

Metabolits, petits oblidats

Albert Sabater Barragan

El grup d'investigació

El metabolisme és un camp de la ciència que ha pogut donar molt de sí al llarg dels anys i en el que encara queda molt per descobrir. Existeixen diferents enfocaments a l'hora d'estudiar-lo, i a la Facultat de Biologia podem trobar diversos grups consagrats a l'estudi de les reaccions bioquímiques. El grup de Biologia de Sistemes Integrativa, Metabolòmica i Càncer desenvolupa una investigació interdisciplinària que combina tècniques de bioquímica, biologia cel·lular i molecular i la bioinformàtica per l'anàlisi integrat dels sistemes biològics. Dirigit per la Dra. Marta Cascante, aquest grup del Departament de Bioquímica i Biologia Molecular realitza estudis fonamentalment metabòlics relacionats amb les cèl·lules tumorals a fi de dilucidar els diferents processos que es duen a terme en aquestes cèl·lules canceroses. La seva activitat no es redueix solament a això, sinó que també analitzen substàncies antitumorals per a poder-les aplicar posteriorment en teràpies anticancerígenes. D'altra banda, desenvolupa i aplica el software necessari per quantificar els fluxos metabòlics que es donen dins les cèl·lules.

D'òmica a òmica

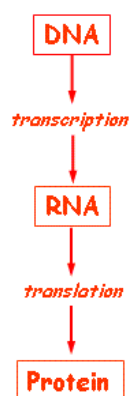
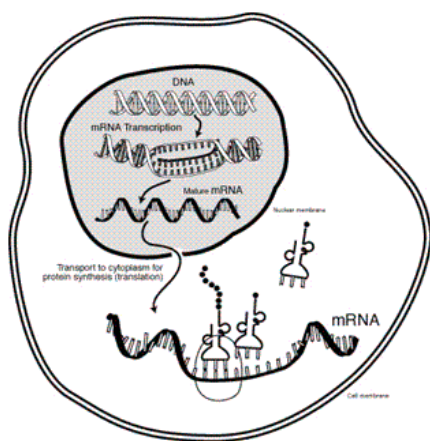
Durant molts anys, el món científic va estar obsessionat amb les proteïnes. Es volia saber quants tipus diferents hi havia, quina era la seva funció, com estaven formades, a on es podien trobar o la seva rellevància en els organismes vius. Estaven considerades en una estima tan elevada que es va valorar la possibilitat que les proteïnes fossin les responsables de contenir les instruccions necessàries per possibilitar la vida. Una de les raons que recolzava la idea es devia a una major complexitat a les seves estructures i major varietat de formes.

L'ADN va aparèixer llavors per robar-los gran part del protagonisme gràcies a les contribucions de Rosalind Franklin, James Watson, Francis Crick i Maurice Wilkins, els quals van demostrar el rol que duia a terme aquesta molècula dins la cèl·lula i que coneixem actualment. L'atenció es va desviar cap a les dobles cadenes de nucleòtids, iniciant una frenètica cursa per demostrar qui era capaç d'obtenir la major quantitat d'informació possible. Es van anar succeint descobriments un darrere de l'altre, així com també es van anar perfeccionant tècniques com ara la denominada reacció en cadena de la polimerasa (*Polimerase Chain Reaction*, o PCR en anglès) entre d'altres. Finalment, es va culminar amb la seqüenciació del genoma humà l'any 2000, essent completat el 2007. El món científic no es va conformar amb aquesta fita i va continuar seqüenciant genomes d'altres espècies en el seu afany per saciar la seva curiositat natural.

No obstant, s'estava generant una quantitat descomunal d'informació que s'havia d'analitzar i comprendre correctament. Davant d'aquesta perspectiva, els bioinformàtics van començar a emprar mètodes més especialitzats de comparació d'informació, permetent entendre millor la informació que s'estava obtenint. La **genòmica** ja s'estava consolidant com un camp propi al poder estudiar el conjunt de gens d'un organisme en la seva totalitat, o per parts, i poder-lo

comparar amb altres a fi d'observar diferències o similituds. Es permetia de la mateixa manera la possibilitat d'estudiar un gen individual i intentar determinar la seva funció o mecanismes de regulació.

Encara que s'hagué dedicat molta atenció a la genòmica, no implica que fos l'únic tema d'investigació en el que es treballava. Les proteïnes continuaven sent un eix important en els estudis cel·lulars i per això es van desenvolupar nombroses tècniques com ara l'electroforesi bidimensional per tractar de classificar el major número possible de proteïnes conegudes. D'altra banda, la cristal·lografia per rajos X va permetre conèixer, fins on es permetia, la seva estructura. De la mateixa manera que la genòmica, la **proteòmica** es va erigir com una



disciplina que concedia l'estudi de l'expressió proteica, funció, modificacions, determinació de la localització a la cèl·lula i existència d'interacció amb altres proteïnes.

És innegable que tant la genòmica com la proteòmica han estat unides, complementant-se una amb l'altra, ja que les proteïnes estan estretament lligades als gens que les expressen. No obstant això, també s'ha de tenir en compte a un tercer element: l'ARNm. Segons el dogma central de la biologia, la informació genètica albergada a l'ADN es

transcriu en unitats transportables, l'ARN (ARN missatges o ARNm), que conté el programa de síntesi d'una proteïna en particular. De forma simplificada, per a un gen en particular tindrem un ARNm en concret i posteriorment una proteïna originada a partir d'aquest ARN. La **transcriptòmica** és llavors l'estudi de tots els ARNm diferents que es produeixen, constituint-se com un nexa entre la genòmica i la proteòmica especialment útil perquè indica si els gens s'expressen i en quina proporció ho fan.

Sembla ser que els protagonistes siguin només els gens i les proteïnes, ja que en un principi són els que s'encarreguen de coordinar l'activitat i supervivència de la cèl·lula. Tanmateix, comptem amb un últim grup que no se sol tenir molt en compte: els metabolits, aquelles molècules que intervenen a les reaccions bioquímiques del nostre organisme. És innegable que els metabolits tenen una gran importància en el fenotip d'una persona, ja que variacions significatives a les concentracions d'aquests poden implicar malalties més o menys severes. Per exemple, un nivell més elevat del normal de glucosa pot significar diabetis, mentre que la malaltia de la gota es deu a una acumulació d'àcid úric. De la mateixa manera que l'anàlisi sistemàtic dels gens es denomina genòmica, l'anàlisi sistemàtic dels metabolits es denomina **metabolòmica**.

La metabolòmica, com la resta de les *òmiques*, s'ha integrat a la denominada **biologia de sistemes**, que no és més que una visió global del que succeeix a l'organisme. A grans trets, a la biologia de sistemes trobem:

- Genòmica: Ens diu que pot succeir.

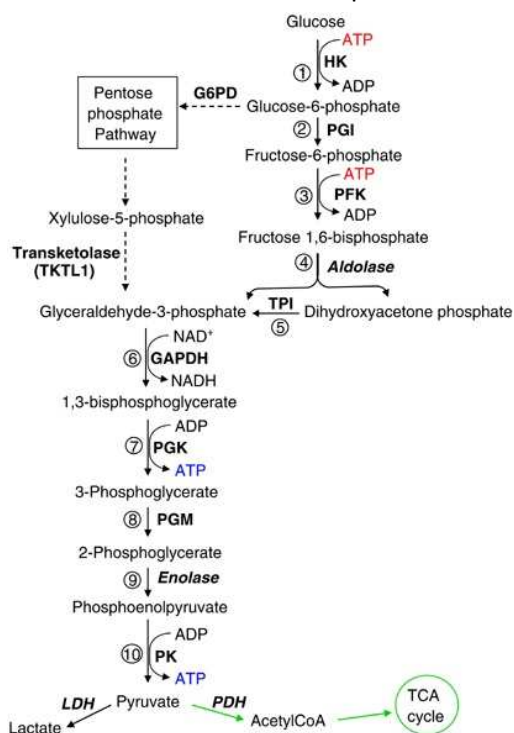
- Transcriptòmica: Ens diu el que sembla que està succeint.
- Proteòmica: Ens diu el que fa que està succeint.
- Metabolòmica: Ens diu què ha passat.

En definitiva, tenim una gran quantitat d'informació que podem analitzar de manera conjunta amb un model computacional que sigui capaç d'efectuar un anàlisi global de les dades o bé de manera separada, anant d'òmica a òmica.

Metabolisme

Els canvis d'expressió de proteïnes i gens en una cèl·lula poden trigar un cert temps, oscil·lant entre minuts i varies hores en funció del tipus de proteïna i gen que sigui. El metabolisme, pel contrari, és molt més dinàmic. Els canvis se succeeixen en qüestió de segons, i per tant, s'haurà de tenir en compte si es pretén estudiar les concentracions de metabolits.

A més de l'extraordinari dinamisme, el metabolisme es caracteritza per estar constituït com una xarxa en la qual els metabolits interaccionen uns amb uns altres. Posem per exemple la



glicòlisi, un dels eixos centrals del metabolisme. La glucosa es fosforila per donar lloc a la glucosa-6P i després aquesta es converteix en fructosa-6P. Després d'una sèrie de reaccions successives, acabem per obtenir piruvat. A l'arribar aquest punt, el piruvat es pot desviar per la via anaeròbica per donar lactat o prosseguir per la via aeròbica, que consumeix oxigen i genera molta més energia, i endinsar-se en el denominat cicle de Krebs. A la glicòlisi es pot observar com un metabolit com la glucosa, a través d'un seguit de reaccions, es pot transformar molt ràpidament en piruvat. A més, s'ha de tenir en compte que aquesta via no és un procés aïllat a la cèl·lula. Cadascun dels metabolits intermediaris es pot desviar per una ruta secundària que donaran lloc a uns productes finals que guardaran poques similituds amb el piruvat. Per exemple, la glucosa-6P pot tenir l'opció de dirigir-se cap a la via de pentoses fosfat per convertir-se en productes precursors dels àcids nucleics.

En conseqüència, ens trobem davant d'un complex entramat de reaccions químiques relacionades entre elles en les que els metabolits es troben plenament integrats. El metabolisme glicídic està relacionat amb el lipídic, proteic i el dels àcids nucleics; conseqüentment, difícilment trobarem una situació en la que la interrupció d'una reacció no afecti a totes les altres, ja sigui de forma directa o indirecta.

Al no poder tenir aquestes reaccions separades, excepte si estem treballant en unes circumstàncies molt especials, és lògic pensar que els enzims, proteïnes catalitzadores que agilitzen les reaccions químiques, també estiguin relacionats entre sí. De fet, és usual observar complexos enzimàtics que es formen i es disgreguen quan l'ocasió és convenient. Moltes vegades l'activitat dels enzims està controlada per metabolits que es troben a la mateixa ruta

metabòlica d'aquests enzims. Per exemple, els enzims que s'encarreguen de sintetitzar glucosa al fetge van a una velocitat molt menor quan ja hi ha molta a la sang. L'enzim que inicia la ruta de síntesi del colesterol s'inactiva quan el cos no en necessita més. Per descomptat, la regulació es pot complicar molt més per altres vies metabòliques, però amb aquests exemples s'il·lustra com els metabolits, a més d'influenciar-se també interaccionen amb altres nivells com els de la proteòmica.

Els gens, igual que les proteïnes, també estan influïts pels metabolits. El dogma central de la biologia continua essent igualment vàlid, però en comptes de tenir una visió piramidal en la que els gens es troben a la cúspide, seguit de l'ARN, proteïnes i metabolits, s'hauria de tenir una perspectiva en la que tot està unit a tot, sense establir cap mena de jerarquies.

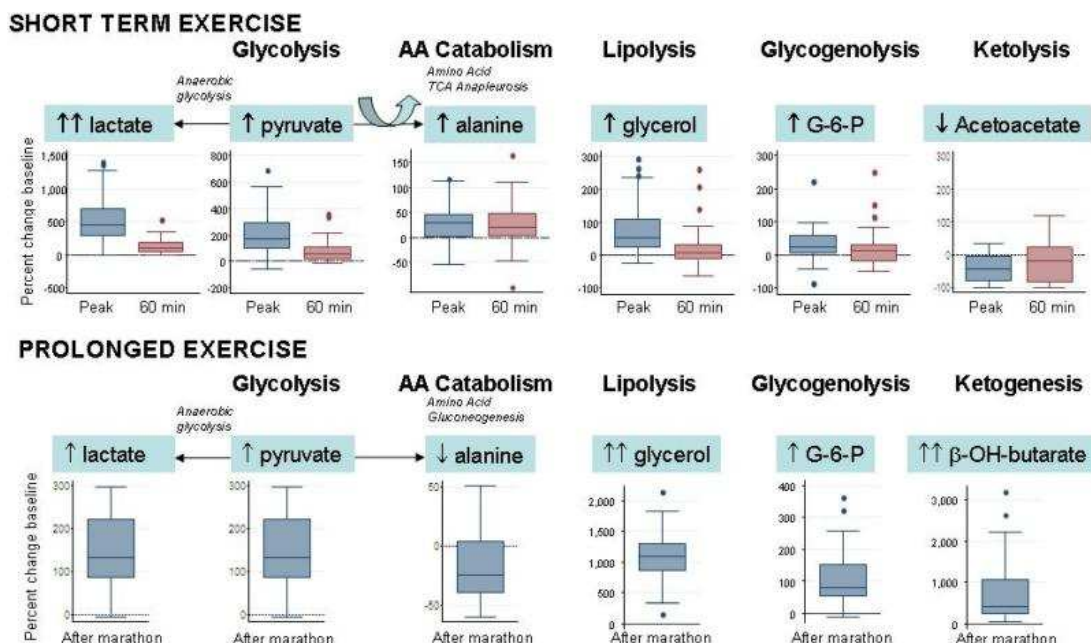
Precisament la nutrició és molt important, ja que els metabolits en forma de nutrients que ingerim són un dels principals agents causals dels canvis d'expressió gènica. Això és reconeix fàcilment en el fet que diferents dietes poden ocasionar efectes diferents al nostre cos. No és el mateix una dieta rica en greixos que una altra deficitària en aquests, de manera que els metabolits que es troben en els aliments interaccionaran de forma diferent a nivell gènic, donant lloc a efectes diferents.

Metabolòmica

La metabolòmica consisteix a estudiar i posteriorment analitzar les concentracions de tots els metabolits possibles, ja sigui a nivell cel·lular o en fluïts biològics. Aquest estudi es realitza a un temps determinat, és a dir, és com si es fotografiés la mostra, de manera que obtindrem un perfil que es correspondrà a un estat paralitzat. Aquesta classe d'estudi pot tenir dos grans aproximacions:

- **Metabolòmica inespecífica (untargeted metabolomics)**. Consisteix en una anàlisi de tots els metabolits existents a la mostra. Com el seu nom indica, no és específic, per la qual cosa aquesta mena d'aproximacions es realitzen per descobrir nous biomarcadors, noves vies metabòliques i possibles noves dianes que es puguin veure afectades per l'acció d'un fàrmac.
Les limitacions d'aquest mètode es restringeixen a la quantitat de mostra disponible, el mecanisme d'extracció de la mostra i la sensibilitat i especificitat de la mostra. Aquesta última restricció es deu a que al haver una gran quantitat de metabolits presents que s'ha d'analitzar, es pren el risc de classificar erròniament dos compostos. Com és natural, si la sensibilitat no es el suficientment elevada, es tendirà a detectar solament els metabolits que es trobin en una major proporció.
- **Metabolòmica específica (targeted metabolomics)**. Està dirigida a una anàlisi d'un grup concret de la mostra, un subgrup del metaboloma. Això implica que es compta amb un coneixement a priori dels metabolits i les rutes que segueixen, el que difícilment permet el descobriment de noves vies. D'altra banda, com les molècules estan marcades per permetre una millor identificació, es redueix la probabilitat que sorgeixin errors subjectes a la anàlisi. És a dir, aquest tipus de mètode és més sensible que l'anterior.

A més, té l'avantatge que es poden emprar mètodes d'extracció més especialitzats per aïllar el grup de metabolits que volem estudiar, el que implica que es pot reduir la presència d'altres compostos indesitjables que es troben en major proporció.



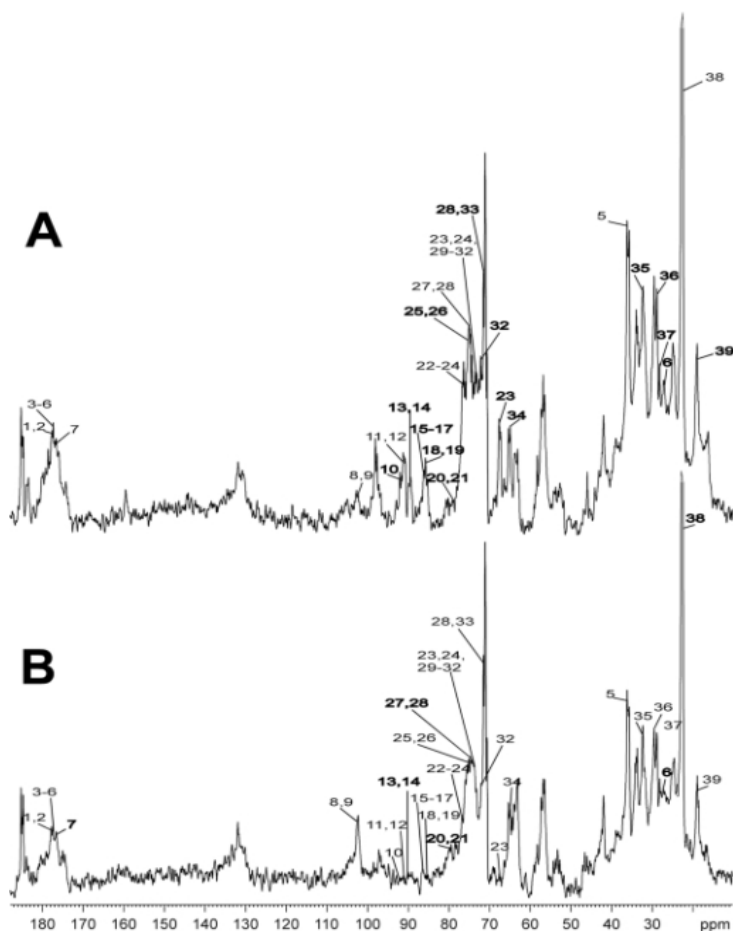
La imatge superior és un bon exemple d'un experiment de metabolòmica específica. En aquest, es van extreure mostres de plasma sanguini a individus abans i després de l'exercici, que a la seva vegada podia ser curt o prolongat. Després del processat pertinent de mostres i anàlisi posterior, es van elaborar les figures que s'observen, indicant les diferències entre els metabolits respecte a l'inici de l'exercici. Així, es poden determinar en quina mesura estan actives les vies metabòliques i definir un patró per una situació determinada. En aquest cas, es pretenia elaborar un patró relacionat amb l'exercici.

No obstant això, l'estudi d'aquesta disciplina presenta nombrosos problemes. Primerament, està l'extracció de la mostra. Qualsevol petita pertorbació que es pugui produir en les proteïnes o en els gens pot implicar canvis significatius a les concentracions de metabolits. Així, una extracció en condicions poc apropiades pot suposar una deducció de resultats allunyada de la realitat. La mostra, un cop extreta, ha d'estar completament inerta. No pot haver cap enzim actiu que pugui modificar la concentració dels metabolits o que els pugui perjudicar d'alguna manera. Un altre inconvenient és la quantitat de compostos existents en el metaboloma. S'estima que hi poden haver prop de 600 en *S. Cerevisiae*, un tipus de llevat, fins a més de 200.000 en plantes. Degut a aquesta enorme varietat de compostos, hi ha grans diferències entre les característiques fisicoquímiques de cadascun: polaritat, hidrofobicitat, volatilitat...

Es precisament degut a aquesta diversitat que no existeix un protocol únic per portar a terme experiments de metabolòmica. Per exemple, pot existir un mètode determinat per identificar un grup de metabolits i que en un altre grup no tingui el menor efecte. El grup de Bioquímica Integrativa de Metabolòmica i Càncer es dedica majorment a l'estudi de glúcids, de manera que gran part de les tècniques utilitzades estaran destinades a aquesta part del metaboloma. Els

lípid, per la seva part, al presentar unes característiques molt més complexes s'han acabat per enquadrar en un subgrup apart de la metabolòmica, denominada lipidòmica. Aquest no és un camp que el grup d'investigació s'hagi endinsat massa.

En el cas de la genòmica, els protocols basats en la tecnologia dels microarrays permeten una execució ràpida i eficaç dels experiments, facilitant la seva automatització. De forma simplificada, un microarray d'ADN consisteix en la identificació i quantificació de l'expressió gènica. Es té una placa sobre la que hi ha adherides petites seqüències d'ADN i se les hi aplica unes molècules anomenades sondes, les quals podran unir-se (o no) a aquestes seqüències. Generalment, la unió de la sonda amb la seqüència de ADN genera fluorescència. D'aquesta manera, amb una sonda determinada podem determinar quins gens estan presents i en quina mesura si quantifiquem la fluorescència emesa. Sota aquesta premissa, podem trobar microarrays de proteïnes o d'ARN, per exemple. Com es treballen amb molècules del mateix tipus, i per tant, de pràcticament les mateixes característiques fisicoquímiques, l'automatització d'un microarray es torna molt simple. Amb la metabolòmica això no succeeix. Com no existeix un protocol universal, s'han utilitzat combinacions de tècniques com ara la ressonància magnètica nuclear (RMN) i la cromatografia acoblada a espectroscopia de masses, fet que allarga els temps d'experimentació. D'altra banda, també es poden emprar assajos més senzills, com ara els fluoromètrics, espectrofotomètrics o qualsevol altra tècnica bioquímica clàssica per determinar els metabolits.



En aquesta imatge podem veure l'anàlisi per RMN resultant de dos mostres. La mostra d'un teixit normal (A) i la mostra d'un teixit al qual se li ha afegit un inhibidor d'un enzim en particular (B). Cadascun dels pics de la gràfica es correspon a un metabolit en concret.

Una situació ideal seria tenir els compostos purs de cada metabolit que existeix per així poder tenir un espectre de referència. Així, si l'espectre del compost pur dona un pic en un punt determinat, si tenim un espectre d'una mostra amb molts metabolits diferents podem identificar llavors el pic d'aquest compost a la mostra analitzada. Desafortunadament, aquesta varietat desitjada no existeix de moment, tot i que els avenços que s'han produït al llarg dels anys s'han anat succeint de forma molt significativa.

Un cop tenim un perfil com el de la imatge anterior, se'ns presenten dues opcions diferents:

- Classificar els perfils d'una forma general. Per exemple, si un perfil s'associa al d'una malaltia o si per el contrari s'associa al d'un pacient sa. En aquest cas no s'aprofundiria en el que es cada pic.
- Identificar cadascun dels pics. Identificaríem cada metabolit que produeix cada pic, i en el cas de que s'associï amb alguna alteració o malaltia, s'intentaria determinar com s'ha produït.

Qualsevol de les dues possibilitats es pren en funció de l'experiment o estudi que s'estigui duent a terme.

Metabolòmica i càncer.

Una persona malalta presenta un perfil metabolòmic diferent del de una persona sana. Resulta innegable que es produeixen variacions a les concentracions de metabolits en una situació anòmla, però l'interessant ve quan els canvis metabòlics es produeixen *abans* de manifestar-se la simptomatologia de la malaltia. El càncer no es cap excepció referent a malalties, i per això un tumor presenta un perfil metabolòmic molt diferent d'un teixit normal.

La metabolòmica en aquest aspecte és molt útil com a eina de diagnòstic. S'han realitzat nombrosos perfils metabolòmics de mostres de sang i d'orina procedents de persones afectades a fi de trobar un patró concret. La idea subjacent consisteix a trobar nous biomarcadors que ajudin a un diagnòstic més primerenc del càncer. Si ja s'ha desenvolupat la malaltia, llavors la finalitat és la classificació del tumor el millor possible.

Un dels nombrosos problemes que presenta una cèl·lula cancerosa és que presenta moltes adaptacions a nivell metabòlic que la diferencien d'una normal i que no s'acaben de comprendre. Per això el grup d'investigació de Bioquímica Integrativa, Metabolòmica i Càncer ha realitzat nombrosos experiments sobre línies tumorals per entendre aquestes adaptacions. Si s'entenen en la seva totalitat, es poden buscar dianes específiques i així dissenyar fàrmacs per a poder atacar el càncer.

Un enfocament de la metabolòmica consisteix a analitzar una mostra per veure si les concentracions d'uns determinats metabolits són elevades o baixes o bé per a buscar nous biomarcadors i noves rutes metabòliques. Un altre enfocament de la metabolòmica seria l'estudi del **flux d'aquests metabolits**. Estaríem parlant llavors d'un punt de vista dinàmic de la metabolòmica, és a dir, no observem simplement les concentracions dels metabolits sinó que a més observem les seves trajectòries.

Se sap que en el càncer la via de la glicòlisi està alterada, fet que condueix a alteracions en les concentracions dels metabolits intermediaris. No obstant això, sabem que la glicòlisi, com tota via metabòlica, no es troba aïllada a la cèl·lula, sinó que està interactuant amb moltes altres. Aquestes alteracions, llavors, es deuen perquè una de les rutes associades, la de les pentoses fosfat no funciona bé? Alguna cosa de la pròpia glicòlisi no va correctament? Certs components de la ruta lipídica no actuen com és degut i per això el flux dirigit a aquesta via no ho pot fer? En essència s'estudien els fluxos perquè el motiu que un metabolit tingui una concentració elevada pot ser degut a què se sintetitzi molt o perquè no es consumeixi suficientment.

En aquest aspecte es va fer necessari el desenvolupament d'una altra òmica, la **fluxòmica**, que es tracta de la metabolòmica dinàmica. Si anteriorment vam comparar la metabolòmica amb fotografiar una mostra, la fluxòmica consisteix a realitzar un vídeo. D'aquesta forma veurem els canvis a les concentracions de metabolits al llarg del temps.

Tradicionalment, per a estudiar fluxos s'havien d'emprar elements radioactius. Entre aquest es comptava amb l'isòtop carboni 14 o el triti entre altres marcadors. Una inconveniència radicava en l'important error experimental que aportava el seu ús. El desenvolupament de la tècnica amb l'isòtop carboni 13 va suposar un canvi important, ja que es tracta d'un element més estable i per tant, més fiable a l'hora d'efectuar una anàlisi.

Suposem que fem dos cultius de cèl·lules: a un se li ha posat un fàrmac determinat i a un altre no se li ha afegit rest. A ambdós cultius els hi afegim glucosa marcada amb carboni-¹³C, entre altres components perquè les cèl·lules puguin desenvolupar-se. La concentració de glucosa radioactiva afegida resulta innòcua per les cèl·lules, de manera que no moren en presència d'aquesta. El que resulta important és que la glucosa entrarà a les cèl·lules i es metabolitzarà, presumiblement seguint la via de la glicòlisi. Tindrem per tant un seguit de metabolits intermediaris glicolítics marcats radioactivament que podrem identificar, ja que la radioactivitat no es perd. En principi, si el fàrmac presenta algun tipus d'acció sobre la cèl·lula, tindrem dues situacions: la glicòlisi en estat normal i la glicòlisi amb el fàrmac afegit.

Realment, utilitzant les tècniques adequades i els programes informàtics pertinents, podrem analitzar com s'ha distribuït el carboni radioactiu a la cèl·lula en presència o absència del fàrmac. Si es coneix la xarxa metabòlica implicada, podrem determinar com actua aquest fàrmac observant les alteracions que s'han produït a les vies metabòliques.

Exemples reals

Una cèl·lula cancerosa no és més que una cèl·lula normal que s'ha descontrolat completament i ha començat a dividir-se sense parar. Per arribar a aquesta situació fa falta profundes alteracions, tant a nivell metabòlic com proteòmic, però especialment en el gènic. Per norma general, les cèl·lules canceroses pateixen una reprogramació metabòlica que els permet desenvolupar-se en un ambient sense oxigen, essent resistents a l'apoptosi i; tanmateix, tenir cobertes totes les seves necessitats energètiques. Si s'entenen els mecanismes metabòlics, llavors es possible dissenyar dianes a nivell metabòlic.

Això abans es creia impossible perquè aquesta classe d'estratègies solien destruir totes les cèl·lules, no solament les tumorals. No obstant, s'ha observat l'existència d'una anomenada finestra terapèutica en la qual l'administració d'un fàrmac que suprimeix una via metabòlica pot matar al tumor sense comprometre massa la supervivència de la resta de cèl·lules normals. Aquesta mena d'aproximació pot servir especialment en casos en els que tenim pacients amb el mateix tipus de fenotip tumoral però amb diferents alteracions genòmiques i proteòmiques. És a dir, que encara que hi hagi diferents gens alterats, aquestes modificacions condueixen a les mateixes alteracions metabòliques.

A la majoria de cèl·lules, la glucosa segueix un metabolisme aeròbic per a oxidar-se completament. Un canvi remarcable que es produeix en una cèl·lula tumoral és l'ús de la

glicòlisi anaeròbica, que produeix quantitats significatives de lactat. De la mateixa manera, els mitocondris també presenten una morfologia estranya, el que podria contribuir al desenvolupament d'un metabolisme alterat. Si ens fixem més en la glicòlisi, les concentracions de metabolits de la primera meitat es troben en una proporció molt més elevada del que seria normal.

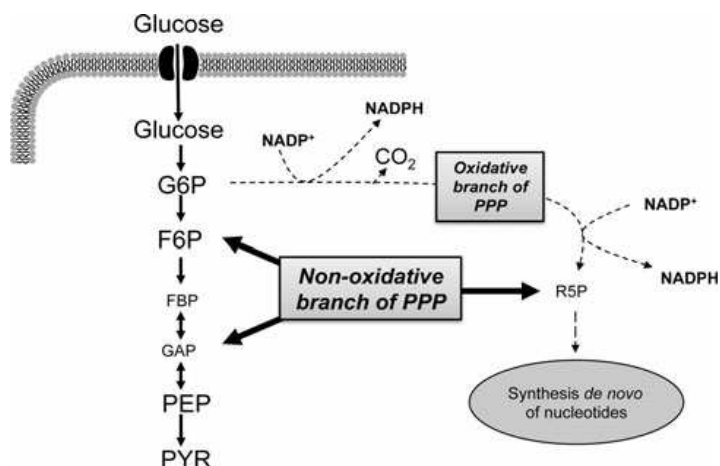
Curiosament, aquesta característica la comparteixen els bacteris quan necessiten multiplicar-se ràpidament. Hi ha una ruta associada a una etapa primerenca de la glicòlisi en la que si els metabolits es desvien per aquesta via, s'internen en l'anomenada ruta de les pentoses fosfat. Els productes que es poden obtenir a partir d'aquesta via estan estretament relacionats amb la biosíntesi dels àcids nucleics, l'ADN o l'ARN. D'aquesta manera, si es desvia una gran quantitat de metabolits cap aquesta ruta, s'afavorirà la síntesi d'àcids nucleics i en conseqüència, la divisió cel·lular.

Per abordar aquest problema, s'han de buscar dianes adequades. Si tenim en compte que els metabolits són capaços d'influenciar l'expressió gènica, i per tant la de proteïnes, és lògic pensar que si podem afectar les vies metabòliques podrem modificar l'expressió gènica.

Una peculiaritat important és que un tumor presenta un tipus d'enzims que només s'expressaven quan l'organisme es trobava en una etapa fetal. Aquest tipus d'isoenzims que no s'expressen de forma habitual catalitzen la mateixa reacció que els seus companys homòlegs, tot i que tendeixen a ser molt més eficients. Una possibilitat seria, o bé disminuir el flux de vies metabòliques, compromentent a l'individu en general; o bé atacar aquest isoenzim si assumim que és una forma pròpia que es dona solament en els tumors. El problema és aquesta forma tumoral i la forma normal s'assemblen molt entre sí, de manera que resulta complicat destruir una i que l'altra quedi intacta.

L'aparició d'aquestes formes enzimàtiques diferents provoca que la cèl·lula tumoral tingui una via metabòlica molt potent i eficient. S'assegura que aquella ruta, com per exemple la glicòlisi, es dugui a terme a la perfecció i molt ràpidament. Desafortunadament per aquest tumor, l'especialització d'una via metabòlica implica que no tingui un marge d'actuació ampli si sorgeix algun imprevist. Es pot tallar aquesta via metabòlica tan potent, de forma que el tumor quedi sèriament perjudicat mentre les cèl·lules normals poden utilitzar altres vies alternatives, ja que aquestes sí que tenen més flexibilitat.

Per a poder utilitzar aquest mètode d'actuació, s'ha d'entendre com funcionen les xarxes metabòliques, ja que l'usual és que els tumors tinguin més d'una via potenciada. Un bloqueig en un sol punt moltes vegades no serà eficaç. Posem per exemple la ruta de les pentoses fosfat (PPP a la imatge). Tenim dos camins per arribar fins al producte final: la branca oxidativa i la no oxidativa. Si bloquegem una branca, ens trobarem que la cèl·lula pot seguir utilitzant la ruta PPP per l'altra branca. És per això que s'han de dissenyar estratègies que ataquin



múltiples punts clau i inactivar d'aquesta manera la ruta completament.

Es requereixen eines informàtiques i models adequats per intentar predir si l'ús de diferents inhibidors afectarà la ruta i de quina manera. Els extractes naturals han guanyat popularitat en aquest aspecte perquè precisament es dediquen a atacar molts punts de forma simultània.

Si retornem a la ruta de les pentoses fosfat (PPP), hem de tenir en compte que al ser una via clau a la síntesi d'àcids nucleics, estarà molt activa en moments claus del cicle cel·lular. Per això, el grup de Bioquímica Integrativa va comprovar que si posaven inhibidors per aquesta via, la cèl·lula no podia progressar al llarg del cicle i per tant, no podia dividir-se. També van veure que una inhibició d'aquesta via afecta sèriament la capacitat del tumor per crear vasos sanguinis i així iniciar el procés de metàstasi.

Aquests són uns dels molts exemples d'experiments que realitza el grup de Bioquímica Integrativa, Metabolòmica i Càncer. Estudien amb cura les diferents xarxes metabòliques implicades en un procés tumoral i proposen diferents aproximacions que contribuiran al desenvolupament d'una estratègia per combatre aquesta malaltia. I es que els metabolits, tot i ser tan petits, juguen un paper molt important en el desenvolupament d'un organisme. Fariem bé en no deixar-los de banda i oblidar-nos-en.

Entrevista a Roldán Cortés



En Roldán Cortés és un investigador post-doctoral del grup de Bioquímica Integrativa de Metabolòmica i Càncer del departament de Bioquímica i Biologia Molecular de la Universitat de Barcelona. Va estudiar a la universitat de Salamanca i es va llicenciar en química i bioquímica. L'últim any el va fer a Barcelona amb la beca Sèneca i va conèixer al grup de la doctora Marta Cascante, fent tant el màster com el doctorat.

Començaré amb una pregunta típica, què et va portar a interessar-te per la bioquímica?

La bioquímica... repartiré les responsabilitats entre dues personalitats: una és la sèrie "Una vegada hi havia... la vida", que veia de petit i em fascinava. Era una sèrie de dibuixos animats on sortien els glòbuls blancs lluitant contra els microbis... m'encantava.

D'altra banda, durant el batxillerat vaig tenir a un professor de química i bioquímica que era espectacular, molt bo, li posava molta passió i feia el tema molt fascinant. Gràcies a ell em vaig decidir a estudiar Química i posteriorment Bioquímica... i encara li guardo rancor per allò.

Com vas trobar aquest grup de treball?

Va ser un company de classe. Ell tenia una beca de col·laboració, estava treballant en aquest grup de la doctora Marta Cascante i va trobar l'oportunitat de fer el doctorat en un altre grup diferent del PRBB (Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona). Llavors ell sabia que la Marta volia a algú per un projecte per el que hi havia una beca relacionada amb el càncer de pulmó. Nosaltres ens coneixíem de classe i m'ho va comentar: "la meua cap està buscant a algú i jo no podré quedar-me perquè me'n vaig al PRBB, o sigui que potser t'interessaria fer-ho". Gràcies a això, vaig conèixer a la Marta Cascante i ella va decidir acceptar-me en el seu grup d'investigació.

Llavors, què et va decidir per realitzar un doctorat? Per què no et vas quedar simplement en un "bé, ja he acabat la carrera, ja no faig res més"?

M'interessava. M'interessava la investigació. Quan vaig començar la carrera, pensava que era una cosa de molt difícil accés. Em va semblar que era molt complicat aconseguir una beca i treballar en un laboratori. Durant els últims anys sí que em vaig donar compte de que veritablement em podia dedicar a això.

Aconseguir una beca no és fàcil, però si ho intentes diverses vegades, amb insistència, es torna possible aconseguir-ho, que soni la flauta. I m'interessava, no sabia si era alguna cosa al que em volia dedicar tota la vida, però em cridava molt l'atenció, volia saber com era investigar, com era treballar en un grup d'investigació. M'interessava especialment el tema del metabolisme i també el tema del càncer. Em vaig llençar i em vaig decidir perquè era una cosa que volia provar en alguna època de la meua vida.

En quin projecte estàs treballant actualment, si es pot dir?

Sí, sí que es pot dir. Actualment estic treballant en l'avaluació de l'activitat d'un inhibidor d'un enzim metabòlic. Aquest enzim sí que no et puc dir quin és, per secret industrial.

L'anomenarem X llavors.

Sí, l'anomenarem X. Es creu que l'inhibidor d'aquest enzim X pot tenir certa activitat antitumoral sobre certes línies cel·lulars de càncer que tenen sobreexpressada aquest enzim. Actualment estem fent tota una sèrie de proves per veure com la inhibició d'aquest enzim afecta la viabilitat cel·lular, cicle cel·lular, apoptosi, capacitat d'invasivitat o metàstasi. En general, una bateria de proves per avaluar *in vitro* sobre línies cel·lulars i cultius cel·lulars l'activitat antitumoral d'aquest nou inhibidor.

A la secció d'articles de la pàgina web del vostre grup m'he fixat que la gran majoria de les teves publicacions, sinó totes, tenen relació amb la interacció d'un lligand amb el seu efecte citotòxic sobre línies tumorals... haig d'admetre que la pronúncia d'aquests lligands suposa tot un repte.

Sí, sí. Gran part de la meua tesi està dedicada a l'avaluació de nous compostos metàl·lics amb possible activitat antitumoral. I són aquests compostos metàl·lics els que tenen noms una mica complicats. Col·laborem amb grups de la facultat de farmàcia, qui sintetitzen diferents

molècules derivades del cisplatí, que és molt utilitzat com agent anticancerigen. A partir del platí i altres àtoms metàl·lics, com el pal·ladi, generen unes molècules que es creu que tenen una activitat augmentada respecte als compostos que s'utilitzen actualment.

Avaluem llavors l'activitat d'aquests compostos que sintetitzen a Farmàcia sobre un panell de línies tumorals i veiem quin és el seu efecte i el seu possible mecanisme d'acció. En general, no solament si són actives sobre les cèl·lules tumorals, sinó si aquesta activitat es produeix de forma selectiva, és a dir, si són capaços de matar a les cèl·lules tumorals sense afectar excessivament a les cèl·lules no tumorals.

Llavors, es aquesta la línia d'investigació que plantejes seguir en un futur o preveus algun canvi immediat?

Es complicat dir-ho. Ara per ara, el projecte que estem desenvolupant és semblant. No es tracta de compostos metàl·lics en general, que solen interaccionar amb el ADN, sinó que és un inhibidor dirigit a un enzim metabòlic que té relació amb la reprogramació metabòlica que pateix una cèl·lula cancerosa.

El futur... certament no tinc plantejada la meva carrera científica futura i ja veurem a on ens porta. A la meva tesi, a més d'aquests temes que t'he comentat, també he estudiat el metabolisme del càncer. He estudiat l'anàlisi de l'aire exhalat de pacients sans i pacients amb càncer de pulmó o amb la malaltia obstructiva crònica (COPD) per veure si és possible distingir els pacients a partir dels compostos que hi ha a la seva respiració. En realitat, ha estat una tesi relativament diversa en la que he tocat diversos temes. En el futur no sé si em decantaré per un d'aquells o, no ho descarto, canviaré d'especialitat, que es una cosa que, tot i que només sigui per formació científica, també em ve de gust dedicar-me a coses que encara no he explorat completament.

I tindries alguna opció en ment ara mateix?

La veritat és que no he tingut massa temps per investigar sèriament. M'hi he de posar perquè queda poc temps però... si algú vol dedicar-se a la investigació, és molt important que surti a l'estranger. És també una oportunitat, ja que és una època bona en la que si domines bastant un tema i et pots permetre anar a un altre lloc pots aportar la teva experiència a la vegada que aprens unes altres coses. I segurament és el que acabaré fent: buscar algun grup a l'estranger, ja sigui a Europa o a Estats Units, per fer una estància postdoctoral allà. Posteriorment prefereixo no planificar res més perquè un no sap com acabaran les coses (rialles). Al menys així és com pretenc començar, després ja veurem com anirà tot.

Llavors, com has comentat, consideres que sortir a l'estranger és una experiència gratificant tant a nivell personal com professional.

Sí, sí. Des del punt de vista del creixement personal, sense cap mena de dubte. És interessant i pot resultar molt gratificant. Des del punt de vista de formació científica, es una cosa que es considera extremadament important. Si vols tornar perquè el teu pla futur implica quedar-te aquí, l'experiència que t'atorga treballar en un altre ambient, en un país diferent i aprendre com es fan les coses en altres llocs... aquella experiència, el bagatge internacional es bo.

A més, la situació és una mica complicada a Espanya però, fins i tot si no ho fos, continua resultant interessant i et pot arribar a obrir moltes portes en un futur.

Referent a l'ambient de treball, quin seria un dia normal per a tu al laboratori?

És... difícil dir-ho perquè el treball de laboratori és impredecible. La nostra línia d'investigació es basa en els cultius cel·lulars. Ells segueixen el seu ritme i no els interessa massa els plants que tinguis ni la hora a la que et llevis ni si és cap de setmana o festiu. Llavors, no hi ha un dia típic de laboratori quan estàs fent treball experimental.

És molt difícil de definir. Depèn del treball que estiguis fent, és possible que hagi de venir molt d'hora, és possible que hagi d'anar-te'n molt tard o, com succeeix amb freqüència, poden passar ambdues coses a la vegada. En general, es ficar-li moltes hores per un motiu o per un altre i renunciar a molts festius i bastants caps de setmana, ja que el ritme te l'imposen els teus experiments i això es una cosa que no sempre pots controlar per ajustar-ho en un horari normal de dilluns a divendres amb 8 hores diàries.

El treball de laboratori limita bastant la vida personal, la vida d'oci?

Sí, sense cap mena de dubte. Realment, el treball experimental és molt esclau i et roba molts dies festius, com he comentat. En general, és un treball que suposa moltes hores, molts dies i t'exigeix que t'adaptis tu mateix als teus experiments perquè és molt difícil aconseguir que els teus experiments s'adaptin a un horari que els imposis. Has d'estar disposat a aportar aquesta flexibilitat

Podries compartir una experiència memorable del teu treball, de la que et sentis orgullós?

Una de les coses de les que em sento orgullós és el d'haver posat a punt un mètode, precisament el que t'he comentat abans d'analitzar els compostos orgànics volàtils de la respiració. És una cosa que no havia fet ningú en aquest grup.

Vam començar una col·laboració amb l'Hospital Clínic de Barcelona i vam veure que realment era una tècnica que ningú dominava. Responsabilitzar-te des d'un bon principi i aconseguir posar a punt un sistema con aquell, que funcioni i que detectes els compostos i també els pots utilitzar per distingir els pacients sans dels malalts... m'ha causat una gran satisfacció perquè és un tema nou en el que he tingut l'oportunitat de treballar des del principi, des de les bases fins a la posada a punt.

Tinc per altra banda molts exemples de derrotes personals i de coses que no han sortit bé i d'experiments que estava segur que anaven a sortir d'una forma i després ha sortit d'una altra. També errors experimentals relacionats amb la meva malaptesa personal... però no fa falta entrar en detalls (rialles). Només vull deixar clar que d'aquests també hi ha molts.

D'aquests errors experimentals, qualsevol que hagi treballat en algun moment en un laboratori n'ha comès algun. Quan tu veus que una cosa sortirà bé perquè estàs convençut d'això i després al final, ja sigui a causa d'un error humà o experimental, no surt bé, com et sents? Quin és la teva reacció?

Si estàs convençut que sortirà alguna cosa i veus que no surt és una mica dur perquè suposa tornar a avaluar tota la teva hipòtesi. Creies que anaves per bon camí, creies que havies descobert alguna cosa i resulta que no és això el que està passant. Però cal tenir una actitud d'assumir que això pot passar i no caure en el parany d'intentar forçar que surti el resultat que tu vols per vendre la hipòtesi que tenies preparada.

No és molt agradable quan passa, però cal assumir que passa la majoria de les vegades. Els moments en què passa tot quan vols i es confirma la hipòtesi inicial de manera fidedigna són molt escassos en la ciència. Els moments contraris són tan comuns que has d'aprendre a gestionar-los i estar preparat per a qualsevol resultat. No intentar desconfiar de la teva resultat inconscientment perquè no s'ajusten a la hipòtesi prèvia que tu tenies i en certa manera perdre aquesta subjectivitat per forçar una interpretació dels resultats que s'ajustin a les teves expectatives. No és molt agradable, però passa molt sovint. Al final t'acostumes i et replantesges la teva hipòtesi, el teu experiment, i intentes esbrinar què ha passat.

Recordo un experiment de cèl·lules mare en el qual van afirmar que es podien reprogramar amb àcid clorhídric. Posteriorment es va veure que els resultats estaven falsejats ...

Sí, això va ser un grup japonès que va acabar a més de manera dramàtica perquè el cap de grup es va acabar suïcidant-se. Aquest és un problema molt relacionat amb una de les característiques de la ciència actual. La comunicació dels teus resultats, que en origen simplement era una eina per compartir el que havies descobert amb la comunitat científica, s'ha convertit més aviat en un objectiu en sí mateix.

L'objectiu és publicar. Comunicar ja no és simplement un mitjà sinó una fi. Aquest tipus de pressió, aquest tipus de competició, aquesta necessitat de tenir un currículum amb publicacions per a poder mantenir el teu laboratori, i mantenir així les teves investigacions provoquen alguns comportaments poc honestos. Aquest tipus d'ambient es dona sobretot als Estats Units, que és un món extremadament competitiu. Llavors la perspectiva és: o publico jo, o em treuen la beca, em treuen el laboratori, me'n vaig i no puc fer res. Per això hi ha vegades que hi hagi gent exercint aquesta mena de pràctiques.

Si haguessis de definir el teu treball amb una sola paraula, quina seria?

Una sola paraula ... "impredictible".

En el meu cas particular fem experiments in vitro, però la gent que treballa amb pacients són sistemes molt més complexos i estan subjectes a moltíssimes alteracions així que ha de ser fins i tot pitjor. Un cultiu cel·lular és un sistema relativament complex i fluctuant i per a mi una paraula que defineix la meva feina és impredictible, ja que pot passar qualsevol cosa.

Has d'aprendre a readaptar-te contínuament al que veus perquè de vegades és complicat explicar les coses ràpidament. Està tot molt interconnectat i per entendre com funciona una cosa ho has de veure des de molts punts de vista diferents. Si ho veus només des d'un és fàcil treure conclusions errònies i després no es corresponen al que està succeint realment. En aquest grup practiquem una perspectiva de biologia de sistemes: no mirar una única cosa, una única proteïna, un únic fenomen, sinó mirar moltes coses, veure com estan alterats molts

metabòlits, molts gens o mirar-lo amb la transcriptòmica i veure que es transcriuen moltes proteïnes diferents per veure què és el que està passant realment en un fenomen qualsevol.

Abans teníem una visió molt reduccionista que deies: "clar, quan passa A la responsable és B perquè jo veig que quan passa A, B canvia". La realitat és que B està interconnectat amb milers de coses més i és bastant complicat. Era impossible determinar el que estava passant. Ara, experimentalment, és possible aconseguir moltíssimes dades. Així que tu pots veure l'alteració que es produeix en tots els gens, en milers de proteïnes, en moltíssims metabòlits diferents. El problema és que la quantitat d'informació que es genera és tan enorme que interpretar això constitueix el coll d'ampolla. Tu pots mesurar moltíssimes coses alhora però després has moltes dades que són difícils d'interpretar.

Quines creus que són les qualitats que definirien millor a un bon científic?

Per començar, constància, capacitat de treball i tenir la capacitat de pensar de manera alternativa, el que dirien els anglesos, pensar "outside the box". Tot d'una, sortir-te d'aquest esquema preconcebut i de pensar de formes alternatives per mirar la hipòtesi a partir d'uns resultats sobre el que pot estar passant, que de vegades és difícil de dir. I després jo crec que és molt important per a un científic no esperar res dels teus resultats a priori. És a dir, ser capaç d'interpretar tots els resultats que tens de manera absolutament neta, sense expectatives i sense voler encaixar amb la hipòtesi que tenies prèviament. Has de ser humil quan plantejes una hipòtesi. En realitat, gairebé sempre fas uns experiments per confirmar aquest paràmetre o esborrar aquesta hipòtesi. Has de tenir aquesta perspectiva molt objectiva per no tenir unes expectatives que t'obliguin a interpretar aquests resultats de la manera més favorable al teu hipòtesi prèvia.

Heu notat les retallades en investigació?

Sí, es nota en la quantitat de beques. Abans, tothom que volia dedicar-se a la ciència, si s'esforçava i l'hi proposava, acabaria trobant la manera de fer-ho, encara que no sempre fos fàcil.

Ara això està sent bastant difícil. És pràcticament impossible aconseguir una beca. I no només es restringeix al punt de vista dels sous. Des del punt de vista de la recerca, també es nota una competència molt més gran entre els grups per uns recursos cada vegada més petits i per tant, al final la investigació és molt cara: els aparells són molt cars, els reactius són cars, les anàlisis moltes vegades si no els pots fer aquí perquè les envies a unes plataformes específiques que són molt cares ... es gasten molts diners en una recerca de qualitat. Cada vegada hi ha menys recursos. Aquest any hi ha hagut una disminució molt clara dels recursos i, per tant, una dificultat més gran per fer ciència de qualitat perquè no hi ha diners suficients.

S'ha notat des dels dos punts de vista: des del purament personal, d'aconseguir un sou de treball, com des del punt de vista de la investigació. Els investigadors tenen un contracte, una beca però és difícil accedir al finançament necessari per dur a terme projectes interessants.

Això repercuteix inevitablement en la qualitat dels vostres estudis, si no teniu el pressupost suficient com per fer un projecte ...

És inevitable. S'ha produït, no només a la Universitat de Barcelona, sinó que ha passat de manera sistèmica. El cop a la ciència a Espanya ha estat bastant acusat. Hi ha històries prou dramàtiques de gent que ha acabat al carrer perquè no hi havia diners per pagar-los. I això són línies d'investigació que han quedat congelades.

Queda llavors la responsabilitat de cadascú per intentar espremer al màxim el finançament que disposes i utilitzar-lo de la millor manera possible, obtenint una investigació de la major qualitat possible. Però és evident que en una situació en la qual et rebaixen els recursos, es ressent la qualitat de la teva investigació i la qualitat dels teus resultats.

Tu estàs a favor llavors de seguir creient en la ciència a Espanya o és millor dir "ens anem a un altre lloc, perquè potser en un altre lloc tenim millors opcions"?

És complicat perquè no es tracta d'una qüestió de creences sinó d'una qüestió d'avaluar la realitat. No sé què passarà en el futur sobre la investigació científica a Espanya. Romandrà perquè no es pot acabar amb ella per molt que s'intenti. Potser és molt difícil tornar al nivell que s'havia aconseguit fa uns anys de publicacions.

Ara mateix, des del punt de vista professional la, ja no diria la millor sinó gairebé l'única opció, per a molta gent és emigrar. I això és un desavantatge no només per als que se'n van, sinó per al propi país. Des del punt de vista més pràctic és gent molt formada, molt capacitada en què el país ha invertit molts diners en impartir una gran formació a aquestes persones que no tenen altre remei al final que generar dividends en un altre lloc on poden trobar un treball.

No és un model molt sostenible des del punt de vista de país. Però en el present, és evident que aquesta és pràcticament l'única opció per a un percentatge enorme d'una generació d'investigadors que si volen seguir dedicant-se a investigar i volen seguir dedicant-se a la ciència no és una opció. Simplement han de marxar fora.

Creus que la professió de científic està prou valorada?

Si el que t'interessa és obtenir una gran valoració social o tenir un nivell econòmic alt, llavors no és la professió més recomanable. La gent que es dedica a això és perquè realment li agrada. No ho fas perquè busques reconeixement social o ho fas perquè vols ser ric sinó que ho fas perquè t'interessa, et fascina i és la teva afició, és el teu objectiu.

Sí que és veritat que entre no pretendre fer-se ric i cobrar uns salaris excessivament baixos hi ha tot un seguit de matisos que ens podríem trobar. Actualment, a Espanya és molt difícil dedicar-se a això no només per les condicions econòmiques sinó per les condicions de contractació. És un món extremadament insegur, amb contractes per a projectes que duren un temps que poden suposar canviar de domicili, canviar de ciutat. No sé si hauria d'estar més reconegut socialment, però sí que et puc dir que és una feina no molt còmode, que no convida a ser realitzat, llevat que t'agradi realment. Són molts els obstacles que et trobaràs pel camí.

Vaig estar mirant la pàgina del vostre grup i en les vostres fotos de tant en tant em sortien alguns enllaços a certs vídeos. La pregunta no és per què els vau fer, sinó per què vau deixar de fer?

Aquesta és més fàcil de respondre. Perquè porten molta feina i vam estar venint a les 7 del matí durant molts dies i després muntant-ho tot. Allò va ser un regal puntual que li vam fer a una persona del nostre grup que es doctorava.

Hi ha tradició en aquest grup de fer, a més del regal que fas ajuntant col·laboracions conjuntes, un regal personal que muntem nosaltres. Llavors en aquell moment es va decidir fer una mena de musical dedicat a Miriam Zanuy, que és la doctora que en aquest moment anava a defensar la seva tesi a la Universitat de Barcelona. Aquest era l'objectiu, vam fer el musical per a ella i vam decidir penjar-lo a Youtube després de l'esforç perquè pensem que potser a algú li faria gràcia.

En aquell moment ens va sorprendre perquè les primeres setmanes va aparèixer en algunes pàgines d'internet i es va fer relativament famós dins d'aquest món. Ens han reconegut en congressos i ens han dit coses als passadissos. Ha vingut fins i tot gent de fora a visitar el laboratori en el moment en què això estava de moda. Però en realitat no era més que un regal per a una companya.

Són aquests vídeos del vostre ambient de treball o és alguna cosa molt més formal i rígid?

Els vídeos són una sàtira, i per tant no són una visió molt precisa de la realitat, però sí una deconstrucció humorística de la mateixa. Hi ha certes pinzellades de veritat però són molt exagerades. Sí que és cert que existeixen les coses de què parlem (o cantem) en els nostres vídeos i on ens queixem no només de la nostra situació, sinó que ridiculitzem també moltes vegades la nostra pròpia actitud davant les coses i les nostres pròpies motivacions. Però tot i així, no deixa de ser una broma. Per tant, no cal prendre-s'ho molt seriosament encara que no per això deixa de tenir traços de veritat. Ve a ser una advertència per a tots aquells que volen fer un doctorat.

Entrevista a Silvia Marín

Silvia Marín és professora associada del Departament de Bioquímica i investigadora post-dosctoral i lab-manager del grup de Biologia de Sistemes Integrativa, Metabolòmica i Càncer. Es va llicenciar en química, doctorada en biomedicina. Dins d'aquest camp està especialitzada en Metabolòmica, sobretot en la posada a punt de mètodes i metabolòmica basada en l'ús de traçadors, que permet fer anàlisis de flux. La seva tesi és experimental i té formació computacional, fent de pont entre els investigadors computacionals i els experimentals del grup.



Què és el que et va portar a interessar per la biologia o, en el teu cas, biomedicina?

A mi la biologia com a tal no m'interessa, et seré sincera (riu). A mi el que m'agradava era la química aplicada. La química aplicada té molts nivells i a mi dins d'aquesta m'interessava l'aplicada als sistemes biològics. La biologia com a tal no, però sí que m'interessava la bioquímica.

A mi això és una cosa que m'ha interessat des de fa anys. Quan anava a l'escola, l'institut, que sempre m'ha cridat l'atenció l'explicació del que passa dins del cos i com, per aquest motiu, podem caminar, podem créixer, podem menjar ... tot el que està associat però no des del punt de vista gènic... la part biològica mai m'havia interessat, m'interessava més la part aplicada, la part de reaccions que estava associada a aquests mecanismes.

Com vas trobar aquest grup de treball?

Quan estava a segon de llicenciatura, vaig fer una assignatura que es deia Bioquímica. A la llicenciatura de química, quan feies aquesta assignatura, se'ns animava als estudiants perquè ens apuntéssim d'alumnes interns i ens passaven les línies de recerca del grup de departament de Bioquímica, que en aquell moment hi havia part en química i part en biologia .

Els grups que hi havia a la part de química, en particular la línia que oferia la Marta, que era computacional i parlava de càncer, a mi m'agradava molt. Em va cridar molt l'atenció i així és com vaig arribar a la Marta. La vaig conèixer llavors, després vaig fer altres coses en altres departaments i amb altres grups però al final vaig tornar aquí. M'agradava això.

Vas començar a fer el doctorat ...

El doctorat el vaig començar en aquest grup i em vaig quedar en aquest grup.

Va ser arran de l'experiència?

Havia estat una interna en aquest grup, després vaig estar en altres grups d'altres departaments, vaig fer les beques de col·laboració de departament en un altre departament i en altres temes. Quan vaig haver de decidir per fer la tesi doctoral en un tema, vaig tornar una altra vegada aquí.

En quin projecte estàs treballant actualment?

Més que treballar en un projecte en concret, d'estar en un tema d'investigació, faig de suport de molts. Faig la part del "manager": coordinar el treball perquè el projecte es dugui a terme i assegurar-me d'això, intentar ajudar tot formant a aquelles persones que comencen i també ajudant als que tenen les coses fetes en les anàlisis de dades. En aquest sentit estic en tots els projectes alhora, en projectes que són computacionals perquè els faig de pont amb els experimentals. Estic en projectes experimentals, ajudant-los en allò que té a veure amb metabolòmica. Estic intentant ajudar a alguns estudiants de doctorat en les seves línies d'investigació.

O sigui, estàs a tot arreu i en cap alhora.

Exacte. No tinc un tema propi d'investigació però estic ficada en tots els temes que està fent el grup d'alguna manera com a suport general.

A la secció d'articles del vostre grup, vaig estar veient algunes de les teves publicacions i em vaig fixar que la temàtica és molt diversa. Esteu des del metabolisme glucídic fins a la senyalització cel·lular mitjançant la proteïna ras. Abans m'has dit que eres una coordinadora dins del grup ...

Sí, a l'estar com a experta en metabolòmica, estic més a nivell de persona associada a una tècnica, que no de persona associada a una línia d'investigació.

¿Planeges seguir en la teva línia de treball o preveus algun canvi?

"Aviam", com a línia d'investigació associada a l'ús de la metabolòmica o la metabolòmica basada en traçadors... m'agradaria seguir perquè realment queda molt per fer. La metabolòmica és un tema que no està acabat d'expandir en el sentit que a mesura que surten nous equips es poden determinar noves coses. I a mesura que es poden determinar noves coses s'estan descobrint vies que abans no es coneixien. Això és un tema que encara està en explotació contínua.

Sota aquest sentit, sí que preveig seguir treballant en metabolòmica, en concret la metabolòmica aplicada a càncer, o metabolòmica aplicada a diabetis que també tinc alguna cosa. La metabolòmica aplicada a metabolisme hepàtic depèn molt dels projectes i d'on tenim els diners però tot apunta que intentem evitar tenir tantíssims temes i ens centrem en el relacionat amb càncer. Encara que personalment m'interessa més el que no té a veure amb càncer perquè el metabolisme associat al càncer està molt gastat. És molt més variat, molt més ric l'associat a altres malalties com la diabetis, però vaja, és el que hi ha.

Has estat treballant aquí molts anys ... el doctorat ho vas aconseguir el 2006. Les condicions de treball (sistemes de treball, protocols ...) han canviat molt des de llavors?

Han canviat molt en el sentit que el que fem depèn molt de les màquines i la seva sensibilitat. Les cases comercials, en aquests últims anys, han invertit en millorar les màquines usades en metabolòmica. Les màquines de fa 10 anys tenien una sensibilitat molt més baixa que les d'ara. Llavors tot això permet que puguis fer coses diferents i més precises a altres nivells. Pots seguir fent el mateix, és clar, però pots fer coses diferents i per a això has de canviar mètode. S'ha ampliat tot moltíssim i encara ara continua ampliant-se.

Quin seria un dia normal de treball?

Depèn. En alguns projectes en els que estic involucrada, faig anàlisi experimental i si em toquen aquests dies em passo el dia sense parar a la poiata. Però el mateix em puc tirar un mes sense tocar la poiata i tenir tot un dia a base de reunions, ordinadors, contestar e-mails, revisar articles, revisar projectes i escriure informes. Després, a part, hi ha les classes, llavors he de fer-les o revisar exercicis ... Tot depèn del moment. La meva rutina no està molt marcada per ser uniforme tot l'any.

És clar, no és només dedicar-se a un únic àmbit.

No, no ... en el meu cas depèn molt dels pics de treball. Com tenim més feina que mans, al final acabes responnent a la urgència. Algunes coses sí que les pots programar amb més temps, però altres són més de l'estil "això és per avui". Aquesta mena de coses sempre et desmunten l'agenda. Has de respondre al que hi ha.

Aquesta càrrega de treball deixa lloc per a una vida personal, la vida d'oci?

Sí, ho intento (riu). Per a l'oci, la justa, sóc una persona que està treballant, no deixa de ser una feina.

Això és cert, en l'entrevista amb Roldán, em va comentar que hi havia dies en què havies de ser aquí molt aviat, o havies de sortir molt tard, o entraves molt aviat i sorties molt tard.

Això és com tot ... no pots fer una agenda i intentar compatibilitzar tot el millor possible. Això no evita que no tinguis més remei que treballar 14 hores, que això ho hem fet tots. Fins i tot durant una temporada molt concreta en la que tens moltíssima feina treballes 12 hores avui, 12 hores matí i 12 al dia següent i l'endemà ... Quan jo estava fent la tesi doctoral era el normal, treballar 12 hores diàries.

Però arriba un moment en què ja no ho notes com una patologia. Avui dia intento fer un horari compatible amb la meva vida privada i la meva família, però no evita que puntualment, per feina, no tinguis més remei de sortir d'aquí a les 11 de la nit i al dia següent a les 9, i al un altre a les 8.30. Hi ha gent que ho compatibilitza fent més hores aquí i una altra que ho compatibilitza anant-se més aviat però enduent-se el treball a casa. Jo intento evitar emportar-me'l a casa, però perquè allà no tinc temps per fer-ho, que ja en tinc prou.

Si poguessis definir el teu treball amb una sola paraula, quina seria?

Referit a la part de metabolòmica ... no et sabria dir. És clar, sóc una experta en la tècnica, amb tot el que això implica. Tens una persona nova en això i l'has de ensenyar, si una persona té algun problema li has d'intentar ajudar, si a tu et sorgeix un problema has d'intentar arreglar-ho, si algú té algun problema per interpretar alguna cosa has d'estar aquí. Es pot associar a això ... a tot el treball. És que seria això, experta en la tècnica.

Hem estat parlant sobre el treball ... podries compartir una experiència memorable? Una que hagis dit "em sento orgullosa d'això".

Jo sempre m'he sentit molt orgullosa de la introducció de la meva tesi. És una cosa que puc dir que és 100% meva. Després em van felicitar tots els del tribunal perquè realment van considerar que era una bona introducció. És d'aquelles coses que et fan sentir veritablement orgullós d'haver estat capaç d'haver fet una bona síntesi del que és la metabolòmica, la fluxòmica i la biologia de sistemes l'any 2006.

A nivell científic, com participo a tot arreu i en cap, la teva contribució sempre s'acaba diluint perquè participes en les discussions de resultats d'altres persones ... mai acabes de associar-ho a un mèrit teu tret que tu hagis participat en això directament. Com una cosa que potser sigui

meu, potser seria aquesta participació. Que després acabo en una publicació d'un article que dins dels articles que tinc és dels més citats. Però vaja, que estic més orgullosa del que va generar aquesta introducció i aquest article en concret.

Estàs orgullosa dels èxits que has tingut al llarg del temps. Però on hi ha èxits, també hi haurà alguns fracassos. Podries compartir alguna experiència que no hagi resultat favorable?

El nostre tema no és estanc. En un western-blot, per exemple, per molt que les coses evolucionin, sempre es farà igual ara que d'aquí deu anys, perquè depèn de si l'anticòs revela o no revela aquesta proteïna i, per tant, el western serà bo o serà dolent.

En el nostre camp això no funciona així, de manera que tu l'any 2000 vas interpretar alguna cosa d'una manera, ara mires els resultats i dius "ostres, és que això realment és aquesta altra cosa. En aquell moment el vam vendre així i ara que m'ho torno a mirar, sabent tot el que sabem ara pel que hem descobert, ja sigui per nosaltres o per altres investigadors, ho interpretaria d'una altra manera ". Això sí que ens passa sovint.

I ho heu tornat a reinterpretar?

De vegades això no és possible. Almenys que no signifiqui el contrari que vas dir al principi. Però sí que realment dius, "si ho fes de nou ara ho veuria d'una altra manera". Però jo crec que això ens passa a nosaltres i li passa a tothom en aquest camp perquè a mesura que les màquines són millors i els altres van publicant, et vas adonant que en el seu moment ho vam interpretar d'una manera i que ara, realment sabent tot el que se sap, coses que s'han descobert a posteriori, ho veus amb un altre punt de vista. "Perquè el que jo vaig dir que era per això, no era només per un factor, sinó que també estan involucrats múltiples factors".

El que passa és que no repetiràs un experiment que vas fer fa 15 anys i que vas publicar fa 10 anys perquè no t'interessa i perquè probablement tampoc estiguis en aquest tema, ja que t'estan pagant per investigar un altre. Però sí que et passa pel cap amb molts temes: "Si hagués de fer l'experiment, el interpretaria d'una altra manera però pel simple fet que ara se saben més coses que llavors".

En un projecte d'aquests en què t'has sentit veritablement involucrada i hagis estat completament segura que anava sortir però després al final no surt, per una causa o per una altra, què és el que sents? Com ho assimiles?

En el passat tendíem a fer els experiments per exemple "l'efecte d'una droga sobre una línia tumoral" i veure això com afecta al metabolisme, faig la dosi de IC50 i analitzo el temps de la IC50. Què passa? Que la IC50 vol dir que tens un 50% menys de cèl·lules perquè o bé se't han mort o bé no t'han crescut. Si no t'han crescut llavors l'efecte que veuràs és per això. Però si és perquè se t'han mort en el fons tens un efecte combinat: del metabolisme associat a la droga i el metabolisme associat a la mort cel·lular.

Aquest és un tipus de coses que un aprèn després d'haver-ho fet moltes vegades. Ara t'adones que no has d'anar a aquests temps, sinó utilitzar intervals de temps més curts si vols veure l'efecte de drogues. I sí que sota aquest argument moltes vegades poses expectatives de l'estil "faré això i espero això". Després sempre veus un patró que era més del mateix i no és fins al

cap de molt temps que veus la incidència. El problema dels nostres experiments és que inverteixes molt de temps fins a obtenir per fi el resultat. Això no és com un western en què fas un extracte i en dos dies sé si aquesta proteïna està o no expressada. En el nostre cas tu fas l'experiment, necessites un mes per processar mostres, un altre mes per analitzar els resultats i això suposant que tens la màquina per a tu tot el temps, que no solia ser el cas. Ara perquè tenim una màquina pròpia però abans depeníem de serveis científicotècnics i molt probablement la teníem una setmana sí i dues setmanes no, de manera que aquests dos mesos es podien convertir en quatre, el que significa que d'aquí 4 a 6 mesos no ho tenies tot analitzat per decidir si l'experiment que vas fer llavors servia o no servia.

Llavors és molt frustrant quan has invertit 2 o 4 mesos en fer tot un treball i descobreixes després d'aquest temps que tot el que has fet no et serveix i no saps el motiu. I ara dius, "clar és que això és perquè el patró que estem veient sempre és causa de l'efecte de la mort cel·lular i no per un efecte de la droga". No te n'adones fins molt més tard de tornar a començar per adonar-te que ho has de tornar a fer tot de nou. Llavors això fa que sigui un procés molt més lent que quan fas experiments basats en un western o un PCR.

Però sí és cert que t'ajuda a reenfocar millor les coses.

Sí però en ocasions per arribar a aquest nou enfocament hi ha massa temps pel mig. Perquè si és amb un western en una setmana dius, "bé, alguna cosa falla, què pot ser? Variable temps, variable X" però durant el temps que has fet en un experiment de metabolòmica al final t'ha donat temps a reenfocar l'experiment de western 5 vegades com a mínim.

Un experiment dels nostres, ja només pel *timing* i de com va l'experiment no pots accelerar més. I si últimament tens en compte que no és una persona experta el que porta l'experiment sinó una persona a la que estàs formant en aquest camp, els temps s'allarguen més. A vegades és molt frustrant perquè al cap de 6 mesos li dius a aquesta persona en formació que el seu experiment no ha valgut per a res perquè alguna cosa està mal fet. Això sí que és frustrant per aquesta sensació d'haver perdut 6 mesos, d'haver perdut temps que no pots recuperar. I això en un treball, en *papers* ... és important.

Quin creus que són les millors qualitats que definirien a un bon científic?

Un bon científic en general ha de tenir curiositat, que tingui ganes de saber i que sigui capaç de plantejar-se preguntes intel·ligents. Perquè si no ets capaç de plantejar preguntes intel·ligents i no tens curiositat per respondre aquestes preguntes no ets un bon científic. Pots ser un bon tècnic de laboratori perquè treballes molt bé però no seràs un bon científic si no ets capaç de fer-te preguntes i plantejar hipòtesis per contestar-les. Jo crec que això és el més essencial.

Perquè a l'hora de la veritat, tècnic de laboratori ho pot ser qualsevol si li ensenyes a fer les coses i no li obligues a pensar a aquesta persona perquè ho està fent. Aquesta és la diferència entre un bon científic i un tècnic de laboratori. Que s'ho plantegi o no s'ho plantegi i es plantegi intentar contestar què és el que està fent.

Així que a un tècnic de laboratori li dius "fes això" i ja està.

Hi ha molta gent que està fent el doctorat que realment és tècnic de laboratori.

Dit així sembla que siguin simples aparells per posar-los a treballar al laboratori i que després el cap del grup s'encarregui de pensar.

Als Estats Units, la majoria de grups de recerca bons són els que solen publicar a les revistes *Nature*, *Science*. Si tu et fixes en les seves estructures, aquests grups estan formats tots per post-docs i tècnics. Els post-docs només estan per llegir papers i pensar i dissenyar experiments, interpretar resultats i redactar els seus articles. Els tècnics fan el que els post-docs els han dit.

El tècnic l'únic que ha de fer és aprendre a fer una tècnica el millor possible amb els menors errors possibles i fer-ho el més semblant possible al que li ha dit el post-doc perquè ell interpreti els resultats d'acord al que ell pensi. Sortirà bé o sortirà malament, però realment amb una bona estructura de personal tècnic que executi molt bé els experiments i de personal pensant científic que dissenyi bé els seus experiments, els interpreti bé, llegeixi la bibliografia i realment sigui capaç de plantejar les seves hipòtesis sobre la base de seus experiments i, en definitiva, fer que la ciència avanci no cal realment una estructura d'un científic que sigui un bon tècnic de laboratori.

Un científic és realment una persona que és capaç de plantejar allò i que sàpiga bé què és el que vol que es faci perquè si es fa això i li dones un resultat ell podrà plantejar altres coses segons sigui convenient.

I tu creus que aquest sistema dels Estats Units és bo? Fins que no ets un post-doc no et plantes per què fas les teves experiments?

Bé, "aviam", jo t'he dit que això és el que fan els grups potents. Jo no t'he dit que no hi hagi grups que no mantinguin doctors o pre-doctors. Però els grups que publiquen a *Nature* i *Science* no tenen una estructura d'estudiant acabat de llicenciar, els que fan un doctorat i post-docs. Tenen una estructura més basada en investigadors que pensen, raonen, interpreten i escriuen; i d'altra banda tècnics.

Lògicament, per arribar a aquest nivell de científic has d'haver après en què consisteixen les tècniques i què és el que les tècniques et permeten fer. Perquè si no ho has après i no ho has fet amb les teves pròpies mans, ets incapaç de poder decidir que s'ha de fer, per molt que llegeixis els *papers*. En algun moment t'hauràs d'enfrontar a la realitat i saber quins són els límits.

I aquest és un problema que tenim amb els computacionals. A un computacional li dius "dissenya'm un experiment" i per descomptat que t'ho dissenyarà. Et dirà "fes-me 100 rèpliques d'aquesta condició i altres 100 rèpliques d'aquesta altra condició". A veure, 100? Si ja 3 ens suposen 6 mesos d'anàlisi, tu saps el que suposa 100 rèpliques? Es nota que no ets el que haurà de fer l'experiment (rialles). És aquest tipus de coses que existeixen, però això no vol dir que un no sigui un bon científic. El que passa és que per ser un bon científic cal ser realista i per ser realista has d'haver treballat. Però per ser un bon científic no cal que hagi de fer-ho tu.

Ara bé, pots ser autònom, lògicament. Tu pots dir, com a investigador, "jo m'ho penso, jo m'ho faig, jo m'ho interpreto, jo m'ho escric" però és un sistema més lent. Però això no vol dir que siguis millor científic pel fet de dur a terme més coses que el que no ho ha fet.

Són llavors mètodes de treball diferents.

És clar. Home, lògicament un científic més complet és el que ho fa tot, però tu m'has preguntat què és el que ha de ser un bon científic. I jo per a mi crec que per ser científic el que cal és ser capaç de pensar, raonar, interpretar i muntar històries adequades d'acord a uns resultats, els hagi fet aquesta persona o no. Són coses diferents. Una cosa és un perfil més complet i una altra cosa és el mínim.

El que sí que per a mi no és un bon científic, per molt que hi hagi molts que diguin que sí que ho són és una persona que sigui capaç d'executar un experiment a la perfecció però no és capaç de saber per què ho està fent, ni d'entendre ni d'interpretar el que està obtenint. Això és un tècnic de laboratori. Per molt que tingui un títol de doctor. Perquè si després li dones un problema real i no és capaç de plantejar-se les hipòtesis corresponents, no t'aporta res de nou.

Hi ha molts perfils professionals i són tots necessaris. El perfil de tècnic per mi és indispensable per al desenvolupament d'una bona ciència. Però no per això vull dir que només siguin necessaris tècnics de FP2, perquè un tècnic pot ser d'aquest nivell, però també un tècnic llicenciat, un tècnic doctor. I es nota la diferència en com treballa un tècnic amb una determinada formació que un altre tècnic amb una altra formació. Però per a segons quines coses, et cal un nivell o et fa falta un altre. Són coses diferents. Li pots demanar que faci experiments un tècnic que no tingui tants coneixements, però després no et pots queixar que les coses no et surtin com tu voldries.

Heu notat les retallades en investigació? De quina manera?

Sí. Menys projectes, menys diners i sobretot que el factor humà es paga amb diners. I si no tens qui te la faci, la ciència no avança.

Ho heu notat llavors en la qualitat dels vostres experiments?

Nosaltres fins fa poc no ho havíem notat perquè per sort teníem projectes nacionals i projectes europeus. D'una banda i de l'altra hem sabut compensar i podíem disposar de diners per pagar personal i pagar serveis. Ara sí que ho estem notant més perquè els projectes europeus se'ns han acabat, només queda un que és per pagar personal i ara com tots o gairebé tots els grups estem afectats pels retards en els pagaments del Ministeri.

El Ministeri l'any passat va endarrerir la convocatòria del pla nacional un any. La d'aquest any l'ha endarrerit uns mesos i, és clar, el projecte anterior acaba el desembre del 2014 però el desembre del 2014 encara no han resolt què ha passat amb el que has demanat. Llavors des de desembre de 2014 fins que resolguin i ens diguin "et dono o no et dono diners, i quant et dono", què fas en aquest temps? Tens personal, però no tens amb què treballar perquè no tens amb què comprar. I si a sobre tens persones, no tens amb què pagar-los.

Des de fa molts anys, cap estudiant de doctorat, quan se li acabava la beca, es quedava sense cobrar. Acaba de cobrar la beca i la beca de grup i se'ls feia contractes fins que acabés la tesi com a mínim. Si ja després continuava treballant doncs seguia cobrant. Després de 10 anys, aquest any no s'ha pogut fer. Han acabat a 3 persones la beca i les tres persones estan a l'atur perquè no tens amb què pagar-los. És clar, el grau d'implicació de la gent, fins a on pots desenvolupar les teves tasques és diferent també

És complicat. Tot és una pilota, anteriorment amb el que es pagava dels projectes nacionals, la majoria de gent s'autofinançava i podia pagar les seves despeses. I el que demanava a Europa, de cada 10 projectes que demanaves se't finançava 1. Llavors tenies una bona probabilitat d'aconseguir finançament per un projecte bo que demanaves. El que està passant ara és que com a nivell nacional s'ha retallat tant perquè a sobre que les convocatòries s'han endarrerit i es finança la meitat o tres vegades menys que fa 3 anys, la gent va a per totes.

Van a totes les fundacions possibles. Si abans en una fundació es presentaven 100 projectes, ara es presenten 10.000. Si es finançaven almenys 2, no és el mateix 2/100 que 2 / 10.000, ja que les probabilitats són menors. I a nivell d'Europa doncs igual, si abans et donaven 1/10, ara et donen 1/30. I a més, projectes que fa 5 anys es finançaven segur perquè eren bons, ara o ets un crack o tens una certa ajudeta perquè competeixes amb moltíssima gent, ja que la crisi afecta tothom, no només a nosaltres.

La competitivitat entre grups ha augmentat molt

Ha augmentat molt. Tothom vol un projecte. Menys ingressos equivalen a menys recursos de manera que tot el món va a per totes. Llavors un projecte bo no es finança perquè no sigui bo sinó perquè d'aquests 10.000 projectes, 2 potser són millors que el teu. La competitivitat existeix.

Creus la professió de científic està prou valorada?

No. En absolut. Jo per començar diria que no està compresa. Perquè fins i tot en el nostre entorn familiar, el normal és que a menys que tinguis un familiar que sàpiga el que és el món de la ciència, per a la majoria d'ells fer una tesi doctoral és una pèrdua de temps. Preguntes com "I què estàs fent ?, Què segueixes estudiant?" Són molt freqüents. Perquè ells ho consideren uns estudis. No ho consideren una feina.

Ho penses fredament i dius "és que realment del que he fet aquests últims 3 anys i m'ha estat pagant l'Estat per poder fer aquesta feina, fins a quin punt el que jo he fet ha revertit en la societat?". Però sí que és cert que si no avança el coneixement científic tampoc poden avançar altres coses. Llavors és cert que el revertiment a la societat és petit, però sense aquest, la resta de coses tampoc poden avançar. I hi ha especialitats en què és més clar que en altres. Però a la gent del carrer en ocasions li costa molt entendre això.

És que si no veuen una aplicació immediata a alguna cosa, la gent ja se sent recelosa.

La gent se sent recelosa, però és que a més no existeix interès. L'interès social de la gent a Espanya és: "vull cobrar més amb el mínim esforç". I així està el país, ple d'estafadors. Som el país de la pandereta, per molta ràbia que em doni.

Si ja dins de la meva família (sóc l'única que està ficada en ciència) de vegades és difícil explicar-los, encara que et respecten, respecten el teu treball perquè pensen "bé, ha de ser bo si ho fas". Però en certa manera, vivim dels impostos que ells generen i que jo també genero. És una situació molt complicada.

Jo crec que en altres països no és tan difícil, però aquí és molt difícil lluitar contra aquesta sensació de desemparament social, en la qual realment no se't valora el que fas. I no només no se't valora sinó que a sobre pensen que el que fas és robar els diners. O sigui, no només creus que el que estic fent no és important, sinó que a més creus que estic estafant. És una sensació poc agradable perquè no deixen de ser fons públics o fundacions privades que esperen que els fons que s'han invertit ells voluntàriament reverteixin en alguna cosa que els pugui ajudar a ells en un futur. I és una sensació real i desagradable de "ostres és que tenen raó".

Hi ha coses d'aquestes que un les sent amb els anys. Passes de ser un estudiant a estar fent un doctorat i que tota la teva família et segueixi considerant un estudiant ... una altra vegada (rialles) a que tot d'una la sensació aquesta de "però tu a què et dediques? Què fas en el teu treball? ¿Per a què serveix el que tu fas? ". Perquè clar, el que fa cotxes diu, "bé, jo he construït la porta del cotxe que estàs conduint" o una altra persona que diu "jo arreglo la rentadora que està a casa teva". Però un científic ... "penso uns experiments que m'ajudaran a esbrinar què és el que fa aquesta via de senyalització"

"D'acord, ¿però per què serveix aquesta via de senyalització?"

"Doncs mira, aquesta via està alterada en càncer"

"Aaaaah, que bé!, això significa que trobaràs una cura per al càncer!"

"Bé, no necessàriament. Potser d'aquí 10 anys se sabrà si gràcies a això es desenvolupa alguna cosa per curar el càncer. Però si no s'estudia aquesta via no sabré si es podrà curar el càncer "

Llavors hi ha molta gent que no ho veu. Perquè és molt llarg termini.

Com a última pregunta, creus que és important estimular la divulgació científica?

És important estimular la divulgació científica, però jo crec que el problema és estimular l'interès científic. Això m'ho va dir Joan Guinovart, el director del parc científic. I jo li vaig dir, des del desconeixement, "jo no veig que als diaris com la Vanguardia, el Periódico o el País es faci difusió de notícies científiques". Ell em va dir que això era mentida, perquè cada dia surten en aquests diaris almenys 4 o 5 articles, per no dir dels centenars de webs que s'hi dediquen. El problema està en la mentalitat del nostre país, i és una cosa que s'hauria de corregir. En comptes de seguir estimulants l'interès per les xafarderies de la premsa groga, s'hauria de fer per la premsa científica.

Perquè hi ha un munt de científics que s'encarreguen de la divulgació científica, però clar, si després la gent no llegeix aquests articles, això no serveix per a res. Al nostre país no es prima aquest interès científic.

La veritat és que la ciència requereix de professionals de tots els nivells. Requereix de persones que s'encarreguin de fer la ciència més assolible a tots els públics. Necessita docents que siguin capaços de fer que la gent del carrer sigui capaç d'entendre.

Fa molts anys, a la primera Marató de la TV3 de la diabetis que hi va haver, jo estava en el meu primer o segon any de tesi. Dins de la UB es va fer un cicle dels grups que havien aconseguit projectes de la Marató de la diabetis i feien conferències per mostrar a la gent del carrer els resultats que havien aconseguit gràcies als diners de la gent, per mostrar-los com els seus diners havia estat invertit. Hi va haver 5 o 6 conferències.

La primera la va fer Joan Guinovart, que és un divulgador molt bo. Has de pensar que el 80% dels assistents d'aquesta conferència eren avis, jubilats que havien vist els cartells, que eren diabètics molts d'ells i que havien anat a propòsit a la aula magna de la facultat de biologia perquè volien saber on havien anat a parar aquests 20 € que havien ficat en el compte de la fundació de la Marató per investigar sobre la diabetis perquè volien saber què s'havia fet, com s'havia invertit per curar la malaltia. Joan Guinovart, en una hora, va fer una presentació molt visual amb cinc diapositives. Era molt de l'estil, "mira, el meu objectiu és fer una pastilla que faci això. I perquè ho vegeu molt clar us puc dir que durant aquest any el que hem vist és que fent això passa això altre en els animals". Eren resultats d'experiments però que estaven posats molt clarament i estaven pensats per a una audiència que no té gaires nocions científiques. És un bon divulgador científic i s'ha involucrat molt en l'àmbit científic.

Segona presentació, un professor de la facultat de Farmàcia. Presentació per al mateix tipus d'audiència però dirigida a persones que sabien de la via de MAP cinases, integrines i altres vies de senyalització cel·lular. Tots els avis, perquè et fixes quan surts de la conferència i escoltes les converses de tots, tots coincidien que no entenien res. No sabien què estava fent aquesta persona en concret i no sabien com se suposa que això va a revertir en la seva curació.

Següent conferència, tres quarts del mateix. Et trobes llavors amb un problema. Si la ciència no la mostreu adequadament a la resta de la societat no serveix de res perquè la imatge que dónes és així de patètica (riu). És a dir, l'avi de 80 anys li importa un rave que siguis un científic fantàstic i et sàpigues totes les vies de senyalització cel·lular. El que li importa és que li sàpigues explicar a ells, no al teu col·lega científic, què és el que estaves fent per curar-los.

I per això en el món de la ciència és important que hi hagi divulgadors científics, que siguin capaços de fer que la ciència sigui comprensible per a científics i que alhora sigui comprensible per a qui sàpiga una mica, com els estudiants de grau sense ser uns experts. Però d'alguna manera has de motivar una mica aquest interès per la ciència. I per descomptat, a gent que no té ni idea. Tot això forma part de la ciència. I qui et digui el contrari és mentida.

Referències bibliogràfiques

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2392988/> Yadav, Satya P. "The Wholeness in Suffix -Omics, -Omes, and the Word Om." *Journal of Biomolecular Techniques*: JBT 18.5 (2007): 277. Print.

http://www.metabolomics.se/Courses/Systems%20Biology/Lectures/History%20of%20Omics%20cascade_Wheelock.pdf Systems Biology and the Omics Cascade, Karolinska Institutet, June 9-13, 2008

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3334318/> Roberts, Lee D. et al. "Targeted Metabolomics." *Current Protocols in Molecular Biology* CHAPTER (2012): Unit30.2.

http://omics.org/index.php/History_of_Omics The History of Omics: as a generic name for various omics and a standalone biology disciplines.

<http://www.genomic.org.uk/history-of-genomics.html>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3068925/> Hogeweg, Paulien. "The Roots of Bioinformatics in Theoretical Biology." Ed. David B. Searls. *PLoS Computational Biology* 7.3 (2011): e1002021. PMC. Web.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC120780/> Graves PR, Haystead TAJ. Molecular Biologist's Guide to Proteomics. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 2002;66(1):39-63. doi:10.1128/MMBR.66.1.39-63.2002.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Class/MLACourse/Modules/MolBioReview/central_dogma.html Central Dogma of Biology: Classic View.

<http://www.nature.com/onc/journal/v25/n34/full/1209597a.html> H Pelicano¹, D S Martin, R-H Xu and P Huang Glycolysis inhibition for anticancer treatment *Oncogene* (2006) 25, 4633–4646. doi:10.1038/sj.onc.1209597

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC507341/> Vidal-Puig A, Jimenez-Liñan M, Lowell BB, et al. Regulation of PPAR gamma gene expression by nutrition and obesity in rodents. *Journal of Clinical Investigation* 1996;97(11):2553-2561.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC508533/> Kim JB, Sarraf P, Wright M, et al. Nutritional and insulin regulation of fatty acid synthetase and leptin gene expression through ADD1/SREBP1. *Journal of Clinical Investigation* 1998;101(1):1-9.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3010398/> Lewis GD, Farrell L, Wood MJ, et al. Metabolic Signatures of Exercise in Human Plasma. *Science translational medicine* 2010;2(33):33ra37. doi:10.1126/scitranslmed.3001006.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3138778/> Amoêdo ND, Rodrigues MF, Pezzuto P, et al. Energy Metabolism in H460 Lung Cancer Cells: Effects of Histone Deacetylase Inhibitors. Kowaltowski AJ, ed. *PLoS ONE* 2011;6(7):e22264. doi:10.1371/journal.pone.0022264.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4013402/> Hammoudi N, Ahmed KBR, Garcia-Prieto C, Huang P. Metabolic alterations in cancer cells and therapeutic implications. *Chinese Journal of Cancer* 2011;30(8):508-525. doi:10.5732/cjc.011.10267.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3292525/> Marin de Mas I, Selivanov VA, Marin S, et al. Compartmentation of glycogen metabolism revealed from ¹³C isotopologue distributions. *BMC Systems Biology* 2011;5:175. doi:10.1186/1752-0509-5-175.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3361763/> Zanuy M, Ramos-Montoya A, Villacañas O, et al. Cyclin-dependent kinases 4 and 6 control tumor progression and direct glucose oxidation in the pentose cycle. *Metabolomics*: Official journal of the Metabolomic Society 2012;8(3):454-464. doi:10.1007/s11306-011-0328-x.

<http://www.ub.edu/ubtv/video/metabolomica>

Marín de Mas I, Aguilar E, Jayaraman A et al. Cancer cell metabolism as new targets for novel designed therapies. *Future Medicinal Chemistry* Vol. 6, No. 16, Pages 1791-1810 , DOI 10.4155/fmc.14.119

Ramos-Montoya, A.; Wai-Nang P.L.; Bassilian, S.; Shu L.; Trebukhina, R.V.; Kazhyna, M.V.; Ciudad, C.J.; Noé, V.; Centelles, J.J.; Cascante, M. (2006). Pentose phosphate cycle oxidative and nonoxidative balance: A new vulnerable target for overcoming drug resistance in cancer. *International Journal of Cancer*, 119(12), 2733-2741. ISSN: 0020-7136

Fonts d'imatges

1) Dogma central de la biología

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Class/MLACourse/Modules/MolBioReview/central_dogma.html

2) http://www.nature.com/onc/journal/v25/n34/fig_tab/1209597f1.html

3) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3010398/figure/F2/>

4) http://openi.nlm.nih.gov/detailedresult.php?img=3138778_pone.0022264.g009&req=4

Peu de foto Metabolomics profile by NMR spectroscopy. (A) Control H460 cells or (B) cells treated for 24 h with 10 mM NaB were incubated in DMEM containing ¹³C-glucose. After the incubation, cells were harvested, and intact cells were analyzed by NMR spectroscopy. Spectra highlight the enrichment of the following ¹³C-containing informative metabolic intermediates: (1) Oxoglutaric acid; (2) Citric acid; (3) Fumaric acid; (4) L- Asparagine; (5) L-Glutamic acid; (6) L- Lysine; (7) L-Leucine; (8) 5-Methylcytidine; (9) 5-Methyldeoxycytidine; (10) Uridine; (11) Deoxyinosine; (12) Deoxyguanosine; (13) Coenzyme A; (14) 2-Acetolactate; (15) dGDP; (16) dGTP; (17) NAD; (18) NADPH; (19) NADP; (20) Phosphoribosyl pyrophosphate (PRPP); (21) Sedoheptulose 7-phosphate; (22) Xylulose 5-phosphate; (23) Fructose 6-phosphate; (24) Gluconolactone; (25) Cytidine triphosphate; (26) Cytidine monophosphate; (27) 2-Phosphoglyceric acid; (28) Glucose 6-phosphate; (29) 6-Phosphoglucono-lactone; (30) Glyceric acid 1,3-biphosphate, (31) Malic acid; (32) 6-Phosphogluconic acid; (33) Erythrose 4-phosphate;

(34) Ribulose 5-phosphate; (35) Acetoacetic acid; (36) L-Glutamine; (37) L-Cysteine; (38) L-lactate; (39) L-Alanine.