

El Ensanche celular

Alejandro Martorell Riera

Máquinas perfectas

En todo momento, nuestro cuerpo está llevando a cabo un sinfín de reacciones químicas al mismo tiempo. Somos como una gran factoría química, central eléctrica, red de transporte y comunicaciones, hospital y campo de batalla a la vez. Mientras importantes agentes de la ley recorren nuestro torrente sanguíneo y tejidos circundantes en busca de patógenos, la red generada por las neuronas envía impulsos eléctricos para hacer mover nuestros músculos y nuestro intestino se dedica a absorber nutrientes de los alimentos que ingerimos. Los trabajadores que desempeñan todas estas funciones son las células.

Nuestro cuerpo cuenta con trillones de células organizadas en más de 200 tipos distintos. Todos ellos provienen de una única célula, el óvulo fecundado por el espermatozoide. A lo largo del desarrollo del feto, esta única célula empieza a dividirse sin descanso generando, poco a poco, todos los demás tipos que se especializarán en funciones concretas y se estructurarán en tejidos y órganos concretos. Las células representan la forma más pequeña de vida, son las unidades funcionales y estructurales que forman todos los seres vivos, teniendo en cuenta que los virus, muchísimo más pequeños, no son considerados realmente como seres vivos.

Cada célula de nuestro cuerpo ha de ser capaz de desempeñar con matrícula de honor las funciones por las que se ha especializado. Para ello debe tener en cuenta que necesita sobrevivir en un ambiente hostil donde puede sufrir de desnutrición, puede faltarle el oxígeno o puede ser infectada por alguna bacteria o virus. Ante estas tres posibles escenas, nuestras células han desarrollado mecanismos de supervivencia extrema para resistir el mayor tiempo posible hasta que se restablezca la normalidad. En caso contrario, si la situación se vuelve insostenible pudiendo afectar al resto del órgano o tejido, comprometiendo la salud del cuerpo, lo que se espera de estas células afectadas es que literalmente se suiciden por el bien de la comunidad. Somos máquinas casi perfectas.

Dentro de cada célula están ocurriendo miles de reacciones e interacciones moleculares a cada instante. Muchas de ellas son de índoles generales y relacionadas con la propia supervivencia de la célula, pero otras son específicas de cada tipo celular. Por ejemplo, encontramos las células que nos recubren y aíslan del exterior (células de la piel), las que se encargan de purificar los tóxicos químicos de nuestro cuerpo (células del hígado), las que nos permiten aprender y recordar (neuronas), las que nos protegen ante los patógenos (células del sistema inmunitario), etc. Además, hay que recordar que todo lo que produce nuestro cuerpo también es gracias a ellas, como es el sudor, la saliva, las hormonas o los anticuerpos.

Todos los avances científicos llevados a cabo para comprender gran parte de cómo funcionan nuestras células y, por consiguiente, nuestro cuerpo; ha sido desarrollado por especialistas en biología celular y molecular, entre muchas otras especialidades, en universidades, centros de investigación y otras instituciones a través de todos los países del mundo. Cada día se generan avances significativos en todas las ramas y vertientes del saber que engloba la biología. A pesar de ello, este campo de la ciencia se encuentra todavía en la emocionante frontera de un territorio desconocido con muchísimas preguntas todavía sin resolver. Poco a poco vamos progresando y encontrando respuestas. Para ello, la labor de los grupos de investigación es fundamental, como la desarrollada durante tantos años por el grupo Celltec-UB dirigido por el Dr. Manuel Reina. La entrevista de este artículo va enfocada a él y a sus muchos años de buena ciencia que ha llevada a cabo, tanto en el ámbito público como en la industria privada, para ayudar a desentrañar muchos de los secretos que todavía nos esconde esta fantástica disciplina.

Generalidades sobre las células

Si pudiésemos inventar una máquina para encogernos hasta llegar a los 0,5 micrómetros (1 micrómetro es 1/1000 milímetros) y nos situásemos delante de una célula de nuestro cuerpo, ésta sería tan grande como un estadio. El tamaño de las células varía mucho y está relacionado con su función. En una escala métrica decimal podríamos decir que el tamaño estándar fluctúa entre los 10 y los 100 micrómetros (**Figura 1**). Todas ellas solamente son visibles bajo el microscopio, a excepción del óvulo, la única célula que es posible verla a simple vista debido a la gran cantidad de material que debe almacenar para empezar a desarrollar el feto. En general el tamaño de las células se mantiene bastante constante entre organismos, es decir, una célula del hígado de un caballo es igual de grande que la de un ratón. La diferencia en el tamaño del órgano se debe al número de células que lo forman y no al tamaño de las mismas.

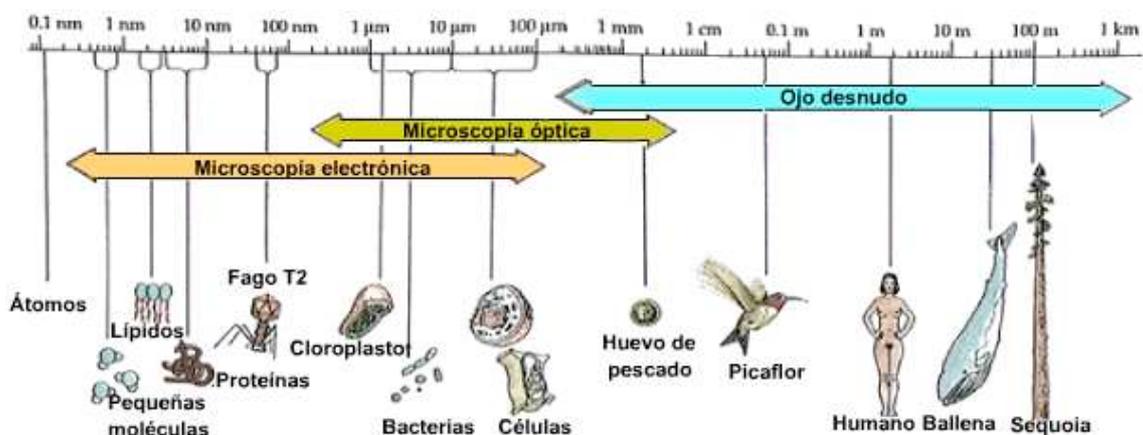


Figura 1. Sistema métrico decimal y relación de tamaños.

Antes de comprar las entradas e ingresar en este fantástico estadio que es la célula, fijémonos en su forma. De igual modo que el estadio de Taiwán tiene forma de dragón, el futuro estadio del equipo Bursaspor de Turquía simulará un cocodrilo o que el estadio de Pekín recuerda un

nido de pájaro; la forma de cada tipo celular es muy variada y está directamente relacionada con la función que desempeña en los diferentes tejidos y órganos. Algunas son capaces de cambiar su morfología según donde se encuentren, así es el caso de los leucocitos, las células que forman la línea de defensa de nuestro cuerpo ante los patógenos. Pero en general, la mayoría mantienen su morfología. Cuando se encuentran en medio líquido tienden a tomar forma esférica mientras que cuando están agrupadas en masa suelen adoptar formas más poliédricas.

Ya tenemos nuestra entrada, así que estamos listos para pasar la seguridad y penetrar en el estadio. La emoción de hacerlo es tan grande que vamos a cerrar los ojos y dejar que alguien nos acompañe y nos conduzca hasta la grada más alta de todas. Es en este momento cuando abrimos los ojos de nuevo y, ante nosotros, se nos brinda un espectáculo sin precedentes. Parece que estemos mirando hacia el interior de una selva llena de moléculas moviéndose a grandes velocidades en todas direcciones, estructuras fibrosas cortas o largas que continuamente se están formando y deshaciendo además de otras estructuras de mucho mayor tamaño, estos son los orgánulos (**Figura 2**). Igual que nuestro cuerpo está formado de órganos y tejidos que desempeñan sus funciones particulares, las células cuentan con estructuras que juegan un rol biológico específico.

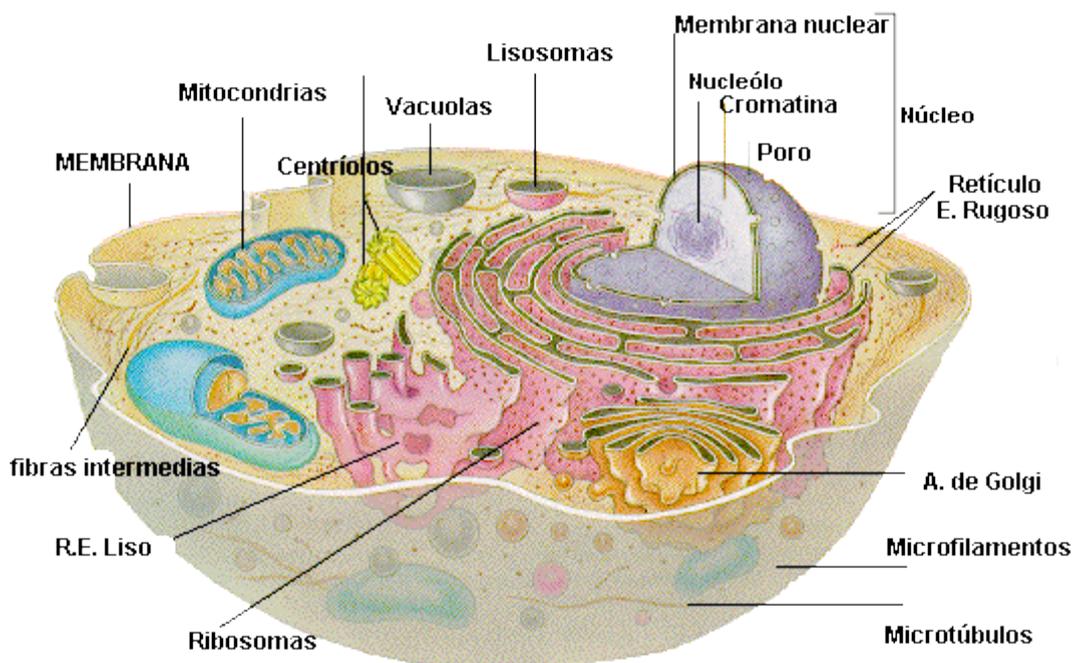


Figura 2. Vista del interior de la célula con todas sus estructuras y orgánulos.

Si nos fijamos, prestamos atención y observamos todo el interior de la célula durante un tiempo es muy sencillo darse cuenta que nada es estático. Todo lo contrario. El interior de la célula nos recordará al centro de Barcelona un día cualquiera de verano. Un bullicio constante de cuerpos que se desplazan en todas direcciones pero, a diferencia de lo que ocurre en cualquier aglomeración de gente, en el interior de la célula casi todo ocurre con un orden exquisitamente preciso, casi sin azar. Es por ello que la célula nos puede llegar a recordar a una ciudad.

Analogía entre las células y las ciudades

Durante el siglo XIX, el célebre ingeniero y urbanista español Ildefons Cerdà i Sunyer propuso un importante Plan que cambiaría el *skyline* de Barcelona de forma drástica, proyectándola así hacia su reconocimiento a nivel europeo (**Figura 3**). Lo que Cerdà nos enseñó por aquel entonces fue que la visión de un gran profesional puede traducirse en perfección urbanística. La perfección nunca es fácil de obtener pero parece ser que la biología ha seguido un patrón parecido. Igual que el Ensanche de Barcelona permite la reducción de atascos y facilita la visión dando más seguridad a los conductores y peatones, todas las células de todos los seres vivos (animales, plantas, hongos y bacterias) presentan un gran orden y equilibrio en su interior.

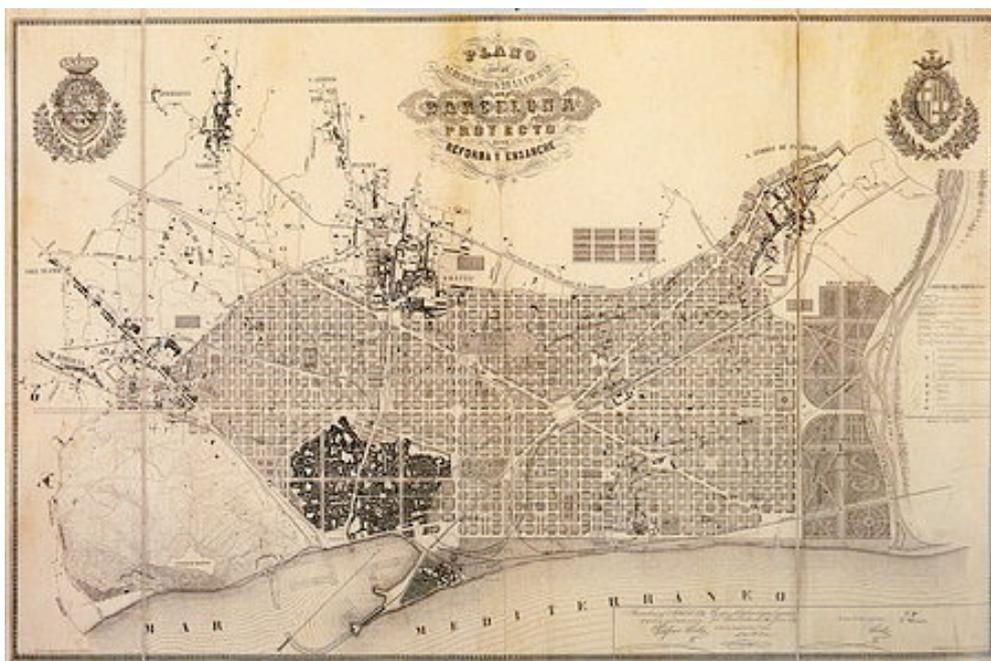


Figura 3. Proyecto original del Plan Cerdà.

El Núcleo: el cerebro de la célula

El interior de la célula se llama citoplasma y comprende todos los orgánulos junto al líquido que lo baña todo. Dependiendo del tipo celular, el núcleo puede llegar a ocupar gran parte del interior de la célula o solamente un 10 por ciento. Si buscamos una analogía con una ciudad, obviamente nos vamos a referir al Ayuntamiento, órgano gubernamental y de administración local. Tiene una morfología amorfa, ligeramente redondeada y es donde se almacena el ADN, es decir, la información que nos forma y nos representa a nosotros mismos. El ADN es, además, lo que nos diferencia de cualquier otra persona. En el caso de los gemelos monocigóticos, univitelinos o popularmente llamados idénticos, ellos comparten el 100 % de su información genética mientras que el porcentaje normal entre gemelos no idénticos o hermanos nacidos de partos distintos es del 50 %. ¿Cómo se generan los gemelos idénticos? Ocurre cuando accidentalmente un óvulo fecundado por un espermatozoide se divide durante

las primeras fases de su desarrollo pero las células se separan en cambio de permanecer unidas. A medida que estas dos células separadas vayan dividiéndose más, acabarán generando dos fetos distintos pero que comparten todo el material genético, ya que provienen del mismo óvulo. A pesar de ello, se ha demostrado que si dos gemelos idénticos son separados, por ejemplo, tras su nacimiento y son alimentados, educados y crecen en lugares distintos; su constitución física, metabólica, propensión a enfermedades e inteligencia pueden ser distintas entre ambos. ¿Cómo es esto posible si comparten exactamente el mismo ADN?

Para responder a esta pregunta es necesario nombrar una especialidad de la investigación en biología conocida como Epigenética. Ésta palabreja hace referencia al estudio de cómo el ambiente y todo lo que nos rodea afecta a nuestra información genética. Es decir, cómo nuestros hábitos diarios nos afectan así como es nuestra alimentación, el ejercicio que hacemos, si estudiamos más o menos, si hay mucha o poca contaminación donde vivimos, si estamos expuestos a ciertos agentes químicos en caso que trabajemos en una factoría, el estrés y ansiedad a la que estamos sometidos... todos estos factores y muchos más que, podemos o no controlar, afectan a nuestro material genético. Lo hacen facilitando que, por ejemplo, las células musculares activen parte de su ADN dando lugar a la síntesis de moléculas encargadas de desintoxicar la acumulación de agentes tóxicos que se generan durante y después de hacer deporte. Igual que el ambiente que nos rodea puede variar si dejamos de vivir en una ciudad y nos mudamos a un pueblo, si empezamos a hacer ejercicio regularmente mientras que antes no lo hacíamos, si cambiamos nuestros hábitos alimenticios o si empezamos a estudiar una carrera; la Epigenética también varía y se acostumbra a las nuevas situaciones a las cuales sometemos nuestro cuerpo. De esta forma nos adaptamos a los cambios a nivel celular.

El núcleo tiene una morfología fácilmente reconocible y funciona como lugar donde almacenar el ADN en una estructura que recibe el nombre de cromatina (**Figura 4**). La cromatina se organiza en cromosomas y cada especie tiene su número específico de cromosomas con sus tamaños particulares (los humanos tenemos 23 cromosomas). Las paredes del núcleo no son de ladrillo u hormigón armado como los Ayuntamientos, si no que están formadas por una doble membrana lipídica llena de poros que permiten la comunicación con el resto de la célula. Estos poros actuarían como las puertas y ventanas del propio Ayuntamiento y, debido a que la seguridad es muy importante en estos edificios para evitar la entrada de personas no deseadas o peligrosas, los poros nucleares también son extremadamente estrictos a la hora de permitir el paso de moléculas en ambas direcciones. De esta forma se consigue mantener la integridad del ADN y se evita que cualquier tipo de tóxico pueda dañarlo.

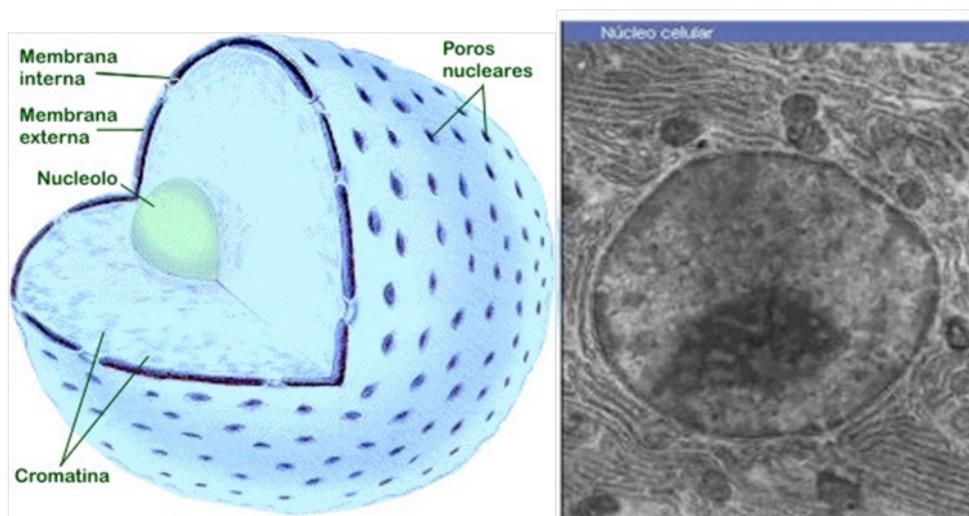


Figura 4. A la izquierda se muestra un esquema del núcleo con las distintas partes que lo componen. La cromatina es un nombre más técnico para definir el ADN. En la fotografía de la derecha tenemos el núcleo observado con la ayuda de un microscopio electrónico.

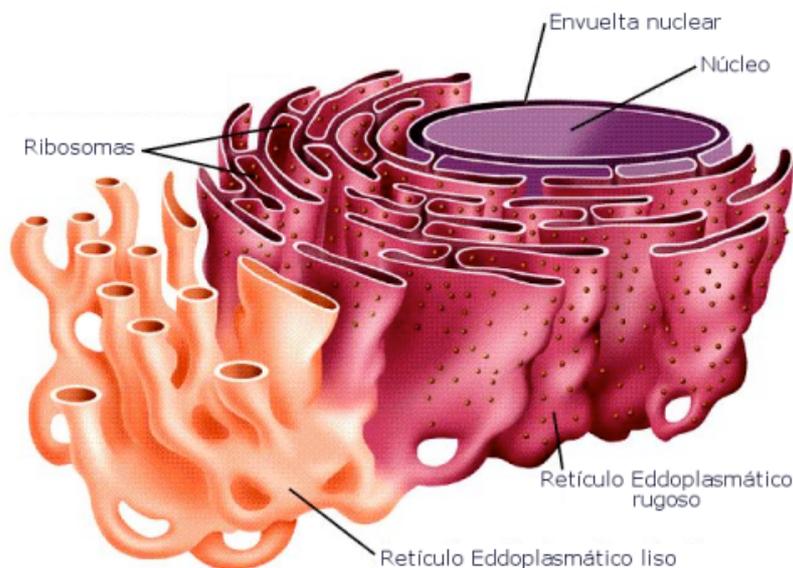
En los Ayuntamientos encontramos gran acumulación de archivos, dossiers, expedientes y papeles por doquier. En el mejor de los casos estos se encuentran perfectamente archivados y catalogados en un orden preciso. En la célula, los archivos serían los genes que se encuentran codificados dentro del ADN. Estas unidades de muy distintos tamaños son los que darán lugar a la formación de casi todos los tipos de proteínas que hay en el interior de la célula. De hecho, la gran variedad de células de nuestro cuerpo con sus morfologías tan desiguales, son debidas a la información codificada en los genes que, durante el proceso llamado diferenciación, generarán los distintos tipos de células. Cuando se encuaderna un dossier con espiral, por ejemplo, es muy importante retorcer los extremos para evitar que el espiral o las hojas se muevan. El ADN ha empleado una estrategia muy similar para evitar que la información codificada, los genes, se pierda. Es gracias a los telómeros, una estructura que se encuentra al final de cada cromosoma. Cada vez que la célula se divide, estos telómeros se van recortando poco a poco, hasta que llega un momento que se pierde por completo poniendo en peligro la información genética. Para utilizar una clara analogía, vamos a imaginar que los cromosomas son los típicos cordones para atarnos los zapatos. El cuerpo del cordón sería el cromosoma en sí, y las puntas de plástico o herretes en los extremos serían los telómeros. La función que llevan a cabo es prácticamente la misma: proteger al cromosoma (al cordón) de ser desfilado y del ataque de enzimas (de tijeras) que puedan cortarlo por las puntas. Las células que presentan defectos en sus extremos teloméricos, no sólo son incapaces de duplicarse, sino que dejan de ser viables y activan los procesos de muerte.

El Retículo Endoplasmático: La factoría lipídica por excelencia y el ropero proteico

El Ayuntamiento de Barcelona, igual que la gran mayoría, está situado enfrente de una importante plaza, la de Sant Jaume, y también al lado de la de Sant Miquel. Ambas son plazas bien concurridas tanto por los propios habitantes como por turistas. De ellas parten múltiples

calles y vías secundarias para poderse uno desplazar hacia cualquier otra parte de la ciudad. En el núcleo de la célula ocurre algo parecido. La doble membrana lipídica plagada de poros se encuentra conectada directamente con anchos sacos interconectados de los cuales se abren toda una serie de tubos de mayor y menor tamaño que se distribuyen por todo el interior de la célula. Esta importante red de sacos y tubos se llama retículo endoplasmático (RE) y suele ocupar más del 10 % del volumen total de la célula (**Figura 5**).

Figura 5. Esquema representativo del RE. El RE se divide en dos zonas claramente diferenciadas. El rugoso, donde puede apreciarse como su estructura es continua a la doble membrana que forma la envoltura nuclear y es donde en la superficie se ubican los ribosomas. Por otro lado, el retículo endoplasmático liso es totalmente carente de ribosomas.



El RE está formado por una doble membrana lipídica pero, a diferencia del núcleo, aquí ya no encontramos los mismos poros. Se diferencian dos zonas especializadas y fácilmente reconocibles. El RE liso se especializa en la síntesis de lípidos y también contiene ciertas moléculas que se encargan de descomponer sustancias nocivas. En general, la mayoría de células contienen, en proporción, un RE liso pequeño pero algunos tipos, como las del hígado que deben encargarse de neutralizar toxinas, contienen uno de grandes proporciones.

Por otro lado, el RE rugoso es continuo a la doble membrana de la envoltura nuclear. Si partimos de la Plaza San Jaume y recorremos la fabulosa calle de Ferrán llegaremos hasta La Rambla. Nos paramos y miramos tanto a izquierda como a derecha. Lo primero que nos llama la atención, a parte del propio encanto del paseo, es que la calle está plegada de grandes plataneros que, como gigantes, se alzan alcanzando, algunos de ellos, los tejados de los edificios circundantes. En el RE, estos árboles estarían representados por los Ribosomas, una sofisticada máquina molecular formada por más de 70 proteínas y 4 cadenas de ARN (unas cadenas moleculares parecidas al ADN pero muchísimo más cortas) que se ubican en la superficie del RE. El papel que desempeñan los ribosomas es crítico para la célula: se encargan de ensamblar las proteínas. Sin ellos, la información codificada en el ADN no podría traducirse a moléculas funcionales.

Para sintetizar una proteína se necesita que su gen específico en el ADN sea transcrito a un tipo específico de ARN (distinto al anteriormente mencionado). Este ARN abandonará el núcleo por alguno de los múltiples poros después de ser chequeado y saldrá al interior de la célula. Una vez aquí se encontrará con un ribosoma de la superficie del RE y se unirán. A

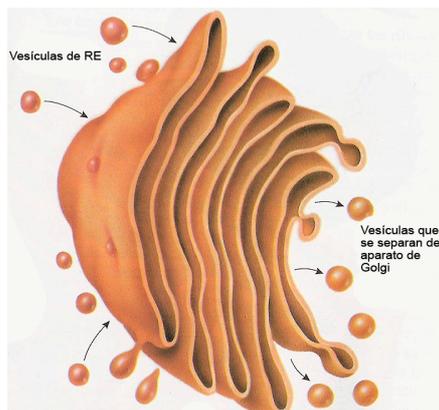
medida que el ribosoma vaya leyendo la información codificada en el ARN, irá juntando bloques en tándem hasta que toda la proteína esté completa y esta será liberada al interior del RE, al interior de esta vasta red de sacos y tubos.

Los ribosomas no solamente se encuentran en la superficie del RE rugoso. Hay muchos que permanecen libres por el interior de la célula y las proteínas que sintetizan permanecerán allí. La principal diferencia entre las proteínas sintetizadas en el citoplasma o en el interior del RE es que estas últimas permanecerán en el RE, serán enviadas a otros orgánulos o secretadas al exterior de la célula. Para citar algunos ejemplos de proteínas que van a ser secretadas encontramos los anticuerpos para combatir patógenos, la insulina que nos ayudará a ingresar la glucosa de la sangre a nuestros tejidos, enzimas digestivos que degradarán los alimentos que ingerimos, muchos tipos de hormonas, etc.

Cuando un turista visita Barcelona por primera vez, la fantástica Rambla capta su atención enseguida. Debido al encanto que rebosa por doquier, este turista no podrá evitar comprar algo en las múltiples tiendecitas. Quizás una gorra y unas gafas para protegerse del sol y quizás también decida comprarse algo de ropa para llevarse a casa. Es muy probable que también admire los mimos y los pintores igual que se pare en alguna de las muchas terracitas que adornan el paseo. Cuando esta persona termine de visitar la Rambla, no será la misma que una hora antes empezó a recorrerla. Básicamente habrá cambiado parte de su indumentaria al adquirir souvenirs y su estado de ánimo y alegría seguramente habrán incrementado. Cuando una nueva proteína es liberada al interior del RE, se sentirá como este nuevo turista que visita Barcelona por primera vez. De la misma forma que camareros y comerciantes acuden a las personas para ofrecerles sus servicios, toda una serie de moléculas irán a la búsqueda de esta nueva proteína para presentarle sus productos, como pueden ser azúcares, entre otras cosas. De hecho, la van a vestir y arreglar con estos productos para adaptarla y prepararla para que pueda desarrollar sus funciones específicas.

El Aparato de Golgi: Centro de empaquetamiento y distribución

Si seguimos La Rambla en dirección hacia el interior de la ciudad, llegamos a Plaza Cataluña, dejando el RE atrás. Desde aquí podemos acceder a la presumida calle de Paseo de Gracia, surcada de tiendas de alto standing, mostrando majestuosidad ante los viandantes con un



cálido aroma de arte modernista. El Aparato de Golgi vendría a ser algo similar, un orgánulo de lujo destinado a terminar de vestir a las proteínas y lípidos de forma todavía más suntuosa y pija que cuando venían del RE. El Golgi se estructura en un conglomerado de cisternas, cada una de ellas especializada en llevar a cabo unos tipos concretos de modificaciones a las proteínas y lípidos (**Figura 6**). Pero, ¿cómo han llegado hasta aquí?

Figura 6. Esquema del Aparato de Golgi.

El Citoesqueleto: Mucho más que un simple esqueleto celular

El Plan Cerdà del Ensanche de Barcelona incorporó en su diseño de calles perpendiculares, algunas vías diagonales y horizontales de mayor tamaño para facilitar el movimiento y caudal de vehículos a lo largo y ancho de la ciudad. Las células también han desarrollado un tipo de vías que cruzan todo su interior permitiendo el traslado de cualquier cosa hacia donde se la necesite. En concreto encontramos que las células tienen tres tipos de carreteras distintas que forman lo que se conoce como el Citoesqueleto (**Figura 7**). Cada uno de ellas tiene un aspecto y funcionalidad distinta. Por él circula todo lo que puede y debe ser trasladado de un lugar a otro. Además, otorga forma, fuerza y capacidad de desplazarse a la célula. Las fibras que lo forman están constantemente encogiéndose y creciendo para satisfacer las necesidades de la célula. Las grandes autopistas serían los microtúbulos, formados por la proteína tubulina. Entre sus funciones encontramos la de separar los cromosomas durante la división de la célula, aguantan al RE y al Golgi en pilas y permiten el traslado de otros orgánulos enteros a lo largo y ancho del citoplasma. También facilitan el movimiento de Vesículas. Estos cuerpos redondeados de distintos tamaños están cargados de proteínas y son el medio de transporte para éstas desde el RE al Golgi. Las vesículas no solamente sirven para conectar orgánulos entre ellos, en muchas ocasiones son utilizadas para expulsar su contenido al exterior de la célula por un mecanismo llamado exocitosis.

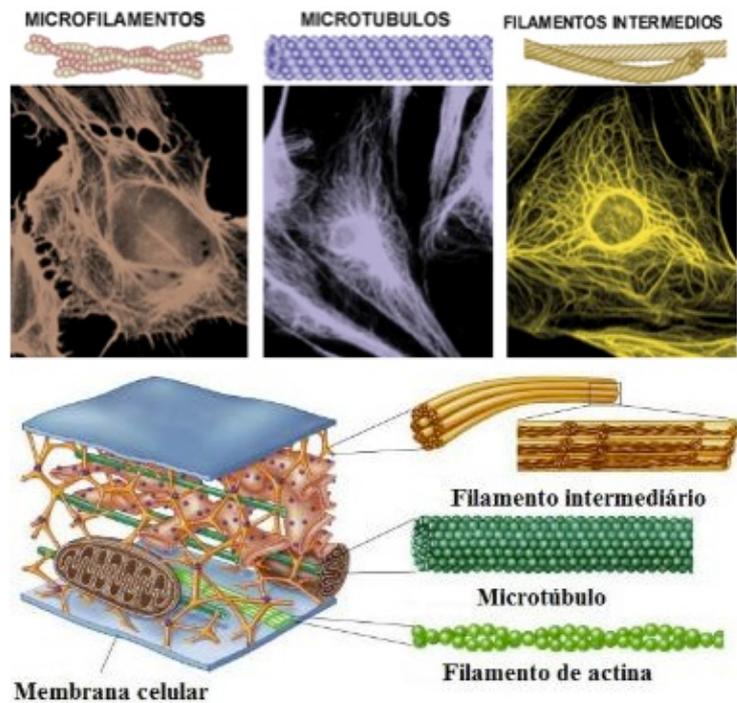


Figura 7. En la parte superior se muestran tres células distintas marcadas con distintas moléculas que nos muestran los tipos de citoesqueleto. La parte inferior

representa un esquema donde vemos una porción de citoplasma, tapizado por arriba y por abajo por la membrana de la célula, donde interactúan los tres tipos de citoesqueleto y algunos orgánulos.

Otro elemento del citoesqueleto son los filamentos intermedios. A diferencia de los microtúbulos, estos varían mucho de composición según en qué tipo celular u órgano miremos. De este modo, en ocasiones se pueden analizar los filamentos intermedios encontrados en las células de un tumor y determinar, entonces, cuál es su origen y posibles tratamientos a poder utilizar. El tercer y último tipo de carretera serían los filamentos de actina. Están formados por dos cadenas entrecruzadas de actina. A pesar de ser los filamentos más débiles del citoesqueleto, también son los más versátiles en términos del tamaño que pueden llegar a alcanzar. Son los que permiten el movimiento y desplazamiento de la célula por una superficie y, por ejemplo, la contracción de los músculos.

Los Lisosomas: Centros de reciclaje y recolectores de basura

Las grandes urbes generan muchos desechos que se acumulan peligrosamente pudiendo ser tóxicos para la población si no son retirados y procesados de forma correcta y con rapidez. Los camiones de basura que recorren la ciudad vaciando contenedores serían representados por vesículas, las mismas que se han comentado con anterioridad, la única diferencia es que estas transportarán proteínas y otras sustancias tóxicas o peligrosas para la célula hacia su eliminación. Ésta se llevará a cabo en los Lisosomas, los centros de reciclaje. Estos orgánulos contienen en su interior un pH ácido y están llenos de moléculas preparadas para triturar todo lo que entre. Cuando los camiones de basura llegan a las plantas de reciclaje y descargan sus contenidos, estos son procesados, seleccionados y separados según su elemento. El principal trabajo de los lisosomas no es degradar el material hasta su inexistencia. El objetivo es romper las proteínas, lípidos y otros tipos de partículas en sus componentes más básicos pero todavía funcionales para que la célula pueda reutilizarlos para la formación de nuevas moléculas y como nutrientes para su propia alimentación.

A parte del reciclaje de componentes beneficiosos para la célula, otra función que acarrean los lisosomas es encargarse de expulsar componentes inutilizables o tóxicos hacia el exterior para que no dañen los distintos orgánulos y moléculas de la célula. Una vez en el exterior, nuestro cuerpo ya tiene sus métodos específicos para encargarse de ellos.

Las Mitocondrias: Centrales productoras de energía

Absolutamente cualquier cosa que ocurre y hacemos con nuestro cuerpo tal como respirar, parpadear, moverse, así como todas las reacciones químicas que se desarrollan en las células, requieren grandes cantidades de energía. La principal fuente de energía es una molécula llamada ATP. La Zona Franca, situada en las afueras de Barcelona es, como cualquier tejido industrial de cualquier ciudad, muy importante en términos económicos, de aportación de energía y de desarrollo. Las Mitocondrias son los orgánulos encargados de llevar a cabo parte de estas funciones en la célula. Dentro de ellas tienen lugar muchos de los procesos relacionados con el metabolismo, lo que permite genera el ATP a partir de los nutrientes que consumimos. Además, las mitocondrias también sirven como almacenes de iones, agua y otras sustancias.

Las mitocondrias están limitadas por una doble membrana lipídica y, debajo de ella, se encuentra otra doble membrana lipídica. Es decir, una exterior y otra interior separadas por un estrecho espacio llamado intermembranal. La membrana interna es como cuatro o cinco veces más larga que la exterior. ¿Cómo es eso posible? Es debido a que se pliega sobre sí misma en muchos puntos distintos hacia el interior del orgánulo, lo que permite que su longitud pueda ser mucho mayor. Estos pliegues reciben el nombre de crestas mitocondriales y todo lo que queda dentro de la membrana interna es la matriz mitocondrial. Los pliegues que forman las crestas son realmente importantes para el principal propósito de las mitocondrias, la

generación del ATP. Por ello, al aumentar la longitud de la membrana interna, el orgánulo está aumentando la superficie disponible donde se ubica la maquinaria encargada de generar la energía (**Figura 8**).

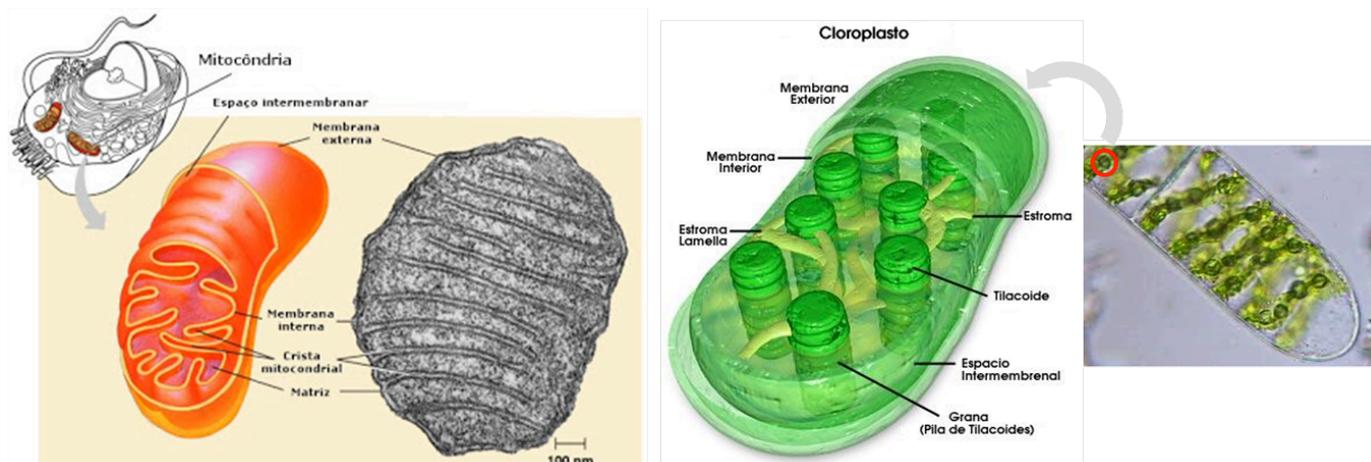


Figura 8. El esquema de la izquierda muestra las distintas zonas de una mitocondria junto a una imagen tomada con el microscopio electrónico. En la izquierda observamos el esquema de un cloroplasto de los muchos que se encuentran dentro de una célula vegetal o alga.

La matriz mitocondrial está llena de cientos de tipos distintos de moléculas que acarrean muchos tipos de reacciones distintas, hay ADN (las mitocondrias, junto a los cloroplastos, son los únicos orgánulos de las células que contienen su propio material genético) y también hay ribosomas algo distintos de los que encontramos en el citoplasma y en la superficie del RE. Cuando los investigadores descubrieron que estos orgánulos contenían su propio material genético, centenares de preguntas aparecieron por doquier para intentar explicarlo. No fue hasta finales de los años 60 cuando se propuso lo que pareció una estrambótica teoría que, a lo largo de los años, no ha hecho más que convertirse en la mejor explicación debido a las múltiples evidencias que así lo respaldan. Estamos hablando de la famosa Teoría de la Endosimbiosis desarrollado por la investigadora Lynn Margulis (fallecida en Diciembre de 2011) donde se propone que las mitocondrias de todas las células y los cloroplastos de las células vegetales y algas provienen de bacterias. La teoría postula que una célula ancestral engulló un cierto tipo de bacterias para afrontar los cambios ambientales que se estaban acaeciendo en esos tiempos debido a la acumulación de oxígeno. Este proceso de engullir no es tan raro. Las células, mediante la endocitosis, son capaces de incorporar en su interior material externo. Además, en nuestro cuerpo hay varios tipos distintos de células de nuestro sistema inmunitario que se dedican casi exclusivamente a “tragarse” todas las cosas raras que encuentran. Para conocer un poco más sobre esta fantástica Teoría y sobre las mitocondrias en sí, recomiendo leer los artículos *Indagando en el origen de las mitocondrias* (Vol. 3, Núm. 1 2014) y *Maridaje en la célula* (Vol. 3, Núm. 2 2014) de esta misma revista.

Nuestro cuerpo debe ser capaz de alterar el equilibrio de orgánulos dentro de los distintos tipos de células que forman nuestros órganos y tejidos. El corazón, por ejemplo, es una máquina diseñada para producir una grandiosa cantidad de energía en forma de ATP para mantener un bombeo que se repetirá 100000 veces al día. Para ello, las células musculares del

corazón están repletas de mitocondrias que pueden llegar a ocupar más del 25 % del volumen total de la célula. Por otro lado, las células que no requieren mucha energía como son las de la piel, contienen un número bajo de mitocondrias.

Otro orgánulo “similar” a las mitocondrias son los Cloroplastos que únicamente se encuentran en células o seres vivos que lleven a cabo la fotosíntesis. También están formados por una membrana externa y otra interna. En el interior de la membrana interna encontramos una serie de sáculos delimitados por otra membrana que son llamados tilacoides. Aquí es donde se ubican los pigmentos que otorgan color a las plantas y las algas, por ejemplo. A diferencia de las mitocondrias, los cloroplastos separan en su interior tres espacios distintos gracias a estas tres membranas (**Figura 8**). La fotosíntesis, la principal función que se desarrolla en estos orgánulos, es un complejo sistema de reacciones que permiten la conversión de la materia inorgánica en materia orgánica gracias a la energía que aporta la luz, generando también ATP.

Observaciones finales

El camino que han de recorrer las proteínas desde que su ARN abandona el Ayuntamiento (Núcleo celular), que recorren las calles del barrio Gótico de Barcelona y a La Rambla (Retículo endoplasmático), que suben siendo transportadas dentro de vesículas hasta llegar al Paseo de Gracia (Aparato de Golgi); es largo y muchas cosas pueden ocurrir. Por ello, la integridad y funcionalidad tanto de los orgánulos como las moléculas que permiten que esto ocurra sin incidencias es muy importante para la supervivencia de la célula. Todo este proceso es como una gran cadena de montaje de una gran fábrica automovilística, por ejemplo, donde cada coche sería una proteína y cada modelo de coche una clase de proteína (teniendo en cuenta que en la célula existen más de 20.000 proteínas distintas). Al final de todo, la proteína estará preparada para llevar a cabo su función.

Las células, además de almacenar la información genética, tener un entramado sistema de carreteras y autopistas, tener su propio sistema industrial y eléctrico, debe ser capaz de afrontar situaciones extremas. En climas secos y donde llueve poco, el almacenamiento de agua es esencial para facilitar el abastecimiento a la población, a las zonas rurales y a la industria. Las células también han desarrollado su propio sistema de pantanos llamados Vacuolas. Dependiendo del tipo celular y sus funciones, estas pueden ser más grandes o más pequeñas. Por ejemplo, las células de las plantas suelen estar provistas de una gran vacuola para afrontar posibles situaciones de sequía.

¿Qué ocurre cuando una célula o conjunto de células dejan de funcionar adecuadamente? En estas circunstancias, lo que se esperaría que ocurriese es que fuesen retiradas del cuerpo, es decir, eliminadas para que no entorpezcan el buen funcionamiento del resto. Desgraciadamente, no siempre ocurre lo correcto. Los tumores, los cientos de tipos distintos que se han descrito, se basan todos ellos en una idea: son células que no mueren nunca, son inmortales. Los telómeros, esas estructuras que se encuentran en los extremos de los

cromosomas para evitar que se pierda la información genética después de que la célula se divide, funcionan como un reloj celular. Una vez se han recortado (después de alrededor de 50 divisiones) actúan como indicadores de que esta célula ya puede ser retirada y esto bueno, porque nuestro cuerpo necesita retirar lo viejo para aportar lo nuevo. Las células cancerosas han desarrollado un método para poderse dividir sin descanso. Han empleado una molécula llamada telomerasa a tiempo completo. Esta proteína lo que hace es recomponer los telómeros a su estado inicial después de cada división. Por eso los tumores siempre están creciendo, debido a que las células que lo forman no mueren y no paran de dividirse.

Lo que la investigación nos está demostrando es que el interior de una célula es tan o más dinámico que una gran ciudad que siempre estuviese en hora punta. Todo lo comentado con anterioridad hay que imaginarlo actuando e interaccionando a la vez y cambiando continuamente según las necesidades de la propia célula haciéndonos comprender lo perfectas y urbanizadas que son y lo que todavía falta por describir e investigar. Todo se comunica con todo de forma directa o indirecta, lo que hace recordar a las palabras de Cerdà 'Cuando las vías férreas se hayan generalizado, todas las naciones europeas serán una única ciudad, y todas las familias, sólo una, y sus formas de gobierno serán las mismas'.

Entrevista

Para adentrarnos en el contexto de la investigación en Biología Celular y Molecular contamos con la colaboración del **Dr. Manuel Reina del Pozo**, investigador y profesor de la Facultad de Biología de la Universidad de Barcelona (UB).

Manuel Reina se graduó en Biología en 1984 en la misma casa donde, años después, desempeñaría su labor profesional. Realizó su tesis doctoral en el Departamento de Agrobiología y Biología Molecular en el Centro de Investigación y Desarrollo del CSIS de Barcelona, donde se doctoró cinco años después obteniendo el Premio Extraordinario de doctorado de la Universidad de Barcelona. Su primera estancia Postdoctoral la realizó en la Universidad de Washington en Seattle (Estados Unidos) durante algunos meses hasta que en 1990 regresó a Barcelona como Profesor Ayudante LRU en la Unidad de Biología Celular del Departamento de Bioquímica, Fisiología y Biología Celular de la UB. Hasta que no obtuvo su posición como Profesor Titular de la UB y montó su propio grupo de investigación en 1992, aprovechó para realizar hasta 3 estancias Postdoctorales más en la misma universidad de Estados Unidos.

Hasta entonces, sus principales dedicaciones y pasiones se centran en la enseñanza y la investigación. Pero en Mayo de 2001, tras un largo tiempo de preparación y planificación, Manuel Reina, junto al Dr. Senen Vilaró (fallecido en 2005), crean la empresa de base tecnológica (spin off) Advancell que se instala en el Parque Científico de Barcelona. Una empresa dedicada a la transferencia de conocimiento con otros laboratorios o empresas basado en sus años de experiencia en ingeniería de cultivos.



Dr. Manuel Reina del Pozo

Pregunta (P): Querido Manuel, nos conocemos desde hace algunos años y déjame decirte que agradezco enormemente tu tiempo y dedicación para responder a estas preguntas. Déjame empezar de una forma directa, ¿qué es lo que más te fascina de la biología celular?

Manuel Reina (MR): El barroquismo dentro del barroquismo que es cualquier mecanismo biológico que estudiamos. A medida que lo desentrañamos encontramos más y más capas y niveles,...pero de repente se produce un avance que lo simplifica y unifica conocimientos. En muchos ámbitos estamos aún lejos pero es apasionante aprender más y más los detalles de

funcionamiento. Estoy escribiendo este resumen desde una sala de un hotel en el que se está haciendo un congreso de biología celular. Llevo casi 20 horas sentado en la misma silla escuchando uno tras otro a los diferentes ponentes. A pesar de su diferente habilidad como conferenciantes, o de su nivel de inglés, el mundo que describen es, siempre, apasionante. No tengo duda alguna de que tenemos, tenéis los jóvenes, trabajo para rato.

(P): Desde luego que sí, en esto no te equivocas. Lo que he aprendido yo mismo durante mi corto período que llevo en la carrera científica como doctorando antes y ahora como Postdoctoral es que la mera observación de células, del tipo que sean, en el microscopio, no solamente te ayuda a relajar la mente y a concentrarte, si no que te traslada a un mundo “microscópico” (valga la redundancia) repleto de preguntas e intrigas por responder. ¿Cuándo observas una célula en el microscopio, qué te inspira, qué pensamientos o recuerdos atrae a tu mente?

(MR): He de reconocer que no soy un gran fan de la observación microscópica, y que no he pasado muchas horas mirando preparaciones o cultivos. Soy más del análisis de números, de bandas en un gel o de análisis de una secuencia de ácido nucleico, pero sea lo que sea que observas siempre sientes fascinación por la complejidad del sistema y orgullo por ser capaz de aproximarte al menos un poco a su conocimiento. Y, por que no decirlo, a veces fastidio por que su enorme complejidad hace que, con frecuencia, la interpretación que hiciste, la hipótesis que construiste con esfuerzo se revela como no correcta y hay que empezar de nuevo, y otra vez.

(P): Con tu permiso, entremos un poco más en temas personales y profesionales. ¿Por qué elegiste destinar tu vida a la ciencia y, en particular, a la biología celular?

(MR): Muchas de las decisiones que se toman a lo largo de la vida y que van a condicionar en gran medida tu futuro se toman fuera de esas ocasiones en que, con la familia, con los amigos, o en soledad, te planteas qué hacer en el futuro. En mi caso creo que los desencadenantes que me llevaron a dedicarme al mundo de la investigación en biología datan del inicio de mis estudios de BUP (sí, anterior a la ESO, el denominado Bachillerato Unificado Polivalente), allá por los años 70 y con 14 años. Yo vivía en la Trinitat Vella, de Barcelona, en el distrito de Nou Barris, aunque entonces no se llamaba así, en el seno de una familia obrera muy implicada en los movimientos vecinales. Eran los últimos años del franquismo y el entorno era bastante limitado. Había estudiado la educación primaria en una escuela del barrio, parroquial y me ofrecieron la posibilidad de cursar el bachillerato, subvencionado o becado no sabría decirlo, en una escuela que se acababa de inaugurar en la zona alta de Barcelona, SUNION. Fue una oportunidad grandiosa pues aparte de tener un plan de estudios propio donde, por ejemplo la historia antigua se estudiaba al mismo tiempo que la filosofía de la época, que el arte de la época, que la ciencia, ... tenía un cuerpo de profesores de más de 20 personas para algo más de 200 alumnos. Y no hacíamos clase. Nos daban material, estudiábamos, conversábamos, hacíamos experimentos...y nos examinábamos muchas veces oralmente. Allí conocí a profesores que me marcaron mucho. Desde Isidor Consul, profesor de literatura que me enseñó a leer literatura que ni sabía que existía, por ejemplo Alejo Carpentier, a Joan Puig, de

física y matemáticas, o a la persona que más me influyó, Pilar Porredón, profesora de Biología que me introdujo en el mundo de los seres vivos, y del funcionamiento de la célula, los procesos bioquímicos, etc. En bachillerato me recomendó el libro de Bioquímica de Lehninger y el de Biología de Celular y Molecular, libros que en la carrera usábamos como referencia. Pude hacer algunas prácticas con *Drosophila* (una especie de mosca) o estudiando el efecto de la pérdida de hormonas en pollos que no hice durante la carrera. La influencia de Pilar fue importante y desde que me explicó el funcionamiento del músculo, la contracción actina-miosina o las bases de la genética, estructura del DNA, etc... me enamoré de la disciplina y tuve clarísimo que haría Biología. A pesar de que en aquella época era una de las carreras de las que se decía que no tenía salidas profesionales.

Respecto a la elección de la Biología Celular fue una consecuencia de la evolución de los temas en los que me impliqué. Empecé trabajando en aislamiento de proteínas en mi tesina, con Miquel Llobera, en Fisiología General de Biología. Para aislar una pequeña cantidad de proteína LPL (lipoproteína lipasa) tuve que sacrificar miles de animales (ratas neonatas) lo que me llevó a dedicarme a clonar genes en el maíz en el CSIC durante mi tesis. Esta tesis me permitió formarme en las técnicas de clonaje, DNA recombinante, secuenciación de ácidos nucleicos, etc.. cuando apenas nadie lo hacía en España. Mantuve una colaboración muy activa con Senén Vilaró que hacía la tesis entre Bioquímica y Morfología Microscópica. Pusimos a punto en esa época las técnicas de inmunofluorescencia, criométodos para microscopía electrónica y técnicas de hibridación *in situ* para las que yo preparaba las sondas... Fue una época muy productiva. Mi interés en la Biología Celular y especialmente en las técnicas de cultivo nace a raíz de por una parte intentar entender el procesamiento intracelular de la lipoproteína lipasa que nos lanzó a desarrollar cultivos celulares, implementar la primera sala de cultivos del departamento, etc.. y del hecho de que conseguí primero una beca y después un contrato de profesor ayudante en la entonces Unidad de Biología Celular de un macrodepartamento de Bioquímica, Fisiología y Biología Celular. Este contrato me obligó a implicarme en la docencia de asignaturas del departamento. Primero Citología e Histología y posteriormente, a partir de la implementación de las nuevas licenciaturas (reforma de los planes educativos de 1992) de la Biología Celular que implementé junto con Senén Vilaró ya siendo profesor titular.

(P): Por lo que veo, pudiste aprovechar una gran oportunidad que se te brindó durante tu infancia que te conduciría, gracias a tu determinación y dedicación, hasta tu posición actual. ¿Pero tu interés por la investigación y la enseñanza vinieron acompañadas de la mano o en momentos distintos de tu carrera profesional?

(MR): Siempre he estado interesado en la investigación desde mis estudios secundarios. Tenía muy claro que quería dedicarme a intentar entender como funcionaban los sistemas biológicos. El interés por la docencia es muy posterior. Cuando me contrataron como profesor ayudante impartía clases de prácticas como un peaje que me permitía cobrar para dedicarme a lo que realmente me interesaba. Pasó algo similar en la docencia de teoría de Biología Celular, aunque con un cambio: la necesidad de diseñar una nueva asignatura que se había incorporado en el nuevo plan de estudios del 92 de la licenciatura de Biología. Esta asignatura, la diseñamos Senén Vilaró y yo mismo, y pretendíamos explicar a los alumnos la biología

molecular de la célula, los conceptos modernos de funcionamiento y regulación mas que la mera descripción de morfologías celulares, subcelulares y orgánulos. Hicimos un gran esfuerzo por incorporar los nuevos conceptos y metodologías y esto supuso que rápidamente fuera una asignatura difícil para el estudiante pero muy bien aceptada por lo novedosa. El reto de aprender lo suficiente, leer mucho para estar al día no solo de tu disciplina como especialista sino del funcionamiento global de la célula fue un reto pero que hizo apasionarme por la docencia. Descubrí que me gustaba dar clases y prepararlas, y pensar en como hacerlas más atractivas para motivar al estudiante. Sin embargo también me di cuenta de que la repetición masiva de clases, pues he llegado a explicar hasta 5 veces en un solo día exactamente la misma clase, es un hecho tremendamente frustrante que es capaz de quemar al profesor mejor predispuesto. Sin embargo grupos o asignaturas como Biología Celular o Biología Celular Aplicada que se impartía en la licenciatura de Bioquímica de segundo ciclo, han sido, hasta el momento, las asignaturas más gratificantes, fundamentalmente por el enorme interés y el gran nivel que tenían los estudiantes que las cursaban. Un grupo de estudiantes motivado, exigente con el docente, es el elemento que da más miedo pero también por ello el mas motivador.

(P) Realmente es apasionante, confirmo tus opiniones. Yo mismo, como recién doctorado que empieza realmente a palpar lo que significa trabajar en investigación puedo dar fe a tus comentarios. Quizás sería necesario implementar alguna asignatura de cómo enseñar o impartir clase en las carreras, para que las personas interesadas en ello pudiesen prepararse. La transmisión de conocimiento es muy importante en todos los niveles, no solamente del profesor al alumno o del director de Tesis al doctorando, si no también a la sociedad. ¿Cómo crees que tu trabajo y el de los demás profesionales de la Facultad de Biología de la UB afecta o se transmite a la sociedad?

(MR): Siendo práctico pienso que somos formadores de futuros profesionales. Profesionales que se dedicarán a ámbitos docentes, investigadores, de gestión, asesoría, a la banca o al medio ambiente,... Con frecuencia me encuentro a muchos exalumnos que me reconocen. Yo no soy capaz de acordarme de muchos de ellos... Me explican a que se dedican y en muchos casos me he encontrado que su labor es interesante, que están agradecidos a la formación que recibieron, que les ha sido útil en su trabajo y en su vida y en su formación como personas. Otras veces me veo como un cuidador de guardería que mantiene ocupados a una colección de estudiantes que no deberían estar en la facultad, sino en el mundo laboral y que no hacen mas que quemar recursos, tiempo, dinero de la administración y la paciencia de los docentes. Creo que nuestro trabajo permite formar ciudadanos, técnicos, profesionales, con un nivel de formación que, al menos en un buen porcentaje, es bueno y apreciado tanto en nuestro entorno como en el exterior del país. Yo estoy satisfecho cuando el tutor de un estudiante ERASMUS que tutorizo me dice lo satisfecho que está con él/ella y que si tengo otro igual se lo mande el curso que viene.

¿Es consciente la sociedad de nuestro trabajo? No creo. Creo que solo son conscientes de que ocupamos unos edificios que están al lado del campo del FC Barcelona y cuyas calles sirven de aparcamiento en los partidos. La ciencia queda muy lejos de los ciudadanos que solo la

perciben por los medios de comunicación de masas y que la consideran una especie de disciplina esotérica que nunca serán capaces de entender.

(P): Entonces déjame ayudarte dentro de mis posibilidades y mandemos un mensaje a todas aquellas personas y jóvenes que puedan tener acceso a esta entrevista. Dime, ¿qué le recomendarías a los posibles futuros estudiantes de carreras relacionadas con la investigación?

(MR): La investigación, la docencia, ...cualquier actividad en ese ámbito es muy vocacional. No investigas para ser rico, ni por reconocimiento social,... Yo empecé a investigar por que haciéndolo me divertía, me enfrentaba a problemas reales que me interesaban y trataba de encontrar soluciones. Con el tiempo esa diversión ha desaparecido en gran medida. Ahora ya no lo hago y los problemas del día a día matan la excitación y la pasión. Pero aún me lo paso bien. El día que no lo vea claro lo dejaré y buscaré algo más que me apasione. Ideas no me faltan.

Así que lo que recomendaría y recomiendo a los estudiantes es que han de ser conscientes de las dificultades. Que no es para todos. Que solo los mejores van a conseguirlo, pero que es apasionante y que si realmente sienten esa pasión que se lancen y las dificultades se superarán. Necesitamos desesperadamente estudiantes brillantes con grandes mentes que se enfrenten abiertamente a los problemas y los resuelvan, en todos los ámbitos del conocimiento, y que, además, sean capaces de explicarlos a los que le rodean, desde los padres, abuelos, amigos, a los compañeros del barrio o del pueblo para que sean conscientes de que la ciencia es no necesaria, sino imprescindible.

(P): En los últimos años, ¿qué avance científico te ha parecido de los más reveladores y sorprendentes?

(MR): Evidentemente será tópico, pues los grandes avances en la biología se comentan y se publicitan. Es evidente que el proceso de reprogramación celular (Yamanaka y col) es un gran avance, pero también lo es el desarrollo de microscopios de fluorescencia de super-resolución como STET o STORM, el desarrollo de las estrategias de *next generation sequencing*, las técnicas proteómicas, metabolómicas, celómicas, ... El descubrimiento de nuevas capas de regulación de las funciones celulares como los microRNAs, las técnicas de edición genómica como CRISP/Cas9,...

Pero además hay muchos pequeños avances que me sorprenden. En este congreso en el que estoy he aprendido que las células se comunican no solo químicamente sino eléctricamente sino también mediante vesículas que vehiculizan proteínas, microRNAs, y que se generan en el sistema endosomal (MVB).

(P): Apasionante, desde luego la investigación y las técnicas que se aplican avanzan cada vez más deprisa. Dentro de tus muchos logros como profesional hay especialmente uno que, en mi opinión, sobresale por lo poco común que es, por el año en que se llevo a cabo y por los resultados que ha aportado. Estoy hablando de la spin off Advancell. ¿Por qué distes el paso

y tomaste la decisión de emprender un proyecto empresarial en el campo de la biotecnología? ¿Es compatible con el trabajo académico?

(MR): En los años 90 codirigía un grupo de investigación denominado LPL-TIP junto con Senén Vilaró. Este grupo tenía bastante éxito científico, buenas publicaciones, buenas colaboraciones y una relativamente buena financiación. Formábamos buenos estudiantes, se presentaban buenas tesis, pero no teníamos ningún tipo de apoyo administrativo, ni técnico en el laboratorio. Y además, en un departamento bastante vacío nos encontrábamos reclusos en un pequeño laboratorio densamente poblado por investigadores y equipo. Además teníamos un problema grave que era la remuneración de los investigadores, consagrados y en formación. Dependíamos de pocas becas y algunas de las personas que trabajaban en el laboratorio tenían salarios de miseria. Esto generaba una tensión importante.

En ese entorno el grupo ya tenía colaboraciones importantes con alguna empresa como por ejemplo Merck. Senén tuvo la idea de que podríamos dotarnos de nuevos laboratorios y nuevos recursos, estructuras, etc...si montábamos una empresa. En realidad no sabíamos lo que eso significaba, ni tan siquiera si podíamos hacerlo. Tampoco sabíamos si teníamos clientes allí fuera que nos permitieran sobrevivir.

Con intrepidez y un tanto de inconsciencia nos lanzamos a intentar encontrar respuestas a esas preguntas. Para saber si teníamos clientes nos dedicamos Senén y yo a visitar investigadores que habíamos conocido o que alguien nos señalaba como posible interlocutor. En la reunión le explicábamos nuestras capacidades y experiencia y le planteábamos una pregunta '¿lo que hacemos puede servir de algo en lo que tu empresa esté desarrollando en este momento?' y si era que sí nos planteaban un problema, o necesidad, recopilábamos la información y nos retirábamos a preparar una propuesta. Intentábamos dar una respuesta que, aunque fuera preliminar, fuera muy rápida, en pocos días, y muy centrada en el objetivo que nos planteaban, y a ser posible con un plan de trabajo, estimación de costes y de tiempo. La respuesta fue muy buena. De cada tres entrevistas obteníamos un contrato. Ahora se que a esta estrategia en el análisis de mercado se le llama 'Direct Research' pero en aquel momento no sabíamos ni lo que era un análisis de mercado. Solo nos pareció la estrategia más obvia a nuestro alcance. Tuvimos que superar numerosas dificultades, entre ellas aprender a hacernos el nudo de la corbata.

Para saber si lo que queríamos hacer era posible hablamos con las autoridades académicas, de la universidad, de la Generalitat, del ministerio de educación, del CDTI..en todos los sitios cuando decíamos que éramos profesores universitarios que queríamos crear una empresa nos respondían sorprendidos que no era posible, que era incompatible, etc... La UB elaboró un informe, el gabinete jurídico, en el que concluía que un funcionario docente no podía crear una empresa tecnológica sin violar un gran número de normas, leyes y reglamentos. A pesar de ello el vicerrector de investigación, Marius Roviralta siempre nos apoyó y sostenía que lo que había que conseguir era cambiar las leyes.

Sin embargo la creación de la empresa no fue algo que se hiciera de un día para otro. Tuvimos que pensar mucho en como organizarlo, a que dedicarnos, como llegar a los clientes, como financiarlo, si nos asociábamos con otros grupos o investigadores o si íbamos solos, y además, en paralelo íbamos haciendo más y más proyectos para empresas desde el grupo de investigación, hacíamos docencia, investigación básica, publicaciones, ... El crecimiento fue tal

que la única salida era montar la empresa pues en el departamento no nos dejaban crecer, los investigadores se amontonaban (más de 20 personas trabajábamos en un laboratorio de 65 m² en el que también estaba el equipo (neveras, centrífugas, ...), y el nivel de trabajo era tal que no podíamos con él. Necesitábamos disponer de la libertad de contratar personal no científico de apoyo (contabilidad, promoción,...) y científico con función de técnico de apoyo para poder hacer los experimentos...

Y así en Mayo de 2001 se constituyó Advancell (Advanced in vitro Cell Technologies S.L.) y en Octubre de 2001 ocupó su primer laboratorio, de unos 250 m² en la planta -1 del aún en obras Parc Científic de Barcelona. Fue el primer laboratorio en funcionar en el edificio y accedíamos a través de pasillos en obras. Pero pudimos empezar a trabajar independientemente.

Respecto a la compatibilidad de la actividad empresarial con la académica. No es posible. Mi experiencia en ese aspecto es que nuestra decisión de iniciar Advancell nos dotó de unos recursos que de otra manera no hubiéramos tenido pero también de una presión diaria enorme que nos obligó a trabajar muchísimo. Esto era muy difícil de compaginar con una vida familiar normal, que se resintió, con una actividad investigadora, con la posibilidad de publicar, que se redujo de manera drástica, con una docencia creciente en horas y en dificultad (nuevos grados, nuevos másters, nuevas disciplinas y asignaturas a montar,...) en un entorno donde los compañeros no apoyaron lo más mínimo, los más generosos, y criticaron y dificultaron lo que pudieron, los más abundantes. Fuimos criticados extensamente. Se dijo que habíamos montado un negocio con recursos de la universidad, en la universidad, que habíamos vendido la academia a la empresa. Barbaridades. Y además nos marcó académicamente en muchas ocasiones. Yo recuerdo una oposición a la que me presenté en Madrid para catedrático. Era una locura hacerlo pues nadie me apoyaba, pero lo quería intentar y pensaba, y estoy convencido de ello, de que mi experiencia era muy superior a la de muchos candidatos, y ciertamente mejor que la de algunos que si la aprobaron. Evidentemente no la pasé. Fue el primer examen de mi vida que no había aprobado. La razón que uno de los miembros del tribunal me dijo es que tenía un curriculum investigador y docente notable pero que literalmente 'mi investigación no era pura y que toda la actividad investigadora aplicada no era aceptable'. Aunque me lo esperaba fue una constatación de que el sistema académico, poblado de mediocres en gran medida, no podía aceptar una actividad fuera de lo estrictamente tradicional.

Esto ocurrió hace más de 10 años pero ¿ha cambiado esto en la actualidad? Aparentemente si, pero en realidad ni la universidad ni las administraciones están adoptando medida alguna que apoye realmente la actividad de los profesores que nos hemos metido en esa actividad. Yo no veo más que nuevas estructuras (FBG, Barcelona Institut d'Empreneduria, Acció, TECNIO, BioCat, Barcelona Activa, ...) que se dota de personal y recursos para apoyar al emprendedor. Pero a mi nadie me ha facilitado un apoyo real significativo.

(P): Realmente una lástima. De todo ello imagino que habrás aprendido tantísimas cosas que te has convertido en experto, no solamente en investigación, si no también en la creación y gestión de empresas de base tecnológica. ¿Cómo crees que tu investigación ha afectado a la comprensión de los mecanismos celulares?

(MR): Yo no se si mi investigación ha modificado la comprensión de los mecanismos celulares, salvo pequeños detalles que, poco a poco, y con las aportaciones de otros muchos, nos permiten entender mejor el mecanismo. Lo que si es cierto es que me lo he pasado bien intentándolo y que en el proceso he aprendido mucho.

(P): Seguramente que sí y más de lo que te imaginas. Por cierto, ¿si pudieses volver atrás, emprenderías la misma carrera profesional?

(MR): Yo creo que si. Claro que cambiaría cosas. No estoy orgulloso de todo lo que he hecho y creo que muchas cosas se podrían haber hecho mejor, pero serían detalles. A grandes rasgos creo que haría lo mismo.

(P): Para terminar y agradeciéndote de nuevo tu tiempo que has dedicado a responder estas preguntas teniendo en cuenta tus múltiples ocupaciones, ¿qué crees que te deparará el futuro en tus investigaciones?

(MR): Yo creo que poco. Ya tengo 54 años y por una parte el cansancio de la edad y por la otra la desconexión que me produjo de la investigación en primera línea los casi 12 años de actividad de transferencia en Advancell han hecho que me aleje mucho de lo que es la investigación. Ahora dirijo proyectos con empresas, y coordino el grupo de investigación pero no más en primera línea. Esto es un proceso lógico y que creo que es bueno para los jóvenes. En el equipo de investigación hay gente mucho más capaz que yo, con mejor formación y mucho más al día que puede conseguir que su investigación avance sólidamente.

Bibliografía de figuras

- **Figura 1:** Hipertextos del área de la biología. Universidad Nacional del Nordeste. Facultad de Ciencias Agrarias. República de Argentina. <http://www.biologia.edu.ar>.
- **Figura 2:** Hipertextos del área de la biología. Universidad Nacional del Nordeste. Facultad de Ciencias Agrarias. República de Argentina. <http://www.biologia.edu.ar>.
- **Figura 3:** Wikipedia.
- **Figura 4:** <https://biologiaecuador.wordpress.com/2014/08/31/la-celula/>
- **Figura 5:** <http://www.escuelapedia.com/reticulo-endoplasmatico/>
- **Figura 6:** Panel superior (<http://www.geocities.ws/>) y panel inferior (www.ebah.com).
- **Figura 7:** www.mediatec.cl
- **Figura 8:** Panel izquierdo (<http://eluniversobajoelmicroscopio.blogspot.com/>) y panel derecho (<http://haztenatural.blogspot.com/>).