente diferente sobre sus disciplinas. Yo no sabía que esto era ser biólogo o geólogo, pensaba. Y ¿dónde quedaron los ecosistemas y las cadenas alimenticias? Allí comprendí que tanto un biólogo como un geólogo, como cualquier otro científico, viven haciéndose preguntas sobre el mundo, viven analizando sus curiosidades, resolviendo (o al menos intentándolo) misterios y enigmas del mundo. Así fue que elegí. Quiero ser biólogo. Para poder ser luego un Biólogo Molecular.

Comencé la carrera en 1999, ya tenía 24 años, a esa edad muchos de mis compañeros ya se habían recibido y estaban comenzando a realizar sus doctorados. Pero nada empañaba la alegría interna que sentía por saber que estaba haciendo lo que realmente quería hacer, que me estaba convirtiendo (muy lentamente) en lo que quería ser. Una carrera universitaria es un desafío muy grande. En muchos sentidos. Y debemos ser muy pacientes porque lleva mucho tiempo. Cuando comencé a cursar las primeras materias, temía la hora en que llegaran zoología, botánica, ecología. Sin embargo, y para mi gran sorpresa, cuando tuve que cursarlas logré disfrutarlas. Disfruté (en mayor o menor medida) todas las materias de la carrera.

Hacía mucho tiempo que había decidido ser un investigador, y para ello, una vez recibido debía presentarme a becas que me permitieran hacer un doctorado en Biología Molecular. También sabía que, para poder tener chances de acceder a una beca recibíendome con cinco años de edad más que la media, iba a necesitar un muy buen promedio de cursada. Por otro lado, la Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco (donde estudié), es una universidad más bien pequeña con muchísimas dificultades de recursos. Por suerte tuve algunos muy buenos profesores que me mostraron el camino. Además, por si fuera poco, el doctorado (en Biología Molecular) no lo podía hacer en dicha universidad. Iba a tener que competir por becas con estudiantes, más jóvenes y formados, probablemente, en universidades más prestigiosas. El desafío era inmenso, al menos, desde mi punto de vista.

Por suerte, ya tenía encendido en mí el motor que me iba a permitir seguir adelante con todas las dificultades que fueran apareciendo por el camino. Me había subido al último vagón del último tren, y ahora estaba arriba, por nada del mundo me pensaba bajar.

A mediados del 2003, viajé a Buenos Aires para poder cursar algunas materias de mi ciclo superior (últimos dos años de la carrera) relacionadas con Biología Molecular en la UBA, ya que en Trelew la oferta era en el mejor de los casos, escasa. Allí conocí, personalmente, a Alberto (mi actual director). Había escuchado hablar muchas veces de él (como uno de los científicos más destacados de nuestro país) y, de hecho, lo había visto un par de veces por televisión. Fui insistente y logré tener un lugar dentro de su grupo para poder hacer mi tesis de Licenciatura. A principios de 2004 regresé a Trelew para cursar mi último cuatrimestre de la carrera. En agosto de 2004 me recibí. Y, finalmente, a principios de 2005 estaba comenzando mi doctorado en Biología Molecular en el

Laboratorio de Fisiología y Biología Molecular de la UBA bajo la dirección de Alberto Kornblihtt. Un sueño hecho realidad.

Algunos mensajes nunca llegan a destino, otros ni siquiera llegan a expresarse. Desde mi lugar en el mundo quisiera poder darte un mensaje y ojalá que llegue a destino. Nunca y digo NUNCA, es tarde. Los desafíos alimentan tu interior y dan energía para seguir adelante siempre. No importa la edad, no importan los problemas, sólo importa que sepas que es lo que querés ser. Que pongas la mira en ello y camines hacia adelante. Bajo esa enorme convicción alcanzarás tu meta. Créeme, lo harás.

Y ¿por qué ser Biólogo Molecular?

Comenzaría por dar algunas características, a mi entender, fundamentales que compartimos todos los científicos. En primer lugar y antes que nada, debe existir una capacidad innata de asombro ante la naturaleza. Sí, así es, si nada nos llama la atención, si no estamos llenos de inquietudes y cuestionamientos hacia el mundo en el cual hemos nacido, entonces quizás lo mejor sea dedicarse a otra cosa.

La curiosidad por el mundo es, entonces, la piedra fundamental en el alma del científico. Pero, además, para los biólogos moleculares debe haber un interés muy particular por los detalles, por ir de las explicaciones generales a las particulares, por querer entender hasta el detalle más pequeño de cada cosa que nos preguntamos.

Creo que, todos los que alguna vez iniciamos este camino, soñamos con poder aportar conocimiento para curar enfermedades como el cáncer o el SIDA. Es que, de alguna manera, para nosotros, lo que ocurre en el interior de la célula se transforma en un gran misterio, donde existen infinitos enigmas por resolver, por comprender y queremos estar ahí para aceptar el reto y tratar de ganar el juego.

Una frase que siempre me gustó y que representa, de alguna manera, lo que siento como biólogo, pertenece a Smolin Lee, un reconocido físico canadiense y dice, “En el fondo, los científicos somos gente con suerte: podemos jugar a lo que queramos durante toda la vida”.



Smolin Lee. Físico teórico norteamericano.