

Discurso de aceptación

19 de junio de 2025

Daniel Joshua Drucker, galardonado en la categoría de Biología y Biomedicina (XVII edición)

Me complace mucho recibir, junto con mis colegas, el reconocimiento de la Fundación BBVA por nuestros descubrimientos científicos sobre el GLP-1. Cuando era un joven médico en formación, tuve la suerte de contar con excelentes mentores académicos, los profesores Gerard Burrow y Charles Hollenberg, que me animaron a seguir formándome como investigador. Me sentí muy agradecido cuando me ofrecieron un puesto en el laboratorio del doctor Joel Habener, en el Hospital General de Massachusetts. Yo tenía muy poca experiencia previa en investigación, pero el doctor Habener era generoso y brindaba a los médicos jóvenes la oportunidad de aprender ciencia. A mi llegada me encontré trabajando en un gran laboratorio con más de una docena de becarios que investigaban muchas cuestiones diferentes.

Tuve la extraordinaria suerte de que me asignaran el proyecto de trabajo sobre el gen del glucagón. El gen acababa de ser identificado y las secuencias de ADN predecían la existencia de más péptidos similares al glucagón, pero su producción y actividad aún no se habían examinado en ningún sistema biológico. Mi primer proyecto consistió en caracterizar el procesamiento postraducciona del proglucagón en líneas celulares heterólogas. Estos estudios los realicé en colaboración con la doctora Svetlana Mojsov, química de péptidos, que acababa de generar antisueros y configurar radioinmunoensayos para detectar los distintos péptidos similares al glucagón. Descubrí que el GLP-1 y el GLP-2 no se producían en fibroblastos, pero sí podían liberarse en células endocrinas para un procesamiento postraducciona adecuado, como células hipofisarias y células de los islotes. Curiosamente, detecté múltiples formas de GLP-1 en nuestros estudios de procesamiento postraducciona, lo que nos impulsó a seguir estudiando estas diferentes formas en mi siguiente serie de experimentos.

Como ya tenía las líneas celulares establecidas en el laboratorio, a continuación me pregunté si podría detectar actividad biológica para algunas de las formas de GLP-1 identificadas en los experimentos de procesamiento postraducciona. Aunque no pude detectar la bioactividad del GLP-1 con

fibroblastos ni células pituitarias, la emoción llegó al analizar las células de los islotes. Una forma corta de GLP-1, GLP-1(7-37), pero no la forma mayor GLP-1(1-37), estimulaba directamente la acumulación de AMP cíclico, la expresión génica de la insulina y la secreción de insulina. En las células de los islotes en particular, la bioactividad se detectó con niveles muy bajos de GLP-1, evidente incluso en concentraciones de 5 pM. Además, mis experimentos demostraron que la activación de la biosíntesis y secreción de la insulina solo se producía cuando las células de los islotes eran expuestas a altos niveles de glucosa, mientras que estas células no se estimulaban con el GLP-1 cuando la glucosa era normal.

Con aquellos experimentos se inició un nuevo capítulo de mi carrera científica centrado en el estudio de la ciencia del GLP-1, investigación que he continuado durante las últimas cuatro décadas. Al regresar a Toronto en 1987 para abrir mi propio laboratorio, estudié el control transcripcional de la expresión génica del glucagón y desarrollé nuevos modelos de ratón —los ratones transgénicos y los ratones knockout del receptor GLP-1— para probar las acciones del GLP-1 en muchos sistemas diferentes. En Toronto tuve la suerte de contar con la orientación del doctor Louis Siminovitch, pionero de la biología molecular y, además, gran mentor de jóvenes científicos.

La siguiente serie de descubrimientos significativos con repercusión en la traducción de proteínas se produjo a mediados de los años 90. Junto con otros investigadores, descubrimos que inhibir la actividad de la enzima DPP-4 es eficaz para reducir la glucosa en sangre. En otros experimentos descubrí las primeras acciones del GLP-2, que actúa como un potente factor de crecimiento intestinal. En 1996 demostramos, junto con otros dos laboratorios, que el GLP-1, al actuar en el cerebro, reduce la ingesta de alimentos.

Observamos que estas acciones del GLP-1 para inhibir la ingesta de alimentos no se producían en los ratones knockout recién generados en los que habíamos inhibido el receptor GLP-1. Estos experimentos iniciaron el siguiente y apasionante capítulo de la ciencia del GLP-1, cuando empezamos a observar pérdidas de peso en personas que utilizaban fármacos con GLP-1 en estudios clínicos. Hoy sabemos que los medicamentos con GLP-1 no solo sirven para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 y contra la obesidad, sino que también reducen las tasas de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, insuficiencia cardíaca, enfermedad hepática, enfermedad renal, apnea del sueño, osteoartritis, arteriopatía periférica y muchas otras comorbilidades asociadas.

Se está desarrollando una cantidad asombrosa de medicamentos con GLP-1 nuevos y más potentes, y se están explorando nuevas indicaciones de gran interés, como las afecciones neuropsiquiátricas y neurodegenerativas y los trastornos por consumo de sustancias. La historia de la ciencia del GLP-1 refleja el esfuerzo colectivo de muchas personas de talento que trabajan conjuntamente para que la ciencia avance. No estaríamos aquí recibiendo este reconocimiento si no fuera por los centenares de científicos básicos y clínicos del mundo académico y de la industria, expertos en ensayos clínicos, enfermeros, nutricionistas y, más importante aún, las decenas de miles de pacientes que se han ofrecido voluntarios para todos los ensayos clínicos.

Personalmente, me gustaría dar las gracias a mis padres por haber trabajado tanto para construirme una vida en un nuevo país, a mi mujer y mejor amiga, Cheryl, y a mis hijos, nueras y sus familias por haber estado a mi lado todos estos años y haberme proporcionado el apoyo, el amor y los ánimos tan importantes para mí mientras me dedicaba a mi trabajo de investigador.

Espero que coincidan conmigo en que el apoyo a la investigación científica básica puede reportar enormes réditos imprevistos que mejoran significativamente la salud de millones de personas en todo el mundo. Este mensaje es, sin duda, uno de los más convincentes de la historia del GLP-1, y creo que calará entre todos nosotros en los próximos años. Muchas gracias a mis nominadores, a la Fundación BBVA y al jurado por este honor y reconocimiento que aprecio enormemente.