

# La Fundación BBVA premia a David Julius y Ardem Patapoutian por identificar los sensores que nos permiten sentir el dolor, la temperatura y la presión

- **Los dos investigadores galardonados** con el Premio Fronteras del Conocimiento en la categoría de Biología y Biomedicina han hallado los receptores que median la percepción táctil de la temperatura y la presión
- **David Julius** logró identificar y caracterizar un receptor que responde tanto a la quemazón que provoca la comida picante como a la sensación de calor sobre la piel, y posteriormente descubrió otro receptor que determina tanto el frescor que produce la menta, como la percepción del frío
- **Ardem Patapoutian** ha descubierto los receptores para fuerzas mecánicas que determinan la sensación de presión tanto en la piel como en los vasos sanguíneos, impulsando así la 'mecanobiología', un nuevo campo de la ciencia que investiga interacciones entre la biología, la ingeniería y la física
- **El trabajo pionero** de los dos premiados ha abierto la puerta al desarrollo de nuevas vías terapéuticas "para reducir el dolor agudo y crónico" asociado al trauma y a múltiples enfermedades, según ha resaltado el acta del jurado

El Premio Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento en Biología y Biomedicina ha sido concedido en su decimotercera edición a David Julius, de la Universidad de California en San Francisco, y Ardem Patapoutian, del Instituto Scripps, en La Jolla (EEUU), por "identificar los receptores que nos permiten percibir la temperatura, el dolor y la presión", señala el acta del jurado.

"La temperatura, el dolor y la presión forman parte de nuestro sentido del tacto, quizás el menos comprendido de los cinco sentidos humanos. Julius y Patapoutian han desvelado las bases

27 de enero de 2021

moleculares y neuronales para las sensaciones térmicas y mecánicas”, prosigue el acta.

Se trata de una investigación con potenciales implicaciones médicas, porque “arroja luz sobre cómo reducir el dolor crónico y agudo asociado a numerosas enfermedades, traumatismos y sus tratamientos”. De hecho, varios laboratorios farmacéuticos están investigando para identificar moléculas que actúen sobre estos receptores con el objetivo de tratar distintas formas del dolor crónico, por ejemplo el asociado a procesos inflamatorios como la artritis.

El jurado ha destacado además el “gran valor que supone entender, desde un punto de vista fundamental, cómo percibimos el mundo”, en palabras de Óscar Marín, director del Centro de Trastornos del Neurodesarrollo en King’s College London (Reino Unido) y secretario del jurado. “Aunque todavía no hayamos visto aplicaciones prácticas de estos descubrimientos, su potencial es tan enorme que no nos cabe duda de que es un hito transformador que merece ser reconocido. Entender cómo nuestro cuerpo es capaz de percibir los cambios de temperatura o la presión es conceptualmente tan significativo que sorprende que no lo supiéramos hasta hace tan poco o, mejor dicho, que solo conociéramos la parte del circuito nervioso que procesa esta información pero no los sensores moleculares que utiliza. Es uno de esos hallazgos en los que resulta difícil intuir todo el alcance que puede llegar a tener en cuanto a aplicaciones, aunque ya se esté trabajando en algunas, como la gestión del dolor crónico y el control de la presión arterial”.

Como ejemplo de máxima actualidad para entender la importancia de reconocer la ciencia básica, Marín ha añadido: “Pensemos en quienes hace 20 años trabajaban en la biología del ARN. Ni ellos mismos eran entonces conscientes de que darían con la clave de una nueva generación de vacunas como las que se han desarrollado ahora contra el Covid 19”.

Los hallazgos de los galardonados han abierto un área de investigación capaz de cambiar la manera de entender procesos fisiológicos cruciales en el funcionamiento del organismo, de lo que podrían derivarse aplicaciones médicas relevantes.

El nuevo campo, la ‘mecanobiología’, investiga por primera vez el papel de los receptores de presión en el interior del cuerpo, en sistemas como el excretor, para alertar de que la vejiga urinaria está llena, o el circulatorio, para regular la presión en los vasos sanguíneos.

27 de enero de 2021

## Sensores de sabor y tacto

La primera sorpresa llegó cuando David Julius descubrió que el receptor que provoca una sensación de quemazón en la boca al ingerir capsaicina –el ingrediente picante de la guindilla o los pimientos de Padrón– es también el mismo que detecta el calor. Como señala el acta, Julius “identificó el primer gen que codifica un receptor que actúa como sensor de la temperatura, [la proteína] TRPV1, usando la capsaicina. Descubrió que TRPV1 también se activa con las altas temperaturas”. La señal que envía ese receptor se integra en el cerebro y está calibrada de tal manera que, si el calor es tan elevado que puede quemar los tejidos, es interpretada como dolor.

Julius ha explicado tras conocer el fallo que, aunque “en retrospectiva” la conexión entre picante y alta temperatura parezca “obvia”, en su momento no lo era. Su investigación partió de su curiosidad general por el uso de compuestos naturales en la sociedad, que acabó conectando con la investigación de las bases moleculares del dolor.

“Las plantas se defienden generando sustancias que producen dolor a sus predadores, y se nos ocurrió explotar estas herramientas para tratar de entender la sensación de dolor a escala molecular”, ha señalado Julius. Su grupo de investigación se centró en estudiar las bases moleculares de la percepción de la capsaicina sabiendo, por trabajos de otros grupos, que podría tener relación con la sensación de dolor. Efectivamente identificaron el gen del receptor del ingrediente picante de la guindilla, pero la verdadera sorpresa llegó al preguntarse por la función de esa proteína en humanos. “No podía ser”, ha señalado Julius, “que la tuviéramos únicamente para apreciar la comida picante”.

En células en cultivo descubrieron que el calor también activa el receptor de la capsaicina: “Nos dimos cuenta de que calentar las células provocaba la activación intensa de este receptor. Fue un momento emocionante”, ha recordado el científico galardonado.

A continuación, prosiguieron esta línea de investigación con la búsqueda del receptor del frío. Ya sobre la pista de la relación entre temperatura y determinados sabores, recurrieron al mentol presente en la menta, asociado a la sensación de frescor. En efecto, comprobaron que el receptor para el mentol y la baja temperatura es el mismo, y para asombro de Julius, se parece al de la capsaicina.

“Lo más fascinante de este hallazgo fue que esta molécula es genéticamente muy parecida al receptor activado por la capsaicina de las guindillas y el calor. Por tanto, estos descubrimientos

27 de enero de 2021

nos revelaron que la naturaleza utiliza una estrategia común que permite a nuestro sistema nervioso detectar cambios en la temperatura a través de una familia de moléculas similares”

### Wasabi y dolor inflamatorio

Posteriormente, Julius identificó también el receptor del compuesto picante wasabi, de la familia de la mostaza, recurriendo de nuevo a la naturaleza: “Durante años se ha usado extracto de mostaza para pruebas de dolor: se frota sobre la piel del paciente para irritarla y comprobar su respuesta al dolor; esto también provoca inflamación, aumentando la sensibilidad a la temperatura y al tacto. Es un modelo para investigar el dolor inflamatorio, como el de una articulación con artritis. Investigando cómo funcionaba el proceso identificamos un receptor en las células nerviosas, y ese es el mecanismo por el que el wasabi y otras plantas de mostaza provocan una sensación punzante”.

Se ha comprobado que el mismo receptor de wasabi está implicado en el picor que hace llorar al cortar una cebolla, y se activa también por el veneno de algunos animales, como el escorpión. Pero “lo más relevante” de este mecanismo, explica Julius, es que “es muy importante para entender el dolor de una lesión inflamatoria” y puede servir “para comprender cómo las lesiones provocan un dolor no solo agudo, sino persistente, que desemboca en síndromes de dolor crónico”.

### Presión en la piel y las arterias

El descubrimiento del gen del receptor de la capsaicina se publicó en el año 1997. Por entonces Ardem Patapoutian – un inmigrante armenio que llegó a Estados Unidos huyendo de la guerra en Líbano, con la intención de convertirse en médico, pero que rápidamente se “enamóro de la investigación” –, también había empezado a estudiar las bases moleculares de la percepción sensorial.

Ambos galardonados, que coincidieron en la Universidad de California en San Francisco durante una estancia postdoctoral de Patapoutian, describieron ayer el inicio de su relación como “de competidores”, pero pronto se convirtieron en “complementarios”, puesto que investigaban receptores distintos.

Patapoutian, explica el acta, “identificó los genes de los receptores que se activan con la tensión”, la fuerza mecánica del estiramiento. Estas proteínas se denominan *Piezos* y “son responsables

27 de enero de 2021

de la percepción de la presión en la piel y los vasos sanguíneos, así que su importancia para la salud va más allá del sentido del tacto”.

“Estos descubrimientos”, señala el acta, “abrieron la puerta a la mecanobiología, un campo de investigación emergente que integra biología, ingeniería y física”.

### Tacto y dolor neuropático

El punto de partida de la investigación de Patapoutian fue la observación de que el tacto es el único sentido basado en la traducción de una señal física, como la presión, al lenguaje químico que comprende el cuerpo. “Al investigar sobre los nervios que nos hacen sentir el tacto y el dolor, nos dimos cuenta de que hacen algo insólito: son capaces de percibir fuerzas físicas, como las fuerzas mecánicas y como la temperatura. Realmente se sabe muy poco sobre cómo el cuerpo traduce estas señales físicas al lenguaje químico”.

Con su grupo, Patapoutian buscó células que, cultivadas en el laboratorio, reaccionaran eléctricamente ante un estímulo físico de presión. Cuando las encontraron, anularon de manera sistemática la expresión de genes candidatos mediante ARN de interferencia hasta que identificaron el receptor. No imaginaban entonces la relación del hallazgo con otros procesos fisiológicos: “Sabíamos que había proteínas implicadas en la percepción del dolor, el tacto, la audición o la presión sanguínea, pero nadie sabía que una sola familia, los receptores que descubrimos, *Piezo 1* y *Piezo 2*, explicaría todos estos procesos”, dijo ayer Patapoutian.

Tras el hallazgo inicial, se han sucedido los descubrimientos en este campo de investigación. El grupo de Patapoutian ha desvelado la estructura tridimensional de los receptores *Piezo*, lo que ayuda a entender también su funcionamiento mecánico: son grandes proteínas que entran y salen decenas de veces de la membrana de las células, como si fueran un hilo elástico enhebrado en la membrana, que se estira y encoge. El pasado mes de octubre, una publicación en *Nature* describía cómo *Piezo 2* alerta de que la vejiga urinaria está llena. También es *Piezo 2* el que detecta un roce en la piel, una caricia. O, también, el que alerta que la piel está inflamada tras una quemadura solar.

“*Piezo 2* está implicado en un tipo específico de dolor”, explica Patapoutian. “Un martillazo tiene poco que ver con este receptor, pero si sufro una quemadura solar y me duele simplemente al

27 de enero de 2021

tocarme el hombro, sí interviene. Esto puede ser relevante para el tratamiento del dolor neuropático [cuando el dolor persiste tiempo después de que la lesión original desaparece, por ejemplo]. Creo que los próximos cinco o diez años van a ser muy interesantes para descubrir el potencial médico de estos descubrimientos”.

El investigador del Instituto Scripps también ha comprobado que estos sensores desempeñan un papel fundamental en la ‘propiocepción’, la capacidad de sentir la posición relativa de las partes del cuerpo, “un sentido al que no prestamos atención porque no lo podemos apagar”, pero del que dependemos plenamente para sostenernos en pie o aprender a caminar.

Patapoutian está convencido, además, de que la mecanobiología desvelará un tipo de comunicación adicional entre las células, lo que podría tener enormes implicaciones para la investigación biomédica: “Hasta ahora hemos entendido la vida como un conjunto de sustancias químicas que hablan entre ellas, a través de la síntesis química, pero creo que cada vez más nos damos cuenta de que la mecanobiología, las fuerzas mecánicas, desempeñan un papel importante, en procesos que van desde la división celular hasta la audición, el tacto y el dolor. Lo que hemos descubierto hasta ahora es importante, pero es solo la punta del iceberg de esta ciencia nueva”.

## Biografías de los premiados

**David Julius** (Nueva York, 1955) se licenció en Ciencias de la Vida en el Instituto Tecnológico de Massachusetts en 1977 y a continuación se incorporó al Departamento de Bioquímica de la Universidad de California en Berkeley, donde se doctoró en 1984. Durante seis años realizó investigación posdoctoral en el Instituto de Investigación del Cáncer de la Universidad de Columbia y en 1990 se sumó al cuerpo investigador y docente de la Universidad de California en San Francisco, primero en el Departamento de Farmacología Celular y Molecular y luego en el de Fisiología, donde hoy es catedrático. Autor de más de cien artículos en revistas científicas, Julius ha sido, entre otros cargos, presidente de la Sección de Fisiología y Farmacología de la Academia Nacional de Ciencias y miembro del Consejo Asesor del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos e Ictus de los Institutos Nacionales de la Salud. Forma parte del Consejo Médico Asesor del Howard Hughes Medical Institute, y ha sido editor de *Annual Review of Physiology* y miembro del Consejo Editorial de *Proceedings of the National Academies of Science*.

**Ardem Patapoutian** (Líbano, 1967) se licenció en Ciencias en la Universidad de California en Los Ángeles (UCLA) en 1990 y posteriormente se doctoró en Biología por el Instituto Tecnológico de

27 de enero de 2021

California (Caltech) en 1996. Más adelante obtuvo una beca postdoctoral en la Universidad de California en San Francisco. En el año 2000 se incorporó al Instituto de Genómica de la Fundación Novartis, donde ocupó diversos cargos hasta el año 2014. También en el año 2000 comenzó la docencia en el Departamento de Neurociencia en el Centro Norris de Neurociencia del Instituto de Investigación Scripps (California), donde continúa en la actualidad, trabajo que compagina con el puesto de investigador del Instituto Médico Howard Hughes desde 2014. Autor de más de un centenar de artículos en diversas revistas científicas, es miembro de la Asociación Estadounidense para el Avance de la Ciencia desde 2016, la Academia Nacional de Ciencias desde 2017 y la Sociedad de Neurociencia.

### Jurado y Comité Técnico de Biología y Biomedicina

El jurado de esta categoría ha estado presidido por **Angelika Schnieke**, catedrática de Biotecnología Animal de la Universidad Técnica de Múnich (Alemania), y ha contado como secretario con **Óscar Marín**, catedrático de Neurociencias y director del Centro de Trastornos del Neurodesarrollo en King's College London (Reino Unido). 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**, catedrático Robert Francis Furchgott de Bioquímica y Pediatría de la Universidad Northwestern (Estados Unidos); y **Bruce Whitelaw**, catedrático de Biotecnología Animal y director interino del Instituto Roslin en la Universidad de Edimburgo (Reino Unido)..

El **Comité Técnico de Apoyo del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)**, ha estado coordinado por **M.<sup>a</sup> Victoria Moreno**, vicepresidenta adjunta de Áreas Científico-Técnicas del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), e integrado por **José Félix de Celis Ibeas**, profesor de investigación en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM); **Dolores González Pacanowska**, coordinadora del Área Global Vida y profesora de investigación en el Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra (IPBLN); **José Luis Martínez Menéndez**, profesor de investigación en el Centro Nacional de Biotecnología (CNB); **M. 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).

27 de enero de 2021

## **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, dotados con 400.000 euros en cada una de sus ocho categorías, reconocen e incentivan contribuciones de singular impacto en la ciencia, el arte y las humanidades, en especial de aquellas que amplían significativamente el ámbito de lo conocido, hacen emerger nuevos campos o son fruto de la interacción entre diversas áreas disciplinares. El objetivo de los galardones, desde su creación en 2008, es celebrar y promover el valor del conocimiento como un bien público sin fronteras, que beneficia a toda la humanidad porque es la mejor herramienta de la que disponemos para afrontar los grandes desafíos globales de nuestro tiempo. Sus ocho categorías atienden al mapa del conocimiento del siglo XXI y cubren desde el conocimiento básico hasta retos clave para el entorno natural, pasando por ámbitos donde es común el solapamiento entre disciplinas –como la Biología y la Medicina o la Economía, las Finanzas y la Gestión de Empresas- o áreas de tanta pujanza creativa como la música y la ópera.

En la evaluación de las 98 nominaciones al Premio Fronteras del Conocimiento en la categoría de Biología y Biomedicina, procedentes de numerosas instituciones y países, la Fundación BBVA ha contado con la colaboración de la principal organización pública española de investigación, el CSIC. El Consejo Superior de Investigaciones Científicas designa Comités Técnicos de Apoyo, integrados por destacados especialistas del correspondiente ámbito de conocimiento, que llevan a cabo la primera valoración de las candidaturas, elevando al jurado una propuesta razonada de finalistas. El CSIC designa, además, la presidencia de cada uno de los ocho jurados en las ocho categorías de los premios y colabora en la designación de todos sus integrantes, contribuyendo así a garantizar la objetividad en el reconocimiento de la innovación y excelencia científica.

27 de enero de 2021

**Calendario de anuncio de próximos galardonados**

<b>Ecología y Biología de la Conservación</b>	Miércoles, 3 de febrero de 2021
<b>Tecnologías de la Información y la Comunicación (TIC)</b>	Miércoles, 10 de febrero de 2021
<b>Ciencias Básicas</b>	Miércoles, 24 de febrero de 2021
<b>Economía, Finanzas y Gestión de Empresas</b>	Jueves, 4 de marzo de 2021
<b>Música y Ópera</b>	Miércoles, 10 de marzo de 2021
<b>Humanidades y Ciencias Sociales</b>	Miércoles, 17 de marzo de 2021

**CONTACTO:**

**Departamento de Comunicación y Relaciones Institucionales**

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

[comunicacion@bbva.es](mailto:comunicacion@bbva.es)

Para información adicional sobre la Fundación BBVA, puede visitar: [www.bbva.es](http://www.bbva.es)