

SIR TIM HUNT

Premi Nobel en Fisiologia o Medicina 2001

«M'encantaria entendre el control del creixement cel·lular, crec que encara està molt mal comprès»

Escrit per Héctor Ruiz Martín

Transcripció de l'anglès de Nicole Skinner | © Fotografies de Christian Flemming

Encara que molts dels secrets al voltant del creixement cel·lular estiguin per descobrir, Sir Tim Hunt (1943, Neston, Anglaterra) ha contribuït al coneixement d'alguns reguladors d'aquest procés del qual depenen tots els organismes. Al costat de Leland H. Hartwell i Sir Paul M. Nurse, Hunt va ser guardonat amb el Premi Nobel en Fisiologia o Medicina el 2001 per aquestes aportacions. Com van arribar a identificar aquestes molècules o quines són les claus de la futura bioquímica són algunes de les qüestions que ens desvetlla.

Es coneixen tots els mecanismes del cicle cel·lular en aquest moment?

Bé, crec que en realitat encara hi ha moltes coses que ens agradaria saber i que no coneixem. Encara falten molts detalls per aclarir.

En què està treballant actualment?

Bàsicament, estem treballant en dos aspectes. El primer són els substrats de les proteïna-cinases, que és una cosa molt complicada. Fem llistes, comparem substrats de les ciclines A, B, D i E, i busquem coses interessants, però no és clar si això ens portarà a algun lloc. El segon, que sí que és interessant, és que comencem a estudiar les fosfatases responsables de la sortida de mitosi, i possiblement de l'entrada en mitosi. Existeix una activitat fosfatasa que «s'apaga» quan les cèl·lules entren en mitosi i es torna a «encendre» al final de la mitosi, i això permet que les proteïnes estiguin completament fosforilades quan les cèl·lules comencen el procés, la qual cosa m'alegra molt, ja que sempre ha estat una cosa en la qual m'ha agradat treballar.

Per què va decidir començar a treballar en el cicle cel·lular?

Vaig començar a observar que la ciclina desapareixia, i era clar que això es relacionava d'alguna manera amb la progressió del cicle cel·lular. A més, el meu treball en el control de la síntesi de proteïnes no anava gaire bé, així que vaig decidir fer un canvi, i crec que va ser un



bon moment per canviar de tema perquè se sabia molt poc sobre el control del cicle cel·lular. Hi havia genetistes de llavors meravellosos que estaven estudiant-ho, però hi havia molt poca bioquímica en aquell moment. El gran misteri era la naturalesa molecular del factor promotor de la mitosi (MPF, *mitosis promoting factor*) i els mecanismes d'activació i desactivació, que jo coneixia gràcies a converses amb altres científics i diferents articles. Així que va ser molt emocionant tenir una raó legítima per poder començar a estudiar aquests problemes a través de la ciclina. És clar que al principi no teníem ni idea de què era la ciclina, o què feia, i va passar molt temps abans que la gent s'adonés que es tractava de la subunitat activadora de la proteïna cinasa.

Quan es va adonar que havia fet un descobriment important?

Crec que, més o menys me'n vaig adonar tan aviat com vaig revelar el gel de l'electroforesi! (Rialles.) Bé, en realitat van ser dos fets. El primer va ser que, en revelar el gel, vaig pensar, «Reino! Aquesta proteïna està desapareixent; això és sorprenent». Estava tan ben controlat que no hi havia cap altra explicació, la proteïna desapareixia, i això era una cosa sense precedents: una proteïna específica podia ser degradada de manera específica en moments específics. Molt aviat ens vam adonar que si les cèl·lules no entren en mitosi, la proteïna no desapareixia, per la qual cosa aquesta estava íntimament relacionada amb la progressió del cicle cel·lular. La segona cosa va ser que aquella mateixa nit vaig ensopegar amb John Gerhart, l'expert mundial en MPF, en una festa de formatge i vi. Em va comentar sobre els experiments que ell, Marc Kirschner i Mike Wu havien fet en ous de grana. Havien trobat una cosa molt específica, i era que mentre la primera aparició del MPF no requeria la síntesi de proteïnes, la segona ona de MPF, que corresponia a la segona divisió mitòtica, sí. Això suggeria que una proteïna es consumia al final de la meiosi, per la qual cosa una nova síntesi de proteïna era necessària per restituir-la. Això coincidia perfectament amb el tipus de comportament de la ciclina que jo havia vist aquell matí! La hipòtesi era que si sintetitzaves l'enzim, entraves en mitosi, si degradaves l'enzim, sorties de mitosi. Crec que va



«ERA UNA COSA SENSE PRECEDENTS: UNA PROTEÏNA ESPECÍFICA PODIA SER DEGRADADA DE MANERA ESPECÍFICA EN MOMENTS ESPECÍFICS»

ser a partir d'aquell moment en què vaig estar bastant segur que érem en bon camí. No sabíem com funcionava, inicialment vam creure que la ciclina era un enzim convertidor de l'MPF, no el MPF en si, així que va ser una equivocació, jo diria que raonable, ateses les circumstàncies.

I va pensar en la possibilitat del Premi Nobel en aquell moment?

Per a mi va ser evident que, en relació amb la resta del progrés que s'estava fent en el camp del cicle cel·lular, això era un avenç molt important, que era el tipus de treball per al qual s'atorguen els premis Nobel. No vaig creure, tanmateix, que el meu descobriment fora mereixedor d'un premi, perquè va ser tan accidental, per dir-ho així..., va ser un cop de sort. Em refereixo al fet que no es tractava d'una recerca

«EL QUE BUSCO EN UN PREMI NOBEL ÉS QUE DESCOBREIXI UNA COSA QUE ERA PRÀCTICAMENT IMPOSSIBLE, I PER A LA QUAL ARA TENIM LA RESPOSTA»



al llarg de tota una vida, sinó d'una felicitat casualitat d'observació. Jo no he guanyat altres premis a part del Premi Nobel, i la raó és perquè a ells els agrada aquesta classe de coses, aquest aspecte de descobriment, mentre que la majoria de la gent prefereix premiar un treball brillant i meticulós al llarg de tota una vida. Per la qual cosa..., bé, ho he fet tan bé com he pogut, però simplement no sóc tan bo, sap? (Rialles.)

Quan era jove, alguna vegada va somiar que guanyaria un premi Nobel?

Oh sí, absolutament! Crec que dic a tots els joves científics que haurien de somiar de guanyar

un premi Nobel, perquè es tracta de fer el descobriment més important que puguis. I sens dubte que vols fer això; així que sóc un gran partidari d'aquests guardons, perquè fomenten i celebren aquesta mena d'actitud al món. Hi ha coses per descobrir, és important descobrir-les i que, humanament, culturalment i en totes les formes possibles, es tracti d'una cosa bona. Sens dubte, hi ha forces al món que no estan d'acord amb això, que diuen que no hauríem de saber com funciona el món perquè ja en sabem prou, però es tracta de les fosques forces reaccionàries... (Rialles.)

Quina creu que és la millor aproximació ara mateix per al guariment del càncer?

Desgraciadament, avui en dia la major part dels càncers no tenen cura, o aquesta no ha canviat gaire per a aquells que sí que la tenen. Si un cirurgià no pot extirpar el tumor, que probablement seria la millor solució, els radiòlegs tampoc no poden enfocar el feix de raigs X sobre alguna cosa que ha metastatitzat. Aquest és el problema, perquè la quimioteràpia que tots coneixem, en realitat, no funciona tan bé, funciona per a certs tipus de tumor. Recordo l'èxit recent amb la leucèmia mielògena crònica, o el cas d'Herceptin® (Trastuzumab) amb el càncer de mama en els casos en què el receptor ErbB2 es troba sobreexpressat. Per tant, hi ha

«NO CREC QUE EXISTEIXI UNA INCOMPATIBILITAT ENTRE LA DIFERENCIACIÓ I EL CREIXEMENT D'UNA CÈL·LULA»



alguns progressos, però el problema és que, en la major part dels càncers, tantes coses ja han anat malament en el moment que es dona l'aparició de cèl·lules canceroses, que és pràcticament impossible corregir-les. Això és el que és difícil d'acceptar o de comprendre per a la majoria de la gent. Pot ser que p53 hagi mutat en la meitat de tots els tumors, però com fas per tornar a aquestes cèl·lules un gen de p53 funcional? Quan apareix un petit nòdul de la mida d'un pèsol, per exemple, ja hi ha unes 10^9 cèl·lules, i no hi ha al planeta cap vehicle de lliurament de gens capaç d'arribar sistemàticament a totes i cada una d'aquestes cèl·lules. És simplement impossible. Qualsevol que hagi realitzat una transformació sap que si obtens un 5 % de bacteris transformats t'ha anat bastant bé.

Quins creu que són els principals reptes en les ciències biomèdiques avui en dia?

Evidentment, hi ha molts reptes. Des de la meua perspectiva, m'encantaria entendre el control del creixement cel·lular, ja que crec que encara està molt mal comprès. Entenem raonablement bé els principis del control del cicle cel·lular i les transicions entre una fase del cicle i una altra. Encara queden molts detalls per aclarir, pot ser que fins i tot hi

hagi principis importants que no coneixem. Però respecte al control del creixement cel·lular m'agradaria saber per què una cèl·lula es fa més gran, o per què es queda de la mateixa mida. En realitat, el misteri és aquest, per què les cèl·lules es mantenen de la mateixa mida, balancejant exactament la síntesi i la degradació de proteïnes, i crec que és molt important entendre això des de la perspectiva del càncer, perquè les cèl·lules canceroses creixen, i en créixer proliferen. Crec que la proliferació és conseqüència del control del creixement.

Quin paper hi té la diferenciació?

Bé, jo no em preocupo gaire per la diferenciació. Solíem creure que si et diferenciaves, no podies créixer o dividir-te, però jo no crec que això sigui cert. Al cap i a la fi, les neurones i els òvuls creixen enormement després de diferenciar-se. I ara resulta que cèl·lules diferenciades en realitat sí que tenen la capacitat de dividir-se, com és el cas de les cèl·lules del fetge i les del pàncrees, en regenerar-se... No crec que existeixi una incompatibilitat entre la diferenciació i el creixement.

Quines són les característiques més importants d'un premi Nobel?

És interessant que em preguntis això, perquè sovint li ho pregunto a la gent: «A qui li donaries el pròxim Premi Nobel de Medicina?». El Comitè Nobel s'ha d'enfrontar a aquesta pregunta cada any, i reben moltes nominacions. En realitat, en general em costa molt pensar en candidats a qui nominar, perquè es tracta d'escollir persones responsables de descobriments realment extraordinaris. Dos dels meus favorits, per exemple, són Liz (Elizabeth) Blackburn i Jack Szostak que van ser els primers a identificar i clonar els telòmers. Crec que va ser un descobriment fantàstic, així que en el passat els he nominat, perquè és el tipus de cosa que busco, una cosa que es pensava que era pràcticament impossible, i per a la qual ara tenim la resposta. Els telòmers són importants actualment, però quan penses qui van ser els pioners que van fer possible aquest descobriment, et trobes amb molta gent brillant i valenta, realitzant un experiment increïblement senzill que va donar la clau, així que això és el que jo busco. Però es tracta de tota classe de persones, només cal donar una ullada a la llista dels guardonats per veure que són molt diferents els uns dels altres. |

Perfil

LLIBRE

Els elements de l'estil, de Strunk and White. Es tracta d'una guia per escriure en anglès de manera concisa i elegant. És un llibre meravellós, sempre el dono a la gent que deixa el laboratori.

PEL·LÍCULA

Una de les meves pel·lícules favorites és una japonesa que es diu *Tampopo*.

PINTOR

Goya.

MÚSICA

M'agrada tota mena de música, però si hagués d'escollir un compositor, seria Bach.

PLAT PREFERIT

M'agrada cuinar *risotto*. Fa poc, mentre em trobava de vacances amb la meua filla a la costa, prop de Bilbao, vaig provar una paella simplement meravellosa en un bar ben normal, d'aquests que estan plens de fum...

PLAT QUE DETESTA

Hi ha molt poques coses que detesto. Solia dir que el flam de tapioca, però recentment n'he provat uns de boníssims.

UNA PERSONA A QUI ADMIRA

Vaig créixer admirant enormement Francis Crick. Avui en dia no sé si tinc algú que estigui a aquesta altura. Crec que els herois són més de la infantesa.

TRES COSES QUE S'EMPORTARIA A UNA ILLA DESERTA

Una càmera de fotos –m'agrada molt la fotografia–, suposo que alguna cosa sobre què escriure i una cosa amb què escriure.

EL MILLOR MOMENT DEL DIA PER TREBALLAR

Millor aviat que tard, però és una mica recent. Abans solia treballar molt tard, però he anat canviant amb l'edat.

UN CONSELL PER ALS ESTUDIANTS

Ulls en l'horitzó, peus sobre la terra.

