

De interés

EL PREMIO NOBEL EN QUÍMICA 2018

Por Luz Lastres

3 de Octubre de 2018

La Real Academia de Ciencias Sueca ha decidido otorgar el Premio Nobel en Química 2018, con la mitad para

Frances H. Arnold

California Institute of Technology, Pasadena, USA

“por la evolución dirigida de enzimas”

y la otra mitad conjuntamente para

George P. Smith

University of Missouri, Columbia, USA

y

Sir Gregory P. Winter

MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, UK

“por la presentación de fagos (phage display) de péptidos y anticuerpos”



Frances H. Arnold

Nacida el 25 de Julio, 1956, Pittsburgh, PA, USA

Ph.D. 1985, University of California, Berkeley, USA

Professor of Chemical Engineering, Bioengineering and Biochemistry, California Institute of Technology (Caltech), Pasadena, CA, USA

<http://fhalab.caltech.edu>



George P. Smith

Nacido el 10 de Marzo, 1941, Norwalk, CT, USA

Ph.D. 1970, Harvard University, Cambridge, MA, USA

Curators' Distinguished Professor Emeritus of Biological Sciences, University of Missouri, Columbia, USA

<http://biology.missouri.edu/people/?person=94>



Sir Gregory P. Winter

Nacido el 14 de Abril, 1951, Leicester, United Kingdom

Ph.D. 1976. University of Cambridge, UK.

Research Leader Emeritus, MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, United Kingdom

www2.mrc-lmb.cam.ac.uk/groupleaders/emeritus/greg-winter/

Información de prensa

Ellos aprovecharon el poder de la evolución

El poder de la evolución se revela a través de la diversidad de la vida. Los Premios Nobel de Química de 2018 han tomado el control de la evolución y lo han utilizado con el fin de brindar el mayor beneficio a la humanidad. Las enzimas producidas a través de la evolución dirigida se utilizan para fabricar todo, desde biocombustibles hasta productos farmacéuticos. Los anticuerpos desarrollados utilizando un método llamado presentación de fagos pueden combatir las enfermedades autoinmunes y, en algunos casos, curar el cáncer metastásico.

Desde que surgieron las primeras semillas de la vida hace unos 3.700 millones de años, prácticamente cada grieta de la Tierra se ha llenado de diferentes organismos. La vida se ha extendido a aguas termales, océanos pro-

fundos y secos desiertos, todo porque la evolución ha resuelto una serie de problemas químicos. Las herramientas químicas de la vida, las proteínas, se han optimizado, cambiado y renovado, creando una diversidad increíble.

Los Premios Nobel de Química de este año se inspiraron en el poder de la evolución y utilizaron los mismos principios, el cambio genético y la selección, para desarrollar proteínas que resuelvan los problemas químicos de la humanidad.

La mitad del Premio Nobel de Química de este año se otorga a Frances H. Arnold. En 1993, realizó la primera evolución dirigida de enzimas, que son proteínas que catalizan reacciones químicas. Desde entonces, ha refinado los métodos que ahora se utilizan habitualmente para desarrollar nuevos catalizadores. Los usos de las enzimas de Frances Arnold incluyen una fabricación más respetuosa con el medio ambiente de sustancias químicas, como productos farmacéuticos, y la producción de combustibles renovables para un sector de transporte más ecológico.

La otra mitad del Premio Nobel de Química de este año es compartida por George P. Smith y Sir Gregory P. Winter. En 1985, George Smith desarrolló un elegante método conocido como despliegue, presentación o visualización de fagos (*phage display*), en el que se puede usar un bacteriófago, un virus que infecta las bacterias, para desarrollar nuevas proteínas. Gregory Winter utilizó la presentación de fagos para la evolución dirigida de anticuerpos, con el objetivo de producir nuevos productos farmacéuticos. El primero basado en este método, el adalimumab, fue aprobado en 2002 y se utiliza para la artritis reumatoide, la psoriasis y las enfermedades inflamatorias del intestino. Desde entonces, la presentación de fagos ha producido anticuerpos que pueden neutralizar toxinas, contrarrestar enfermedades autoinmunes y curar el cáncer metastásico.

Estamos en los primeros días de la revolución de la evolución dirigida que, de muchas maneras diferentes, está trayendo y traerá el mayor beneficio para la humanidad.

Una (r)evolución en química

El poder de la evolución se revela a través de la diversidad de la vida. Los Premios Nobel de Química de 2018 han tomado el control de la evolución y lo han utilizado con el fin de brindar el mayor beneficio a la humanidad. Enzimas desarrolladas a través de la evolución dirigida se utilizan ahora para producir biocombustibles y productos farmacéuticos, entre otras cosas. Los anticuerpos desarrollados utilizando un método llamado presentación de fagos pueden combatir enfermedades autoinmunes y, en algunos casos, curar el cáncer metastásico.

Vivimos en un planeta donde se ha establecido una fuerza poderosa: la evolución. Desde que las primeras semillas de la vida aparecieron hace unos 3.700 millones de años, prácticamente cada grieta de la Tierra se ha

llenado de diferentes organismos adaptados a su entorno: líquenes que pueden vivir en laderas desnudas de montañas, arqueas que prosperan en calientes manantiales, reptiles escamosos equipados para desiertos secos y medusas que brillan en la oscuridad de los profundos océanos.

En la escuela, aprendemos sobre estos organismos en biología, pero cambiemos la perspectiva y pongamos unas gafas de químicos. La vida en la Tierra existe porque la evolución ha resuelto numerosos y complejos problemas químicos. Todos los organismos son capaces de extraer materiales y energía de su propio entorno y utilizarlos para construir la creación química única que comprenden. Los peces pueden nadar en los océanos polares gracias a proteínas anticongelantes en su sangre y los mejillones pueden adherirse a las rocas porque han desarrollado un pegamento molecular que actúa bajo el agua, para dar solo algunos de los innumerables ejemplos.

La brillantez de la química de la vida es que está programada en nuestros genes, lo que permite que se herede y se desarrolle. Pequeños cambios aleatorios en los genes cambian esta química. A veces esto conduce a un organismo más débil, a veces a uno más robusto. La nueva química se ha desarrollado gradualmente y la vida en la Tierra se ha vuelto cada vez más compleja.

Este proceso ha llegado tan lejos que ha dado lugar a tres individuos tan complejos que han logrado dominar la evolución ellos mismos.

Se otorga el Premio Nobel de Química 2018. a Frances H. Arnold, George P. Smith y Sir Gregory P. Winter, porque han revolucionado tanto la química como el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos a través de la evolución dirigida.

Empecemos con la estrella de la ingeniería de enzimas: Frances Arnold.

Enzimas - las más afiladas herramientas químicas de la vida

Incluso en 1979, como ingeniera mecánica y aeroespacial recién graduada, Frances Arnold tenía una clara visión: beneficiar a la humanidad a través del desarrollo de nuevas tecnologías. Estados Unidos había decidido que el 20 por ciento de su energía provendría de fuentes renovables para el año 2000, y ella trabajó con energía solar. Sin embargo, las perspectivas para el futuro de esta industria cambiaron radicalmente después de las elecciones presidenciales de 1981, por lo que, en cambio, dirigió su mirada a la nueva tecnología de ADN. Como ella misma lo expresó:

“Estaba claro que toda una nueva forma de hacer materiales y productos químicos que necesitábamos en nuestra vida diaria, sería habilitada por la capacidad de reescribir el código de la vida “.

En lugar de producir plásticos, productos farmacéuticos y otros productos químicos utilizando la química tradicional, que a menudo requiere solventes fuertes, metales pesados y ácidos corrosivos, su idea era utilizar las

herramientas químicas de la vida: las enzimas. Catalizan las reacciones químicas que ocurren en los organismos de la Tierra y, si ella aprendía a diseñar nuevas enzimas, podría fundamentalmente cambiar la química.

El pensamiento humano tiene limitaciones

Inicialmente, como muchos otros investigadores a finales de la década de 1980, Frances Arnold intentó usar un enfoque racional para reconstruir las enzimas para darles nuevas propiedades, pero las enzimas son moléculas extremadamente complejas. Se construyen a partir de 20 diferentes tipos de bloques de construcción - aminoácidos - que se pueden combinar infinitamente. Una sola enzima puede consistir en varios miles de aminoácidos. Estos se unen entre sí en largas cadenas, que se pliegan en estructuras tridimensionales especiales. Dentro de estas estructuras se crea el ambiente necesario para catalizar una reacción química particular.

Usar la lógica para tratar de averiguar cómo debe ser remodelada esta elaborada arquitectura para dar nuevas propiedades a una enzima es difícil, incluso con el conocimiento contemporáneo y la potencia informática. A principios de la década de 1990, humilde ante la superioridad de la naturaleza, Frances Arnold decidió abandonar este, en sus palabras, "enfoque un tanto arrogante" y en su lugar encontró inspiración en el método propio de la naturaleza para optimizar la química: la evolución.

Arnold comienza a jugar con la evolución

Durante varios años, había tratado de cambiar una enzima llamada subtilisina para que, en lugar de catalizar reacciones químicas en una solución a base de agua, funcionara en un solvente orgánico, dimetilformamida. (DMF). Ahora creó cambios aleatorios (mutaciones) en el código genético de la enzima y luego introdujo estos genes mutados en bacterias que producían miles de variantes diferentes de subtilisina. Después de esto, el desafío era descubrir cuál de todas estas variantes funcionaba mejor en el solvente orgánico.

En la evolución, hablamos de supervivencia del más apto; en evolución dirigida esta etapa se llama selección.

Frances Arnold utilizó el hecho de que la subtilisina descompone la proteína de la leche, la caseína. Entonces ella seleccionó la variante de la subtilisina que fue más efectiva para descomponer la caseína en una solución con 35 por ciento de DMF. Posteriormente, introdujo una nueva ronda de mutaciones aleatorias en esta subtilisina, que dio una variante que funcionó incluso mejor en DMF.

En la tercera generación de subtilisina, encontró una variante que funcionaba 256 veces mejor en DMF que la enzima original. Esta variante de la enzima tenía una combinación de diez mutaciones diferentes, cuyos beneficios nadie pudo haber calculado de antemano.

Con esto, Frances Arnold demostró el poder de permitir el azar y la

selección dirigida, en lugar de la racionalidad humana exclusivamente, para regir el desarrollo de nuevas enzimas. Este fue el primero y más decisivo paso hacia la revolución que ahora presenciamos.

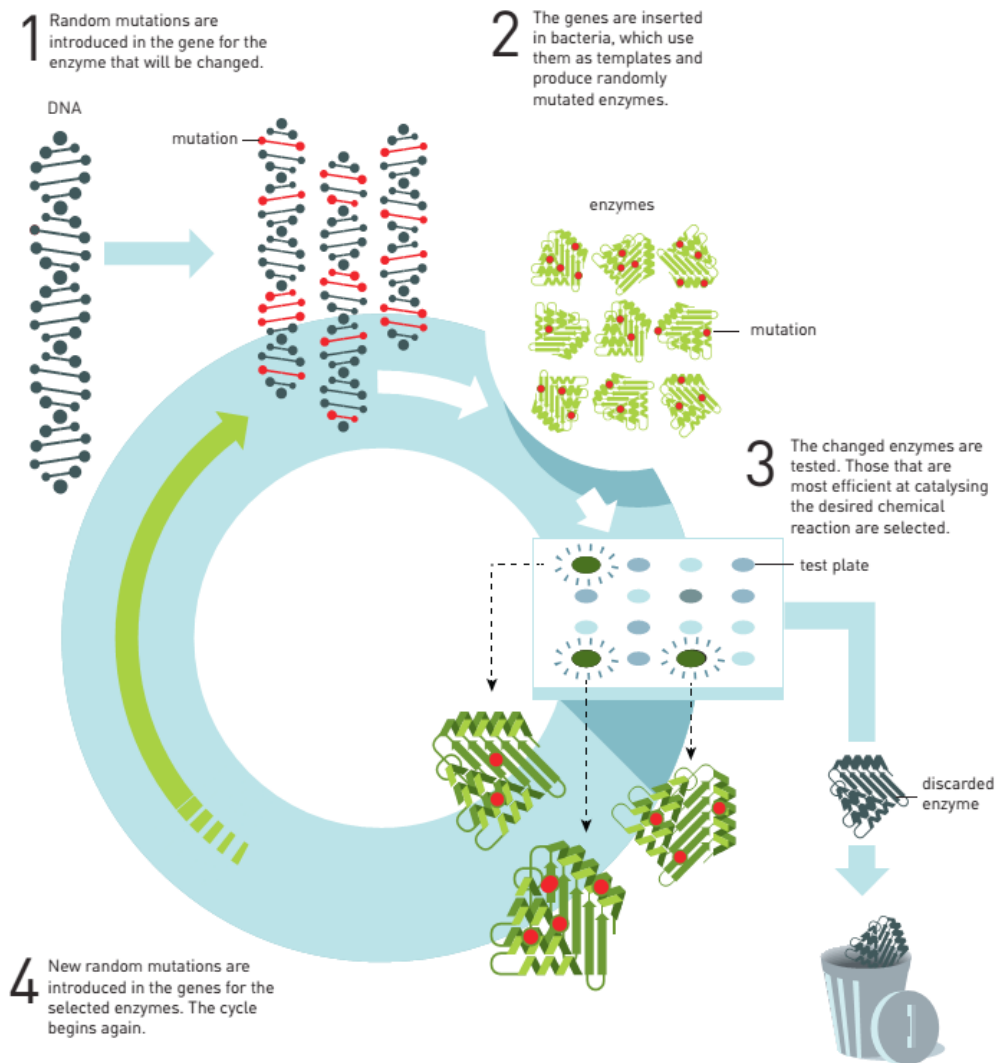


Figura 1. El principio subyacente para la evolución dirigida de las enzimas. Después de unos pocos ciclos de evolución dirigida, una enzima puede ser varios miles de veces más efectiva

- 1) Se introducen mutaciones aleatorias en el gen de la enzima que se cambiará.
- 2) Los genes se insertan en bacterias, que los usan entonces como plantillas y producen enzimas mutadas al azar.
- 3) Se prueban las enzimas modificadas. Se seleccionan aquellas que son más eficientes para catalizar la reacción química deseada.
- 4) Se introducen nuevas mutaciones aleatorias en los genes para las enzimas seleccionadas. El ciclo comienza de nuevo.

El siguiente paso importante fue dado por Willem P. C. Stemmer, un investigador y empresario holandés. quien murió en 2013. Introdujo otra dimensión a la evolución dirigida de las enzimas: apareamiento en un tubo de ensayo.

El apareamiento - para una evolución más estable

Un prerequisite para la evolución natural es que los genes de diferentes individuos se mezclan a través de apareamiento o polinización, por ejemplo. Las propiedades benéficas se pueden combinar y dar lugar a un organismo más robusto. Al mismo tiempo, las mutaciones genéticas menos funcionales pueden desaparecer de una generación a otra.

Willem Stemmer usó el equivalente en tubo de ensayo al apareamiento: "shufing" de ADN. En 1994 demostró. que era posible cortar diferentes versiones de un gen en pedazos pequeños y luego, ayudado por las herramientas de la tecnología del ADN, unir las piezas en un gen completo, uno que sea un mosaico de versiones originales.

Usando varios ciclos de shufing de ADN, Willem Stemmer cambió una enzima para que se volviera mucho más eficaz que la enzima original. Esto mostró que el apareamiento de genes - los investigadores lo llaman recombinación- puede resultar en una evolución aún más eficiente de las enzimas.

Nuevas enzimas producen biocombustibles sustentables

Las herramientas de la tecnología de ADN se han refinado desde principios de la década de 1990, y los métodos utilizados en la evolución dirigida se han multiplicado. Frances Arnold ha estado a la vanguardia de estos desarrollos; las enzimas que ahora se producen en su laboratorio pueden catalizar reacciones químicas que ni siquiera existen en la naturaleza, produciendo materiales totalmente nuevos. Sus enzimas hechas a medida también se han convertido en herramientas importantes en la fabricación de diversas sustancias, tales como productos farmacéuticos. Las reacciones químicas se aceleran, producen menos subproductos y, en algunos casos, ha sido posible excluir los metales pesados requeridos por la química tradicional, reduciendo así considerablemente el impacto ambiental.

Las cosas también han dado un giro completo: Frances Arnold está de nuevo trabajando en la producción de energía renovable. Su grupo de investigación ha desarrollado enzimas que transforman los azúcares simples en isobutanol, una sustancia rica en energía que se puede utilizar para la producción de biocombustibles y plásticos más verdes. Un objetivo a largo plazo es producir combustibles para un sector de transporte más respetuoso con el medio ambiente. Los combustibles alternativos, producidos por las proteínas de Arnold, se pueden utilizar en au-

tomóviles y aviones. De esta forma, sus enzimas. están contribuyendo a un mundo más verde.

Y ahora a la segunda mitad del Premio Nobel de Química de 2018, donde la evolución dirigida, en cambio, ha llevado a productos farmacéuticos que pueden neutralizar toxinas, combatir la progresión de enfermedades autoinmunes y, en algunos casos, incluso curar el cáncer metastásico. Aquí es donde juegan un papel vital un pequeño virus. que infecta las bacterias y el método conocido como presentación de fagos (*phage display*)

Smith utiliza bacteriófagos

Como suele ser el caso, la ciencia tomó un camino impredecible. En la primera mitad de la década de 1980, cuando George Smith comenzó a usar bacteriófagos, virus que infectan las bacterias, era principalmente con la esperanza de que podrían ser utilizados para clonar genes. La tecnología del ADN todavía era joven y el genoma humano era como un continente por descubrir. Los investigadores sabían que contenía todos los genes necesarios para producir las proteínas del cuerpo, pero la identificación del gen específico para una proteína particular fue más difícil que buscar una aguja en un pajar.

Sin embargo, habría grandes beneficios para el científico que lo lograra. Usando las nuevas herramientas genéticas de ese tiempo, el gen podría insertarse en bacterias que, con un poco de suerte, podrían producir en masa la proteína a estudiar. Todo el proceso se denominó clonación de genes y la idea de George Smith fue que los investigadores que buscaban genes podrían usar bacteriófagos de una manera ingeniosa.

Bacteriófagos: un vínculo entre una proteína y su gen desconocido

Los bacteriófagos son simples por naturaleza. Consisten en una pequeña pieza de material genético que está encapsulado en proteínas protectoras. Cuando se reproducen, inyectan su material genético en bacterias y secuestrar su metabolismo. Las bacterias entonces producen nuevas copias del material genético del fago y las proteínas que forman la cápsula, que forman nuevos fagos.

La idea de George Smith fue que los investigadores deberían poder usar la construcción simple de los fagos para encontrar un gen desconocido para una proteína conocida. En este momento, estaban disponibles grandes bibliotecas moleculares, que contenía enormes cantidades de fragmentos de varios genes desconocidos. Su idea era que estos desconocidos fragmentos de genes podrían unirse con el gen de una de las proteínas en la cápsula del fago. Al producirse nuevos fagos, las proteínas del gen desconocido terminarían en la superficie del fago como parte de la proteína de la cápsula (figura 2).

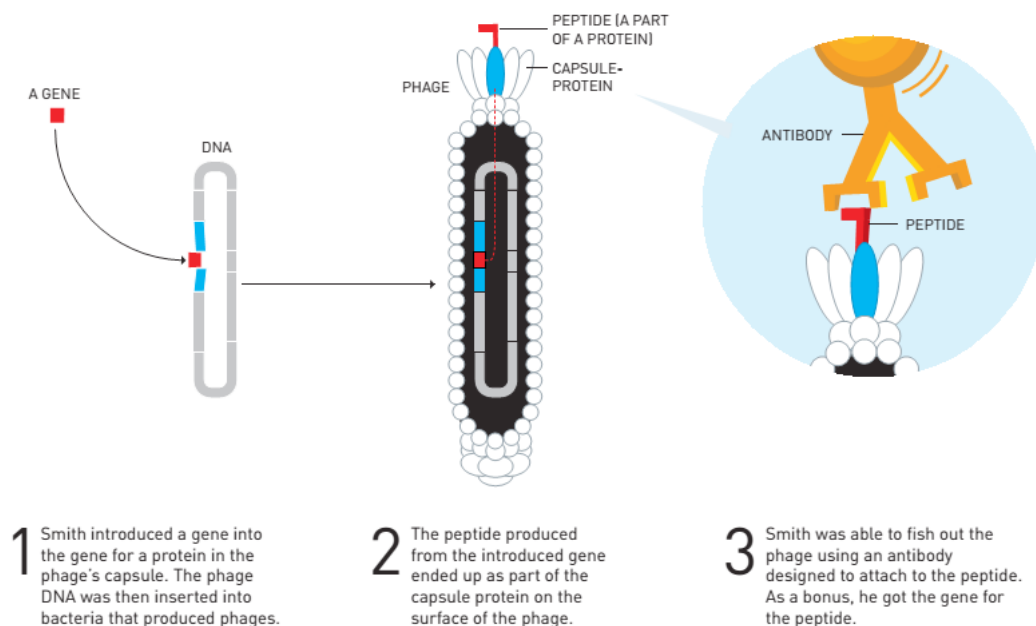


Figura 2. Presentación de fagos – George Smith desarrolló este método para encontrar genes desconocidos para una proteína conocida

- 1) Smith introdujo un gen dentro del gen de una proteína de la cápsula del fago. El ADN del fago fue entonces insertado en bacterias que producen fagos.
- 2) El péptido producido por el gen introducido termina como parte de la cápsula de proteína en la superficie del fago.
- 3) Smith pudo pescar el fago usando un anticuerpo diseñado para unirse al péptido. Como bonus, obtuvo el gen para el péptido

Los anticuerpos pueden extraer la proteína correcta

Esto daría lugar a una mezcla de fagos transportando multitud de diferentes proteínas en su superficie. En la siguiente etapa, postulaba George Smith, los investigadores podrían usar anticuerpos para extraer de esta sopa los fagos que llevan varias proteínas conocidas. Los anticuerpos son proteínas que funcionan como misiles dirigidos; pueden identificar y unirse a una sola proteína entre decenas de miles de otras, con extrema precisión. Si los investigadores capturaban algo en la sopa de fagos usando un anticuerpo que sabían unido a una proteína conocida, como captura extra obtendrían el gen hasta ahora desconocido para la proteína.

Fue una idea elegante y, en 1985, George Smith demostró que podía funcionar. Produjo un fago que portaba parte de una proteína, un péptido, en su superficie. Usando un anticuerpo, fue capaz de extraer el fago que había construido, de una sopa de muchos fagos.

A través de este experimento, George Smith sentó las bases de lo que se conoce como presentación de fago. El método es brillante en su simplicidad. Su punto fuerte es que el fago funciona como un enlace entre una proteína y su gen. Sin embargo, no fue dentro de la clonación de genes donde el método tuvo su avance importante; en cambio, alrededor de 1990, varios grupos de investigación comenzaron a usar la presentación de fagos para desarrollar nuevas biomoléculas. Una de las personas que adoptó la técnica fue Gregory (Greg) Winter y es gracias a su investigación que la presentación de fagos está brindando un gran beneficio a la humanidad.

Para entender por qué, tenemos que echar un vistazo más de cerca a los anticuerpos.

Los anticuerpos pueden bloquear los procesos de la enfermedad

El sistema linfático humano tiene células que pueden producir cientos de miles de tipos diferentes de anticuerpos. Usando un sistema bien desarrollado, todas estas células han sido probadas para que ningún anticuerpo se adhiera a cualquiera de los diversos tipos de moléculas del cuerpo. Sin embargo, esta enorme variación asegura que siempre hay un anticuerpo que se adhiere a los virus o bacterias que nos infectan. Cuando un anticuerpo se adhiere a ellos, envía una señal a las células inmunes agresivas para destruir a los invasores.

Debido a que los anticuerpos son altamente selectivos y pueden unirse a una sola molécula entre miles de otras, los investigadores habían esperado durante mucho tiempo que fuera posible diseñar anticuerpos que bloquearan diversos procesos patológicos en el cuerpo y funcionaran como medicamentos. Inicialmente, para obtener estos anticuerpos terapéuticos, ratones fueron inyectados con diferentes dianas para los medicamentos, como proteínas de células cancerosas. Sin embargo, en la década de 1980 se hizo cada vez más claro que este método tenía limitaciones; algunas sustancias eran tóxicas para los ratones y otras no producían ningún anticuerpo. Adicionalmente, se descubrió que los anticuerpos obtenidos eran reconocidos como extraños por el sistema inmunitario de los pacientes, que los atacaba. Esto conducía a la destrucción de los anticuerpos de los ratones y había un riesgo de efectos secundarios para los pacientes. Fue este obstáculo el que hizo que Greg Winter comenzara a investigar el potencial de la presentación de fagos de George Smith. Quería evitar el uso de ratones y poder basar los productos farmacéuticos en anticuerpos humanos porque son tolerados por nuestro sistema inmunológico.

Winter pone anticuerpos en la superficie de los fagos

Los anticuerpos son moléculas en forma de Y; es el extremo lejano de cada brazo el que se adhiere a sustancias extrañas. Greg Winter unió la información genética para esta parte del anticuerpo al gen para una de las proteínas de la cápsula del fago y, en 1990, demostró que esto condujo a que el sitio de unión del anticuerpo terminara en la superficie del fago. El anticuerpo que usó estaba diseñado para unirse a una pequeña molécula conocida como phOx. Cuando Greg Winter usó phOx como una especie de anzuelo de pesca molecular, logró pescar el fago con el anticuerpo en su superficie de una sopa de otros cuatro millones de fagos.

Después de esto, Greg Winter demostró que podía usar la presentación de fagos en la evolución dirigida de los anticuerpos. Construyó una biblioteca de fagos con miles de millones de variedades de anticuerpos en sus superficies. De esta biblioteca, extrajo anticuerpos que se unían a diferentes blancos de proteínas. Entonces al azar cambió esta primera generación de anticuerpos y creó una nueva biblioteca, en la que encontró anticuerpos con apegos aún más fuertes al objetivo. Por ejemplo, en 1994 utilizó este método para desarrollar anticuerpos que se unen a células cancerosas con un alto nivel de especificidad.

El primer producto farmacéutico del mundo basado en un anticuerpo humano

Greg Winter y sus colegas fundaron una compañía de obtención de anticuerpos basada en la presentación de fagos (fagos display). En la década de 1990, esta compañía desarrolló un producto farmacéutico completamente basado en un anticuerpo humano: **adalimumab**. El anticuerpo neutraliza una proteína, TNF-alfa, que impulsa la inflamación en muchas enfermedades autoinmunes. En 2002, el producto farmacéutico fue aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide y ahora también se utiliza para tratar diferentes tipos de psoriasis y enfermedades inflamatorias del intestino. El éxito de adalimumab ha estimulado un desarrollo significativo en la industria farmacéutica y la presentación de fagos se ha utilizado para producir anticuerpos contra el cáncer, entre otros. Uno de estos libera las células asesinas del cuerpo para que puedan atacar las células tumorales. El crecimiento del tumor disminuye y, en algunos casos, incluso los pacientes con cáncer metastásico se curan, lo que es un avance histórico en la atención del cáncer. Otro anticuerpo farmacéutico que ha sido aprobado neutraliza la toxina bacteriana que causa ántrax, mientras que otro frena la enfermedad autoinmune conocida como lupus; muchos más anticuerpos están actualmente en ensayos clínicos, por ejemplo para combatir la enfermedad de Alzheimer.

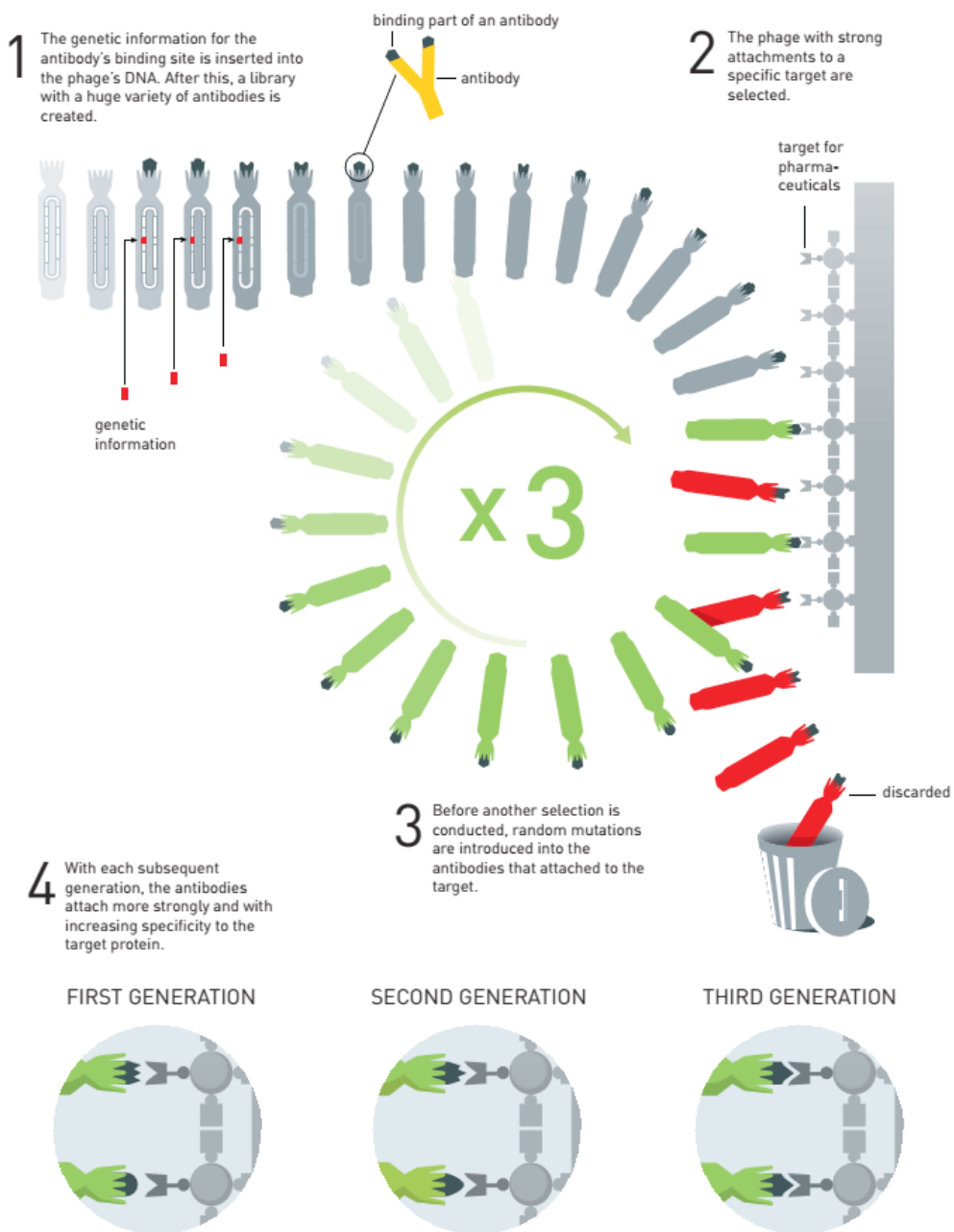


Figura 3. El principio para la evolución dirigida de anticuerpos mediante la presentación de fagos. Este método se utiliza para producir nuevos productos farmacéuticos.

- 1) *La información genética para el sitio de unión del anticuerpo se inserta en el ADN del fago. Después de esto, se crea una biblioteca con una gran variedad de anticuerpos.*
- 2) *Se selecciona los fagos con fuerte adhesión a un objetivo específico.*
- 3) *Antes de realizar otra selección, se introducen mutaciones aleatorias en los anticuerpos que se unen al objetivo.*
- 4) *Con cada subsiguiente generación, los anticuerpos se unen con más fuerza y con especificidad creciente a la proteína objetivo*

El inicio de una nueva era en la química

Los métodos que los Premios Nobel de Química 2018 han desarrollado ahora se están desarrollando internacionalmente para promover una industria química más ecológica, producir nuevos materiales, fabricar biocombustibles sustentables, mitigar enfermedades y salvar vidas. La evolución dirigida de enzimas y la obtención de anticuerpos por presentación de fagos ha permitido a Frances Arnold, George Smith y Greg Winter llevar el mayor beneficio para la humanidad y sentar las bases de una revolución en la química.

ENLACES Y LECTURAS POSTERIORES

Información adicional sobre los premios de este año, incluyendo fundamentación científica en inglés, está disponible en el sitio web de la Real Academia Sueca de Ciencias, www.kva.se, y en <http://nobelprize.org>.

Artículos

Arnold, F. y Macquere, K. A. (2016) The NAI Fellow Profile: An Interview with Dr. Frances Arnold. *Technology and Innovation*, 18, 79-82

Harding, A. (2006) Profile Sir Greg Winter—humaniser of antibodies. *Lancet*, 368,S50

Nightingale, K. (2013) Greg Winter: Pioneering antibody drugs. Insight, www.insight.mrc.ac.uk/2013/02/27/greg-winter-pioneering-antibody-drugs/

Trager, R. (2018) In situ with Frances Arnold. Chemistry World, www.chemistryworld.com/culture/in-situ-with-frances-arnold/3008732.article

Videos

MoleCluesTV(4 June 2017) Frances Arnold: New enzymes by evolution www.youtube.com/watch?v=05r-FLGtsEQ

SlidesLive (23 Nov 2015) Therapeutics Antibodies: A Revolution in Pharmaceuticals

<https://slideslive.com/38895318/therapeutics-antibodies-a-revolution-in-pharmaceuticals>

Science Editors: Claes Gustafsson, Gunnar von Heijne and Sara Snogerup Linse, the Nobel Committee for Chemistry

Text: Ann Fernholm

Translation: Clare Barnes

Illustrations: ©Johan Jarnestad/The Royal Swedish Academy of Sciences

Editor: Ann Fernholm

©The Royal Swedish Academy of Sciences

Traducción al español: Luz Lastres