

La Fundación BBVA premia a Michael Hall y David Sabatini por descubrir el mecanismo que regula el crecimiento celular y abre nuevas vías terapéuticas contra el cáncer, la diabetes y el envejecimiento

- Los dos premiados descubrieron que la vía molecular mTOR es “el principal regulador del crecimiento de las células animales, y juega un papel central en la fisiología del organismo, el metabolismo, el cáncer y el envejecimiento”, señala el acta del jurado
- La investigación de Hall en levaduras, y posteriormente de Sabatini en células de mamíferos, desveló por primera vez hace dos décadas los mecanismos moleculares que regulan el crecimiento de los organismos, en respuesta a la disponibilidad de nutrientes
- Sus hallazgos tienen un gran potencial biomédico, ya que el mecanismo que descubrieron está implicado en hasta un 60% de los casos de cáncer, en la diabetes y en enfermedades degenerativas asociadas al envejecimiento como el Alzheimer y el Parkinson
- Su investigación también ha desvelado por qué el ayuno controlado o restricción calórica promueve la longevidad, un fenómeno observado en numerosas especies desde el siglo pasado y demostrado en ratones en la última década

El Premio Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento en la categoría de Biología y Biomedicina ha sido concedido en su duodécima edición a los investigadores estadounidenses Michael Hall y David Sabatini, por descubrir el mecanismo molecular que es “el principal regulador del crecimiento de las células animales, y juega un papel central en la fisiología del organismo, el metabolismo, el cáncer y el envejecimiento”, señala el acta del jurado.

El hallazgo de la llamada vía mTOR (*mammalian Target of Rapamycin*) es de una enorme trascendencia básica, pues “los mecanismos moleculares que regulan el crecimiento de los organismos y lo relacionan con la disponibilidad de nutrientes eran del todo desconocidos hasta hace dos décadas”, dice el jurado. Este descubrimiento ya está teniendo grandes implicaciones en la clínica: el fármaco que actúa sobre esta diana molecular, la rapamicina, se

22 de enero de 2020

usa en un amplísimo abanico de patologías, incluyendo el cáncer, la diabetes y, en general, las enfermedades asociadas al envejecimiento.

Pero además, el trabajo pionero de Hall y Sabatini –nominados por el profesor David Page, catedrático de Biología y director del Instituto Whitehead del MIT, y Alexander Schier, director del Biozentrum en la Universidad de Basilea (Suiza)– aporta pistas clave para entender por qué el ayuno controlado o restricción calórica promueve la longevidad, un fenómeno observado en numerosas especies desde el siglo pasado y demostrado en ratones en la última década.

“La función de la proteína mTOR es controlar el crecimiento celular”, explicaba ayer al recibir la noticia del premio Michael Hall, catedrático de Bioquímica en el Centro de Ciencias de la Vida Molecular Biozentrum de la Universidad de Basilea, Suiza. “Dicho en los términos más sencillos, mTOR es lo que nos hace crecer cuando comemos”.

“El crecimiento celular es importante no solo tras la fecundación de un óvulo, que da lugar a un organismo completo, sino en otros contextos, como el crecimiento de un músculo después del ejercicio”, prosigue Hall. “Cualquier situación en la que hay un crecimiento celular está regulado por mTOR en respuesta a la disponibilidad de nutrientes, incluyendo también en contextos de enfermedad como el cáncer, que se debe al crecimiento de células que no deberían estar creciendo”.

Sabatini, catedrático de Biología en el Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT), recurre a la metáfora de un interruptor para explicar el funcionamiento de este mecanismo: “mTOR es un interruptor que se activa cuando hay nutrientes, para que el cuerpo pueda construir materiales [crecer], o lo contrario, si no hay nutrientes disponibles”. El *on/off* del interruptor mTOR controla cientos de señales moleculares en cascada –no todas conocidas aún–, y es esto lo que se conoce como la vía molecular mTOR.

El trabajo de ambos galardonados, que han realizado sus investigaciones de manera independiente, puede considerarse complementario. Hall descubrió la proteína Diana de Rapamicina (TOR, por sus siglas en inglés), en células de levadura en 1991, siendo ya un investigador sénior; Sabatini, la aisló en mamíferos en 1994, cuando era aún estudiante de doctorado, y la denominó mTOR.

Sabatini aseguraba ayer que “no podía ni imaginar” las implicaciones de su primer hallazgo, realizado cuando aún pensaba dedicarse a la medicina clínica. Con su tesis doctoral quería

22 de enero de 2020

contribuir a entender las aplicaciones terapéuticas de la rapamicina, un antifúngico natural hallado en los años setenta durante una expedición a la Isla de Pascua y que ya había mostrado actividad como inmunosupresor; se usaba para evitar el rechazo en trasplantes de órganos.

Tras el aislamiento de la molécula en levadura y ratones, ambos investigadores se dedicaron a explorar sus múltiples funciones en el organismo. En primer lugar, Hall dejó claro que con TOR se producía un cambio de paradigma en la biología: hasta entonces se creía que el crecimiento de las células no era un fenómeno fisiológico regulado activamente; se hablaba de división celular, pero no de crecimiento. Su grupo demostró que ambos procesos están relacionados, pero son diferentes.

Un mecanismo implicado en el 60% de los cánceres

Gran parte de la investigación se ha enfocado en el papel de mTOR en muchos procesos patológicos. Como afirma el acta del jurado, “el mal funcionamiento de la vía de señalización de mTOR está relacionado con numerosas enfermedades, desde el cáncer a las enfermedades neurodegenerativas, y se han diseñado muchos abordajes clínicos dirigidos contra mTOR u otras moléculas en esta vía”.

En palabras de Hall, “mTOR es un mecanismo clave del organismo, y cuando no funciona bien puede desencadenar toda clase de enfermedades. El cáncer es un caso obvio, porque se debe a un crecimiento celular inapropiado. Se sabía que la rapamicina tiene un efecto anticancerígeno, así que se ha desarrollado como fármaco y ya se usa en la clínica. Pero lo que hemos descubierto en los últimos 10 o 15 años es que mTOR también interviene en muchas otras enfermedades, como la diabetes y trastornos como la obesidad”.

La rapamicina se usa ya como inmunosupresor para evitar el rechazo de órganos trasplantados, como anticancerígeno y en enfermedades cardiovasculares, por ejemplo recubriendo los *stents* coronarios, para evitar nuevos bloqueos en la circulación sanguínea. “Es muy inusual que un fármaco se utilice para tres grandes áreas terapéuticas como estas, y esto refleja el papel fundamental de mTOR”, dice Hall. “Lo más importante para el futuro es que el conocimiento básico que hemos adquirido sobre la vía mTOR se traduzca en tratamientos eficaces”.

Sabatini, por su parte, señala que “hasta un 60% de los cánceres se deben a algún tipo de mecanismo que enciende el interruptor de la vía mTOR”, y menciona además su papel en enfermedades neurológicas como la epilepsia y las enfermedades neurológicas asociadas al

22 de enero de 2020

envejecimiento. “Hay indicios de que la inhibición de la vía mTOR podría mejorar los síntomas de enfermedades neurológicas como el Alzheimer o el Parkinson”. En realidad, recalca Sabatini, “apenas estamos rascando la superficie” de posibles aplicaciones de mTOR.

Restricción calórica y longevidad

La relación entre la vía mTOR y el envejecimiento, o mejor dicho su prevención o ralentización, es actualmente una de las áreas más activas de la investigación en este campo. Son precisamente los hallazgos de Hall y Sabatini los que han permitido entender por qué la restricción calórica promueve la longevidad.

“La base molecular de este fenómeno se desconocía por completo, era un misterio total”, dice Hall. “Pero entonces descubrimos que mTOR es un sensor de nutrientes, y que si lo bloqueas con rapamicina –en animales–, equivale a que coman menos: ‘engañas’ a las células, éstas responden cómo si hubiera menos nutrientes y eso hace que prolonguen su longevidad. Esto ha generado mucho interés por su potencial para frenar el envejecimiento”.

De hecho, muchas personas sanas ya han decidido tomar rapamicina tras comprobarse que puede prolongar la longevidad en ratones, algo que Hall y Sabatini desaconsejan: “No se me ocurriría”, dice Hall, “hay que investigar mucho más antes de plantearse una terapia contra el envejecimiento basada en estos hallazgos con animales”.

No obstante, ambos consideran prometedora la idea de usar inhibidores de mTOR para prevenir enfermedades asociadas a la edad. Para Sabatini, “no hemos llegado todavía a este punto, necesitamos mucha más investigación, pero hay muchas posibilidades de que podamos aprovechar la vía mTOR para combatir enfermedades relacionadas con el envejecimiento.

“No sé si viviremos 120 años, pero confío en que esta vía tendrá beneficios sobre muchos sistemas fisiológicos, y estoy prácticamente seguro de que permitirá reducir los daños provocados por enfermedades vinculadas al envejecimiento”, concluye Sabatini.

Biografías de los premiados

Michael Hall (San Juan, Puerto Rico, Estados Unidos, 1953) se doctoró en el Departamento de Microbiología y Genética Molecular de la Universidad de Harvard en 1981. Tras realizar investigación posdoctoral en el Instituto Pasteur de París y en la Universidad de California en San Francisco, en 1987 se incorporó al Biozentrum de la Universidad de Basilea, institución donde ejerce como catedrático de Bioquímica desde 1992 y de la que ha sido vicedirector en

22 de enero de 2020

dos ocasiones.

Es autor de casi 300 artículos científicos y miembro del consejo editorial de revistas como *Current Opinion in Cell Biology*, *Journal of Molecular Cell Biology* o *Aging*, así como de la plataforma *ScienceMatters*.

David Sabatini (Nueva York, Estados Unidos, 1968) se licenció en Biología por la Universidad Brown y se licenció y doctoró en Medicina por la Universidad Johns Hopkins en 1997.

Ese mismo año se incorporó al Instituto Whitehead, una división del Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT) centrada en la investigación básica en biomedicina. En 2002 se convirtió en miembro del Whitehead y se integró también en el MIT, donde hoy es catedrático de Biología.

Sabatini es autor de casi 200 artículos científicos e investigador del Instituto Howard Hughes desde 2008. Además, desde 2004 forma parte del Instituto Broad -fruto de una alianza entre el MIT y la Universidad de Harvard para impulsar el estudio de la genómica aplicada a las ciencias biomédicas- y del Instituto Koch para la Investigación Integral en Cáncer en el MIT.

Jurado y Comité Técnico de Biología y Biomedicina

El jurado de esta categoría ha estado presidido por Angelika Schnieke, catedrática de Biotecnología Animal en la Universidad Técnica de Múnich (Alemania), y ha contado con Óscar Marín, catedrático de Neurociencia y director del Centro de Trastornos del Neurodesarrollo-MRC en King's College London (Reino Unido), como secretario. Los vocales han sido Dario Alessi, director de la Unidad de Fosforilación y Ubiquitinación de Proteínas-MRC en la Universidad de Dundee (Reino Unido); Lélia Delamarre, jefa de grupo en el Departamento de Inmunología del Cáncer de Genentech (Estados Unidos); Robin Lovell-Badge, jefe sénior de grupo y director del Laboratorio de Biología de las Células Madre y Genética del Desarrollo del Instituto Francis Crick (Reino Unido); Ursula Ravens, catedrática sénior del Instituto de Medicina Cardiovascular Experimental de la Universidad de Friburgo (Alemania); Ali Shilatifard, director del Departamento de Bioquímica y Genética Molecular de la Universidad Northwestern (Estados Unidos); y Bruce Whitelaw, director adjunto (Partnerships) del Instituto Roslin en la Universidad de Edimburgo (Reino Unido).

En cuanto al Comité Técnico de Apoyo del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), ha estado coordinado por M.^a Victoria Moreno, vicepresidenta adjunta

22 de enero de 2020

de Áreas Científico-Técnicas del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), e integrado por Dolores González Pacanowska, coordinadora del Área Global Vida y profesora de investigación en el Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra (IPBLN); Santiago Lamas Peláez, profesor de investigación en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa; José Luis Martínez Menéndez, profesor de investigación en el Centro Nacional de Biotecnología (CNB); M.^a Isabel Medina Méndez, coordinadora adjunta del Área Global Vida y profesora de investigación en el Instituto de Investigaciones Marinas (IIM); e Isabel Varela Nieto, profesora de investigación en el Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (IIBM).

Sobre los Premios Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento

La Fundación BBVA tiene como foco de su actividad el fomento de la investigación científica y la creación cultural de excelencia, así como el reconocimiento del talento.

Los Premios Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento, creados en 2008, reconocen e incentivan contribuciones de singular impacto en diversos campos de la ciencia, la tecnología, las ciencias sociales y las humanidades, aportaciones que han evidenciado una especial capacidad de ampliar significativamente el ámbito de lo conocido, hacer emerger nuevos paradigmas y campos del conocimiento. Sus ocho categorías son expresión del mapa del conocimiento del siglo XXI, abarcando la investigación básica en Física, Química y Matemáticas, la Biología y la Biomedicina, las Tecnologías de la Información y la Comunicación, las Humanidades y las Ciencias sociales, la Economía, Finanzas y Gestión de Empresas, la Ecología y Biología de la Conservación, el Cambio climático y un área de las artes particularmente innovadora como la música. Cada una de sus ocho categorías está dotada con 400.000 euros, un diploma y un símbolo artístico.

En la evaluación de las nominaciones recibidas, procedentes de numerosas instituciones y países, la Fundación BBVA cuenta con la colaboración de la principal entidad pública española de investigación, el CSIC. La Fundación BBVA, de forma conjunta con el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, designa Comités Técnicos de Apoyo que llevan a cabo una primera valoración de las candidaturas, elevando al jurado una propuesta razonada de finalistas. El CSIC designa también la presidencia de cada uno de los jurados, integrados todos ellos por especialistas de reconocido prestigio en el correspondiente campo.

22 de enero de 2020

PRIMERAS DECLARACIONES E IMÁGENES DE LOS PREMIADOS

Pueden acceder a un vídeo con la primera entrevista al premiado tras recibir la noticia del galardón en el servidor FTP de Atlas con las siguientes coordenadas:

Servidor: 5.40.40.61

Usuario: AgenciaAtlas4

Contraseña: mediaset17

El vídeo se encontrará en la carpeta:

“PREMIO BIOLOGÍA Y BIOMEDICINA”

En caso de incidencia pueden contactar con Miguel Gil, de la productora Atlas:

Móvil: 619 30 87 74

E-Mail: mgil@mediaset.es

Calendario de ruedas de prensa para el anuncio de próximos galardonados

Ecología y Biología de la Conservación	Martes, 4 de febrero de 2020
Tecnologías de la Información y la Comunicación (TIC)	Miércoles, 19 de febrero de 2020
Ciencias Básicas	Martes, 3 de marzo de 2020
Economía, Finanzas y Gestión de Empresas	Martes, 17 de marzo de 2020
Música y Ópera	Martes, 31 de marzo de 2020
Humanidades y Ciencias Sociales	Miércoles, 15 de abril de 2020

CONTACTO:

Departamento de Comunicación y Relaciones Institucionales

Tel. 91 374 52 10 / 91 374 81 73 / 91 537 37 69

comunicacion@bbva.es

Para información adicional sobre la Fundación BBVA, puede visitar: www.bbva.es