

Llicó
inaugural
del curs **21-22**

La serendipitat en la ciència: descobriments on conflueixen l'atzar i el talent

Rosa Llusar Barelles

LLIÇÓ INAUGURAL DEL CURS 2021-2022

La serendipitat en la ciència: descobriments on conflueixen l'atzar i el talent

Rosa Llusar Barelles

Catedràtica de Química Física

Castelló de la Plana, 17 de setembre de 2021

Edita: Servei de Comunicació i Publicacions
Universitat Jaume I
Edifici de Rectorat i Serveis Centrals
Campus del Riu Sec
12071 Castelló de la Plana
www.uji.es
Dipòsit legal: CS 601-2021
<http://dx.doi.org/10.6035/Llico.2021.2022>

Rosa Plascencia



Índex

1. Introducció	9
2. Fites científiques marcades per la serendipitat	14
2.1. Els raigs X i l'estructura de l'ADN	14
2.2. El cisplatí en quimioteràpia	20
2.3. El niló	25
2.4. Les vacunes	28
3. Consideracions finals	34
4. Bibliografia	37

1. Introducció

La serendipitat és un terme que utilitzem en ciència per a descriure aquells descobriments que ocorren quan es creuen l'atzar i el talent. Aquesta paraula és l'adaptació del terme anglès *serendipity*, i la seua incorporació en els nostres diccionaris no es produeix fins al segle XXI. El diplomàtic i escriptor britànic Horace Walpole va ser el primer a encunyar aquest terme per a referir-se a aquests descobriments accidentals afortunats i ho fa inspirat en una rondalla persa titulada *Els tres prínceps de Serendip*, antic nom de l'illa de Ceilan, l'actual Sri Lanka. En una carta enviada a Sir Horace Mann, en 1754, Walpole li descriu la seua admiració pels personatges d'aquesta rondalla, els qui en el seu camí a Pèrsia anaven recopilant observacions que posteriorment utilitzaven per a resoldre problemes i ell mateix s'apropia del terme per a referir-se a algunes de les seues troballes accidentals.

El concepte de serendipitat s'estén tímidament en els segles posteriors entre alguns oficis, com per exemple els antiquaris, però no es comença a utilitzar per la comunitat científica fins entrat el segle xx. A la fi del segle xx, aproximadament un de cada deu dels articles científics més citats esmentava la serendipitat com una de les contribucions a les innovacions frontera. En 2010, *serendipity* va ser triada la paraula més popular en llengua anglesa amb milions de referències a l'any en el cercador Google. No obstant això, el paper de l'atzar en el descobriment científic no ha de sobrevalorar-se i per a molts investigadors atribuir a la sort troballes tan rellevants com els raigs X, la quiralitat, la penicil·lina o la insulina, els pot resultar ofensiu. Louis Pasteur, un dels exemples més representatius de serendipitat científica, en aconseguir separar les formes dextrogira i levogira de l'àcid tartàric i suggerir, sobre aquesta base, la quiralitat molecular, manifesta el que, en la seua opinió, diferencia un accident d'un descobriment accidental i ho fa amb la següent afirmació: «En el camp de l'observació, l'atzar només afavoreix les ments preparades».

A continuació, presentaré el paper que la serendipitat va jugar en el descobriment de Louis Pasteur. Pasteur va néixer en 1822, a la regió de Borgonya (França) en el si d'una família catòlica humil d'adobers. Durant els seus primers anys, no va ser un estudiant especialment brillant, fins que va despertar el seu interès per la ciència i va aconseguir ser acceptat a l'Escola Normal Superior de París. En 1848, quan comptava amb 25 anys i acabava de doctorar-se per la Universitat de la Sorbona, va començar a estudiar l'àcid tartàric, una substància que es depositava a les botes de vi després de la fermen-

tació. Pasteur estava perplex davant el comportament diferent que mostres diferents de sals de l'àcid tartàric, idèntiques en composició i propietats, tenien davant la llum polaritzada. En examinar amb detall els cristalls de l'àcid tartàric, va observar que hi havia dos tipus de cristalls que va aconseguir separar amb unes pinces. Després de dissoldre els dos tipus de cristalls, va veure que uns desviaven la llum polaritzada a la dreta mentre que els altres ho feien cap a l'esquerra, els dos en igual magnitud; després d'aquest descobriment, Louis va eixir corrents del laboratori cridant: «Ho tinc!!!». Les estructures d'aquests compostos són imatges especulars igual que les nostres mans, tal com es mostra en la figura 1 al costat d'una foto de Pasteur. Un fenomen que en química coneixem com quiralitat.

Però: què hi ha de serendipitat en la troballa de Pasteur? Dos cops de sort van ser claus en el seu descobriment. Primer, la sal mixta de sodi i amoni de l'àcid tartàric és l'única sal d'aquest àcid que cristal·litza en les seues dues formes d'imatge especular, diferenciades amb els signes (+) i (-), susceptibles de ser diferenciades visualment i separades mecànicament. En segon lloc, la cristal·lització d'aquestes dues formes només ocorre a temperatures inferiors als 26°C. Pasteur va col·locar el flascó amb la dissolució de la sal en la llinda d'una finestra del seu laboratori i la va deixar allí per a la seua cristal·lització. Si no hagués sigut per l'elecció fortuïta d'aquesta sal de l'àcid tartàric i pel fred clima parisenc, els resultats de l'experiment no haurien sigut els mateixos. Però són la curiositat, la paciència i l'obstinació de Pasteur, qui es va detenir a observar la forma dels cristalls obtinguts, un a un, les claus de l'èxit d'aquest descobriment.

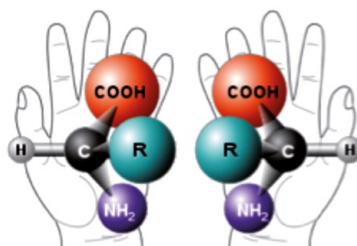
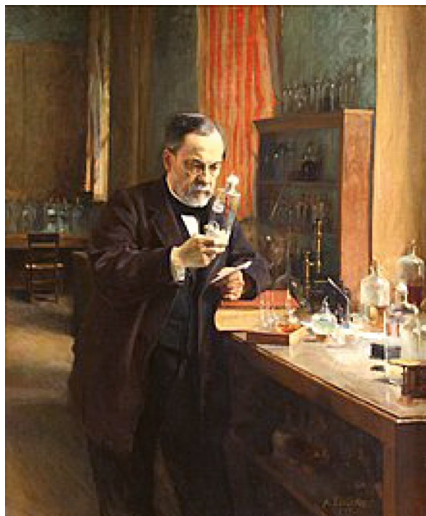


Figura 1
Louis Pasteur al seu laboratori (esquerra)
i dues formes enantiomèriques d'un aminoàcid
genèric (dreta). *Domini públic*

La quiralitat és una propietat de summa importància en els fàrmacs, així mentre a l'àcid ascòrbic (+) se'l coneix com a vitamina C, la seua imatge especular o enantiòmer no té cap activitat biològica. La talidomida és un altre exemple il·lustratiu en aquest àmbit, encara que amb un caire tràgic. Algunes dones embarassades prenien aquest fàrmac a mitjans del segle passat per a combatre les nàusees, fins que es va descobrir que únicament una de les seues formes era efectiva, mentre que la seua imatge especular era un agent mutagènic. Com que el fàrmac contenia totes dues formes, és a dir, era una mescla racèmica, nombrosos fetus van nàixer

amb malformacions a conseqüència dels efectes adversos d'una les seues formes enantiomèriques. L'administració de fàrmacs que contenen totes dues formes és freqüent, ja que la seua separació requereix habitualment processos costosos. Per regla general, només una d'elles té activitat biològica, mentre que l'altra és innòcua.

Malgrat la rellevància del descobriment de la quiralitat, Pasteur és més conegut com a microbiòleg que com a químic. De fet, se'l considera un dels pares de la microbiologia moderna i entre les seues contribucions trobem la fermentació microbiana, la pasteurització o les seues aportacions sobre els principis de les vacunes.

La ciència està plena d'exemples de descobriments accidentals com són la gravetat, l'electromagnetisme, els raigs X, la radioactivitat, la síntesi de la urea, la vulcanització del cautxú, el niló, el tefló, el velcro, la penicil·lina, la insulina, les vacunes, la píndola contraceptiva, el viagra i un llarg etcètera. L'avanç del coneixement gràcies a la serendipitat és innegable i les preguntes que actualment els científics i els gestors de la ciència ens plantegem són fins a quin punt és possible establir quina part del progrés científic es deu realment a la serendipitat i quines són les circumstàncies que propicien l'aparició d'aquests descobriments accidentals. Abans de donar una resposta, analitzaré alguns exemples de fites científiques en les quals la serendipitat, en alguna de les seues formes, ha jugat un paper rellevant. He fet aquesta elecció motivada per la meua trajectòria professional i investigadora i per la situació actual de pandèmia.

2. Fites científiques marcades per la serendipitat

La meua trajectòria investigadora s'emmarca en l'àmbit de la Química Física Inorgànica i el meu treball s'ha dirigit al desenvolupament de nous compostos metàl·lics de coordinació. Per a la seua caracterització, la tècnica de difracció de raigs X ha jugat un paper central; per la qual cosa dedicaré el meu primer exemple al descobriment dels raigs X i la seua posterior aplicació a l'elucidació estructural de l'ADN o àcid desoxiribonucleic. Seguidament, presentaré el context que va conduir al descobriment accidental d'un complex de coordinació, el cisplatí, àmpliament utilitzat en quimioteràpia per a combatre uns certs tipus de càncer. A l'inici de la meua carrera professional, vaig treballar en una planta de producció de caprolactama, la matèria primera utilitzada per a la producció del niló, per la qual cosa un dels exemples va dedicat a aquest material. Finalment, en plena pandèmia de la COVID-19, he considerat interessant fer una breu anàlisi sobre el paper que la serendipitat ha jugat en el desenvolupament de les vacunes.

2.1. Els raigs X i l'estructura de l'ADN

El descobriment dels raigs X s'atribueix a l'enginyer i físic alemany Wilhelm Conrad Röntgen, nascut a Lennep (Prússia) en el si d'una família de fabricants de teles. Amb l'expansió de la revolució, la seua família es va traslladar als Països Baixos quan Wilhelm comptava

amb tres anys. El jove Röntgen no va poder obtenir el certificat d'estudis secundaris en interceptar-li un professor la caricatura d'un altre professor que, aparentment, ell no va dibuixar. Per aquest motiu, no va poder inscriure's en la Universitat d'Utrecht i va acabar matriculant-se en l'acabat de fundar Politècnic de Zuric. Els seus dies com a estudiant a Suïssa i els seus inicis com a investigador en el laboratori del jove professor de física August Kundt van resultar decisius en la seua carrera.

Com a físic, Röntgen tenia les seues peculiaritats, ja que no li agradaven les convencions científiques i, de fet, les seues primeres publicacions van tenir poc impacte i fins i tot els seus col·legues el van arribar a acusar de ser poc creatiu. A hores d'ara, encara existeix una certa incertesa sobre el que va passar exactament als laboratoris de la Universitat de Würzburg la nit del 8 de novembre de 1895, data del descobriment. A la fi del segle XIX, nombrosos físics estudiaven la naturalesa dels raigs catòdics generats en tubs de descàrrega i per a això utilitzaven pantalles fosforescents i fluorescents. En un dels seus experiments, Röntgen va utilitzar un tub de descàrrega al qual havia fet el buit, ja que en aqueixes condicions ningú havia observat els raigs catòdics. Per a la seua sorpresa va observar una misteriosa luminescència en un paper recobert d'una substància fluorescent (platicianur de bari), a pesar que es trobava a una certa distància del tub. Aquesta luminescència apareixia fins i tot quan el tub es cobria amb un cartó, per la qual cosa Röntgen va reconèixer immediatament que la radiació responsable era una cosa completament nova. Durant les setmanes següents, Röntgen va in-

investigar sense parar la naturalesa d'aquests raigs que va denominar X, utilitzant la designació matemàtica d'una cosa desconeguda.

Entre les propietats fonamentals dels raigs X, Röntgen va descobrir que aquests podien penetrar quasi tot, fins i tot la mà de la seua esposa, excepte els ossos, els quals deixaven una ombra en la placa fotosensible, tal com s'aprecia en la figura 2. Els resultats de la seua investigació es van publicar en un article titulat «Sobre una nova classe de raigs» a la fi de 1895.

En pocs dies, la notícia va fer la volta al món i, des del primer any del seu descobriment, metges de diferents especialitats van incorporar els raigs X en les seues consultes. Röntgen va decidir no patentar el seu descobriment, argumentant que tota la societat havia de beneficiar-se de la seua troballa. En 1901, va ser guardonat amb el primer Premi Nobel de Física i va donar la remuneració econòmica del premi a la seua Universitat per a donar suport a la investigació. Encara que va acceptar un Doctorat Honorífic en Medicina, va rebutjar qualsevol títol nobiliari.



Figura 2
Wilhelm C. Röntgen (esquerra) i primera imatge
obtinguda per Röntgen mitjançant raigs X de la mà
de la seua esposa, Anna Bertha Ludwig (dreta).
Domini públic

Els raigs X es van incorporar no sols com a eina de diagnòstic en medicina, sinó també en diferents àmbits de la ciència. En 1914, el físic alemany Max von Laue va rebre el Premi Nobel de Física pels seus descobriments sobre la difracció de raigs X a través de cristalls. Un any després, els físics britànics William Henry Bragg i el seu fill William Lawrence Bragg van ser guardonats amb el Premi Nobel de Física pels seus estudis sobre l'anàlisi de l'estructura cristal·lina per mitjà de raigs X

i per un important pas en el desenvolupament de la cristal·lografia de raigs X.

A partir de 1930, diversos laboratoris van començar a utilitzar aquesta tècnica per a estudiar mostres biològiques. Entre ells es trobava el Laboratori de Biofísica, una aposta d'investigació multidisciplinària del King's College de Londres. Entre els seus investigadors es trobava una cristal·lògrafa brillant, l'anglesa Rosalind Franklin, els seus resultats sobre l'ADN van ser clau per al descobriment de la seua estructura. De fet, aquesta informació pot considerar-se com un colp de serendipitat per als tres guardonats amb el Premi Nobel de Fisiologia o Medicina en 1962 per aquesta troballa, el físic anglès Francis Crick, el biòleg estatunidenc James Watson i el cristal·lògraf neozelandès Maurice Wilkins.

El divendres 2 de maig de 1952, Raymond G. Gosling, estudiant de doctorat de Rosalind, pren la famosa *Fotografia 51* amb una exposició als raigs X de 62 hores, representada en la figura 3 al costat d'una imatge de Franklin al seu laboratori. La *Fotografia 51* va proporcionar informació fonamental sobre la naturalesa helicoidal dels filaments de la doble hèlice de l'ADN i va ser el punt de partida perquè Watson i Crick construïren, al Laboratori Cavendish de Cambridge, el model tridimensional de la seua estructura utilitzant retalls de cartolina per a representar les diferents unitats químiques.

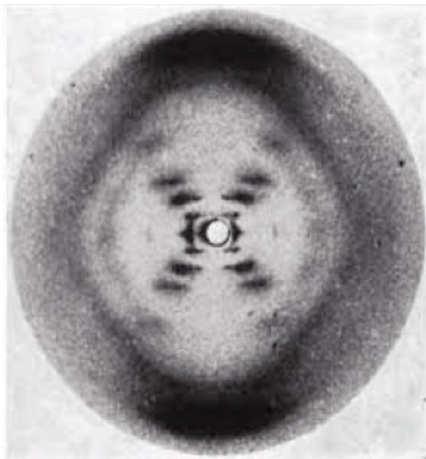
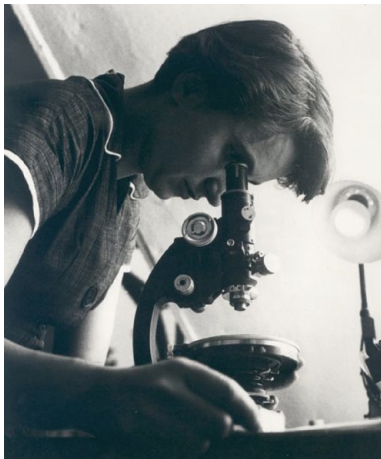


Figura 3
Rosalind E. Franklin (esquerra) i imatge
de la *Fotografia 51* que mostra el patró de difracció
de l'ADN. *Domini públic*

Durant la construcció del model, van seguir les regles de l'austriac Erwin Chargaff a l'hora d'aparellar les bases nitrogenades de les dues hèlices, però no acabaven de donar amb l'estructura correcta. En aquella època, el químicofísic estatunidenc Jerry Donohue compartia despatx amb Watson i Crick. Durant una conversa amb Watson, el va alertar que estaven utilitzant formes tautomèriques incorrectes per a les bases. Una vegada corregit l'error, tot quadrava en el model que mostrava una estructura simple i elegant amb dos filaments en forma d'espiral formant una doble hèlice. Per tant, la serendipitat en aquesta història és, en pròpies paraules de Watson: «el benefici de tenir Jerry compartint despatx amb Francis..., i amb mi».

Immediatament després del descobriment, Watson i Crick van enviar a publicar els seus resultats a la revista *Nature* com una nota que comença amb una frase bastant modesta: «Volem suggerir una estructura per a la sal de l'ADN...». En la nota agraeixen Wilkins i Franklin haver compartit els seus resultats abans de la seua publicació, una afirmació bastant qüestionada. En aquell mateix número, Rosalind i el seu estudiant Raymond Gosling van publicar també una nota sota el títol «Configuració molecular del timonucleat sòdic» en la qual inclouen la *Fotografia 51* i fan referència a l'estructura helicoidal de l'ADN. Desafortunadament, Rosalind va morir amb tan sols 37 anys, quatre anys abans de la concessió del Nobel, en 1962, a Watson, Crick i Wilkins. El temps l'ha posada en el seu lloc i les contribucions de Rosalind es consideren clau en l'elucidació estructural d'aquesta molècula fonamental per a la vida, encarregada de codificar la informació genètica dels éssers vius.

2.2. El cisplatí en quimioteràpia

La investigació que va culminar en el descobriment accidental del cisplatí pel físic estatunidenc Barnett Rosenberg és un altre clar exemple de serendipitat en el qual conflueixen l'atzar i el talent. Rosenberg va nèixer en 1926 a Brooklyn, Nova York, i es va doctorar en Física per la Universitat de Nova York sota la direcció de Paul Kallman, un deixeble d'Albert Einstein, per la qual cosa es vanagloriava de ser el seu «net» científic. Durant els anys següents, va treballar com a investigador en l'empresa Westinghouse a Nova Jersey, sempre en

l'àmbit de la física de l'estat sòlid amb diverses patents en el seu haver. Però aquest camp va deixar d'interessar-li i en 1958 va tornar a la Universitat de Nova York, fascinat pel llavors incipient camp de la biofísica, per a treballar en el seu propi projecte, finançat amb fons governamentals.

Durant una conferència a Suècia, va conèixer el físic estatunidenc Leroy Augenstein, del Laboratori Nacional de Brookhaven, amb qui immediatament va compartir interessos i aspiracions; junts van decidir elaborar una proposta de creació d'un departament de Biofísica i la van enviar a diverses universitats. La Universitat Estatal de Michigan (*Michigan State University* o MSU) va acceptar el seu projecte sense condicions i els va donar la màxima llibertat per a dur-lo a terme, la qual cosa va ser determinant a l'hora de decantar-se per aquesta institució. En 1961, tots dos es van incorporar a aquesta Universitat i van fundar el Departament de Biofísica que, en els seus orígens, va impartir únicament estudis de postgrau.

En 1963, Rosenberg va tenir un pressentiment en observar la similitud visual entre les línies del camp de força d'un imant i les imatges de la divisió cel·lular que es veuen pel microscopi, tal com s'il·lustra en la figura 4. Barnett es va preguntar si la divisió cel·lular podria veure's afectada per la component magnètica d'un camp elèctric i va dissenyar un experiment per a verificar la seua hipòtesi. Rosenberg i els seus col·laboradors van col·locar dos elèctrodes de platí en un cultiu de bacteris, en concret del bacteri *Escherichia coli*, i li van aplicar un camp elèctric. Tan prompte com va començar a circular el corrent, els bacteris van deixar

de dividir-se, encara que van continuar creixent fins a aconseguir unes tres-centes vegades la seua grandària original.

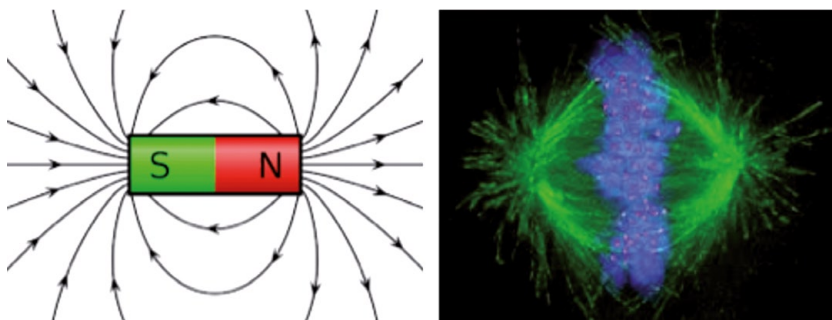


Figura 4

Línies d'un camp magnètic (esquerra) i formació del fus mitòtic (dreta) durant la divisió d'una cèl·lula eucariòtica. *Domini públic*

Durant dos anys van investigar l'efecte del corrent sobre el creixement dels bacteris, fins a arribar a la conclusió que el corrent no tenia res a veure amb això. L'electricitat no era la responsable del cessament de la divisió cel·lular, sinó algun compost generat en passar corrent pel caldo de cultiu bacterià. Van transcórrer altres dos anys fins que aquest compost fora identificat com cis-diclorodiaminoplatinat(II), també denominat cisplatí.

No obstant això, el grup de Rosenberg no va descobrir el cisplatí, representat en la figura 5, ja que aquest compost ja havia sigut descrit pel químic italià Michele Peyrone en 1845, però sí que va descobrir la seua apli-

cació en el camp de la divisió cel·lular. En la figura 5 es mostra també una fotografia, presa el 24 d'abril de 1964, de Barnett Rosenberg i Loretta Van Camp amb imatges al microscopi de bacteris normals i bacteris tractats amb platí, on s'observa clarament el seu efecte com a inhibidor de la divisió i responsable del seu creixement.

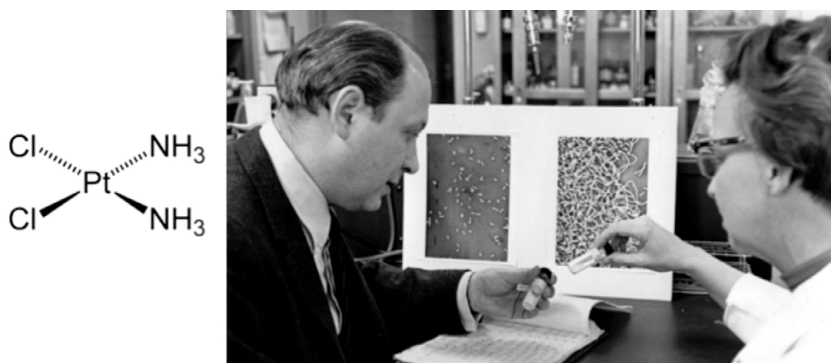


Figura 5
Representació de l'estructura del cisplatí
i fotografia de Barnett Rosenberg i Loretta Van
Camp al costat d'imatges al microscopi de bacteris
normals (esquerra) i bacteris tractats amb platí (dreta).
© *Michigan State University Archives and Historical
Collections, imatge A002520*

Aquesta troballa és un clar exemple d'esforç col·lectiu en el qual, al costat de Barnett Rosenberg, van contribuir també, de manera significativa, altres científics com Loretta Van Camp, Tom Krigas, Eugene Grimley i Andrew Thompson. Després de la identificació del complex cisplatí com a inhibidor de la divisió cel·lular, però

no del seu creixement, aquest grup va iniciar una línia d'investigació sobre el potencial d'aquest compost a l'hora de bloquejar la divisió cel·lular en tumors cancerosos. Inicialment, la comunitat científica mèdica va ser molt escèptica sobre el cisplatí, màximament tractant-se d'un descobriment liderat per un físic. Els metalls pesants eren considerats verinosos i la idea d'injectar-los a les persones es veia com una cosa inacceptable. Malgrat això, els alts càrrecs de l'Institut Nacional contra el Càncer (NCI) dels Estats Units, impressionats per aquests resultats, van continuar finançant aquesta línia. Entre els nombrosos mèrits de Rosenberg destaca haver sabut crear un gran equip interdisciplinari format per investigadors provinents tant de la ciència bàsica com de l'àmbit clínic.

En 1972, van començar els assajos clínics en pacients amb càncer i, sis anys més tard, la FDA (*Food and Drugs Administration*) dels Estats Units va aprovar el seu ús com a tractament en pacients afectats de càncer testicular. Ara com ara, la taxa de supervivència en aquests pacients supera el 90% i aconsegueix el 100% quan hi ha un diagnòstic precoç. També està indicat per a altres tipus de càncer, com ara el cervical, de cap i coll, ovaris o pulmó. Desafortunadament, la seua administració es veu obstaculitzada per la seua toxicitat i els esforços actuals van dirigits a disminuir aquests efectes adversos.

Amb el cisplatí va començar una nova era de quimioteràpia, tot gràcies a una casualitat inesperada, a una serendipitat que salvaria més vides de les que Rosenberg podia imaginar. A més, les regalies que la Universitat Estatal de Michigan (*Michigan State University* o MSU)

continua obtenint pel desenvolupament del fàrmac cisplatí també contribueixen al futur, ja que ajuden a finançar una càtedra de Neurociència, així com la formació dels físics, químics i altres investigadors i professors del futur.

2.3. El niló

La història de niló, un polímer artificial que pertany al grup de les poliamides, està marcada per la serendipitat. A la fi de la dècada de 1920, l'empresa americana DuPont va iniciar un programa d'investigació bàsica i va contractar per a dirigir-lo Wallace H. Carothers (figura 6), un graduat en Administració d'Empreses, nascut en 1896 a Iowa (EUA), qui va redirigir la seua carrera cap a la Química i es va doctorar en Química Orgànica per la Universitat d'Illinois. En 1924, la Universitat Harvard el va contractar com a instructor de Química Orgànica i al cap de pocs anys va acceptar l'oferta de DuPont, una decisió que li va resultar molt difícil. Els seus col·legues van destacar l'originalitat del treball de Carothers, així com la seua tendència a qüestionar les interpretacions establides entorn de les reaccions orgàniques.

Als laboratoris de DuPont, a Delaware, Carothers i els seus col·laboradors van començar un projecte d'investigació dirigit a la producció de molècules sintètiques similars a la cel·lulosa, la seda o el cautxú. En menys de cinc anys, el grup havia aconseguit resultats rellevants en aquest camp, però els esforços dedicats a aconseguir una fibra sintètica que substituïra a la seda no havien

donat el seu fruit. Llavors va ocórrer un fet inesperat, per pur atzar, el qual va conduir al descobriment accidental del niló.

Un químic orgànic del grup de Carothers, Julian Hill, va observar que quan treballava amb materials polimèrics com el polièster i els estirava amb una barra de vidre, tal com s'il·lustra en la figura 6, obtenia uns fils que s'assemblaven a la seda. Julian i altres membres del grup van començar a donar voltes al voltant d'aquesta idea i un dia que Carothers no estava en el laboratori van decidir esbrinar quant podrien estirar aquests fils. Sembla que amb aquest objectiu van planejar una competició per a veure qui aconseguia el fil més llarg, utilitzant totes les dependències de l'edifici, incloent-hi les seues escales. Per a la seua sorpresa, les fibres resultants tenien un aspecte sedós que hui dia sabem que respon a l'ordenament de les molècules del polímer.

Atès que el polièster tenia un punt de fusió massa baix per a ser utilitzat en l'àmbit tèxtil, Carothers va decidir recórrer a una altra mena de polímers, les poliamides. Aquest tipus de materials estava apartat temporalment en el laboratori, ja que no s'albirava cap aplicació per a aquests. Tant és així que DuPont no havia ni tan sols patentat la seua composició. Finalment, les poliamides van permetre obtenir, mitjançant estirament, fibres tèxtils resistents amb propietats equiparables a les de la seda. D'aquesta manera, el que va començar com un joc de competició va culminar en el descobriment d'un procés conegut com a «estiratge en fred» que l'empresa va patentar i que va donar lloc al conegut niló, el producte més important comercialitzat per DuPont fins hui.

La planta de la Corporació UBE Europa de Castelló, anteriorment Proquimed, produeix caprolactama, un dels monòmers utilitzats per a la fabricació del niló 6, on el sis es refereix al nombre d'àtoms de carboni entre el grup àcid i el grup amino. Durant el procés d'estiratge en fred, s'aconsegueix orientar les cadenes polimèriques de manera que els àtoms d'oxigen d'una cadena formen enllaços d'hidrogen amb els àtoms de nitrogen de la cadena adjacent. Aquestes interaccions fan que les cadenes de polímer s'enrotllen igual que els brins d'una corda, la qual cosa dona lloc a fibres de niló molt resistents.

La presentació del niló en la Fira Mundial de Nova York, en 1939, va ser un dels esdeveniments més importants de tots els temps, en el que a la presentació de béns de consum es refereix. Les mitges de niló es van posar a la venda a Nova York un 15 de maig de 1940 i en poques hores el producte es va exhaurir. Però la venda d'aquest producte no duraria molt, ja que el niló va ser eliminat temporalment del mercat com a material estratègic per a la fabricació de paracaigudes durant la Segona Guerra Mundial.

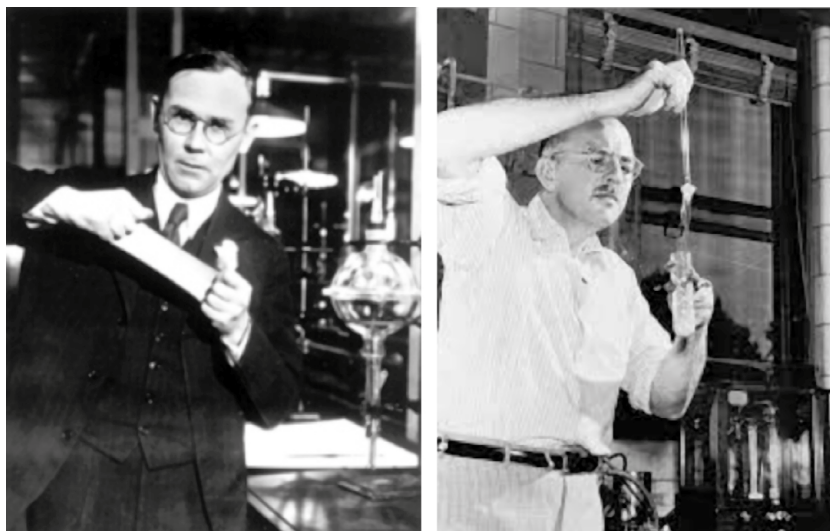


Figura 6
Wallace H. Carothers (esquerra) i Julian Hill (dreta)
il·lustrant el procés d'estiratge en fred per a la producció
de fibres de niló. *Domini públic*

2.4. Les vacunes

El metge anglès Edward Jenner, considerat com el pare de la Immunologia, va nèixer a Berkeley en 1749 i va ser el huitè dels nou fills del vicari de la ciutat. Amb sis anys va perdre els seus pares i va ser criat pel seu germà major. El seu treball, marcat per la serendipitat, ha salvat més vides que el treball de qualsevol altra persona.

El descobriment del Dr. Jenner no és el resultat de múltiples experiments de laboratori, sinó fruit de la sagacitat d'una ment amb talent. Edward es va formar en escoles locals i amb dotze anys va ser admès com a aprenent pel metge de família Daniel Ludlow a Chipping Sodbury, prop de Bristol. Amb vint-i-un anys es va traslladar a Londres per a completar la seua formació mèdica al costat del cèlebre Dr. John Hunter i va obtenir un certificat d'estudis mèdics. Dos anys després, va tornar a la seua ciutat natal on va exercir la seua professió com a cirurgia rural. Quan tenia dènou anys, una lletera li va dir que ella no podia contraure la verola, perquè ja havia patit la verola bovina. Jenner va recordar aquesta frase quan, més tard, com a metge, es va adonar de la inutilitat de tractar aquesta malaltia. Va decidir investigar sobre aquesta creença popular i va descobrir que, efectivament, les lleteres quasi mai contreien la verola, fins i tot quan estaven a cura de gent afectada per la malaltia. Va ser llavors quan se li va ocórrer la idea d'inocular pacients amb el virus de la verola bovina per a protegir-los de l'altra verola, molt més letal. El seu mentor, el Dr. Hunter, va mostrar poc interès per aquestes idees sobre vacunació i tampoc la comunitat científica de Londres les va rebre amb entusiasme.

El maig de 1796, Jenner va inocular un xiquet de huit anys, James Phipps, amb el pus de les butllofes de les mans d'una lletera afectada de verola bovina. Al mes següent, el xiquet va ser inoculat de nou, aquesta vegada amb el virus de la verola i, tal com Jenner va predir, el jove no va contraure la malaltia. Una es pregunta com va aconseguir Jenner persuadir els pares de James o el mateix James a córrer tal risc. Jenner va

esperar a repetir l'assaig abans de fer-lo públic, però no va trobar a Londres ningú disposat a sotmetre's a una inoculació i va tornar a casa. Uns dies després, un metge famós de l'hospital Saint Thomas de Londres va inocular amb èxit diversos pacients i va fer pública la notícia sobre l'èxit de la vacuna a la comunitat científica. La contribució principal de Jenner, segons els experts, no va ser inocular algunes persones amb la vacuna, sinó que després va demostrar que eren immunes a la verola.

L'èxit de la vacuna es va estendre per Europa i la Corona Espanyola va emprendre, en 1803, una expedició de vacunació per les seues colònies, dirigida pel doctor alacantí Francisco Javier Balmis, amb la finalitat d'inocular milers de persones la vacuna contra la verola. L'expedició va tenir èxit i el mateix Jenner va escriure: «No m'imagino que els annals de la història continguin un exemple de filantropia tan noble i tan extens com aquest». En 2020, el Ministeri de Defensa va decidir anomenar Operació Balmis al desplegament militar organitzat per a lluitar contra la propagació del coronavirus. L'hospital Isabel Zendal de Madrid, construït durant la pandèmia de la COVID-19, va ser nomenat així en honor a la infermera que va acompanyar Balmis en la seua expedició de vacunació.

Fins hui, totes les vacunes actuaven sobre la base d'uns principis similars als de la vacuna de la verola. És a dir, aquestes utilitzen el propi patògen atenuat o desactivat per diferents mecanismes, o una proteïna del patògen que el nostre sistema immunitari siga capaç de reconèixer. Actualment, algunes de les vacunes utilitzades per a combatre el SARS-CoV-2, el coronavirus causant

de la COVID-19, es basen en una estratègia diferent. Són les anomenades vacunes d'ARN missatger, en les quals una molècula d'ARN (àcid ribonucleic) s'injecta en el nostre cos i s'introdueix en les nostres cèl·lules perquè siga la seua maquinària cel·lular la que produïska la proteïna que ha d'entrenar les nostres defenses. En aquest cas no s'introdueix ni virus ni proteïna del virus; únicament les instruccions per a produir-la, la resta ocorre en les nostres cèl·lules. Aquestes noves vacunes tenen diversos avantatges: la primera és que són més ràpides de produir i la segona és que són més senzilles de modificar si el virus muta. Segons totes les dades disponibles ara com ara, són vacunes segures. I no, no suposen un risc de tornar-nos transgènics, com temen alguns, ja que l'ARN no s'introdueix en el nostre ADN ni el modifica en cap forma.

Arribats a aquest punt, convé recordar que darrere d'aquestes vacunes hi han anys de treball de nombrosos científics de tot el món. Per anomenar algun, destacaré el bioquímic i biòleg espanyol, Severo Ochoa, qui en 1959 va obtenir el Premi Nobel de Fisiologia i Medicina, al costat del bioquímic estatunidenc Arthur Kornberg, pels seus descobriments sobre el mecanisme de la síntesi biològica de l'ARN i de l'ADN. Aquesta troballa també va tenir el seu colp de serendipitat, ja que es va produir de manera fortuïta quan una de les investigadores postdoctorals del seu grup, la francesa Marianne Grunberg-Manago, estava treballant sobre els mecanismes de fosforilació oxidativa. Marianne va observar diferències importants entre els assajos realitzats amb diferents mostres d'ATP. Una anàlisi exhaustiva li va permetre identificar la presència d'un enzim en l'ATP amorf, ca-

paç de catalitzar la síntesi de l'ARN fins i tot a partir de polinucleòtids no naturals. Aquest descobriment va obrir una nova línia d'investigació en el grup del professor Ochoa que culminaria amb el Premi Nobel. El temps li ha donat la raó quan afirmava: «La ciència sempre val la pena, perquè els seus descobriments, tard o d'hora, sempre s'apliquen». Ochoa estaria content en veure aplicat el seu treball en l'àmbit de les vacunes, una idea nova que s'ha materialitzat en gran manera gràcies als esforços de la bioquímica hongaresa Katalin Karikó.

Karikó va nèixer en 1955 a la ciutat hongaresa de Szolnok. En 1985, es va traslladar amb la seua família als Estats Units per a treballar com a investigadora postdoctoral a la Universitat de Temple, a Filadèlfia. A Temple va continuar amb les seues investigacions sobre l'ús terapèutic de l'ARN. La seua idea era introduir en els malalts la molècula d'ARN amb les instruccions que ensenyaren a les seues cèl·lules a produir les proteïnes capaces de curar-los. En aquell període, el treball de Karikó se centrava a curar en comptes d'immunitzar. Uns anys més tard, es va incorporar com a investigadora de l'ARN missatger a la Universitat de Pennsilvània. La dècada de 1990 en aquesta Universitat va ser descoratjadora, ja que tots els projectes i beques li eren denegats, arribant fins i tot a ser degradada de rang a la Universitat, per la qual cosa va arribar a dubtar de la seua capacitat com a investigadora. Eren els anys de la teràpia gènica, de l'intent per solucionar els problemes de salut congènits anant directament a la font, manipulant l'ADN, i els avaluadors consideraven que les teràpies amb ARN eren massa arriscades.

L'any 2000, la situació de Karikó va canviar dràsticament després d'una trobada casual «afortunada», diguem-li pseudoserendipitat, al costat d'una fotocopiadora, amb l'immunòleg estatunidenc Drew Weissman (figura 7), nouvingut a la Universitat i que provenia de l'equip d'Anthony Fauci, un dels majors experts sobre el virus de la sida. Drew va convidar Katalin a treballar en el seu grup per a tractar d'obtenir una vacuna contra la sida utilitzant l'ARN. Cinc anys més tard, van aconseguir que l'ARN no generara una resposta immunitària exagerada mitjançant modificació d'una seqüència genètica, el denominat ARN missatger. En 2010, un grup d'investigadors dels Estats Units va fundar una empresa que va comprar els drets d'algunes patents de Karikó i Weissmann, que van denominar Moderna, acrònim de «*Mode RNA*» (RNA en anglès) fent referència a la nova manera d'acció d'aquestes vacunes. Quasi alhora, una empresa alemanya, BioNTech, va comprar diverses patents de Karikó i Weissman, per a desenvolupar vacunes contra el càncer.

En l'actualitat, Weissman dirigeix l'institut d'investigació que, en col·laboració amb l'empresa Moderna, ha desenvolupat la vacuna contra la COVID. Karikó és vicepresidenta sènior de l'empresa alemanya BioNTech que, al costat de Pfizer, ha desenvolupat l'altra vacuna. Dos investigadors amb talent que van confluïr per atzar; un èxit per serendipitat amb grans beneficis per a la humanitat.



Figura 7
Katalin Karikó (esquerra) i Drew Weissman (dreta).
Domini públic

3. Consideracions finals

La serendipitat és relativament freqüent en el món de la ciència i després d'analitzar en aquesta lliçó alguns d'aquests descobriments accidentals, arribem a la conclusió que darrere de la realitat de cadascun d'ells, hi ha alguna cosa més que un colp de sort. Tots els nostres protagonistes tenen alguna cosa en comú: una ment preparada davant l'inesperat, unida a una gran capacitat de treball. El meu director de tesi, Frank Albert Cotton, afirmava amb gran encert que com més es treballa, més sort es té.

Sota el terme de serendipitat subjau un fenomen ampli amb múltiples facetes. El biofísic i investigador social anglès Ohid Yaqub, de la Universitat de Sussex, defineix la serendipitat com quelcom més que un accident

fortuït i la classifica en quatre categories. La primera d'elles ocorre quan la investigació en un àmbit condueix a un descobriment en un altre camp. La segona es refereix a investigacions completament obertes que porten un descobriment, com és el cas dels raigs X. Una tercera categoria engloba investigacions dirigides a buscar solucions que es troben mitjançant un camí inesperat, com va succeir amb el niló o el cisplatí. Finalment, una última categoria fa referència a una troballa que aporta una solució a un problema per venir, com succeeix amb les vacunes contra la COVID-19 que utilitzen l'ARN missatger.

Cap de les fites científiques descrites en aquesta lliçó és el resultat d'un escombratge a cegues o el fruit de proves d'assaig i error, sinó que darrere de cadascun d'ells hi ha moltes hores d'un treball planificat de laboratori i molt de temps d'estudi. La publicació primerenca dels resultats millora també l'economia de la investigació, ja que evita la repetició innecessària d'experiments. En aquest context, Yaqub identifica el *networking* científic com un factor determinant per a la serendipitat. Les xarxes poden jugar un paper de treball en equip en els quals l'observació requereix l'esforç i recursos de moltes persones. Per exemple, l'elucidació de l'estructura de l'ADN no és sol fruit del treball dels tres guardonats amb el Nobel, Crick, Watson i Wilkins, sinó que els resultats cristal·logràfics de Rosalind Franklin, el treball de Chargaff sobre bases nitrogenades i l'anotació de Donohue sobre l'ús incorrecte de l'estructura tautomèrica de les bases, van ser decisius en aquest descobriment. Aquelles comunitats que comparteixen la informació de forma més eficient creen un clima més propici per a la serendipitat.

La noció de serendipitat també és motiu de debat quant a la conveniència de dirigir les inversions d'R+D. En data de hui no existeixen resultats concloents que permeten predir si la probabilitat que ocorrega un d'aquests accidents fortuïts és major en l'àmbit de la investigació no-orientada o de l'orientada. El que sí que resulta evident és que, com més gran és el volum del treball de recerca, major és la probabilitat d'obtenir un resultat per serendipitat. D'altra banda, institucions com la Universitat Estatal de Michigan o l'empresa Du-Pont que, en el seu moment, van apostar per finançar el talent, s'han vist clarament recompensades per aquests descobriments accidentals en la forma del cisplatí o del niló.

L'avanç de la ciència a partir del segle xx es produeix amb un ritme exponencial i podem estar segurs que aquests accidents continuaran succeint. Atès que els individus i les comunitats poden cultivar habilitats que els permeten identificar el valor potencial d'un resultat inesperat, la serendipitat pot controlar-se d'alguna manera. La probabilitat d'una troballa fortuïta augmenta en aquells entorns que ofereixen oportunitats a les persones amb talent, alhora que aquests propicien la formació d'investigadors capaços d'aprofitar aquestes oportunitats.

Concloc aquesta lliçó amb una frase del físic estatunidenc Joseph Henry a manera de missatge final: «Les llavors d'un gran descobriment ens envolten constantment, però només arrelen en les ments preparades per a rebre'ls». Espere que aquest breu recorregut a través d'algunes fites científiques marcades per la serendipitat haja servit per a reforçar la importància que té la

captació de talent i unes polítiques adequades de finançament en l'avanç científic. Hui més que mai requerrim un consens entre els diferents agents responsables de la política científica que propicie un clima idoni per a la investigació i per a la formació de futurs científics. Els contribuents ens ho mereixem i estic segura que sabrem agrair-ho.

Moltes gràcies per la vostra atenció.
Castelló de la Plana, 17 de setembre de 2021

4. Bibliografia

- Roberts, R. M. *Serendipity: accidental discoveries in science*. (John Wiley & Sons, Inc., 1989).
- Alcock, S. E. *Serendipity: fortune and the prepared mind*. (Cambridge University Press, 2010).
- Yaqub, O. Serendipity: Towards a taxonomy and a theory. *Res. Policy* 47, 169–179 (2018).
- Copeland, S. On serendipity in science: discovery at the intersection of chance and wisdom. *Synthese* 196, 2385–2406 (2019).
- Campanario, J. M. Using citation classics to study the incidence of serendipity in scientific discovery. *Scientometrics* 37, 3–24 (1996).
- Busch, U. Wilhelm Conrad Roentgen. El descubrimiento de los rayos X y la creación de una nueva profesión médica. *Rev. Argentina Radiol.* 80, 298–307 (2016).

- Wilhelm C. Röntgen. Wikipedia. Disponible en: https://en.wikipedia.org/wiki/Wilhelm_Röntgen. Consultat el 4 d'agost de 2021.
- Watson, J. D. & Crick, F. H. C. Molecular Structure of Nucleic Acids. *Nature* 171, 737–738 (1953).
- Franklin, R. E. & Gosling, R. G. Molecular Configuration in Sodium Thymonucleate. *Nature* 171, 740–741 (1953).
- Allen, J. A. Clarke, B. Rosalind Franklin and the Discovery of the Structure of DNA. *Nature* 220, 862–863 (1968).
- Rosalind E. Franklin. Wikipedia. Disponible en: https://en.wikipedia.org/wiki/Rosalind_Franklin. Consultat el 4 d'agost de 2021.
- Muggia, F. M., Bonetti, A., Hoeschele, J. D., Rozencweig, M. & Howell, S. B. Platinum antitumor complexes: 50 Years since Barnett Rosenberg's discovery. *J. Clin. Oncol.* 33, 4219–4226 (2015).
- Monneret, C. Platinum anticancer drugs. From serendipity to rational design. *Ann. Pharm. Fr.* 69, 286–295 (2011).
- Barnett Rosenberg. Wikipedia. Disponible en: https://en.wikipedia.org/wiki/Barnett_Rosenberg. Consultat el 17 d'agost de 2021.
- Marvel, C. S. Contemporary history series: The development of polymer chemistry in America - The early days. *J. Chem. Educ.* 58, 535–539 (1981).
- Tecnología de los plásticos. Disponible en: <https://tecnologiadelosplasticos.blogspot.com/2011/07/nylon.html>. Consultat el 16 d'agost de 2021.

Wallace H. Carothers. Wikipedia. Disponible en: https://en.wikipedia.org/wiki/Wallace_Carothers. Consultat el 18 d'agost de 2021.

McIntyre, N. Edward Jenner (1749-1823). *J. Med. Biogr.* 11, 117 (2003).

Gancedo, C. La contribución de un enzimólogo a la biología molecular. *Bol. SEBBM* 146, 7–9 (2005).

Karikó, K., Buckstein, M., Ni, H. & Weissman, D. Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: The impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity* 23, 165–175 (2005).

Gaviria, M. & Kilic, B. A network analysis of COVID-19 mRNA vaccine patents. *Nat. Biotechnol.* 39, 546–548 (2021).

Katalin Karikó. Wikipedia. Disponible en: https://en.wikipedia.org/wiki/Katalin_Karikó. Consultat el 7 d'agost de 2021.

Drew Weissman. Wikipedia. Disponible en: https://en.wikipedia.org/wiki/Drew_Weissman. Consultat el 7 d'agost de 2021.

