

SEBBM DIVULGACIÓN

GALERÍA DE RETRATOS *WOMEN IN BIOCHEMISTRY*

Carolyn R. Bertozzi

Mayra Quemé-Peña; Javier Montenegro

Centro Singular de Investigación en Química Biolóxica e Materiais Moleculares (CiQUS), Departamento de Química Orgánica, Universidade de Santiago de Compostela, 15705, Santiago de Compostela, España.



Boston, MA. (EE.UU.), 1966.

La profesora Carolyn Ruth Bertozzi es una química estadounidense conocida por su trabajo de investigación en la frontera entre la química y la biología, y en particular a su aplicación de la síntesis química al estudio de sistemas biológicos.(1) Su trabajo ha sido pionero en química bioortogonal, (2) que ocurre en medio acuoso sin interferencias por parte de los componentes biológicos, para realizar reacciones tipo click, que unen de manera rápida y eficiente bloques de construcción moleculares. Estas reacciones click permiten el estudio de diferentes procesos en sistemas biológicos y células vivas,(3),(4) lo que ha tenido un gran impacto y ha abierto las puertas para el descubrimiento de nuevos fármacos y aplicaciones terapéuticas. En particular, la Prof. Bertozzi demostró que tales reacciones podrían llevarse a cabo en ausencia de metales y sobre células vivas lo que permite mapear las moléculas y la función celular, sin alterar la química normal celular. Estas reacciones ahora se utilizan para explorar células, rastrear procesos biológicos y mejorar la orientación de los productos farmacéuticos, por ejemplo, contra el cáncer. La Dra. Bertozzi ha sido cofundadora de ocho empresas para avanzar en estos y otros enfoques, y más están en camino.(5) Además, es miembro de la Royal Society y de las academias de ciencias de Alemania y Estados Unidos. Entre sus muchos honores se encuentran el Premio Lemelson-MIT (2010), el Premio Arthur C. Cope de la Sociedad Química Estadounidense (2017) y el Premio Wolf en Química (2022). Las contribuciones innovadoras a la química bioortogonal de la Prof. Bertozzi fueron merecedoras del Premio Nobel de Química en 2022,(6) el cual compartió con el químico estadounidense K. Barry Sharpless y el químico danés Morten P. Meldal.

La Dra. Bertozzi se graduó de química en 1988 de la Universidad de Harvard. Obtuvo su doctorado en la misma disciplina en 1993 en la Universidad de California, Berkeley. Su trabajo de investigación doctoral, bajo la supervisión del Prof. Mark Bednarski, se enfocó en la síntesis de análogos de carbohidratos con la intención de ser utilizados para aplicaciones biológicas. Posteriormente trabajó como investigadora postdoctoral en la Universidad de California con el Prof. Steven Rosen, San Francisco (UCSF, 1993-1995) con el que profundizó en el papel que juegan los carbohidratos en procesos inflamatorios. En 1996 se convirtió en profesora asistente en Berkeley, promocionando a profesora titular de química y biología molecular en 2002. También ocupó un puesto como profesora de farmacología molecular y celular de 2000 a 2002 en la Universidad de California, San Francisco. De 2006 a 2015 fue directora del "Molecular Foundry", en el Laboratorio Nacional Lawrence Berkeley. En 2015 se convirtió en catedrática de química en la Universidad de Stanford, puesto que ocupa actualmente.

En línea con la investigación que realizó durante sus estudios doctorales y postdoctorales, la Dra. Bertozzi comenzó a estudiar en detalle un glicano específico (un tipo de carbohidrato (azúcar) típicamente encontrado en la superficie de las células y proteínas) que se especializa en interaccionar con células inmunes y dirigirlas hacia los ganglios linfáticos. En estos experimentos Carolyn aplicó la química bioortogonal y de click, que conecta un grupo azida y un grupo alquino, para modificar de forma selectiva un ácido siálico incorporado por la célula en la molécula del glicano.(7) Usando un marcador fluorescente, la Dra. Bertozzi pudo rastrear el glicano, obteniendo de esta manera una ruta de la ubicación del glicano. Ella describió la reacción entre el azúcar modificado y la molécula fluorescente como bioortogonal. Posteriormente, la Dra. Bertozzi optimizó la reacción bioortogonal desarrollando una nueva reacción de click llamada cicloadición de alquino-azida promovida por tensión, SPAAC3 (por sus siglas en inglés: strain-promoted alkyne-azide cycloaddition), la cual a diferencia de otras reacciones de click que involucran azidas y alquinos, no requería iones de cobre tóxicos para que la azida se uniera con el alquino y era muy eficaz para rastrear glicanos en células vivas. Posteriormente perfeccionó el enfoque de esta reacción para mejorar su utilidad en entornos celulares, lo que facilitó la investigación de interacciones entre biomoléculas y procesos de enfermedades. El uso de la química bioortogonal ha contribuido a los avances en diferentes áreas de la investigación biomédica, al rastreo de procesos biológicos, así como a desarrollar y mejorar

diferentes fármacos contra el cáncer. Por ejemplo, mediante la unión de un anticuerpo específico a enzimas que descomponen los glicanos en la superficie de las células tumorales. Este nuevo fármaco se está probando en ensayos clínicos en personas con cáncer avanzado.⁸ Además de sus grandes logros en Ciencia, la Prof. Carolyn Bertozzi también se ha mostrado firmemente comprometida con diferentes causas sociales.

La investigación actual en el grupo de la Prof. Bertozzi se centra en desarrollo de nuevas herramientas químicas para estudiar la glicobiología que está detrás de procesos biológicos y enfermedades como el cáncer, la inflamación, la tuberculosis y también la COVID-19. El éxito profesional y desarrollo académico de muchos de sus colaboradores, tanto asociados postdoctorales como los estudiantes de Tesis doctoral, también constituye un excelente indicador de la gran contribución de la Prof. Bertozzi a la Ciencia y a la comunidad científica.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA: <https://sebbm.es/mujer-y-ciencia/retratos-de-mujeres-en-bioquimica/>

Referencias

1. Prescher, J. A. & Bertozzi, C. R. Chemistry in living systems. *Nature chemical biology* **1**, 13-21 (2005).
2. Sletten, E. M. & Bertozzi, C. R. Bioorthogonal chemistry: fishing for selectivity in a sea of functionality. *Angewandte Chemie International Edition* **48**, 6974-6998 (2009).
3. Agard, N. J., Prescher, J. A. & Bertozzi, C. R. A strain-promoted [3 + 2] azide-alkyne cycloaddition for covalent modification of biomolecules in living systems. *Journal of the American Chemical Society* **126**, 15046-15047 (2004).
4. Finn, M.G, Kolb, H. C. & Sharpless, K. B. Click chemistry connections for functional discovery. *Nature Synthesis* **1**, 8-10 (2022).
5. Mullard, A. An audience with Carolyn Bertozzi. *Nature Reviews Drug Discovery* **19**, 830-832 (2020).
6. Castelvechi, D. & Ledford, H. Chemists who invented revolutionary 'click' reactions win Nobel. *Nature* **610**, 242-243 (2022).
7. Goon, S. & Bertozzi, C. R. Metabolic substrate engineering as a tool for glycobiology. *Journal of Carbohydrate Chemistry* **21**, 943-977 (2002).
8. Gray, M. A. *et al.* Targeted glycan degradation potentiates the anticancer immune response in vivo. *Nature chemical biology* **16**, 1376-1384 (2020).