

rEGF: La defensa frente al estrés

Elena Fernández Domingo

Suena el despertador. Con ese sonido empieza nuestro día. En la mayor parte de los casos, nos preparamos en un tiempo récord y salimos corriendo hacia nuestro trabajo o estudio. Después seguiremos yendo de un lado a otro, realizando las múltiples tareas diarias que conforman nuestra rutina. En todo momento del día, durante nuestra carrera contra el tiempo, procuramos hacer cuantas más cosas posibles en el menor tiempo posible. Y ¿quién es el fiel compañero de nuestras prisas? El famoso estrés. Él esta presente en el día a día de muchas personas y se ha convertido en un problema muy común en nuestra sociedad.

En este artículo se va a acercar al público en general los efectos que el estrés tiene sobre nuestro organismo, pero, sobretodo, vamos a ver los descubrimientos que, en relación al estrés, ha llevado a cabo el grupo de Metabolismo lipídico y lipasas: Obesidad y estrés (MELLOE) del departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Barcelona.

Dentro de este gran grupo hay diferentes líneas de investigación, siendo una de ellas la de daño celular y estrés. En esta línea trabajan los doctores Maria Soley e Ignasi Ramínez.



En la imagen podemos ver al doctor Ignasi Ramirez Sunyer i la doctora Maria Soley Farres.

Han realizado una gran cantidad de publicaciones científicas y también han escrito diferentes libros, cuyos nombres se adjuntan por si el lector tiene interés en profundizar en este tema¹.

¹ - Varios Autores (2010): *Cos antic, entorn modern* Barcelona, Omnis Cellula, Edicions i Publicacions UB

- MARFANY, Gemma; SOLEY, Maria (2013): *¿Por qué envejecemos?* Barcelona, Omnis Cellula, Edicions i Publicacions UB

¿Qué es el estrés?

Una de las definiciones de estrés que da el diccionario es la siguiente:

“Situación de un individuo, o de alguno de sus órganos o aparatos, que, por exigir de ellos un rendimiento superior al normal, los pone en riesgo próximo de enfermar”.

La mayoría de definiciones del término estrés remarcan su aspecto negativo. ¿Pero es el estrés siempre perjudicial?

La respuesta es “no”. De hecho, se diferencian dos tipos de estrés:

- **Eustrés:** es el estrés positivo, aquel que nos mantiene alerta, preparados para hacer frente al factor estresante. Prepara nuestro organismo, adaptando las funciones fisiológicas a la situación. Este tipo de estrés no es tan solo bueno, sino necesario dado que mantiene nuestras funciones preparadas y activas.
- **Distrés:** corresponde al estrés negativo. En este caso se produce una sobrecarga en el organismo, a la que no puede hacer frente. Es entonces cuando se produce un desequilibrio fisiológico que conlleva la aparición de trastornos como la ansiedad, la depresión...

Esta diferencia dependerá de la persona. Para algunas personas un factor estresante desencadenará en ellas un estrés positivo que aumentará su concentración, su actividad y no les supondrá un malestar a nivel físico o psicológico, y en cambio, el mismo factor en otra persona se corresponderá a distrés, poniendo en peligro su equilibrio mental y fisiológico.

Según la naturaleza del factor estresante, también se puede dividir el estrés en dos tipos:

- **Estrés emocional:** la causa del estrés son situaciones que son consideradas difíciles o desafiantes.
- **Estrés social:** el factor estresante en este caso surge en la interacción con otro organismo.

Frente al estrés, nuestro organismo pasa por un proceso de adaptación, en el que se pueden diferenciar varias fases.

1. **Fase de alarma:** en esta etapa se inicia la sintomatología que se asocia al estrés. Esta se debe a la activación del eje sistema simpato-meduloadrenal (SAM). Su activación permite la liberación de hormonas como la adrenalina, que se encargan de preparar el organismo para una respuesta rápida.

Algunos de los síntomas que aparecen son:

- ◆ Respiración entrecortada y acelerada
- ◆ Aumento del ritmo cardíaco
- ◆ Aumento de la presión arterial

- ◆ Angustia
 - ◆ Ansiedad
2. Fase de resistencia o adaptación: en esta fase el organismo intenta adaptarse o superar los factores estresantes. Se caracteriza por la desaparición de la sintomatología asociada al estrés que se había activado en la primera fase. Entra en juego otras hormonas, los glucocorticoides, que intentan compensar la pérdida de energía que ha tenido lugar durante la primera fase. Una de sus principales funciones es elevar la glucosa en sangre. Su finalidad es evitar el agotamiento del organismo.
 3. Fase de agotamiento: Esta etapa tiene lugar cuando el factor estresante se da de manera repetida en el tiempo, es de larga duración o la persona no cuenta con los recursos para adaptarse. El organismo pierde la capacidad de respuesta y las reservas psicológicas y físicas se agotan. Es entonces cuando es probable que aparezcan los trastornos y tenga lugar la alteración, a nivel interno, del organismo.

¿Qué sucede dentro de nuestro organismo en presencia del estrés?

Ahora ya conocemos que es el estrés, pero ¿cómo reacciona nuestro cuerpo ante estímulos estresantes?

La respuesta fisiológica protectora que activa nuestro organismo es el sistema simpato-meduloadrenal (SAM).

Este sistema está formado por las conexiones del sistema nervioso simpático que se encuentran en la médula y que llegan a diferentes órganos, provocando su activación o relajación. Entre estos encontramos las glándulas suprarrenales, localizadas en la parte superior de ambos riñones. Su función es liberar hormonas que viajan por la sangre hasta los diferentes órganos, informando de los cambios que se han de llevar a cabo para adaptarse al factor estresante.

Las hormonas que liberan las glándulas suprarrenales se pueden agrupar en dos clases:

a) Catecolaminas:

Este grupo de moléculas es formado y liberado en dos lugares del organismo: en las terminaciones nerviosas y se consideran entonces neurotransmisores o en la médula de las glándulas suprarrenales, actuando entonces como hormonas. Dentro de este grupo encontramos la adrenalina.

La liberación de este grupo es responsabilidad del sistema SAM, es decir, es el sistema simpático el que promueve la secreción de las catecolaminas a través de las terminaciones de la médula.

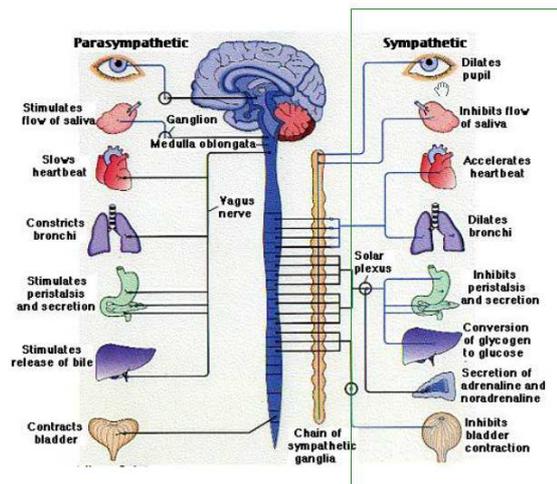


Figura 1. La imagen muestra el sistema nervioso simpático y parasimpático. El recuadro verde marca el sistema SAM y muestra las funciones que este sistema desencadena en los distintos órganos. Es el sistema encargado de estimular la liberación de catecolaminas por parte de las glándulas suprarrenales. Fuente: www.awakeninginnerself.com

b) Glucocorticoides

Este grupo se forma a partir del colesterol en la corteza de las glándulas suprarrenales y tienen varias funciones dentro del organismo, siendo una de las principales la regulación del metabolismo glucídico, el recambio proteico y el metabolismo lipídico.

De la liberación de este segundo grupo se encarga el eje HPA (hipotálamo - glándula pituitaria - glándulas adrenales).

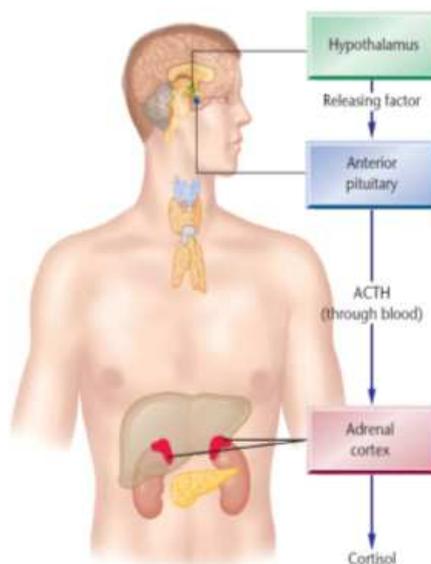


Figura 2. En la imagen se ejemplifica el eje HPA, encargado de la liberación de los glucocorticoides. Fuente: www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term...lang..

En este artículo nos centraremos en las catecolaminas.

¿Cómo actúa la adrenalina?

El sistema nervioso autónomo se compone de:

1. Sistema nervioso simpático: coloca el cuerpo en un estado de activación. Su acción es a partir de la noradrenalina, liberada por las terminaciones nerviosas, o la adrenalina, segregada por las glándulas suprarrenales.
2. Sistema nervioso parasimpático: dispone el organismo en un estado de reposo. La acetilcolina es la molécula que se encarga de las comunicaciones en este sistema nervioso.

Tanto la adrenalina como la noradrenalina tienen la capacidad de unirse a los mismos receptores. Estos reciben el nombre de receptores adrenérgicos y se distinguen dos grupos:

1. Receptores α -adrenérgicos
2. Receptores β -adrenérgicos

Ambos tipos pertenecen a la familia de receptores caracterizada por tener 7 dominios transmembrana (que atraviesan de lado a lado la membrana) acoplados a una proteína que es activada cuando el receptor se une a su ligando (la molécula que reconoce el receptor). La proteína que se activa recibe el nombre de proteína G.

A pesar de compartir la misma estructura básica, el mecanismo que activa la proteína G dentro de la célula en el caso de los α y los β es diferente:

α -adrenérgicos	β -adrenérgicos
<p>La proteína G activa una enzima encargada de romper el enlace fosfato de un fosfolípido de membrana.</p> <p>Al romperse este enlace este fosfolípido se parte en dos partes:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Un fragmento va por citosol hasta el retículo endoplasmático, donde provoca la liberación del calcio que este compartimento tiene hacia el interior de la célula. b) El otro fragmento se encarga de activar una molécula encargada de unir fosfatos a diferentes proteínas. Esta unión de fosfatos provocará cambios en la activación de estas. 	<p>En este caso, la proteína G activa una enzima que es capaz de transformar ATP en su forma ciclada. La forma cíclica se denomina cAMP y, a su vez, puede activar una proteína que es la efectora de esta vía, denominada PKA.</p>

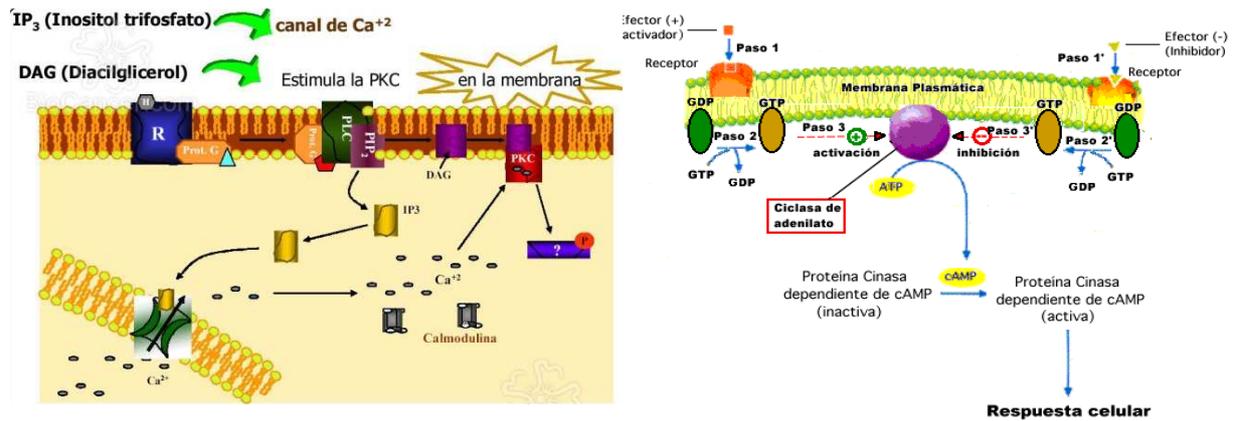


Figura 3. La imagen de la izquierda corresponde al mecanismo de señalización que desencadenan los receptores α -adrenérgicos. La de la derecha muestra la vía de los receptores β -adrenérgicos. Fuentes: lookfordiagnosis.com; www.oocities.org/pelabzen/metabcarb.html

Estas vías son las utilizadas por el sistema simpático para provocar en el organismo una serie de consecuencias que podemos fácilmente asociar a aquellos momentos de estrés, de tensión, como son:

- Aumento de la frecuencia cardíaca
- Aumento de la presión arterial
- La sangre se moviliza desde la piel y las vísceras hacia los músculos
- Se reduce la movilidad intestinal

Podemos ver que las consecuencias de la activación de los receptores propios del sistema nervioso simpático causan una serie de cambios en el organismo. La naturaleza de estos cambios es igual a la sintomatología que antes hemos visto en la primera fase del proceso de adaptación al estrés.

El sistema simpático se encarga, por tanto, de preparar todo nuestro cuerpo para ponernos en acción y hacer frente, durante un primer momento, a ese factor estresante que ha entrado en juego.

Efectos del estrés sobre el organismo

Hemos visto que durante la primera fase del estrés se activa el sistema simpático y éste provoca una serie de cambios en el organismo con la finalidad de centrar todos los recursos en batallar o adaptarse al estrés.

Pero, estos cambios, mediados a nivel del torrente sanguíneo por la adrenalina, tienen consecuencias sobre los tejidos y órganos. A continuación vamos a ver algunas de las consecuencias que tiene el estrés sobre los órganos que nuestro grupo de estudio se ha centrado.

1. Corazón

En este órgano, la adrenalina tiene un papel importante a nivel de su función contráctil. Los efectos principales son:

- Aumento de la fuerza de contracción
- Aumento del ritmo de contracción
- Aumento de la fuerza de relajación

Pero un estrés intenso y agudo provoca lesiones necróticas en el corazón. ¿Cómo puede ser que la adrenalina, que nos permite adaptarnos al factor estresante, tenga consecuencias perjudiciales?

Este hecho se debe al exceso de señalización que llevan a cabo las catecolaminas, en concreto la adrenalina, que provoca la aparición de lesiones y disfunciones contráctiles.

Veamos este proceso con un poco más de detalle.

En el corazón, la adrenalina actúa sobretodo uniéndose a sus receptores de tipo β . Como hemos visto anteriormente, estos receptores acaban activando una proteína efectora llamada PKA.

La PKA es una proteína que lleva a cabo diferentes cambios en el interior celular. Uno de esos cambios es potenciar la entrada de Ca^{2+} . Cuando el estrés es muy intenso, esta entrada provoca la pérdida de la homeostasis iónica del corazón.

Sin el equilibrio de iones en el interior celular, la cadena respiratoria se bloquea y, por tanto, disminuye la cantidad de ATP y además se empiezan a generar formas de oxígeno con radicales libres, que reciben el nombre de especies reactivas de oxígeno (ROS).

Las ROS provocan la oxidación de la célula. Este estrés oxidativo es el responsable principal del efecto nocivo de las catecolaminas.

Y ¿cuáles son las lesiones que causan?

Las lesiones a nivel celular son principalmente el desequilibrio osmótico de la célula, que la lleva a hincharse y a que la membrana se separe de los sarcómeros.

A nivel de tejido se observan un mayor número de células infiltradas, más hemorragias y una mayor destrucción de fibras.

2. Hígado

Frente al estrés, el hígado parece adaptarse sin perder su funcionalidad metabólica, pero se ha de tener en cuenta que no se conocen con tanto detalle los efectos, sobretodo los del estrés social.

3. Riñón

En el caso de este órgano, se sabe que el sistema nervioso simpático está implicado en el daño causado por estresores, como es el caso de la hipertensión, pero se conoce poco del efecto que la estimulación adrenérgica crónica tiene en los riñones.

Aunque sí se sabe que el riñón tiene una gran capacidad de regeneración de sus células y recuperación de su funcionalidad después de un episodio de daño.

¿Cuál es el sistema que protege al organismo de los efectos nocivos de la respuesta fisiológica al estrés?

Dentro de esta respuesta fisiológica que lleva a cabo el cuerpo, el grupo de investigación ha encontrado que, en el caso del estrés social, podría haber un mecanismo para proteger algunos órganos de los efectos nocivos del exceso de señalización de las catecolaminas.

La liberación de las moléculas que activan los receptores de este sistema está estimulada por las propias catecolaminas, es decir, parece que el propio sistema adrenérgico activa un mecanismo protector para disminuir los daños debido a su exceso de señalización.

Naturaleza de este sistema

El sistema está compuesto por familia de receptores y sus respectivas moléculas que se unen con diferente afinidad a cada tipo de receptor, actuando como ligandos de estos.

La familia de receptores se denomina receptores ErbB y está formada por cuatro tipos (ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4). Presentan la característica de que se unen con otro receptor formando dímero que envía la señal al interior de la célula. La combinación de los dos receptores puede estar formada por todas las parejas de los 4 tipos.

La vía de actuación de estos receptores es a partir de la actividad tirosina quinasa que presentan. Los receptores tienen tres zonas:

- Zona localizada en la parte externa de la membrana celular
- Zona localizada en medio de la membrana
- Zona localizada en la cara interna de la membrana celular

Es en la zona interior donde se encuentra su actividad tirosina quinasa. Esta actividad permite fosforilar proteínas que se unen a esta zona así como fosforilar el otro receptor al que están unidos. De esta manera, se da una fosforilación cruzada de los dos receptores y de las diversas proteínas que se les unen.

Estas fosforilaciones provocarán cambios en diferentes vías del interior de la célula que inducirán cambios en ésta.

Los receptores 2 y 3 presentan peculiaridades:

- a) ErbB2
- No tiene un ligando conocido
 - Al dimerizar con los otros receptores aumenta la estabilidad de los otros. Sobretudo en el caso de su dimerización con 1, que limita la degradación de este receptor.
- b) ErbB3
- No tiene la actividad tirosina quinasa completa. Mantiene la suficiente para ser capaz de fosforilarse y enviar la señal celular.

Los ligandos que se unen a estos receptores varían en función del tipo de receptor. En nuestro caso nos vamos a centrar únicamente en unos de ellos por ser el de más relevancia en las investigaciones del grupo.

Este ligando es el denominado factor de crecimiento epidérmico (EGF). Se une únicamente al receptor tipo 1.

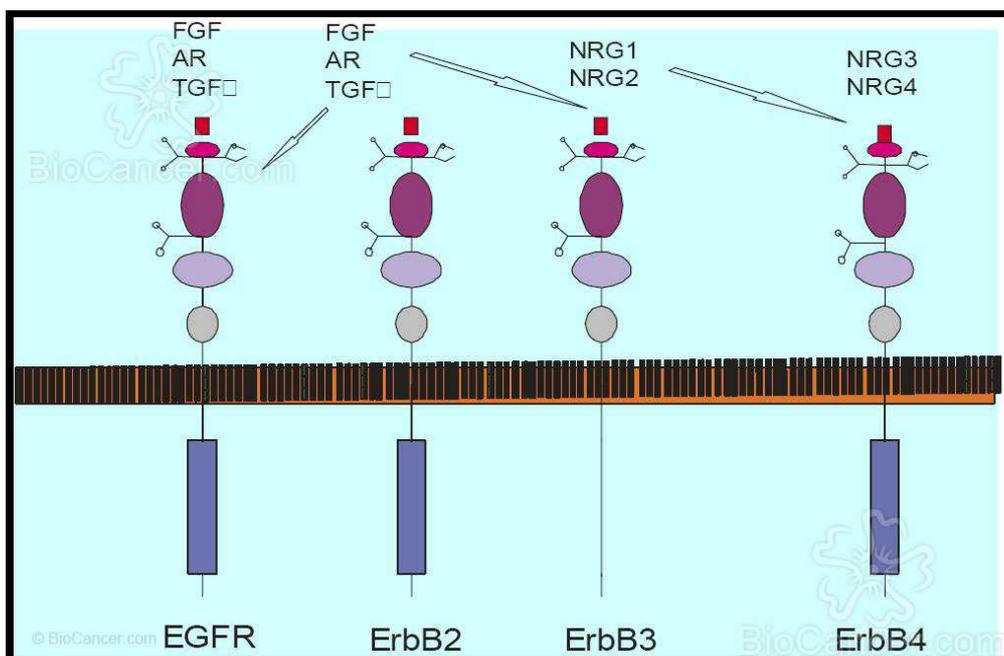


Figura 4. En la imagen se pueden ver los diferentes tipos de receptores con sus características diferenciales y los distintos ligandos que se unen a ellos. El receptor 2 no tienen ligando y el 3 se muestra sin el dominio tirosina-quinasa. El receptor ErbB1 en la imagen aparece nombrado como EGFR por ser denominado también como receptor del factor de crecimiento epidérmico. Fuente: www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term...2

Efectos de este sistema

¿Cuáles son los resultados que ha encontrado el grupo de investigación que hace que esta molécula sea tan relevante?

Para medir el daño en el tejido miden la liberación de una serie de determinadas enzimas activas en sangre.

1. Corazón

Método de trabajo

En el caso del corazón realizan diversos experimentos:

- I. Epinefrina: Utilizan esta molécula, que es un activador de los receptores β – adrenérgicos. Cuando esta molécula se une a los receptores se activa su sistema de señalización, la vía del AMP cíclico.
- II. Someten a ratones a los dos tipos de estrés, el emocional y el social. Para la reproducción del emocional utilizan un sistema de restricción de movilidad en un ambiente frío (4°C) y para el social utilizan la confrontación entre machos.

Para medir el daño en el tejido miden la liberación de una serie de determinadas enzimas activas en sangre.

Resultados

- I. Los resultados que han obtenido de esta experimentación han sido que la EGF, el ligando que se une al receptor ErbB1, interfiere en la señalización del receptor adrenérgico. Esta interferencia da lugar a una disminución en el aumento que produce la epinefrina de la fuerza y del ritmo de contracción del corazón.
Por tanto, la EGF protege el corazón contra los efectos de la epinefrina al interferir en su señalización.
- II. En el segundo experimento miden el daño celular a partir de la concentración de forma activa de una serie de determinadas enzimas en sangre. El aumento de sus formas activas marcan daño celular. También observan si incrementa la concentración de la molécula clave, la EGF.
 - Estrés emocional: Aumentaba las formas activas de todas las enzimas estudiadas en sangre y a las 24 horas podían observar a nivel del tejido las lesiones.
No había incremento de la EGF. Pero la administración previa de EGF prevenía las lesiones.
 - Estrés social: Aumentaban las formas activas de estas enzimas, menos de una. En este caso no observaban lesión en el tejido y podían ver un incremento de la EGF. Pero las lesiones aparecían si se bloqueaba farmacológicamente el receptor ErbB1.

A partir de los experimentos se puede concluir que con señalización β -adrenérgica crónica, la EGF interfiere en su efecto y por tanto protege al corazón de la adrenalina, tanto a nivel estructural como funcional.

Además esta interacción de la EGF con el sistema simpático es la que protege el corazón en el caso del estrés social. Curiosamente han visto que es la propia adrenalina la que estimula una mayor liberación de EGF. La principal razón de esta relación es una adaptación al estrés social, dado que la lucha entre machos es parte del comportamiento de estos organismos.

2. Hígado

Método de trabajo

En el hígado, las consecuencias del estrés se experimentan también con ratones.

En este organismo encontramos la mayor parte de EGF en las glándulas salivales submandibulares. Estas glándulas acumulan una gran cantidad de moléculas biológicamente activas que son liberadas tanto a la saliva como a la sangre.

El estudio de los efectos del estrés sobre el hígado lleva al equipo de investigación a comprobar:

- I. Las lesiones que causa el estrés social, reproducido mediante la confrontación entre machos, en el hígado
- II. Si el EGF protege al hígado de estos efectos de la misma manera que protegía al corazón.

En el caso del segundo experimento quieren observar las diferencias que se dan si el individuo presenta o no EGF. Para eliminar la EGF, realizan una operación quirúrgica a los ratones, denominada sialoadenectomía (SIALO), consistente en la extracción de las glándulas submandibulares, por ser la principal fuente de EGF.

Resultados

Los resultados que observaron fueron:

- I. Los encuentros agresivos entre los machos causan lesiones necróticas a nivel del hígado. Este resultado lo observan por el incremento de unas determinadas enzimas en sangre Y por las alteraciones histopatológicas del tejido.

Este daño, pero, observan que es moderado y temporal dado que el número de hepatocitos necróticos no excede del 0.003% de la población total de hepatocitos. Aunque el mecanismo preciso no se conoce, la experimentación parece sugerir que sería la liberación de catecolaminas las que causarían la respuesta inflamatoria que experimenta el hígado frente al estrés y que provoca el daño.

- II. A partir de los ratones SIALO y de los normales comparan los tejidos hepáticos para ver los efectos de la ausencia de EGF en situación de estrés social.

Sorprendentemente observan que se da un incremento en sangre de la concentración de EGF en ambos, tanto en los SIALO como en los ratones control. ¿Cómo puede darse

este incremento de EGF en los SIALO si se les ha quitado la principal fuente de liberación de esta molécula?

Los investigadores creen que la respuesta se encuentra en la presencia de otros lugares de liberación de EGF. De hecho, encuentran que en los ratones SIALO el contenido de EGF en la glándula tiroides y en los riñones es más elevado que en los control. Por tanto, sus resultados sugieren que al extirpar las glándulas hay otros órganos que asumen la liberación de esta molécula.

Y ¿en cuánto al efecto protector? Encuentran que todo y el incremento de EGF en plasma los niveles de actividad de las enzimas en sangre no disminuyen. Realizan varios experimentos más para comprobar realmente que la EGF no realiza ningún papel protector. En ninguno de ellos los niveles de las enzimas se alteran por la EGF.

Los investigadores concluyen, por tanto, que la EGF es posible que no proteja al hígado del estrés social, al contrario de lo que hacía en el corazón. Ello tiene sentido biológico ya que el hígado preserva una capacidad de regeneración que el corazón ha perdido.

3. Riñón

Método de trabajo

El equipo de investigación ha comenzado recientemente a estudiar el riñón. Han experimentado los efectos de una administración crónica de una molécula capaz de activar los receptores β de la adrenalina. Esta molécula se denomina isoproterenol (ISO).

Resultados

La aplicación de ISO de manera crónica produce en el riñón las siguientes modificaciones:

- Pérdida moderada y reversible en el peso del riñón y en su contenido de proteínas. La funcionalidad del riñón no se ve afectada.
- Aumento de la proliferación de las células tubulares.
- ErbB1, ErbB2 y ErbB3 se encuentran temporalmente sobreexpresados y observan una interacción dinámica de los receptores ErbB.

La conclusión que extraen de los experimentos es, por un lado, que la estimulación adrenérgica crónica da lugar en el riñón a una fase de daño celular seguida de un proceso de regeneración. Este último se da por proliferación rápida y extensa de las células vecinas. La proliferación, por tanto, de estas células adyacentes a las dañadas permite mantener la función del riñón.

Por otro lado, concluyen que los receptores ErbB podrían cooperar en la respuesta de recuperación del riñón a la estimulación β -adrenérgica crónica, dado que ésta induce la acumulación de estos receptores.

Es necesaria, por tanto, la activación de estos receptores para que las células supervivientes se desdiferencien y se inicie la recuperación del riñón dañado.

Perspectivas de futuro

¿Cuáles son las perspectivas de futuro en este campo?

Pues bien, el grupo de investigación pretende continuar sus estudios desde varios puntos, pero hay dos que consideran los más prioritarios.

- a) Por un lado la funcionalidad de los receptores ERB del corazón, en concreto el ERB3, en relación sobretodo con la hipertrofia cardíaca.
- b) Por otro lado profundizar sobre la relación entre el envejecimiento y el estrés. Se ha observado que éste acelera el proceso de envejecimiento, haciendo que el organismo sea más vulnerable frente a las patologías asociadas al paso del tiempo como la hipertensión o el deterioro del sistema nervioso central.

Consejos útiles para nuestra vida diaria

Una vez visto los efectos dañinos que pueden tener ciertos tipos de estrés, ¿que es lo que podemos mejorar nosotros en nuestra vida diaria para reducir esos efectos?

El grupo de investigadores nos ha dado algunas recomendaciones fundamentales:

- Una dieta equilibrada evitando los excesos por ambos extremos
- Una actividad física moderada que se componga de ejercicio aeróbico y anaeróbico, dado que este último mantiene la masa muscular y evita su pérdida.
- Evitar el consumo de sustancias estresantes para el organismo como alcohol, tabaco, etcétera.
- Mantener una vida social activa, sin que esta sea un factor de estrés debido a la sobrecarga de eventos
- Mantener también nuestra mente activa, probando nuevas cosas.
- Por supuesto no podía faltar la recomendación frente al estrés. Un cierto grado de este no es perjudicial, como hemos visto, sino que puede ser incluso beneficioso al mantenernos en alerta. Pero frente al estrés nocivo la recomendación es mantenerlo a raya con soluciones como la organización y la planificación, procurando no forzar los propios límites físicos o mentales.

La batalla contra el estrés perjudicial es, pues, nuestra principal tarea en el día a día, nuestra compromiso por poner en primer lugar nuestra salud.

Entrevista



DR. MARIA SOLEY



DR. IGNASI RAMIREZ

ELENA FERMÁNDEZ: ¿Cómo se formó su grupo de investigación?

MARIA SOLEY: El grupo de investigación, inicialmente, empezó en el año 1985, cuando vinimos de una estancia postdoctoral en Canadá. Yo había trabajado con el factor de crecimiento epidérmico. Después empezamos a trabajar aquí con este factor. Des de entonces el grupo ha ido evolucionando, primero éramos unas personas, después se incorporó Ignasi. Primero empezamos a trabajar en aspectos más metabólicos, después más en estrés y daño. Ha ido cambiando pero el origen es de 1985.

EF: ¿El trabajo de postdoc tenía relación también con el estrés?

MS: No, porque primero yo empecé a trabajar en Canadá con este factor y los aspectos de receptores y metabolismo. Cuando volví aquí continué trabajando con este factor pero básicamente en relación al metabolismo. Pero ya vimos que aun cuando tenía algunos efectos metabólicos, algunos de estos, probablemente, eran consecuencia de otros efectos. Entonces formamos el grupo de estrés con los compañeros del Miquel Llobera, Dolors López y Julia Peinado y empezamos a ver que había relación entre el estrés y este factor de crecimiento especialmente en el ratón, porque en algunas situaciones de estrés hay liberación de este y vimos que podía interferir en algunas situaciones a efectos de cortos plazo en el corazón.

IGNASI RAMIREZ: Del metabolismo cabe al estrés vino de darnos cuenta que la EGF interfería en la señalización de las catecolaminas y que era un efecto en todas partes. Esto nos ataba EGF con catecolaminas y a partir d aquí salió la historia del estrés.

MS: Sobre todo vimos esta interferencia en el corazón y en el tejido adiposo.

IR: Y en el hígado. En todas partes.

MS: En todas partes lo vemos y entonces, claro, pensamos que quizás más que un efecto sólo pensando exclusivamente en el metabolismo energético, tenía que ver con el estrés.

IR: Se que los efectos eran más claros sobre la señalización que sobre el resultado metabólico final. Entonces pensamos que quizás no era el objetivo, sino una consecuencia y buscando se cuando salió todas las relaciones celulares.

MS: Al comienzo empiezas con unas ideas y entonces en función de lo que vas obteniendo pues vas modulando algo la historia.

EF: ¿Han enseñado en la Universidad? En caso afirmativo, ¿les gusta enseñar?

MS e IR: (ríen) Desde siempre.

MS: Empecé a hacer clases de teoría en 1981. Y prácticas antes.

IR: De forma continua desde que volvimos de Canadá, el año 85. Desde entonces, siempre hemos hecho.

MS: Sólo hemos dejado de dar clases del 83 al 85 que es cuando estuvimos en Canada, yo haciendo el postdoctorado y él haciendo el doctorado. Porque entonces estábamos allá y sólo hacíamos investigación. Pero después desde siempre hemos compaginado docencia e investigación.

IR: Siempre hemos tenido contratos de profesor. Antes que nada, como profesores ayudantes, que son profesores de prácticas y después ya como profesores de teoría. Tú eras adjunta y después titular y yo ya llegué de titular.

MS: En la universidad tienes que hacer investigación y docencia. Hay unas horas estipuladas que durante muchos años han sido 240 horas de clases presenciales.

IR: Pero esto es porque nosotros hemos querido. Nosotros queríamos trabajar en la Universidad porque tiene esta doble vertiente de docencia y de investigación.

MS: Si sólo querías hacer investigación en aquella época no podías estar en la Universidad. Para sólo hacer investigación tenías que ir o al CSIC o en un centro de investigación.

IR: O en los hospitales...

MS: Además la Universidad tiene, aparte de la docencia y la investigación, también tiene la gestión. De hecho serían estas tres patas. Aspectos de gestión, de investigación y de docencia.

EF: ¿A que hacen referencia los aspectos de gestión?

MS: Gestión quiere decir que, por ejemplo, te puede tocar ser director de departamento, ninguno de unidad, representación del departamento en comisiones.....todo el que supone el funcionamiento de los aspectos de docencia y de investigación que no es directamente la docencia y la investigación sino todo el que soporta el funcionamiento.

EF: ¿Entonces les gusta la docencia?

MS e IR: Si, claro.

MS: Porque sino, no estaríamos aquí. Nosotros lo tenemos claro. Si no nos hubiera interesado las dos cosas, la docencia y la investigación no estaríamos aquí.

IR: Y además probablemente ni siquiera hubiéramos vuelto.

MS: Nos hubiéramos quedado en Canadá.

IR: No es como ahora que hay muchos parques y en los hospitales todos tienen su propio instituto de investigación. En aquella época era una situación mucho más cerrada, sólo investigación prácticamente sólo había el CSIC y algún lugar aislado en algún hospital. Y era mucho más precario que aquí.

MS: Además en el 85 nosotros en el Canadá si hubiéramos querido quedarnos nos hubiéramos podido quedar. Y si por algo en Canadá hubiera habido algunas limitaciones, que no estaban porque había buena predisposición de los dos laboratorios donde estábamos, fácilmente hubiéramos podido conseguir becas para ir a los EAU. De hecho, vinimos porque gané una plaza aquí. Porque salieron unas plazas de profesor titular, gané una plaza y me tuve que incorporar. Pero sino hubiera ganado esta plaza hubiera continuado allá porque aquí no teníamos nada en el 85.

EF: ¿Y que tiene la docencia que les gusta?

MS: Pues todo. (Risas)

IR: Hombre, la relación con los alumnos, que se gratificante. Si te gusta y lo haces un poco bien tienes una reacción muy positiva de los alumnos. Porque lo notas y eso es auto-catalítico, es un feedback positivo. Si te gusta la docencia, ves que esto tiene consecuencias sobre los alumnos que los motiva y les interesa, lo percibes y te estimula a hacerlo todavía mejor. Y es satisfactorio hacerlo.

MS: Y aparte de esto pienso que es un trabajo interesante porque, desde un punto de vista mucho más general, piensas la sociedad ha invertido dinero en nuestra formación y nosotros pues aparte de la investigación también tenemos que colaborar en la formación de nuevos científicos. Y, evidentemente, es lo que decía Ignasi, te tiene que gustar. Sino te gusta, no te motiva buscar, leer, preparar...para poder hacer que los estudiantes puedan aprender.

IR: Aparte de que se muy complementario de la actividad de investigación porque con la investigación tú estudias sobre unas cosas muy concretas, que necesariamente te hace irte cerrando. Mientras que la docencia te obliga a estudiar un campo mucho más amplio. Tienes que explicar todo un programa y por lo tanto tienes que trabajar. Te obliga al efecto contrario, a abrir la mente. Y te mantiene mucho más abierto.

EF: ¿Es fácil motivar a los estudiantes?

IR: Al menos a mí y creo que a ti, tampoco nos es difícil. Si tú tienes interés por la docencia, la motivación de los estudiantes es relativamente fácil porque, con interés en este aspecto de tu trabajo, entonces piensas en un programa que tenga una coherencia, un atractivo, de forma que es mucho más fácil motivar al alumno. Si no tienes interés coges la lista de temas, los

explicas como sea y eso se aburrido para quien lo explica y para quien lo recibe. Pero cuando tienes interés, trabajas para hacerlo atractivo y esto repercute de forma inmediata.

MS: Y también la manera como planteas las clases. Porque una cosa es ir ahí explicar, incluso explicándolo fabulosamente, y el otro es si intentas que los estudiantes hagan suyo todo este proceso de aprendizaje, participen, los haces pensar....y los implicas, todo esto ayuda a la motivación.

IR: De hecho, esta es la idea de Bolonia, tan desprestigiada, que el centro de atención no sea el profesor que enseña sino el alumno que aprende. Es muy diferente y tendría que tener muchas repercusiones, lo que pasa es que se ha hecho todo mal hecho como siempre. Pero la idea inicial de cambiar el foco es fundamental.

EF: ¿Entonces comparando los dos tipos de clases en una enseñanza y en otra?

MS: Nosotros la filosofía esta es la que hemos tenido siempre. Yo, desde el comienzo, que empecé muy joven dando clases, a los 25 años, ya tenía esta filosofía de hacer que la gente piense, haga preguntas, se implique.... Para mí no ha habido diferencia. Hombre, evidentemente que con los años y la experiencia hemos ido puliéndolo, mejorándolo. Pero la filosofía de fondo ha sido siempre la misma.

IR: Piensa que nosotros ya habíamos llegado a la conclusión que la mejor manera de que el alumno trabajara continuamente era ir introduciendo procesos de evaluación continuada. Esto lo habíamos empezado bastantes años antes de que la Universidad dijera: "tenemos que hacer todos evaluación continuada". Nosotros ya hacía años que la hacíamos. Pero se ha quedado todo a medio camino.

MS: Y también quizás que se ha sobrecargado de muchas cosas y hay algunas cosas que no haría falta que todo el mundo las hiciera. Se tendría que replantear, es a decir, una cosa es la filosofía de base y otra la manera como esto se ha llevado a cabo. Quizás, hoy en día, se hacen hacer demasiados trabajos, demasiadas cosas y quizás tampoco hay demasiado tiempo para que los alumnos cojan un libro y piensen y lean.... Sería interesante que también hubiera más tiempo para leer. Sólo con el power point no hay bastante.

EF: ¿Entonces le tienen que dedicar muchas horas?

MS e IR: O y tanto. Muchas.

EF: Pero esto disminuye las horas dedicadas a investigación, ¿no?

MS: Si, pero la universidad no es un centro exclusivo de investigación y se tiene que tener claro que, en principio, los profesores de universidad tendríamos que poder hacer las dos cosas, tanto la investigación como la docencia, pero hoy en día ya sabemos como van las cosas y no llegan dinero por todo el mundo. Pero en teoría los profesores de universidad tendrían que hacer las dos cosas y también gestionar. Pero, claro, dedicarte a las tres cosas y sobre todo con horas de docencia e investigación quiere decir que no puedes hacer lo mismo que si te dedicaras de forma exclusiva a la investigación. Y esto evidentemente se tendría que tener en cuenta porque nosotros estamos haciendo un trabajo social importante. No sólo esta nuestro

trabajo diríamos, a nivel de las clases, también hay un trabajo importante ligado a la investigación que es cuando diriges un máster experimental, o una tesis doctoral. Esto es un trabajo de docencia, también, aunque esté muy ligada la investigación, porque estás formando a las últimas etapas de los estudiantes, todo lo que tendrá que aprender para el futuro. Y ahora que se ha recortado tanto el dinero en muchos grupos pues no sólo se ha frenado la investigación de estos grupos sino también todo el que estos grupos estaban haciendo a nivel de formación de miles y miles de estudiantes. Esto no se si se tiene en cuenta pero se importante.

EF: ¿Permite una vida personal?

MS: Sí, se trata de buscar un equilibrio.

IR: Acabas sacando las horas de dormir. Ya hemos pasado mucho años durmiendo muy pocas horas.

MS: Hay épocas. Por ejemplo, cuando tienes los hijos pequeños, te pasas unas épocas en que sólo te dedicas a las criaturas - trabajo, trabajo - criaturas. No puedes hacer demasiadas cosas a nivel de otras actividades de ocio, es muy difícil. Una vez las criaturas ya son adolescentes, cada vez, la dedicación, a pesar de que te dediques, no es tan intensa y puedes, aparte del trabajo, haciendo otras cosas que te gustan a ti. Siempre habíamos hecho, pero, cuando las criaturas son pequeñas las actividades de ocio son ir al zoo, al parque e ir al cine a ver los dibujos animados, yo que quieres que te diga. (Reímos) Y cuando los hijos ya son grandes, ya no hace falta que los acompañes al cine y puedes ir a ver las películas que a ti te interesan. Pero la Mary *Poppins la he visto la tira a veces.

IR: Pero tienes que pensar que este trabajo no es que digas, salgo de aquí y cierro. Eso no lo haces. Quiero decir, que así que puedes ya estás pensando y así te llevas trabajo casa, escribes artículos, preparas clases, material para las clases.....Es un trabajo que no se acaba nunca. Tantas horas como dediques, avanzarás y avanzarás pero no hay un final. Por lo tanto, requiere mucha dedicación. Pero es aceptable por la vocación, no es una cosa especial.

MS: De todas formas también se tiene que decir que si te organizas bien puedes sacar horas para cosas que te gustan. No son 24 horas. Pero si que es cierto que a veces toca fin de semana corrigiendo aquellos exámenes o escribir un artículo, a veces toca, pero lo puedes ir compaginando.

IR: Pero siempre tienes la cabeza puesta.

EF: ¿Se consideran valorados como científicos a nivel de la sociedad?

IR: Sí. Da cierto prestigio pero nuestro talante personal es el de no a potenciarlo.

MS: A nivel de sociedad, al menos por el que se refiere a mí, a raíz de los dos libros que he publicado y sobre todo el del envejecimiento, cómo hemos hecho un cierta divulgación con charlas pienso que a sido positiva y la gente que ha venido a las charlas lo ha valorado. Pienso que esto también es una función importante, que la ciencia vaya llegando poco a poco a la sociedad y que la incorpore como un aspecto importante.

Con la manera que hemos trabajado, con los resultados que hemos obtenido y con la relación que hemos tenido con la gente que ha hecho la tesis o el máster ha sido un trabajo muy hecho, pero otra cosa es porque no te dan dinero para continuar trabajando, esta es otra historia.

EF: Y, ¿dentro del sistema político-financiero?

IR: De forma general, el científico es cada vez más valorado, sale más en medios de comunicación y su trabajo es más conocido. Esto es de forma genérica. Ahora, particularmente, nosotros, más bien no. Los primeros que no valoran suficientemente es la propia comunidad científica que igual que a nivel social se dice que la distancia entre ricos y pobres se cada vez más grande a nivel del campo científico esta pasando exactamente igual. La diferencia entre los grupos más poderosos y los grupos más pequeños, aumenta. Se tiende a acumular todo en los grandes grupos y a anular los grupos pequeños. No a reducirlos, sino, incluso, a anularlos. Nosotros cómo hemos sido siempre un grupo relativamente pequeño hemos sufrido esta polarización. Por lo tanto, a nivel personal diríamos que la propia comunidad, el sistema científico, nos ha ido valorando menos.

MS: A pesar de que estoy de acuerdo con las diferencias que dice Ignasi, que cada vez se más difícil que nos den dinero, yo considero que el trabajo que hemos hecho desde un punto de vista científico ha sido buena. En el que hemos hecho en relación con la formación de gente como con los resultados que hemos obtenido ha sido.

EF: Por lo tanto, ¿han notado la crisis?

IR: Sí.

MS: Y tanto.

MS: Nosotros desde que llegamos del Canadá hasta ahora, cada año, hemos tenido financiación. No teníamos mucho dinero, pero los administrábamos, pienso, que correctamente y los resultados obtenidos y las publicaciones hechas han sido creo que buenas. Ahora a partir de este momento la cosa....

IR: La crisis empezó a nivel científico antes que a nivel social. En el campo de la ciencia se habían potenciado la creación de los grandes centros de investigación pero esto no había ido acompañado de un aumento de presupuesto dedicado a proyectos y ya habíamos notado la tendencia a la repartición asimétrica del dinero. Estamos hablando de unos cuantos años antes. Después ha venido la crisis con el que todavía se ha recortado mucho más. Pero mucho antes, desde que empezaron a proliferar todos estos grandes centros de investigación, ya lo notamos. Primero con reducción y después con proyectos denegados.

EF: ¿Y que piensan hacer ahora?

IR: Insistir.

MS: Hombre, continuar insistiendo. Por supuesto no nos daremos por vencidos. Eso lo tengo clarísimo, nosotros no seremos los que cerraremos la puerta.

IR: Continuaremos buscando financiación e insistiendo.

MS: Hasta el final. Claro. A ver, si una cosa la tienes clara tienes que luchar por esta cosa y ya está, hasta el final.

IR: También es verdad que cada vez es más difícil pero nosotros continuamos insistiendo.

MS: Porque creemos en los proyectos que tenemos y cómo que creemos pues los queremos hacer (ríe) y por lo tanto continuaremos. Nosotros no seremos los que cerraremos la última puerta.

EF: Y, ¿cuál se su motivación diaria?

MS: Nos gusta el trabajo en todos los aspectos.

IR: Es auto-estimulante todo esto, es decir, siempre es un reto intelectual. En la docencia, hacerlo bien es un reto intelectual y la investigación también, absolutamente. Pensar, interpretar resultados, buscar hipótesis, plantear experimentos, saberlos interpretar....todo esto es un reto continuo y te estimula a continuar adelante. Es auto-catalítico.

EF: Y, ¿cuando se fracasa?

MS: Eso ya se sabe, lo tienes que asumir. Es cómo todo en la vida. Hay cosas que te salen bien y cosas que no te salen bien, pero yo pienso que ante las dificultades en lugar de decir qué angustia, qué problema, pues tomárselo como un reto para continuar adelante. Dices tengo esta problema o esta dificultad, pues en lugar de hundirnos, decir pues tenemos un reto y que es lo que tenemos que hacer para solucionarlo.

IR: Y analizar las causas. Los porqués. Tú puedes haber planteado en la línea experimental una hipótesis que ha resultado al final falsa o que te lleva a un callejón sin salida. ¿Por qué he llegado aquí? Porque de esto aprendes a la vez de reorientar y replantear una nueva línea.

EF: Pero en el fondo esto es por la pasión, porque se los gusta, ¿no?

MS e IR: Hombre, claro.

MS: Porque sino, tú sabes las horas que te dedicas? Aquí, en casa, por las noches, los fines de semana... y sino te motivara, sino creyeras en el proyecto....¿A ver quién sin creer en un proyecto se pasa días o noches o fines de semana o vacaciones?.

IR: Antes cuando había mili se decía que el "valor se las supone", pues al científico la vocación se le supone. Porque sino no estarías aquí, es que no podrías llegar. Sin una clara vocación por lo que estás haciendo no habríamos llegado donde estamos. Hay gente que se desencanta y lo deja correr, pero sin esta motivación y esta vocación inicial no se llega. Por la dificultad del estudio cuando haces la carrera, las penurias de la tesis doctoral, con las incertidumbres para tener lugar de trabajo después...todo esto sino tienes una clara motivación científica lo dejas correr y te vas a una línea más cómoda.

MS: Ahora porque hay problemas, pero hace 15 años tampoco era tan complicado encontrar lugares en la industria, que probablemente a nivel económico era más gratificante, pero tú valoras muchas cosas al escoger donde trabajar.

IR: Todos hemos tenido compañeros que se han ido de comerciales a la industria farmacéutica o a la industria alimentaría o a cualquier industria y han cobrado de dos y tres veces el que cobrábamos nosotros.

MS: Y no sólo compañeros (ríe) también alumnos. Claro. Pero te compensa, porque sino no estarías aquí, todo y los problemas que pueda haber.

IR: Tú sabes que es una carrera dura, difícil y de la que no te harás rico. Vivirás tranquilo pero no te harás rico. Es a decir, que si tus objetivos vitales son otros aquí no te pones. Se necesita esta vocación.

MS: Pero también se tiene que decir que en nuestro entorno no pasa mucho que la gente se desencante.

IR: Son casos muy excepcionales.

MS: Pero aquí a la facultad no es habitual, ni en el departamento ni en la facultad, muy poca gente. Porque todo el mundo si por un motivo u otro no puede continuar la investigación, pues se ponen más en cosas de gestión o en docencia, quiero decir, que todo el mundo da el máximo.

IR: Toda la gente encuentra al final su camino

EF: ¿Estudiaron Biología?

IR: Si, los dos somos biólogos. Piensa que entonces no había grados, había biología y ya está. Podías estudiar química o biología o farmacia o medicina. No había carrera de bioquímica, ni había biotecnología, ciencias ambientales, nada de todo esto.

MS: Hombre, piensa que yo entré a la universidad en el 74. Ya son años.

IR: Si, si estudiamos los dos biología.

EF: Y, ¿como se decidieron a estudiar biología?

MS: Yo, básicamente, dudaba entre medicina y biología pero también entre historia y literatura. Y realmente lo que me hizo decidir por biología fue estudiarla en aquella época en el COU. Cuando estudié aspectos relacionados con la bioquímica pensé, pues esto me interesa. Y empecé biología con la idea de decantarme hacia aquí, a pesar de que la botánica y la zoología no me desagradaban pero yo tenía claro que quería hacer bioquímica. De hecho en el departamento de bioquímica había posibilidad de ser alumno interno y lo fui en cuarto y ya empecé. Cuando te pones a estudiar biología ya te interesa estudiar sobre la vida. Y después poco a poco ves la posibilidad de entrar en un departamento, hacer investigación y que esto también implica docencia. Puedes hacer las dos cosas y que esto es muy interesante. A mí siempre me han interesado las dos cosas, yo sólo hacer investigación no lo hubiera hecho. Me gustaban las dos cosas por eso opté por la Universidad.

IR: Un vez superada la fase de querer ser policía, bombero y cura, desde entonces, de muy pequeño ya tenía claro que quería ser científico. Me atraía mucho estudiar la vida y me gustaban los animales y la vida. Y desde muy pequeño yo quería ser biólogo.

MS: Él de muy pequeño, yo hasta los 17 años no. Se que sabes que pasa, mi problema, era que todo lo que estudié en el COU, todo absolutamente, me interesaba. (Reímos). Y veces esto se una ventaja, pero cuando te tienes que decidir, es un problema, porque tanto me interesaban las humanidades como las ciencias. Pero estoy contenta de la elección, no la cambiaría. De hecho, cuanto más va, más claro lo tengo.