

Metabolitos, pequeños olvidados

Albert Sabater Barragan

El grupo de investigación

El metabolismo es un campo de la ciencia que ha podido dar mucho de sí a lo largo de los años y en el que todavía queda mucho por descubrir. Existen distintos enfoques a la hora de estudiarlo, y en la Facultad de Biología podemos encontrar varios grupos consagrados al estudio de las reacciones bioquímicas. El grupo de Biología de Sistemas Integrativa, Metabolómica y Cáncer desarrolla una investigación interdisciplinaria que combina técnicas de bioquímica, biología celular y molecular y la bioinformática para el análisis integrado de los sistemas biológicos. Dirigido por la Dra. Marta Cascante, este grupo del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular realiza estudios fundamentalmente metabólicos relacionados con las células tumorales a fin de dilucidar los distintos procesos que se llevan a cabo en estas células cancerosas. Su actividad no se reduce solamente a esto, sino que también analizan sustancias antitumorales para poderlas aplicar posteriormente en terapias anticancerígenas. Por otro lado, han desarrollado y aplicado el software necesario para cuantificar los flujos metabólicos que se dan en las células.

De ómica en ómica

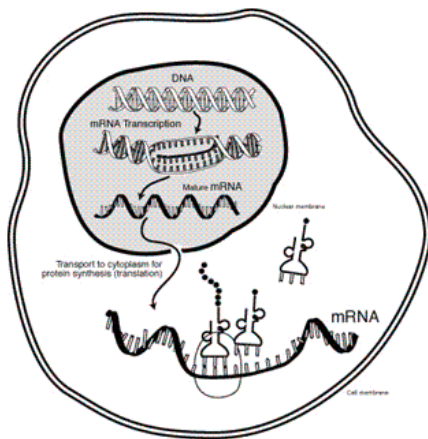
Durante muchos años, el mundo científico estuvo obsesionado con las proteínas. Se quería saber cuántos tipos distintos había, cuál era su función, cómo estaban formadas, dónde se podían hallar o su relevancia en los organismos vivos. Estaban consideradas en tan alta estima que se valoró la posibilidad de que las proteínas fueran las responsables de contener las instrucciones necesarias para posibilitar la vida. Una de las razones que sostenía la idea se debía a una mayor complejidad en sus estructuras y mayor variedad de formas.

El ADN apareció entonces para robarles gran parte del protagonismo gracias a las contribuciones de Rosalind Franklin, James Watson, Francis Crick y Maurice Wilkins, quienes demostraron el rol que jugaba esta molécula en la célula y que conocemos actualmente. La atención se desvió hacia las dobles cadenas de nucleótidos, iniciando una frenética carrera para ver quién era capaz de obtener la mayor información posible. Se fueron sucediendo descubrimientos uno detrás de otro así como se fueron perfeccionando técnicas como la denominada reacción en cadena de la polimerasa (*Polymerase Chain Reaction*, o PCR en inglés) entre otras. Finalmente, se culminó con la secuenciación del genoma humano en el año 2000, siendo completado en el 2007. El mundo científico no se conformó con ese hito, y continuó secuenciando genomas de otras especies en su afán por saciar su curiosidad natural.

Sin embargo, se estaba generando una cantidad descomunal de información que se debía analizar y comprender correctamente. Ante esta perspectiva, los bioinformáticos empezaron a usar métodos más especializados de comparación de información, permitiendo entender mejor la información que se estaba obteniendo. La **genómica** ya se estaba consolidando como un campo propio al poder estudiar el conjunto de genes de un organismo en su totalidad o por

partes y poderlo comparar con otros para observar sus diferencias o similitudes. Se permitía asimismo la posibilidad de estudiar un gen individual e intentar determinar su función o regulación.

Aunque se hubo dedicado mucha atención a la genómica, eso no implica que fuera lo único en lo que se estuviera trabajando. Las proteínas seguían siendo un eje importante en los estudios celulares y por ello se desarrollaron numerosas técnicas como por ejemplo la electroforesis bidimensional para tratar de clasificar el mayor número de proteínas conocidas posible. Por otro lado, la cristalografía por rayos X permitió conocer en la medida de lo posible su estructura. Del mismo modo que la genómica, la **proteómica** se erigió como una disciplina que



permitía el estudio de expresión proteica, función, modificaciones, determinación de la localización en la célula y si posible existencia de interacción con otras proteínas.

Es innegable que tanto la genómica como la proteómica han estado unidas, complementándose la una a la otra, puesto que las proteínas están estrechamente ligadas a los genes que las expresan. No obstante, también se ha de tener en cuenta un tercer elemento: el ARNm. Según el dogma central de la biología, la información genética

albergada en el ADN se transcribe en unidades transportables, el ARN (ARN mensajero o ARNm), que contiene el programa de síntesis de una proteína en particular. De forma simplificada, para un gen en particular tendremos un ARNm en concreto y posteriormente una proteína originada a partir de este ARN. La **transcriptómica** es entonces el estudio de todos ARNm distintos que se producen, constituyéndose como un nexo entre la genómica y la proteómica especialmente útil porque indica si los genes se expresan y en qué proporción lo hacen.

Parece que los protagonistas sólo sean los genes y las proteínas, ya que en un principio son los que se encargan de coordinar la actividad y supervivencia de la célula. Sin embargo, contamos con un último grupo que no se suele tener mucho en cuenta: los metabolitos, aquellas moléculas que intervienen en las reacciones bioquímicas de nuestro organismo. Es innegable que los metabolitos tienen una gran importancia en el fenotipo de una persona, ya que variaciones significativas en las concentraciones de éstos pueden implicar enfermedades más o menos severas. Por ejemplo, un nivel más elevado de lo normal de glucosa puede significar diabetes, mientras que la enfermedad de la gota se debe a una acumulación de ácido úrico. Del mismo modo que el análisis sistemático de los genes se denomina genómica, el análisis sistemático de los metabolitos se denomina **metabolómica**.

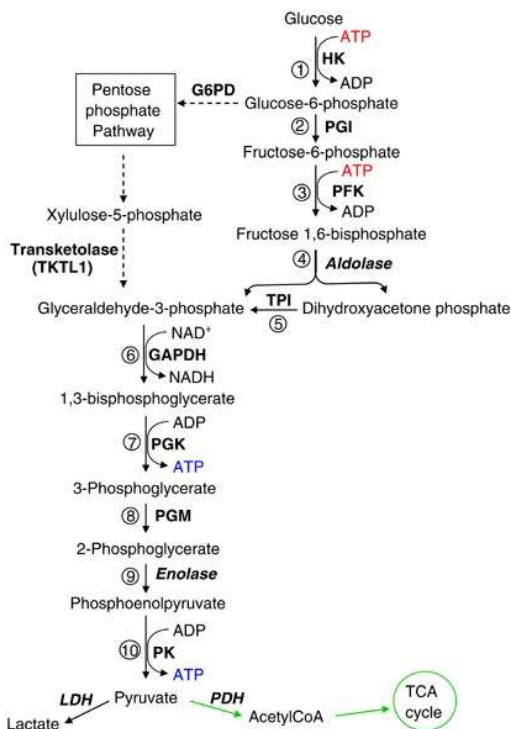
La metabolómica, como el resto de las *ómicas*, se ha integrado en la denominada **biología de sistemas**, que no se trata más que una visión global de lo que sucede en un organismo. A grandes rasgos, en la biología de sistemas nos encontramos:

- Genómica: Nos dice lo que puede suceder.
- Transcriptómica: Nos dice lo que aparentemente está sucediendo.
- Proteómica: Nos dice lo que hace que está pasando.
- Metabolómica: Nos dice qué ha pasado.

En definitiva, tenemos una gran cantidad de información que podemos analizar de manera conjunta con un modelo computacional que sea capaz de efectuar un análisis global de los datos o de manera separada, yendo de *ómica* en *ómica*.

Metabolismo

Los cambios de expresión de proteínas y genes en una célula puede llevar cierto tiempo, oscilando entre minutos y varias horas en función del tipo de proteína y gen que sea. El metabolismo, por el contrario, es mucho más dinámico. Los cambios se suceden en cuestión de segundos, por lo que es algo que deberemos tener en cuenta si queremos estudiar las concentraciones de metabolitos.



Además del dinamismo, el metabolismo se caracteriza por estar constituido como una red en la que los metabolitos interaccionan unos con otros. Pongamos por ejemplo la glucólisis, uno de los ejes centrales del metabolismo. La glucosa se fosforila para dar lugar a glucosa-6P y luego ésta se convierte en fructosa-6P. Tras una serie de reacciones sucesivas, acabamos obteniendo piruvato. Al llegar a este punto, el piruvato se puede desviar por la vía anaeróbica para dar lactato o proseguir por la vía aeróbica, que consume oxígeno y genera mucha más energía, y adentrarse en el denominado ciclo de Krebs. En la glucólisis podemos ver cómo un metabolito como la glucosa, a través de un seguido de reacciones, se puede convertir muy rápidamente en piruvato. Además, se debe tener en cuenta que esta vía no es un proceso aislado en la célula. Cada uno de los metabolitos intermedios se puede desviar por una ruta secundaria que dará lugar a unos productos finales que no tendrán nada que ver con el piruvato. Por ejemplo, la Glucosa-6P puede tener la

opción de dirigirse a la vía de las pentosas fosfato para convertirse en productos precursores de los ácidos nucleicos.

Por lo tanto, nos encontramos ante un complejo entramado de reacciones químicas relacionadas entre sí en el que los metabolitos se hallan plenamente integrados. El metabolismo glucídico está relacionado con el lipídico, proteico y el de los ácidos nucleicos, por lo que difícilmente encontraremos una situación en la que la interrupción de una reacción no afecte a todas las demás, ya sea de forma directa o indirecta.

Como no podemos tener estas reacciones separadas, a no ser que estemos bajo unas circunstancias muy especiales, es lógico pensar que las enzimas, proteínas catalizadoras que

agilizan las reacciones químicas, también estén relacionados entre sí. De hecho, es usual observar complejos enzimáticos que se forman y se disgregan cuando la ocasión es conveniente. Muchas veces, la actividad de las enzimas está controlada por metabolitos que se encuentran en la misma ruta metabólica en la que se encuentran. Por ejemplo, las enzimas que se encargan de sintetizar glucosa en el hígado van a una velocidad mucho menor cuando ya hay mucha en la sangre. La enzima que inicia la ruta de síntesis del colesterol se inactiva cuando el cuerpo no necesita más. Por supuesto, la regulación se puede complicar mucho más para otras vías metabólicas, pero todo ello ilustra cómo los metabolitos, además de influenciarse entre sí, también interactúan con otros niveles como con la proteómica.

Los genes, igual que las proteínas, también están influidos por los metabolitos. El dogma central de la biología sigue siendo igual de válido, pero en lugar de tener una visión piramidal en la que los genes están en lo alto, seguido del ARN, proteínas y metabolitos, se debería tener una perspectiva en la que todo está unido a todo, sin establecer jerarquías de ningún tipo.

Precisamente la nutrición es muy importante, pues los metabolitos en forma de nutrientes que ingerimos son uno de los principales agentes causales de los cambios de expresión génica. Esto es fácilmente reconocible en el hecho que distintas dietas pueden ocasionar efectos distintos en nuestro cuerpo. No es lo mismo una dieta alta rica en grasas que otra baja en las mismas, por lo que los metabolitos que se encuentran en los alimentos interactuarán de forma distinta a nivel génico, dando lugar a efectos distintos.

Metabolómica

La metabolómica consiste en el estudio y posterior análisis de las concentraciones de todos los metabolitos posibles, ya sea a nivel celular o en fluidos biológicos. Este estudio se realiza a un tiempo determinado; es decir, es como si se hiciera una fotografía a la muestra, por lo que obtendremos un perfil que se corresponde a un estado paralizado. Esta clase de estudio puede tener dos grandes aproximaciones:

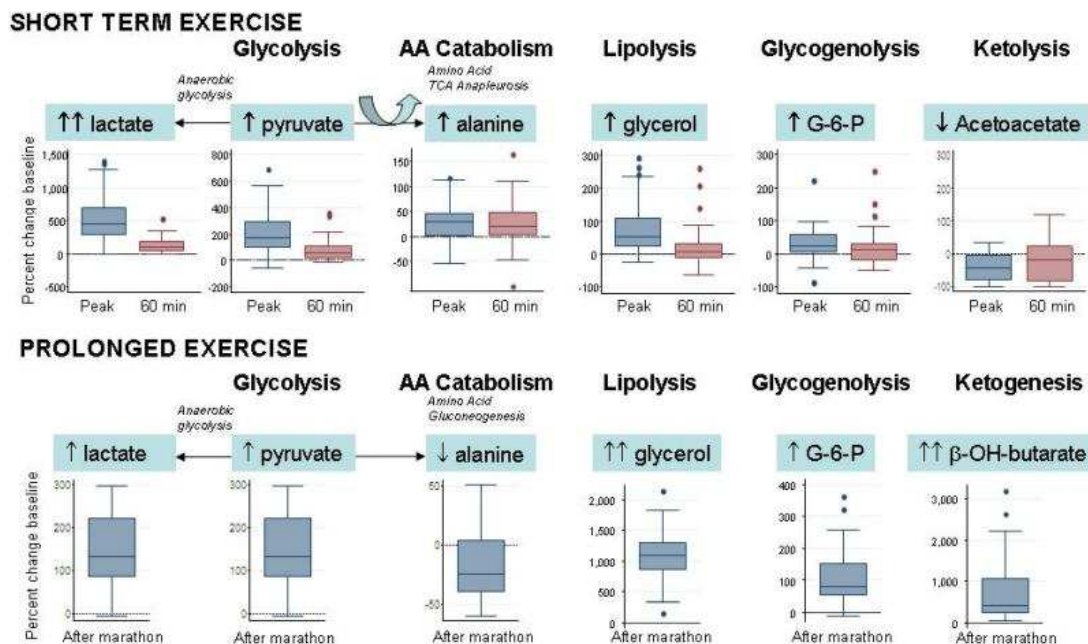
- **Metabolómica inespecífica (untargeted metabolomics):** Consiste en un análisis de todos los metabolitos existentes en la muestra. Como su nombre indica, no es específico, por lo que esta clase de aproximaciones se realizan para descubrir nuevos biomarcadores, nuevas vías metabólicas y posibles nuevas dianas que puedan verse afectadas por un fármaco.

Las limitaciones de este método se restringen a la cantidad de muestra disponible, el mecanismo de extracción de la muestra y la sensibilidad y especificidad de la muestra. Esta última restricción se debe a que como hay una gran cantidad de metabolitos presentes que se deben analizar, se corre el riesgo de clasificar erróneamente dos compuestos. Como es natural, si la sensibilidad no es lo suficientemente elevada, se tenderá a detectar solamente los metabolitos que se encuentren en mayor proporción.

- **Metabolómica específica (targeted metabolomics):** Está dirigida a un análisis de un grupo concreto de la muestra, un subgrupo del metaboloma. Esto implica que se cuenta con un conocimiento a priori de los metabolitos y las rutas que siguen, lo que difícilmente permite el descubrimiento de nuevas vías. Por otro lado, como las

moléculas están marcadas para permitir su fácil identificación, se reduce la probabilidad de que surjan errores sujetos al análisis. Es decir, este tipo de método es más sensible que el anterior.

Además, tiene la ventaja que se pueden usar métodos de extracción más especializados para aislar el grupo de metabolitos que queremos estudiar, lo que implica que se puede reducir la presencia de otros compuestos indeseados que se encuentran en mayor proporción.



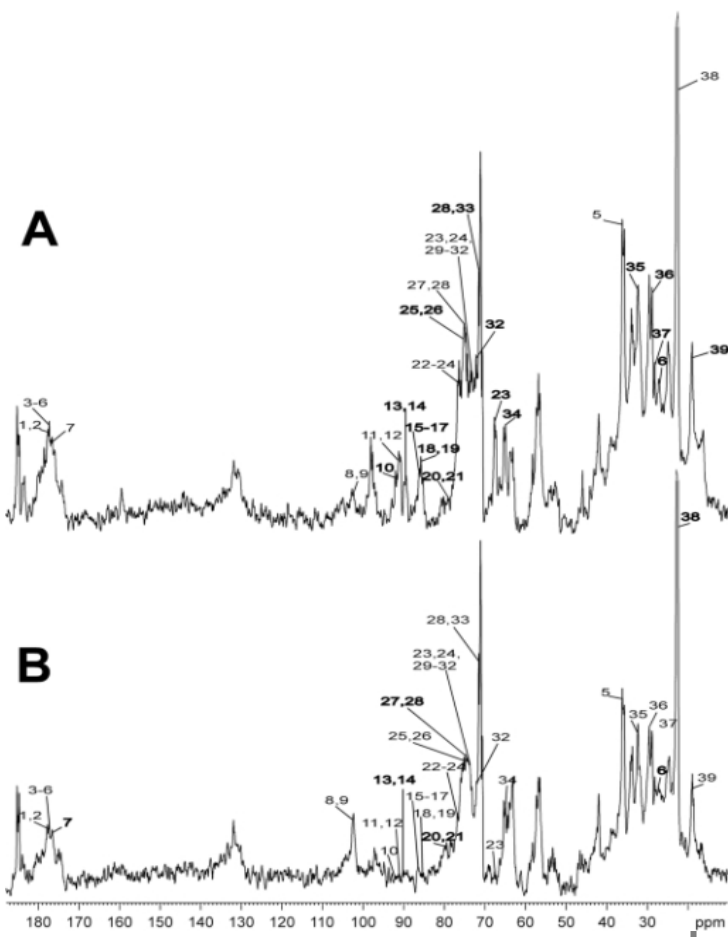
La imagen superior es buen ejemplo de un experimento de metabolómica específica. En éste, se extrajeron muestras de plasma sanguíneo a individuos antes y después del ejercicio, que a su vez podía ser corto o prolongado. Tras el procesamiento pertinente de muestras y el análisis posterior, se elaboraron las figuras que se observan, indicando las diferencias entre los metabolitos respecto al inicio del ejercicio. Así, se pueden determinar en qué medida están activas las vías metabólicas y definir un patrón para una situación. En este caso, se pretendía elaborar un patrón relacionado con el ejercicio.

Sin embargo, el estudio de esta disciplina presenta numerosos problemas. Primeramente, está la extracción de la muestra. Cualquier pequeña perturbación que se pueda producir en las proteínas o en los genes puede implicar cambios significativos en las concentraciones de metabolitos. Así, una extracción en condiciones poco apropiadas puede suponer una deducción de resultados alejada de la realidad. La muestra, una vez extraída, debe estar completamente inerte. No debe haber ninguna enzima activa que pueda modificar la concentración de los metabolitos o que los pueda dañar de algún modo. Otro inconveniente es la cantidad de compuestos existentes en el metaboloma. Se estima que puede haber desde 600 en *S. cerevisiae*, un tipo de levadura hasta más de 200.000 en plantas. Debido a esta enorme variedad de compuestos, hay grandes diferencias entre las características fisicoquímicas de cada uno: polaridad, hidrofobicidad, volatilidad...

Es precisamente debido a esta diversidad que no existe un protocolo único para llevar a cabo experimentos de metabolómica. Por ejemplo, puede existir un método determinado para

identificar un grupo de metabolitos y que en otro grupo no tenga el menor efecto. El grupo de Bioquímica Integrativa de Metabolómica y Cáncer se dedica mayormente al estudio de glúcidos, por lo que gran parte de las técnicas usadas estarán destinadas a esta parte del metaboloma. Los lípidos, por su parte, al presentar unas características más complejas se han terminado de encuadrar en un subgrupo aparte de la metabolómica, denominada lipidómica. Éste no es un campo que el grupo de investigación se haya adentrado demasiado.

En el caso de la genómica, los protocolos basados en la tecnología de microarray permiten una ejecución rápida y eficaz de los experimentos, facilitando su automatización. De forma simplificada, un microarray de ADN consiste en la identificación y cuantificación de la expresión génica. Se tiene una placa en la que hay adheridas pequeñas secuencias de ADN y se les aplica unas moléculas denominadas sondas que podrán unirse (o no) a estas secuencias. Usualmente, la unión de la sonda con la secuencia de ADN genera fluorescencia. De este modo, con una sonda determinada podremos determinar qué genes están presentes y en qué medida si medimos la fluorescencia emitida. Aplicando esta misma premisa, podemos encontrar microarrays de proteínas o de ARN. Como trabajamos con moléculas del mismo tipo y por ende, de prácticamente las mismas características fisicoquímicas, se vuelve muy sencilla la automatización de un microarray. En la metabolómica esto no ocurre. Al no existir un protocolo universal, se deben usar combinaciones de técnicas como la resonancia magnética nuclear (RMN) y la cromatografía acoplada a espectroscopía de masas, lo que alarga los tiempos de experimentación. Por otro lado, también se pueden usar ensayos más sencillos, como los fluorométricos, espectrofotométricos o cualquier otra técnica bioquímica clásica para determinar los metabolitos.



En esta imagen podemos ver el análisis por RMN resultante de dos muestras. La muestra de un tejido normal (A) y la muestra de un tejido a la que se le ha añadido un inhibidor de una enzima en particular (B). Cada uno de los picos del gráfico se corresponde a un metabolito en concreto.

Una situación ideal sería tener los compuestos puros de cada metabolito que existe para poder tener un espectro de referencia. Así, si el espectro del compuesto puro de nuestro nos da un pico en un punto determinado, si tenemos un espectro de una muestra con muchos metabolitos distintos, podremos identificar el del compuesto de nuestro interés. Desafortunadamente, tal variedad no existe por el momento, aunque los avances que se han producido a lo largo de los años se han dado de forma significativa.

Una vez tenemos un perfil como el de la imagen anterior, tenemos dos opciones distintas:

- Clasificar los perfiles de una forma general. Por ejemplo, si un perfil se asocia al de una enfermedad o si por el contrario se asocia al perfil de un paciente sano. En este caso no se profundizaría en lo que es cada pico.
- Identificar cada uno de los picos. Identificaríamos cada metabolito que produce cada pico, y en el caso de que se asocie con alguna alteración o enfermedad, se intentaría determinar cómo se ha producido.

Cualquiera de las dos posibilidades se toma en función del experimento o estudio que se esté llevando a cabo.

Metabolómica y cáncer.

Una persona enferma presenta un perfil metabolómico distinto del de una persona sana. Es innegable que se producen variaciones en las concentraciones de metabolitos en una situación anómala, pero lo interesante resulta que los cambios metabólicos se producen *antes* de que se manifieste la sintomatología de la enfermedad. El cáncer no es ninguna excepción en lo que enfermedad se refiere, y por ello un tumor presenta un perfil metabolómico muy distinto de un tejido normal.

La metabolómica en este aspecto es muy útil como herramienta de diagnóstico. Se han realizado numerosos perfiles metabolómicos de muestras de sangre y de orina procedentes de personas afectadas a fin de hallar un patrón concreto. La idea subyacente consiste en hallar nuevos biomarcadores que ayuden a un diagnóstico más temprano del cáncer. Si ya se ha desarrollado la enfermedad, la finalidad es la clasificación del tumor lo mejor posible.

Uno de numerosos problemas que presenta una célula cancerosa es que presenta muchas adaptaciones a nivel metabólico que la diferencian de una normal y que no se terminan de comprender. Es por ello que el grupo de investigación de Bioquímica Integrativa, Metabolómica y Cáncer ha realizado numerosos experimentos sobre líneas tumorales para entender estas adaptaciones. Si se entienden en su totalidad, se pueden buscar dianas específicas y así diseñar fármacos para poder atacar el cáncer.

Un enfoque de la metabolómica consiste en analizar una muestra para ver si las concentraciones de unos determinados metabolitos son elevadas o bajas o bien para buscar nuevos biomarcadores y nuevas rutas metabólicas. Otro enfoque de la metabolómica sería el estudio del **flujo de estos metabolitos**. Estaríamos hablando de un punto de vista dinámico de la metabolómica; es decir, no observamos simplemente las concentraciones de los metabolitos sino que además observamos sus trayectorias.

Se sabe que en el cáncer la vía de la glucólisis está alterada, lo que conduce a alteraciones en las concentraciones de los metabolitos intermedios. Sin embargo, sabemos que la glucólisis, como toda vía metabólica, no se encuentra aislada en la célula, sino que está interactuando con otras muchas. Estas alteraciones, entonces, ¿se debe porque una de las rutas asociadas, la de las pentosas fosfato no funciona bien? ¿Algo de la propia glucólisis no marcha correctamente? ¿Ciertos componentes de la ruta lipídica no actúan como es debido y por ello

el flujo dirigido a esta vía no puede hacerlo? En esencia se estudian los flujos porque el motivo que un metabolito tenga una concentración elevada puede ser debido a que se sintetice mucho o porque no se consume lo suficiente.

En este aspecto se hizo necesario el desarrollo de otra ómica, la **flujómica**, que se trata de la metabolómica dinámica. Si anteriormente comparamos la metabolómica con tomar una fotografía de una muestra, la flujómica consiste en realizar un vídeo de la muestra, por lo que veremos los cambios en las concentraciones de metabolitos a lo largo del tiempo.

Tradicionalmente, para estudiar flujos se debía emplear elementos radioactivos. Entre ellos se contaba con el isótopo carbono 14 o el tritio entre otros marcadores. Una inconveniencia estribaba en el importante error experimental que aportaba su uso. El desarrollo de la técnica con el isótopo carbono 13 supuso un cambio importante, puesto que se trata de un elemento mucho más estable y por ende, más fiable a la hora de efectuar análisis.

Supongamos que hacemos dos cultivos de células: a uno se le ha puesto un fármaco determinado y al otro no se le ha añadido nada. A ambos cultivos les añadimos glucosa marcada con carbono-¹³C, entre otros componentes para que las células puedan desarrollarse. La concentración de glucosa radiactiva añadida resulta inocua para las células, por lo que no mueren en presencia de ésta. Lo que resulta importante es que la glucosa entrará en las células y se metabolizará, presumiblemente siguiendo la vía de la glucólisis. Tendremos por lo tanto un seguimiento de metabolitos intermedios glucolíticos marcados radioactivamente que podremos identificar, ya que la radioactividad no se pierde. En principio, si el fármaco presenta algún tipo de acción en la célula, tendremos dos situaciones: la glucólisis en estado normal y la glucólisis con el fármaco añadido.

Realmente, usando las técnicas adecuadas y los programas informáticos pertinentes, podemos analizar cómo se ha distribuido el carbono radioactivo en la célula en presencia o ausencia del fármaco. Al conocer la red metabólica implicada, podremos determinar cómo actúa este fármaco observando las alteraciones que se han producido en las vías metabólicas.

Ejemplos reales

Una célula cancerosa no es más que una célula normal que se ha descontrolado completamente y ha empezado a dividirse sin parar. Para que se llegue a esta situación hace falta profundas alteraciones, tanto a nivel metabólico como proteómico, pero especialmente en el génico. Por norma general, las células cancerosas sufren una reprogramación metabólica que les permite desarrollarse en un ambiente sin oxígeno, siendo resistentes a la apoptosis y sin embargo, tener cubiertas todas sus necesidades energéticas. Si se entienden los mecanismos metabólicos, entonces es posible diseñar dianas a nivel metabólico.

Esto antes se creía imposible porque esta clase de estrategias se destruían todas las células, no solamente las tumorales. No obstante, se ha observado la existencia de una denominada ventana terapéutica en la que la administración de un fármaco que suprime una vía metabólica puede matar al tumor sin comprometer demasiado la supervivencia del resto de células. Esta clase de aproximación puede servir especialmente en casos en los que tenemos pacientes con el mismo fenotipo tumoral pero con distintas alteraciones genómicas y

proteómicas. Es decir, que aunque haya distintos genes alterados, estas modificaciones conducen a las mismas alteraciones metabólicas.

En la mayoría de células, la glucosa sigue un metabolismo aeróbico para oxidarse completamente. Un cambio remarcable que se produce en una célula tumoral es el uso de la glucólisis anaeróbica, que produce cantidades significativas de lactato. Del mismo modo, las mitocondrias también presentan una morfología extraña, lo que podría contribuir al desarrollo de un metabolismo alterado. Si nos fijamos más en la glucólisis, las concentraciones de metabolitos de la primera mitad están en una proporción mucho más elevada de lo que sería normal.

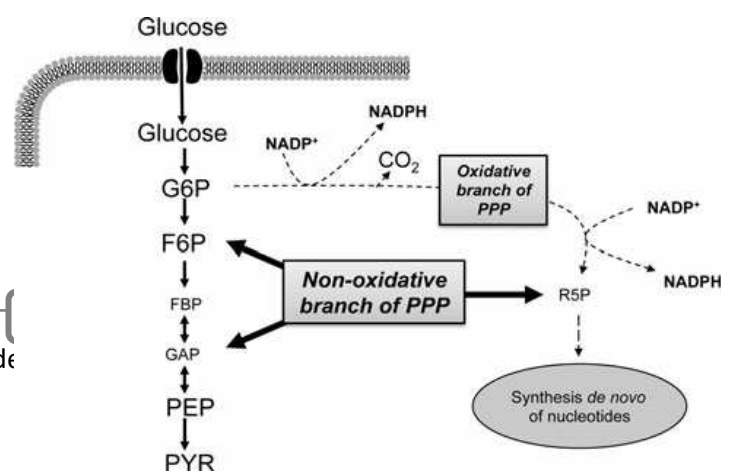
Curiosamente, esta característica la comparten bacterias cuando necesitan multiplicarse rápidamente. Hay una ruta asociada a una etapa temprana de la glucólisis en la que si los metabolitos se desvían por esta vía se internan en la denominada ruta de las pentosas fosfato. Los productos que se pueden obtener a partir de esta vía están estrechamente relacionados con la biosíntesis de los ácidos nucleicos, como al ADN o el ARN. De este modo, si se desvía una gran cantidad de metabolitos hacia esta ruta, se favorecerá la síntesis de ácidos nucleicos y por ende, la división celular.

Para abordar el problema, se deben buscar dianas adecuadas. Si tenemos en cuenta que los metabolitos son capaces de influenciar en la expresión génica, y en consecuencia la de proteínas, es lógico pensar que si podemos afectar las vías metabólicas podremos modificar la expresión génica.

Una peculiaridad importante es que un tumor presenta un tipo de enzimas que sólo se expresaban cuando el organismo se encontraba en una etapa fetal. Este tipo de isoenzimas que no se expresan de forma habitual catalizan la misma reacción que sus compañeras homólogas, aunque tienden a ser mucho más eficientes. Una posibilidad sería, o bien disminuir el flujo de vías metabólicas, comprometiendo al individuo en general; o bien atacar esta isoenzima si asumimos que es una forma propia que se da solamente en tumores. El problema es que la forma tumoral y la forma normal se parecen mucho entre sí, por lo que resulta complicado destruir una y que la otra quede intacta.

La aparición de estas formas enzimáticas distintas provoca que la célula tumoral tenga una vía metabólica muy potente y eficiente. Se asegura que esa ruta, como por ejemplo la glucólisis, se realice a la perfección y muy rápidamente. Desafortunadamente para este tumor es que la especialización de una vía metabólica implica que no tenga mucho margen de actuación si surge algún imprevisto. Se puede cortar esta vía metabólica tan potente, de modo que el tumor queda seriamente perjudicado mientras las células normales pueden usar otras vías alternativas, ya que éstas sí tienen más flexibilidad.

Para poder emplear este método de actuación, se debe entender cómo funcionan las redes metabólicas, porque lo usual es que los tumores tengan más



de una vía potenciada. Un bloqueo en un solo punto muchas veces no será eficaz. Pongamos por ejemplo la ruta de las pentosas fosfato (PPP en la imagen). Tenemos dos caminos para llegar hasta el producto final: la rama oxidativa y la no oxidativa. Si bloqueamos una rama, nos encontraremos que la célula puede seguir usando la ruta PPP por la otra rama. Es por ello que se deben diseñar estrategias que ataquen múltiples puntos clave e inactivar la ruta completamente.

Se requieren herramientas informáticas y modelos adecuados para intentar predecir si el uso de varios inhibidores afectará la ruta, y de qué modo. Los extractos naturales han ganado popularidad en este aspecto porque precisamente se dedican a atacar a muchos puntos simultáneamente.

Si volvemos a la ruta de las pentosas fosfato (PPP), debemos tener en cuenta que al ser una vía clave en la síntesis de ácidos nucleicos, estará muy activa en momentos clave del ciclo celular. Por ello, el grupo de Bioquímica Integrativa comprobó que si ponían inhibidores para esta vía, la célula no podía progresar a lo largo del ciclo y por lo tanto no podía dividirse. También vieron que una inhibición de esta vía afecta seriamente la capacidad del tumor para crear vasos sanguíneos y así iniciar el proceso de metástasis.

Éstos son unos de los muchos ejemplos de experimentos que realiza el grupo de Bioquímica Integrativa, Metabolómica y Cáncer. Estudian con esmero las distintas redes metabólicas implicadas en un proceso tumoral y proponen distintas aproximaciones que contribuirán al desarrollo de una estrategia para combatir esta enfermedad. Y es que los metabolitos, a pesar de ser tan pequeños, juegan un papel muy importante en el desarrollo de un organismo. Haríamos bien en no pasarlos por alto y dejarlos olvidados.

Entrevista a Roldán Cortés



Roldán Cortés es un investigador post-doctoral del grupo de Bioquímica Integrativa de Metabolómica y Cáncer del departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Barcelona. Estudió en la universidad de Salamanca y se licenció en Química y Bioquímica. El último año lo hizo en Barcelona con la beca Séneca y conoció al grupo de la doctora Marta Cascante, haciendo tanto el máster como el doctorado.

Empezaré con una pregunta típica, ¿qué te llevó a interesarte por la bioquímica?

La bioquímica... voy a repartir las responsabilidades entre dos personalidades: una es la serie "Érase una vez el cuerpo humano" que veía de pequeño y me fascinaba. Una serie de dibujos animados con los glóbulos blancos luchando contra los microbios... me encantaba.

Por otro lado, en el bachillerato tuve a un profesor de química y de bioquímica que era espectacular, muy bueno, le metía mucha pasión y me parecía un tema muy fascinante. Gracias a él me decidí a estudiar Química y a estudiar Bioquímica... y aún le guardo rencor por ello.

¿Cómo encontraste este grupo de trabajo?

Fue un compañero de clase. Él tenía una beca de colaboración, estaba trabajando en este grupo de la doctora Marta Cascante y encontró la oportunidad de hacer el doctorado en otro grupo distinto del PRBB (Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona). Entonces él sabía que Marta quería a alguien para un proyecto para el que había una beca relacionada con el cáncer de pulmón. Nosotros nos conocíamos de clase y me dio el chivatazo: "mi jefa está buscando a alguien y yo no me voy a poder quedar porque me voy al PRBB así que a lo mejor te interesaría hacerlo". Gracias a ello conocí a Marta Cascante y ella decidió aceptarme en su grupo de investigación.

¿Entonces qué te decidió a realizar un doctorado? ¿Por qué no te quedaste simplemente en "bueno, he terminado la carrera, ya no hago nada más"?

Me interesaba. Me interesaba la investigación. Cuando empecé la carrera pensaba que era algo de muy difícil acceso. Me pareció que era muy complicado conseguir una beca y trabajar en un laboratorio. En los últimos años sí que me di cuenta de que verdaderamente podía dedicarme a ello.

Conseguir una beca no es fácil, pero si lo intentas varias veces, con insistencia, se vuelve posible conseguirlo, que suene la flauta. Y me interesaba... no sabía si era algo a lo que me quería dedicar toda la vida pero me llamaba mucho la atención, quería saber cómo era investigar, como era trabajar en un grupo de investigación. Me interesaba especialmente el tema del metabolismo y también el tema del cáncer. Me lancé y me decidí porque era algo que quería probar en alguna época de mi vida.

¿En qué proyecto estás trabajando actualmente, si se puede decir?

Sí, sí se puede decir. Actualmente estoy trabajando en la evaluación de la actividad de un inhibidor de una enzima metabólica. Ésta enzima sí que no te puedo decir cuál es, por secreto industrial.

La llamaremos X entonces.

Sí, la llamaremos X. Se cree que el inhibidor de esta enzima X puede tener cierta actividad antitumoral sobre ciertas líneas celulares de cáncer que tienen sobreexpresada esta enzima. Actualmente estamos haciendo toda una serie de pruebas para ver como la inhibición de esta enzima afecta a la viabilidad celular, ciclo celular, apoptosis, a la capacidad de invasividad, de metástasis. En general, una batería de pruebas para evaluar *in vitro* sobre líneas celulares y cultivos celulares la actividad antitumoral de este nuevo inhibidor.

En la sección de artículos de la página web de vuestro grupo, me he fijado que la gran mayoría de tus publicaciones, sino todas, tienen relación con la interacción de un ligando con su efecto citotóxico en líneas tumorales... debo admitir que la pronunciación de estos ligandos supone todo un desafío.

Sí, sí. Gran parte de mi tesis está dedicada a la evaluación de nuevos compuestos metálicos con posible actividad antitumoral. Y son estos compuestos metálicos los que tienen nombres algo complicados. Colaboramos con grupos de la facultad de farmacia, quienes sintetizan distintas moléculas derivadas del cisplatino, que es muy usado como agente anticancerígeno. A partir de platino y otros átomos metálicos, como el paladio, generan unas moléculas que se cree que tienen una actividad aumentada respecto a los compuestos que se usan actualmente.

Evaluamos entonces la actividad de estos compuestos que sintetizan en Farmacia sobre un panel de líneas tumorales y vemos cuál es su efecto y su posible mecanismo de actuación. En general, no solamente si son activas sobre las células tumorales sino si esta actividad se produce de forma selectiva, es decir, si son capaces de matar las células tumorales sin afectar excesivamente a las células no tumorales.

Entonces, ¿es esta la línea de investigación que planeas seguir en un futuro o prevés algún cambio así inmediato?

Es complicado de decir. De momento, el proyecto que estamos desarrollando es parecido. No se trata de compuestos metálicos en general, que suelen interaccionar con el DNA, sino que es un inhibidor dirigido a una enzima metabólica que tiene relación con la reprogramación metabólica que sufre una célula cancerosa.

El futuro... lo cierto es que no tengo planeada mi carrera científica futura y ya veremos a dónde nos lleva. En mi tesis, además de esos temas, también he estudiado metabolismo del cáncer. He estudiado el análisis del aire exhalado de pacientes sanos y pacientes con cáncer de pulmón o con enfermedad obstructiva crónica (COPD) para ver si es posible distinguir esos pacientes a partir de los compuestos que hay en su respiración. En realidad, ha sido una tesis relativamente diversa en la que he tocado diversos temas. En el futuro no sé si me decantaré por uno de ellos o, tampoco lo descarto, cambiaré de especialidad, que es algo que, aunque solo sea por formación científica también me apetece dedicarme a cosas que aún no he explorado completamente.

¿Y tendrías alguna opción en mente ahora mismo?

La verdad es que no he tenido mucho tiempo a investigar en serio. Me voy a poner a en serio porque el tiempo apremia pero... si uno quiere dedicarse a la investigación es muy importante que salga al extranjero. Es también una oportunidad también, es una época buena en la que si dominas bastante un tema y te puedes permitir a otro sitio puedes aportar tu experiencia a la vez que aprendes otras cosas. Y seguramente es lo que acabaré haciendo: buscar algún grupo en el extranjero, ya sea en Europa o en Estados Unidos, para hacer una estancia postdoctoral ahí. Posteriormente prefiero no planificar nada más porque uno no sabe como terminarán las cosas (risas). Al menos así es como pretendo empezar, luego ya veremos cómo va todo.

Entonces como has comentado, consideras que salir al extranjero es una experiencia gratificante tanto a nivel personal como profesional.

Sí, sí. Desde el punto de vista del crecimiento personal, sin duda alguna. Es algo interesante y que puede resultar muy gratificante. Desde el punto de vista de la formación científica, es algo que se considera extremadamente importante. Si quieres volver porque tu plan futuro implica quedarte aquí, la experiencia que te otorga trabajar en otro ambiente, en un país diferente y aprender cómo se hacen las cosas en otros sitios... esa experiencia, ese bagaje internacional es bueno.

Además, la situación es un poco complicada en España pero, incluso aunque no lo fuera, sigue resultando interesante y te puede llegar a abrir muchas puertas en un futuro.

Referente al ambiente de trabajo, ¿cuál sería un día normal para ti en el laboratorio?

Es... difícil de decir porque el trabajo de laboratorio es impredecible. Nuestra línea de investigación se basa en los cultivos celulares. Ellos siguen su ritmo y nos les interesa mucho los planes que tengas ni la hora a la que te levantes tú ni si es fin de semana o es festivo. Entonces, no hay un día típico de laboratorio cuando estás haciendo trabajo experimental.

Es muy difícil de definir. Depende del trabajo que estés haciendo, es posible que tengas que venir muy temprano, es posible que tengas que irte muy tarde o, como ocurre con frecuencia, pueden pasar ambas cosas a la vez. En general, es echarle muchas horas por un motivo u otro y renunciar a muchos festivos y bastantes fines de semana, ya que el ritmo te lo imponen tus experimentos y eso es algo que no siempre puedes controlar para ajustarlo en un horario normal de lunes a viernes con 8 horas diarias.

¿El trabajo de laboratorio limita bastante la vida personal, la vida de ocio?

Sí, sin duda. En realidad, el trabajo experimental es muy esclavo y te quita muchos días festivos, como he comentado. En general es un trabajo que supone muchas horas, muchos días y te exige que te adaptes tú mismo a tus experimentos porque es muy difícil conseguir que tus experimentos se adapten a unos horarios que les impongas. Tienes que estar dispuesto a aportar esa flexibilidad.

¿Podrías compartir una experiencia memorable de tu trabajo, de la que te sientes orgulloso?

Una de las cosas de las que me siento orgulloso es el de haber puesto a punto un método, precisamente el que te he comentado antes de analizar los compuestos orgánicos volátiles de la respiración. Es algo que no había hecho nadie en este grupo.

Empezamos una colaboración con el Hospital Clínic de Barcelona y vimos que realmente era una técnica que nadie dominaba. Responsabilizarte desde un buen principio y conseguir poner a punto un sistema como éste, que funciona y que detectas los compuestos y puedes utilizarlos para distinguir los pacientes de los enfermos... Esto es algo que mayor satisfacción me ha provocado porque es un tema nuevo en el que he tenido la oportunidad de trabajar desde el principio, desde las bases hasta la puesta a punto.

Tengo por otro lado muchos ejemplos de derrotas personales y de cosas que no han salido bien y de experimentos que estaba seguro que iba salir de una forma y luego ha salido de otra. También gazapos experimentales relacionados con mi torpeza personal... pero que no hace falta entrar en detalles (risas). Sólo quiero dejar claro que de éstos hay muchos también.

De estos errores experimentales, cualquiera que haya trabajado en algún momento en un laboratorio ha cometido uno. ¿Cuando tú ves que una cosa va a salir bien porque estás convencido de ello y luego al final, ya sea debido a un error humano o experimental, no sale bien, ¿cómo te sientes? ¿Cuál es tu reacción?

Si estás convencido de que va a salir algo y ves que no sale es un poco duro porque supone reevaluar toda tu hipótesis. Creías que ibas por buen camino, creías que habías descubierto algo y resulta que no es eso lo que está pasando. Pero hay que tener una actitud de asumir que eso puede pasar y no caer en la trampa de intentar forzar que salga el resultado que tú quieres para vender la hipótesis que tenías preparada.

No es muy agradable cuando sucede, pero hay que asumir que pasa la mayoría de las veces. Los momentos en los que pasa todo cuando quieres y se confirma la hipótesis inicial de manera fehaciente son muy escasos en la ciencia. Los momentos contrarios son tan comunes que tienes que aprender a lidiar con ellos y estar preparado para cualquier resultado. No intentar desconfiar de tu resultado inconscientemente porque no se ajustan a la hipótesis previa que tú tenías y en cierta manera perder esa subjetividad para forzar una interpretación de los resultados que se ajusten a tus expectativas. No es muy agradable, pero pasa muy a menudo. Al final te acostumbras y te replanteas tu hipótesis, tu experimento e intentas averiguar qué ha pasado.

Recuerdo un experimento de células madre en el que afirmaron que se podían reprogramar con ácido clorhídrico. Posteriormente se vio que los resultados estaban falseados...

Sí, esto fue un grupo japonés que acabó además de manera dramática porque el jefe de grupo se terminó suicidándose. Éste es un problema muy relacionado con una de las características de la ciencia actual. La comunicación de tus resultados, que en origen simplemente era una herramienta para compartir lo que habías descubierto con la comunidad científica, se ha convertido más bien en un objetivo en sí mismo.

El objetivo es publicar. Comunicar ya no es simplemente un medio sino un fin. Ese tipo de presión, ese tipo de competición, esa necesidad de tener un currículum con publicaciones para poder mantener tu laboratorio, y mantener así tus investigaciones provocan algunos comportamientos poco honestos. Este tipo de ambiente se da sobretudo en Estados Unidos, que es un mundo extremadamente competitivo. Entonces la perspectiva es: o publico yo o me quitan la beca, me quitan el laboratorio, me voy y no puedo hacer nada. Por eso hay veces que haya gente ejerciendo esta clase de prácticas.

Si tuvieras que definir tu trabajo con una sola palabra, ¿cuál sería?

Una sola palabra... "impredecible".

En mi caso particular hacemos experimentos *in vitro*, pero la gente que trabaja con pacientes son sistemas muchísimo más complejos y están sujetos a muchísimas alteraciones así que debe ser incluso peor. Un cultivo celular es un sistema relativamente complejo y fluctuante y para mí una palabra que define mi trabajo es impredecible, ya que puede pasar cualquier cosa.

Tienes que aprender readaptarte continuamente a lo que ves porque a veces es complicado explicar las cosas rápidamente. Está todo muy interconectado y para entender cómo funciona algo tienes que verlo desde muchos puntos de vista distintos. Si lo ves sólo desde uno es fácil sacar conclusiones erróneas y después no se corresponden a lo que está sucediendo realmente. En este grupo practicamos una perspectiva de biología de sistemas: no mirar una única cosa, una única proteína, un único fenómeno sino mirar muchas cosas, ver cómo están alterados muchos metabolitos, muchos genes o mirarlo con la transcriptómica y ver que se transcriben muchas proteínas diferentes para ver qué es lo que está pasando realmente en un fenómeno cualquiera.

Antes teníamos una visión muy reduccionista que decías: “claro, cuando pasa A la responsable es B porque yo veo que cuando pasa A, B cambia”. La realidad es que B está interconectado con miles de cosas más y es bastante complicado. Era imposible determinar lo que estaba pasando. Ahora, experimentalmente, es posible conseguir muchísimos datos. Así que tú puedes ver la alteración que se produce en todos los genes, en miles de proteínas, en muchísimos metabolitos diferentes. El problema es que la cantidad de información que se genera es tan enorme que interpretar eso constituye el cuello de botella. Tú puedes medir muchísimas cosas a la vez pero luego tienes muchos datos que son difíciles de interpretar.

¿Cuáles crees que son las cualidades que mejor definirían a un buen científico?

Para empezar, constancia, capacidad de trabajo y tener la capacidad de pensar de manera alternativa, lo que dirían los ingleses, pensar “outside the box”. De repente, salirte de ese esquema preconcebido y de pensar de formas alternativas para mirar la hipótesis a partir de unos resultados sobre lo que puede estar pasando, que a veces es difícil de decir. Y después yo creo que es muy importante para un científico no esperar nada de tus resultados a priori. Es decir, ser capaz de interpretar todos los resultados que tienes de manera absolutamente limpia, sin expectativas y sin querer encajarlos con la hipótesis que tenías previamente. Debes ser humilde cuando planteas una hipótesis. En realidad, casi siempre haces unos experimentos para confirmar ese parámetro o borrar esa hipótesis. Debes tener esa perspectiva muy objetiva para no tener unas expectativas que te obliguen a interpretar esos resultados de la manera más favorable a tu hipótesis previa.

¿Habéis notado los recortes en investigación?

Sí, se nota en la cantidad de becas. Antes todo el mundo que quería dedicarse a la ciencia, si se esforzaba y se lo proponía, al final acabaría encontrando la manera de hacerlo aunque no siempre fuera fácil.

Ahora esto está siendo bastante difícil. Es prácticamente imposible conseguir una beca. Y no sólo se restringe al punto de vista de los sueldos. Desde el punto de vista de la investigación, también se nota una competencia mucho mayor entre los grupos por unos recursos cada vez

más pequeños y por lo tanto, al final la investigación es muy cara: los aparatos son muy caros, los reactivos son caros, los análisis muchas veces si no los puedes hacer aquí porque los envías a unas plataformas específicas que son muy caras... se gasta mucho dinero en una investigación de calidad. Cada vez hay menos hay menos recursos. Este año ha habido una disminución muy clara de los recursos y por lo tanto una dificultad mayor para hacer ciencia de calidad porque no hay dinero suficiente.

Se ha notado desde los dos puntos de vista: desde el puramente personal, de conseguir un sueldo de trabajo como desde el punto de vista de la investigación. Los investigadores tienen un contrato, una beca pero es difícil acceder a la financiación necesaria para llevar a cabo proyectos interesantes.

Esto repercute inevitablemente en la calidad de vuestros estudios, si no tenéis el presupuesto suficiente como para hacer un proyecto...

Es inevitable. Ha ocurrido no sólo en la Universidad de Barcelona, sino que ha ocurrido de manera sistémica. El golpe a la ciencia en España ha sido bastante acusado. Hay historias bastante dramáticas de gente que se ha tenido que ir a la calle porque no había dinero para pagarles. Y eso son líneas de investigación que han quedado congeladas.

Queda entonces la responsabilidad de cada uno para intentar exprimir al máximo la financiación de la que dispones y utilizarla de la mejor manera posible, obteniendo una investigación de la mayor calidad posible. Pero es evidente que en una situación en la que rebajan los recursos, se resiente la calidad de tu investigación y la calidad de tus resultados.

¿Tú estás a favor entonces de seguir creyendo en la ciencia en España o es mejor decir “nos vamos a otro sitio, porque igual en lugar tenemos mejores opciones”?

Es complicado porque no se trata de una cuestión de creencias sino de una cuestión de evaluar la realidad. No sé qué va a pasar en el futuro sobre la investigación científica en España. Permanecerá porque no se puede acabar con ella por mucho que se intente. A lo mejor es muy difícil volver al nivel que se había conseguido hace unos años de publicaciones.

Ahora mismo, desde el punto de vista profesional la, ya no diría la mejor sino casi la única opción, para mucha gente es emigrar. Y eso es una desventaja no sólo para los que se van, sino para el propio país. Desde el punto de vista más práctico es gente muy formada, muy capacitada en la que el país ha invertido mucho dinero en dar una gran formación a estas personas que no tienen otro remedio al final que generar dividendos en otro sitio en el que pueden encontrar un trabajo.

No es un modelo muy sostenible desde el punto de vista de país. Pero en el presente, es evidente que ésa es prácticamente la única opción para un porcentaje enorme de una generación de investigadores que si quieren seguir dedicándose a investigar y quieren seguir dedicándose a la ciencia no es una opción. Simplemente tienen que irse fuera.

¿Crees que la profesión de científico está lo suficientemente valorada?

Si lo que te interesa es obtener una gran valoración social o tener un nivel económico alto entonces no es la profesión más recomendable. La gente que se dedica a esto es porque realmente le gusta. No lo haces porque buscas reconocimiento social o lo haces porque quieres ser rico sino que lo haces porque te interesa, te fascina y es tu hobby, es tu objetivo.

Sí que es verdad que entre no pretender hacerse rico y cobrar unos salarios excesivamente bajos hay toda una serie de matices que nos podríamos encontrar. Actualmente, en España es muy difícil dedicarse a esto no sólo por las condiciones económicas sino por las condiciones de contratación. Es un mundo extremadamente inseguro, con contratos para proyectos que duran un tiempo que pueden suponer cambiar de domicilio, cambiar de ciudad. No sé si debería estar más reconocido socialmente, pero sí que puedo decirte que es un trabajo que no es muy cómodo, que no invita a ser realizado, a no ser que te guste realmente. Son muchos los obstáculos que te vas a encontrar en el camino.

Estuve mirando la página de vuestro grupo y en vuestras fotos de vez en cuando me salían algunos enlaces a ciertos vídeos. La pregunta no es por qué los hicisteis, sino ¿por qué dejasteis de hacerlos?

Ésa es más fácil de responder. Porqué llevan mucho trabajo y estuvimos viniendo a las 7 de la mañana durante muchos días y después montándolos. Aquello fue un regalo puntual que le hicimos a una persona de nuestro grupo que se doctoraba.

Hay tradición en este grupo de hacer, además del regalo que haces juntando colaboraciones conjuntas, un regalo personal que montamos nosotros. Entonces en aquel momento se decidió hacer una especie de musical dedicado a Miriam Zanuy que es la doctora que en ese momento iba a defender su tesis en la universidad de Barcelona. Ése era el objetivo, hicimos el musical para ella y decidimos colgarlo en Youtube después del esfuerzo porque pensamos que a lo mejor a alguien le haría gracia.

En aquel momento nos sorprendió porque las primeras semanas apareció en algunas páginas de internet y se hizo relativamente famoso dentro de este mundillo. Nos han reconocido en congresos y nos han dicho cosas en los pasillos. Ha venido incluso gente de fuera a visitar el laboratorio en el momento en el que esto estaba de moda. Pero en realidad no era más que un regalo para una compañera.

¿Son esos vídeos de vuestro ambiente de trabajo o es algo mucho más formal y rígido?

Los vídeos son una sátira y por lo tanto no son una visión muy certera de la realidad pero sí una deconstrucción humorística de la misma. Hay ciertas pinceladas de verdad pero son muy exageradas. Sí es cierto que existen las cosas de las que hablamos (o cantamos) en nuestros vídeos y en el que nos quejamos no sólo de nuestra situación sino que ridiculizamos también muchas veces nuestra propia actitud ante las cosas y nuestras propias motivaciones. Pero aún así, no deja de ser una broma. Por lo tanto, no hay que tomárselo muy en serio aunque no por ello deja de tener trazos de verdad. Viene a ser una advertencia para todos aquellos que quieren hacer un doctorado.

Entrevista a Silvia Marín

Silvia Marín es profesora asociada del Departamento de Bioquímica e investigadora post-dosctoral y lab-manager del grupo de Biología de Sistemas Integrativa, Metabólica y Cáncer. Se licenció en química, doctorada en biomedicina. Dentro de ese campo está especializada en Metabólica, sobre todo en la puesta a punto de métodos y metabólica basada en el uso de trazadores, que permite hacer análisis de flujo. Su tesis es experimental y tiene formación computacional, haciendo de puente entre los investigadores computacionales y los experimentales del grupo.



¿Qué es lo que te llevó a interesarte por la biología o, en tu caso, biomedicina?

A mí la biología como tal no me interesa, te voy a ser sincera (ríe). A mí lo que me gustaba era la química aplicada. La química aplicada existe a muchos niveles y a mí dentro de ésta me interesaba la que estaba aplicada a los sistemas biológicos. La biología como tal no, pero sí que me interesaba la bioquímica.

A mí esto es algo que me ha interesado desde hace años. Desde hace el colegio, instituto, que siempre me ha llamado la atención la explicación de lo que pasa dentro del cuerpo y cómo, por ese motivo, podemos andar, podemos crecer, podemos comer... todo lo que está asociado pero no desde el punto de vista genético.. La parte biológica nunca me había interesado, me interesaba más la parte aplicada, la parte de reacciones que estaba asociada a estos mecanismos.

¿Cómo encontraste este grupo de trabajo?

Cuando estaba en segundo de licenciatura, hice una asignatura que se llamaba Bioquímica. En la licenciatura de química, cuando hacías esta asignatura, se nos animaba a los estudiantes para que nos apuntáramos de alumnos internos y nos pasaban las líneas de investigación del grupo de departamento de Bioquímica, que en aquel momento había parte en química y parte en biología.

Los grupos que había en la parte de química, en particular la línea que ofrecía Marta, que era computacional y hablaba de cáncer, a mí me gustaba mucho. Me llamó mucho la atención y así es como llegué a Marta. La conocí entonces, luego por medio hice otras cosas en otros departamentos y con otros grupos pero al final volví aquí. Me gustaba esto.

Empezaste a hacer el doctorado...

El doctorado lo empecé en este grupo y me quedé en este grupo.

¿Fue a raíz de la experiencia?

Había sido una interna en este grupo, luego estuve en otros grupos de otros departamentos, hice las becas de colaboración de departamento en otro departamento y en otros temas. Cuando tuve que decidir para hacer la tesis doctoral en un tema, regresé otra vez aquí.

¿En qué proyecto estás trabajando actualmente?

Más que trabajar en un proyecto en concreto, de estar en un tema de investigación, hago de soporte de muchos. Hago la parte del “manager” que se dice: coordinar el trabajo para que el proyecto se lleve a cabo asegurarme de ello, intentar ayudar formándoles a aquellas personas que empiezan y también ayudando a los que tienen las cosas hechas en los análisis de datos. En ese sentido estoy en todos los proyectos a la vez, en proyectos que son computacionales porque les hago de puente con los experimentales. Estoy en proyectos experimentales, ayudándoles en lo que tiene que ver con metabolómica. Estoy intentando ayudar a algunos estudiantes de doctorado en sus líneas de investigación.

O sea, estás en todos los sitios y en ninguno a la vez.

Exacto. No tengo un tema propio de investigación pero estoy metido en todos los temas que está haciendo el grupo de algún modo como soporte general.

En la sección de artículos de vuestro grupo, estuve viendo algunas de tus publicaciones y me fijé que la temática es muy diversa. Vas desde el metabolismo glucídico hasta la señalización celular mediante la proteína ras. Antes me has dicho que eras una coordinadora dentro del grupo...

Sí, al estar como experta en metabolómica, estoy más a nivel de persona asociada a una técnica, que no de persona asociada a una línea de investigación.

¿Planeas seguir en tu línea de trabajo o prevés algún cambio?

A ver, como línea de investigación asociada al uso de la metabolómica o la metabolómica basada en trazadores... me gustaría seguir porque realmente queda mucho por hacer. La metabolómica es un tema que no está acabada de expandir en el sentido de que a medida que salen nuevos equipos se pueden determinar nuevas cosas. Y a medida que se pueden determinar nuevas cosas se están descubriendo vías que antes no se conocían. Esto es un tema que todavía está en explotación continua.

Bajo ese sentido, sí que preveo seguir trabajando en metabolómica, en concreto la metabolómica aplicada a cáncer, o metabolómica aplicada a diabetes que también tengo algo. La metabolómica aplicada a metabolismo hepático depende mucho de los proyectos y de donde tenemos el dinero pero todo apunta a que intentemos evitar tener tantísimos temas y nos centremos en lo relacionado con cáncer. Aunque personalmente me interesa más lo que no tiene que ver con cáncer porque el metabolismo asociado al cáncer está muy trillado. Es mucho más variado, mucho más rico el asociado a otras enfermedades como la diabetes, pero bueno es lo que hay.

Has estado trabajando aquí muchos años... el doctorado lo conseguiste en el 2006. ¿Las condiciones de trabajo (sistemas de trabajo, protocolos...) desde entonces hasta ahora han cambiado mucho?

Han cambiado mucho en el sentido de que lo que hacemos depende mucho de las máquinas y su sensibilidad. Las casas comerciales, en estos últimos años, han invertido en mejorar las máquinas usadas en metabolómica. Las máquinas de hace 10 años tenían una sensibilidad muchísimo más baja que las de ahora. Entonces todo esto permite que puedas hacer cosas diferentes y más precisas y a otros niveles. Puedes seguir haciendo lo mismo, claro está, pero puedes hacer cosas diferentes y para ello tienes que cambiar método. Se ha ampliado todo muchísimo y todavía ahora sigue ampliándose.

¿Cuál sería un día normal de trabajo?

Depende. En algunos proyectos en los que estoy involucrada, hago análisis experimental y si me toca esos días me paso el día sin parar en la poyata. Pero lo mismo me puedo tirar un mes sin tocar la poyata y tener todo un día a base de reuniones, ordenadores, contestar e-mails, revisar artículos, revisar proyectos y escribir informes. Luego, aparte, están las clases, y si me pillan con clases tengo que revisar ejercicios o tengo que dar clases... Todo depende del momento. Mi rutina no está muy marcada para ser uniforme todo el año.

Claro, no es solamente dedicarse a un único ámbito.

No, no... en mi caso depende mucho de los picos de trabajo. Como tenemos más trabajo que manos, al final acabas respondiendo a la urgencia. Algunas cosas sí que las puedes programar con más tiempo, pero otras son más del estilo "esto es para hoy". Esta clase de cosas siempre te desmontan la agenda. Tienes que responder a lo que hay.

¿Esta carga de trabajo deja sitio para una vida personal, la vida de ocio?

Sí, lo intento (ríe). Para el ocio, la justa, soy una persona que está trabajando, no deja de ser un trabajo.

Eso es cierto, en la entrevista con Roldán, me comentó que había días en que tenías que estar aquí muy pronto, o tenías que salir muy tarde, o entrabas muy pronto y salías muy tarde.

Eso es como todo... no puedes hacer una agenda e intentar compatibilizarlo todo lo mejor posible. Eso no evita que no tengas más remedio que trabajar 14 horas, que eso lo hemos hecho todos. Incluso durante una temporada muy concreta en la que tienes muchísimo trabajo trabajas 12 horas hoy, 12 horas mañana y 12 al día siguiente y al día siguiente... Cuando yo estaba haciendo la tesis doctoral era lo normal, trabajar 12 horas diarias.

Pero llega un momento en que ya no lo notas como una patología. Hoy en día intento hacer un horario compatible con mi vida privada y mi familia, pero no evita que puntualmente, sí por trabajo, no tengas más remedio de salir de aquí a las 11 de la noche y al día siguiente a las 9, y al otro a las 8.30. Hay gente que lo compatibiliza haciendo más horas aquí y otra que lo

compatibiliza yéndose más pronto pero llevándose el trabajo a casa. Yo intento evitar llevármelo a casa, pero porque en casa no tengo tiempo para hacerlo, que ya tengo suficiente.

Si pudieras definir tu trabajo con una sola palabra, ¿cuál sería?

Referido a la parte de metabólica... no te sabría decir. Claro, soy una experta en la técnica, con todo lo que ello implica. Tienes una persona nueva en esto y la tienes que enseñar, si una persona tiene algún problema le tienes que intentar ayudar, si a ti te aparece un problema tienes que intentar arreglarlo, si alguien tiene algún problema para interpretar algo debes estar ahí. Se puede asociar a eso... a todo el trabajo. Es que sería eso, experta en la técnica.

Bueno pues hemos estado hablando sobre el trabajo... ¿podrías compartir una experiencia memorable? Una que hayas dicho “me siento orgullosa de esto”.

Yo siempre me he sentido muy orgullosa de la introducción de mi tesis. Es algo que puedo decir que es 100% mía. Luego me felicitaron todos los del tribunal porque realmente consideraron que era una buena introducción. Es de esas cosas que te hacen sentir verdaderamente orgulloso de haber sido capaz de haber hecho una buena síntesis de lo que es la metabólica, la fluxómica y la biología de sistemas en el año 2006.

A nivel científico, como participo en todas partes y en ninguna, tu contribución siempre se acaba diluyendo porque participas en las discusiones de resultados de otras personas... nunca acabas de asociarlo a un mérito tuyo a no ser que tú hayas participado en eso directamente. Como algo que quizás sea mío, quizás sería esa participación. Que luego acabo en una publicación de un artículo que dentro de los artículos que tengo es de los más citados. Pero vaya, que estoy más orgullosa de lo que generó esa introducción y ese artículo.

Estás orgullosa de los éxitos que has tenido a lo largo del tiempo. Pero donde hay éxitos, también habrá algunos fracasos. ¿Podrías compartir alguna experiencia que no haya resultado favorable?

Nuestro tema no es estanco. En un western-blot, por ejemplo, por mucho que las cosas evolucionen siempre se hará igual ahora que de aquí diez años, porque depende de si el anticuerpo revela o no revela esa proteína y, por lo tanto, el western será bueno o será malo.

En nuestro campo eso no funciona así, de modo que tú en el año 2000 interpretaste algo de una manera, ahora miras los resultados y dices “ostras, es que esto realmente es esta otra cosa. En aquel momento lo vendimos así y ahora que me lo vuelvo a mirar, sabiendo todo lo que sabemos ahora por lo que hemos descubierto, ya sea por nosotros o por otros investigadores, lo interpretaría de otra manera”. Eso sí que nos pasa a menudo.

¿Y lo habéis vuelto a reinterpretar?

En ocasiones eso no es posible. Por lo menos que no signifique lo contrario que dijiste en un principio. Pero sí que realmente dices, “si lo hiciera de nuevo ahora lo vería de otra manera”. Pero yo creo que eso nos pasa a nosotros y le pasa a todo el mundo en este campo porque a medida que las máquinas son mejores y otros van publicando te vas dando cuenta de que en su momento, lo interpretamos de una manera y que ahora, realmente sabiendo todo lo que se

sabe, cosas que se han descubierto a posteriori lo ves con otro punto de vista. Porque lo que yo dije que era por esto, no era sólo por un factor, sino que también están involucrados múltiples factores.

Lo que pasa es que no vas a repetir un experimento que hiciste hace 15 años, que publicaste hace 10 años porque no te interesa y porque probablemente tampoco estés en ese tema, ya que te están pagando por investigar otro. Pero sí que te pasa por la cabeza con muchos temas: "Si tuviera que hacer el experimento, lo interpretaría de otra manera pero por el simple hecho de que ahora se saben más cosas que entonces".

En un proyecto de estos en los que te has sentido verdaderamente involucrada y hayas estado completamente segura de que iba salir pero luego al final no sale, por una causa o por otra, ¿qué es lo que sientes? ¿Cómo lo asimilas?

En el pasado tendíamos a hacer los experimentos por ejemplo "el efecto de una droga sobre una línea tumoral" y ver eso cómo afecta al metabolismo, hago la dosis de IC50 y analizo el tiempo de la IC50. ¿Qué pasa? Que la IC50 significa que tienes un 50% menos de células porque o bien se te han muerto o bien no te han crecido. Si no te han crecido entonces el efecto que verás es por eso. Pero si es porque se te han muerto en el fondo tienes un efecto combinado: del metabolismo asociado a la droga y el metabolismo asociado a la muerte celular.

Ése es un tipo de cosas que uno aprende después de haberlo hecho muchas veces. Ahora te das cuenta de que no tienes que ir a esos tiempos, sino usar intervalos de tiempo más cortos si quieres ver el efecto de drogas. Y sí que bajo ese argumento muchas veces pones expectativas del estilo "voy a hacer esto y espero eso". Luego siempre ves un patrón que era más de lo mismo y no es hasta el cabo de mucho tiempo que ves la incidencia. El problema de nuestros experimentos es que inviertes mucho tiempo hasta obtener por fin el resultado. Esto no es como un western en el que haces un extracto y en dos días sé si esta proteína está o no expresada. En nuestro caso tú haces el experimento, necesitas un mes para procesar muestras, otro mes para analizar los resultados y eso suponiendo que tienes la máquina para ti todo el tiempo, que no solía ser el caso. Ahora porque tenemos una máquina propia pero antes dependíamos de servicios científicotécnicos y lo mismo teníamos una semana sí y dos semanas no, de modo que esos dos meses se podían convertir en cuatro, lo que significa que de aquí 4 a 6 meses no lo tenías todo analizado para decidir si el experimento que hiciste entonces servía o no servía.

Entonces es muy frustrante cuando has invertido 2 o 4 meses en hacer todo un trabajo y descubres tras ese tiempo que todo lo que has hecho no te sirve y no sabes el motivo. Y ahora dices, "claro es que esto es porque el patrón que estamos viendo siempre es debido al efecto de la muerte celular y no por un efecto de la droga". No te das cuenta hasta mucho más tarde de volver a empezar para darte cuenta de que lo tienes que volver a hacer todo de nuevo. Entonces esto hace que sea un proceso mucho más lento que cuando haces experimentos que se basan en hacer un western o una PCR.

Pero sí es cierto que te ayuda a reenfocar mejor las cosas.

Sí pero en ocasiones para llegar a ese nuevo enfoque hay demasiado tiempo por medio. Porque si es con un western en una semana dices, “bueno, algo falla, ¿qué puede ser? Variable tiempo, variable X” pero durante el tiempo que has hecho en un experimento de metabolómica al final te ha dado tiempo a reenfocar el experimento de western 5 veces por lo menos.

Un experimento de los nuestros, ya solo por el *timing* y de cómo va el experimento no puedes acelerarlo más. Y si últimamente tienes en cuenta que no es una persona experta el que lleva el experimento sino una persona a la que estás formando en este campo, los tiempos se alargan más. A veces es muy frustrante porque al cabo de 6 meses le dices a esa persona en formación que su experimento no ha valido para nada porque algo está mal hecho. Eso sí que es frustrante por esa sensación de haber perdido 6 meses, de haber perdido tiempo que no puedes recuperar. Y esto en un trabajo, en *papers*... es importante.

¿Cuál crees que son las mejores cualidades que definirían a un buen científico?

Un buen científico en general debe tener curiosidad, que tenga ganas de saber y que sea capaz de plantearse preguntas inteligentes. Porque si no eres capaz de plantearte preguntas inteligentes y no tienes curiosidad para responder a estas preguntas no eres un buen científico. Puedes ser un buen técnico de laboratorio porque trabajas muy bien pero no serás un buen científico si no eres capaz de hacerte preguntas y de plantearte hipótesis para contestarlas. Yo creo que eso es lo esencial.

Porque a la hora de la verdad, técnicos de laboratorio puede ser cualquiera si le enseñas a hacer las cosas y no le obligas a pensar a esa persona porqué lo está haciendo. Ésa es la diferencia entre un buen científico y un técnico de laboratorio. Que se lo plantee o no se lo plantee y se plantee el intentar contestar qué es lo que está haciendo.

Así que a un técnico de laboratorio le dices “haz esto” y ya está.

Hay mucha gente que está haciendo el doctorado que realmente es técnico de laboratorio.

Dicho así parece que sean simples aparatos y para ponerlos a trabajar en el laboratorio y que luego el jefe del grupo se encargue de pensar.

En Estados Unidos, la mayoría de grupos de investigación buenos son los que suelen publicar en las revistas *Nature*, *Science*. Si tú te fijas en sus estructuras, esos grupos están formados todos por post-docs y técnicos. Los post-docs sólo están para leer papers y pensar y diseñar experimentos, interpretar resultados y redactar sus artículos. Los técnicos hacen lo que los post-docs les han dicho.

El técnico lo único que tiene que hacer es aprender a hacer una técnica lo mejor posible con los menores errores posibles y hacerlo lo más parecido posible a lo que le ha dicho el post-doc para que él interprete los resultados de acuerdo a lo que él piense. Saldrá bien o saldrá mal, pero realmente con una buena estructura de personal técnico que ejecute muy bien los experimentos y de personal pensante científico que diseñe bien sus experimentos, los interprete bien, lea la bibliografía y realmente sea capaz de plantear sus hipótesis en base a

sus experimentos y en definitiva hacer que la ciencia avance no hace falta realmente una estructura de un científico que sea un buen técnico de laboratorio.

Un científico es realmente una persona que es capaz de plantearse aquello y que sepa bien qué es lo que quiere que se haga porque si se hace esto y le das un resultado él podrá plantearse otras cosas según sea conveniente.

¿Y tú crees que ese sistema de Estados Unidos es bueno? ¿Hasta que no eres un post-doc no te planteas por qué haces tus experimentos?

Bueno, a ver, yo te he dicho que eso es lo que hacen los grupos potentes. Yo no te he dicho que no haya grupos que no mantengan doctores o pre-doctores. Pero los grupos que publican en *Nature* y *Science* no tienen una estructura de estudiante recién licenciado, los que hacen un doctorado y post-docs. Tienen una estructura más basada en investigadores que piensan, razonan, interpretan y escriben; y por otro lado técnicos.

Lógicamente, para llegar a este nivel de científico tienes que haber aprendido en qué consisten las técnicas y qué es lo que las técnicas te permiten hacer. Porque si no lo has aprendido y no lo has hecho con tus propias manos, eres incapaz de poder decidir qué poder hacer, por mucho que leas los *papers*. En algún momento te vas a tener que enfrentar a la realidad y saber cuáles son los límites.

Y ése es un problema que tenemos con los computacionales. A un computacional le dices “diseñame un experimento” y por supuesto que te lo diseñará. Te dirá “hazme 100 replicados de esta condición y otros 100 replicados de esta otra condición”. A ver, ¿100 replicados? Si 3 replicados ya nos suponen 6 meses de análisis, ¿tú sabes lo que supone 100 replicados? Se nota que tú no eres el que va a tener que hacer el experimento (risas). Es ese tipo de cosas que existen, pero eso no significa que uno no sea un buen científico. Lo que pasa es que para ser un buen científico hay que ser realista y para ser realista tienes que haberlo trabajado. Pero no es necesario para ser un buen científico que debas hacerlo tú.

Ahora, puedes ser autónomo, lógicamente. Tú puedes decir, como investigador, “yo me lo pienso, yo me lo hago, yo me lo interpreto, yo me lo escribo” pero es un sistema más lento. Pero eso no significa que seas mejor científico por el hecho de hacer más cosas que el que no lo ha hecho.

Son entonces métodos de trabajo distintos.

Claro. Hombre, lógicamente un científico más completo es el que lo hace todo, pero tú me has preguntado qué es lo que tiene que ser un buen científico. Y yo para mí creo que para ser científico lo que hace falta es ser capaz de pensar, razonar, interpretar y montar historias adecuadas de acuerdo a unos resultados, los haya hecho esa persona o no. Son cosas distintas. Una cosa es un perfil más completo y otra cosa es lo mínimo.

Lo que sí que para mí no es un buen científico, por mucho que haya muchos que digan que sí que lo son es una persona que sea capaz de ejecutar un experimento a la perfección pero no es capaz de saber por qué lo está haciendo, ni de entenderlo ni de interpretar lo que está obteniendo. Eso es un técnico de laboratorio. Por mucho que tenga un título de doctor.

Porque si luego le das un problema real y no es capaz de plantearse las hipótesis correspondientes, no te aporta nada nuevo.

Hay muchos perfiles profesionales y son todos necesarios. El perfil de técnico para mí es indispensable para el desarrollo de una buena ciencia. Pero no por eso quiero decir que solamente sean necesarios técnicos de FP2, porque un técnico puede ser de ese nivel, pero también un técnico licenciado, un técnico doctor. Y se nota la diferencia en cómo trabaja un técnico con una determinada formación que otro técnico con otra formación. Pero para según qué cosas, te hace falta un nivel o te hace falta otro. Son cosas distintas. Le puedes pedir que haga experimentos un técnico que no tenga tantos conocimientos, pero luego no te puedes quejar de que las cosas no te salgan como tú quisieras.

¿Habéis notado los recortes en investigación? ¿De qué modo?

Sí. Menos proyectos, menos dinero y sobre todo que el factor humano se paga con dinero. Y si no tienes quien te la haga, la ciencia no avanza.

¿Lo habéis notado entonces en la calidad de vuestros experimentos?

Nosotros hasta hace poco no lo habíamos notado porque por suerte teníamos proyectos nacionales y proyectos europeos. Por un lado y por otro hemos sabido compensarlo y podíamos disponer de dinero para pagar personal y pagar servicios. Ahora sí que lo estamos notando más porque los proyectos europeos se nos han acabado, sólo queda uno que es para pagar personal y ahora como todos o casi todos los grupos estamos afectados por los retrasos en los pagos del Ministerio.

El Ministerio el año pasado atrasó la convocatoria del plan nacional un año, en este año la ha atrasado unos meses y, claro, el proyecto anterior acaba el diciembre del 2014 pero en el diciembre del 2014 todavía no han resuelto qué ha pasado con el que has pedido. Entonces desde diciembre de 2014 hasta que resuelvan y nos digan “te doy o no te doy dinero, y cuánto te doy”, ¿qué haces en ese tiempo? Tienes personal, pero no tienes con qué trabajar porque no tienes con qué comprar. Y si encima no tienes personas, no tienes con qué pagarles.

Desde hace muchos años ningún estudiante de doctorado, cuando se le acababa la beca, se quedaba sin cobrar. Acaba de cobrar la beca y la beca de grupo y se les hacía contratos hasta que terminara la tesis como mínimo. Si ya luego continuaba trabajando pues seguía cobrando. Después de 10 años, este año no se ha podido hacer. Han acabado 3 personas la beca y las tres personas están en el paro porque no tienes con qué pagarles. Claro, la involucración de la gente, hasta donde puedes desarrollar tus trabajos es diferente también

Es complicado. Todo es una pelota, anteriormente con lo que se pagaba de los proyectos nacionales, la mayoría de gente se autofinanciaba y podía costearse sus gastos. Y el que pedía en Europa, de cada 10 proyectos que pedías se te financiaba 1. Entonces tenías una buena probabilidad de conseguir financiamiento por un proyecto bueno que pedías. Lo que está ocurriendo ahora es que como a nivel nacional se ha recortado tanto porque encima que las convocatorias se han atrasado y se financia la mitad o tres veces menos que hace 3 años, la gente va a por todas.

Va a todas las fundaciones posibles. Si antes en una fundación se presentaban 100 proyectos, ahora se presentan 10.000. Si se financiaban por lo menos 2, no es lo mismo 2/100 que 2/10.000, ya que las probabilidades son menores. Y a nivel de Europa pues igual, si antes te daban 1/10, ahora te dan 1/30. Y además, proyectos que hace 5 años se financiaban seguro porque eran buenos, ahora o eres un crack o tienes un enchufe porque compites con muchísima gente ya que la crisis afecta a todo el mundo, no sólo a nosotros.

La competitividad entre grupos ha aumentado mucho

Ha aumentado un montón. Todo el mundo quiere un proyecto. Menos ingresos equivalen a menos recursos por lo que todo el mundo va a por todas. Entonces un proyecto bueno no se financia porque no sea bueno sino porque de esos 10.000 proyectos, 2 quizás son mejores que el tuyo. La competitividad existe.

¿Crees la profesión de científico está lo suficientemente valorada?

No. Para nada. Yo para empezar diría que no está comprendida. Porque incluso en nuestro entorno familiar, lo normal es que a menos que tengas un familiar que sepa lo que es el mundo de la ciencia, para la mayoría de ellos hacer una tesis doctoral es una pérdida de tiempo. Preguntas como “¿Y qué estás haciendo?, ¿Qué sigues estudiando?” son muy frecuentes. Porque ellos lo consideran unos estudios. No lo consideran un trabajo.

Lo piensas fríamente y dices es que realmente de lo que he hecho estos últimos 3 años y me ha estado pagando el Estado para poder hacer este trabajo, ¿hasta qué punto lo que yo he hecho ha revertido en la sociedad? Pero sí que es cierto que si no avanza el conocimiento científico tampoco pueden avanzar otras cosas. Entonces es cierto que el revertimiento a la sociedad es pequeño, pero sin éste, el resto de cosas tampoco pueden avanzar. Y hay especialidades en la que es más claro que en otras. Pero a la gente de la calle en ocasiones le cuesta mucho entender esto.

Es que si no ven una aplicación inmediata a algo, la gente ya se siente recelosa.

La gente se siente recelosa, pero es que además no existe el interés. El interés social de la gente en España es: “quiero cobrar más con el mínimo esfuerzo”. Y así está el país, lleno de estafadores. Somos el país de la pandereta, por mucha rabia que me dé.

Si ya dentro de mi familia (soy la única que está metida en ciencia) a veces es difícil explicarles, aunque te respetan, respetan tu trabajo porque piensan “bueno, debe ser bueno si lo haces”. Pero ya a veces es como si te dijeran “bueno, es que vosotros estáis viviendo del cuento”. Es que tampoco les puedes decir que no (risas). En cierto modo, vivimos de los impuestos que ellos generan y que yo también genero. Es una situación muy complicada.

Yo creo que en otros países no es tan difícil, pero aquí es muy difícil luchar contra esa sensación de desamparo social, en la que realmente no se te valora lo que haces. Y no sólo no se te valora sino que encima piensan que lo que haces es robar el dinero. O sea, no sólo crees que lo que estoy haciendo no es importante, sino que además crees que estoy estafando. Es una sensación poco agradable porque no dejan de ser fondos públicos o fundaciones privadas que esperan que los fondos que han invertido ellos voluntariamente reviertan en algo que les

pueda ayudar a ellos en un futuro. Y es una sensación real y desagradable de “ostras es que tienen razón”.

Hay cosas de éstas que uno las siente con los años. Pasas de ser un estudiante a estar haciendo un doctorado y que toda tu familia te siga considerando un estudiante... otra vez (risas) a que de buenas a primeras la sensación esa de “¿pero tú a qué te dedicas? ¿qué haces en tu trabajo? ¿para qué sirve lo que tú haces?”. Porque claro, el que hace coches dice, “bueno, yo he construido la puerta del coche que estás conduciendo” u otra persona que dice “yo reparo la lavadora que está en tu casa”. Pero un científico... “pienso unos experimentos que me ayudarán a averiguar qué es lo que hace en esta vía de señalización”

“Vale, ¿pero para qué sirve esa vía de señalización?”

“Pues mira, esta vía está alterada en cáncer”

“Aaaaah, vale, eso significa que encontrarás una cura para el cáncer”

“Bueno, no necesariamente. Quizás de aquí 10 años se sabrá si gracias a esto se desarrolla algo para curar el cáncer. Pero si no se estudia esta vía no sabré si se podrá curar el cáncer”

Entonces hay mucha gente que no lo ve. Porque es muy a largo plazo.

Como última pregunta, ¿crees que es importante estimular la divulgación científica?

Es importante estimular la divulgación científica, pero yo creo que el problema es estimular el interés científico. Esto me lo dijo Joan Guinovart, el director del parque científico. Y yo le dije, desde el desconocimiento, “yo no veo que en los periódicos como la Vanguardia, el Periódico o el País se haga difusión de noticias científicas”. Él me dijo que eso era mentira, porque cada día salen en esos periódicos al menos 4 ó 5 artículos, por no decir de los cientos de webs que se dedican a ello. El problema está en la mentalidad de nuestro país, y es algo que se debería corregir. En lugar de seguir estimulando el interés por los cotilleos de la prensa amarilla, se debería hacer por la prensa científica.

Porque hay un montón de científicos que se encargan de la divulgación científica, pero claro, si luego la gente no se lee esos artículos, eso no sirve para nada. En nuestro país no se prima ese interés científico.

Lo cierto es que la ciencia requiere de profesionales de todos los niveles. Requiere de personas que se encarguen de hacer la ciencia más alcanzable a todos los públicos. Necesita docentes que sean capaces de hacer que la gente de a pie sea capaz de entender.

Hace muchos años, en la primera Marató de la TV3 de la diabetes que hubo, yo estaba en mi primer o segundo año de tesis. Dentro de la UB se hizo un ciclo de los grupos que habían conseguido proyectos de la Marató de la diabetes y hacían conferencias para mostrar a la gente de la calle los resultados que habían conseguido gracias al dinero de la gente, para mostrarles cómo su dinero había sido invertido. Hubo 5 ó 6 conferencias.

La primera la hizo Joan Guinovart, que es un divulgador muy bueno. Tienes que pensar que el 80% de los asistentes de esa conferencia eran abuelos, jubilados que habían visto los carteles,

que eran diabéticos muchos de ellos y que habían ido a propósito a la aula magna de la facultad de biología porque querían saber dónde habían ido a parar esos 20€ que habían metido en la cuenta de la fundación de la Maratón para investigar sobre la diabetes porque querían saber qué se había hecho, cómo se había invertido para curar la enfermedad. Joan Guinovart, en una hora, hizo una presentación muy visual con cinco diapositivas. Era muy del plan, “mira, mi objetivo es hacer una pastilla que haga esto. Y para que lo veáis muy claro os puedo decir que durante este año lo que hemos visto es que haciendo esto pasa esto otro en los animales.” Eran resultados de experimentos pero que estaban puestos muy claramente y estaban pensados para una audiencia que no tiene muchas nociones científicas. Es un buen divulgador científico y se ha involucrado mucho en el ámbito científico.

Segunda presentación, un profesor de la facultad de Farmacia. Presentación para el mismo tipo de audiencia pero dirigida a personas que sabían de la vía de MAP quinasas, la vía de integrinas y otras vías de señalización celular. Todos los abuelos, porque te fijas cuando sales de la conferencia y escuchas las conversaciones de todos, todos coincidían en que no entendían nada. No sabían qué estaba haciendo esa persona en concreto y no sabían cómo se supone que eso va a revertir en su curación.

Siguiente conferencia, tres cuartos de lo mismo. Te encuentras entonces con un problema. Si la ciencia no la divulgas adecuadamente al resto de la sociedad no sirve de nada porque la imagen que das es así de patética (ríe). Es decir, al abuelito de 80 años le importa un comino que seas un científico fantástico y te sepas todas las vías de señalización celular. Lo que le importa es que le sepas explicar a ellos, no a tu colega científico, qué es lo que estabas haciendo para curarles.

Y por eso en el mundo de la ciencia es importante que haya divulgadores científicos, que sean capaces de hacer que la ciencia sea entendible para científicos y que a la vez sea entendible para quien sepa un poco, como los estudiantes de grado sin ser unos expertos. Pero de algún modo tienes que motivar un poco ese interés por la ciencia. Y por supuesto, a gente que no tiene ni idea. Todo eso forma parte de la ciencia. Y quien te diga lo contrario es mentira.

Referencias bibliográficas

<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

Fuente de imagen.

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

Pie 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.