

## Discurso de aceptación

21 de septiembre de 2021

### David M. Sabatini, galardonado en la categoría de Biología y Biomedicina (XII edición)

Es un enorme honor para mí recibir el premio de la Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento en biomedicina, y en especial compartirlo con mi colega y amigo el doctor Michael Hall, a quien conozco desde el inicio de mi carrera. Me quedé atónito y me alegró muchísimo recibir la noticia, hace lo que ahora parece toda una vida, porque recibí la llamada antes de la pandemia, cuando el mundo parecía un lugar más feliz.

Nunca me imaginé, cuando en 1991 entré en el laboratorio del doctor Solomon Snyder en la Johns Hopkins Medical School con el objetivo de hacerme neurocientífico, que un día me vería aquí. Sol nos daba libertad para hacer lo que quisiéramos y, aunque al final nunca me dediqué al estudio del cerebro, en su laboratorio conocí un asombroso fármaco de molécula pequeña, la rapamicina, que cambió mi vida. En plan de broma, a veces lanzo el reto de a ver quién encuentra un fármaco más importante e interesante que la rapamicina: pocos hay que tengan tanto impacto en la clínica y también en la ciencia básica.

Mi trabajo en el laboratorio de Sol condujo al descubrimiento de una proteína ahora denominada mTOR, que es la homóloga en mamíferos de la proteína TOR que Mike Hall había encontrado antes en la levadura. El laboratorio de Mike fue el primero en descubrir en un organismo una proteína TOR, y él acuñó su nombre, las siglas en inglés de “diana de rapamicina”. mTOR y TOR son proteínas quinasas y regulan la función de otras proteínas al añadirles fosfatos que las hacen sensibles a la rapamicina. Ahora sabemos que mTOR tiene centenares de sustratos y regula docenas de procesos celulares de gran importancia.

Entonces, ¿qué hace mTOR? mTOR y el sistema de señalización del que es núcleo es el principal regulador del crecimiento en los animales, es decir, el proceso por el que las células y los organismos acumulan biomasa y aumentan de tamaño. La vía mTOR interviene en muchas enfermedades, como el cáncer y los trastornos neurológicos, y también desempeña un papel importante en el proceso de envejecimiento, lo que explica el enorme interés de inhibirla para intentar alargar la duración de la vida y la salud. ¡De hecho, conozco a muchas personas que toman rapamicina con la esperanza de vivir más tiempo!

mTOR no actúa sola, participa en dos grandes complejos proteicos distintos que nosotros y el laboratorio de Mike descubrimos: los complejos de mTOR 1 (mTORC1) y 2 (mTORC2). Mi laboratorio lleva casi 20 años dedicado en gran medida a comprender la función de mTORC1 y a definir los componentes de la vía en la

21 de septiembre de 2021

que participa.

mTORC1 nos fascina tanto porque es el verdadero mecanismo regulador del crecimiento: controla el equilibrio entre el anabolismo y el catabolismo, es decir, la producción y la degradación de biomasa, respectivamente. Lo más interesante es que mTORC1 está regulada por muchas señales diferentes, incluidos diversos tipos de nutrientes, factores de crecimiento como la insulina y situaciones de estrés tensiones como la hipoxia. Por ello, averiguar cómo funciona mTORC1 es un rompecabezas muy interesante. ¿Cómo percibe tantas señales diferentes, cuáles son los sensores de cada una y cómo se integran para determinar la actividad de mTORC1 y, por lo tanto, el ritmo de crecimiento de la célula? Responder a esta gran pregunta es una de nuestras metas a largo plazo.

Desde que era estudiante de medicina me fascina la capacidad de los organismos para percibir su entorno. Recuerdo las clases de fisiología gastrointestinal en la facultad de medicina sobre cómo puede notar un animal que el alimento que acaba de ingerir contiene todos los nutrientes que necesita para crecer y sobrevivir. Nunca pensé que trabajaría en este campo, pero la conexión de los nutrientes con mTORC1 nos llevó directamente a la búsqueda de los mecanismos de detección de nutrientes que controlan la acción de mTORC1.

Este trabajo ha sido probablemente el más interesante e impactante que hemos hecho, ya que descubrimos un sistema de señalización completamente nuevo en la red reguladora de sentido ascendente mTORC1 que reveló el estrecho vínculo entre mTORC1 y un fascinante orgánulo unido a la membrana, el lisosoma. Los lisosomas pueden degradar la mayoría de los componentes celulares, por lo que a veces se les llama, peyorativamente, el cubo de basura de la célula. Dicho con más benevolencia, son centros de reciclaje que permiten a las células reutilizar sus componentes celulares en caso de falta de nutrientes.

Descubrimos que los nutrientes, por ejemplo los aminoácidos, promueven el movimiento de mTORC1 hacia la superficie del lisosoma, donde se activa. La superficie del lisosoma es un lugar interesante de la célula, porque, a través del citosol, está expuesto a los aminoácidos que provienen del mundo extracelular; pero también a los que se producen intracelularmente en el lisosoma por la degradación de las proteínas. A continuación, definimos la maquinaria que lleva a cabo esta translocación: concretamente, un conjunto de extrañas proteínas de unión a GTP, las Rag GTPasas, y muchos de sus reguladores. Un objetivo central para nosotros siempre fue identificar los sensores: las proteínas vinculadas directamente a los aminoácidos que transmiten sus niveles a las Rag GTPasas y, por tanto, a mTORC1.

Hemos definido sensores de aminoácidos tanto en el citosol como en los lisosomas, entre ellos la leucina, la metionina y la arginina. En algunos casos, también hemos despejado sus estructuras y sabemos exactamente cómo su naturaleza permite a la vía mTORC1 detectar un aminoácido como la leucina, pero no otro similar como la isoleucina. Y lo que es más importante, el descubrimiento de los sensores de nutrientes está abriendo un capítulo completamente nuevo para entender cómo determinados tipos de



21 de septiembre de 2021

células in vivo utilizan un sensor para controlar una fisiología concreta. Un tema general que está surgiendo es que los sensores de nutrientes se expresan en células específicas y regulan una fisiología concreta, como vemos en la capacidad de las moscas para distinguir el contenido proteico del alimento detectando su contenido de leucina.

Quiero terminar agradeciendo a los miembros de mi formidable laboratorio sus contribuciones a la vía mTOR y al campo del metabolismo en general. Sin duda, este premio debería ser para todos ellos, no para mí. Las últimas semanas han sido muy difíciles para mí. Estoy muy agradecido a la Fundación BBVA por tenerme aquí y por el cariño y el apoyo que he recibido de mis amigos, colegas y familia. Sólo gracias a ellos puedo contemplar un futuro, y nunca olvidaré a la Fundación por acogerme aquí. Muchísimas gracias.