

Metabolisme lipídic:LPL

Javier Moreno Cano



EL GRUP:

Forma part del departament de Bioquímica i Biologia Molecular de la Facultat de Biologia de la Universitat de Barcelona i és "Grup de Recerca Consolidat per la UB des de 1996 i per la Generalitat de Catalunya des de 1998".

Format per un equip de professors, investigadors i alumnes col·laboradors dels últims anys dels graus universitaris de la Universitat de Barcelona, ha desenvolupat més de 20 projectes de recerca des del 1979 centrats en l'estudi de la lipoproteïna lipasa (LPL) un enzim clau en el metabolisme dels lípids, projectes que han generat més de 150 publicacions en revistes internacionals. A més a més ha participat en nombrosos congressos científics.

Està certificat, de manera pionera a la Universitat de Barcelona, d'acord a la norma ISO 9001:2008 que acredita la correcta gestió i realització de projectes de recerca i transferència de coneixements en l'àmbit de la bioquímica i la biologia molecular.

Disposa d'un servei anomenat "CEREMET" que articula la transferència de tecnologia i coneixements a altres centres públics o privats.

"Des dels seus inicis, el grup "Metabolisme Lipídic-LPL " ha desenvolupat nombrosos projectes entorn al metabolisme dels lípids, centrats majoritàriament en l'estudi de la Lipoproteïna Lipasa (LPL).

Els primers estudis es van realitzar en models animals i aquests van permetre que els membres del grup fossin els primers en demostrar que el fetge pot presentar LPL en determinades situacions, activitat que permet al fetge captar i metabolitzar triacilglicerols (TAG) circulants associats a Lipoproteïnes.

D'altra banda, han realitzat estudis en humans, bàsicament entorn a una patologia que actualment està prenent una difusió epidèmica: la obesitat. Aquesta malaltia, molt estesa a societats desenvolupades, limita l'activitat, escurça la vida i està lligada a múltiples trastorns físics com diabetis mellitus de tipus 2, dislipèmies, malalties coronàries i cerebro-vasculars, hipertensió, i importants afectacions psicològiques.. Malgrat tot, encara no existeix cap sistema completament efectiu per tractar-la.

Una de les línies d'investigació del grup estudia les comorbilitats associades a la obesitat i la evolució de pacients amb obesitat mòrbida sotmesos a un tractament prometedora, la cirurgia bariàtrica.

Recentment, el grup ha fet una troballa pionera en el camp del metabolisme lipídic: han descobert que la LPL del cor de la rata és un conjunt d'isoformes, és a dir, un conjunt de diferents formes de la mateixa proteïna amb el mateix pes molecular però amb diferent punt isoelèctric. Aquest treball ha obert la porta a nous estudis en els que s'analitza la distribució de les isoformes a altres teixits animals i humans. A més a més també estudien l'origen molecular de les mateixes i les seves possibles implicacions metabòliques.

A continuació us convidem a conèixer més profundament les tasques que realitza aquest grup de recerca a la nostra facultat."

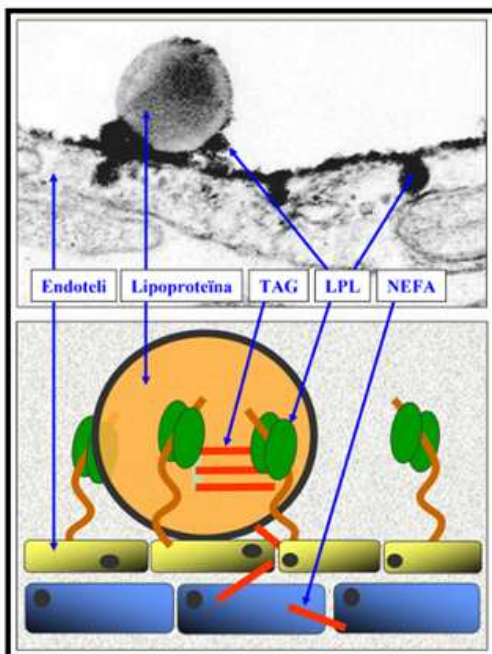
PERÒ... QUÈ ÉS LA LPL?

La lipoproteïna lipasa (LPL) és un enzim localitzat a la llum dels capil·lars sanguinis, unit a uns sucres presents a les parets endotelials amb els que té elevada afinitat, anomenats heparan i dermatan sulfat. La seva funció és degradar els Triacilglicerols (TAG) que circulen en sang associats a VLDL i QUILOMICRONS, que no són res més que lipoproteïnes carregades de lípids que s'han de distribuir per arreu de l'organisme (*veure annex: Les Lipoproteïnes*). D'aquesta manera la LPL permet als teixits subjacents captar els àcids grassos resultants de la degradació i utilitzar-los com a magatzem energètic o com a font d'energia.



Estructura de la LPL

A més a més, encara que existeixen relativament pocs estudis, sabem que la LPL té altres funcions com transportar colesterol i Vitamina E a les neurones, facilitar l'intercanvi de lípids entre les diferents lipoproteïnes... També sabem que se sintetitza a partir d'un únic gen i que a mesura que es va sintetitzant incorpora residus glúcídics (sucres) essencials per dur a terme les seves funcions.



Lipoproteïna circulant adherida a l'endoteli vascular

Es localitza a gairebé tots els teixits excepte el fetge d'adult, presentant major activitat al teixit adipós, múscul esquelètic, cor i glàndula mamària durant la lactància.

La seva expressió ve regulada per l'acció d'hormones com la insulina, estrògens, testosterona... i canvia en funció de la situació fisiològica: exercici físic, dejuni... permetent dirigir el flux de TAG circulants allà on faci més falta. Per exemple després d'un àpat augmentarà l'expressió al teixit adipós per tal d'emmagatzemar TAG, però durant la pràctica d'exercici físic es prioritzarà l'expressió al múscul esquelètic que podrà utilitzar els TAG com a font d'energia.

Després d'una vida mitja d'uns 30 minuts, es desprèn de les parets endotelials i viatja fins al fetge on serà captada i degradada.

L'alteració en qualsevol dels factors que regulen l'expressió de la LPL pot produir variacions en la seva activitat que poden ser causa de situacions patològiques en les que existeix un excés de TAG com ara l'obesitat o l'arteriosclerosi.

DES DELS PRIMERS ESTUDIS AMB MODELS ANIMALS...

Quina importància té aquest enzim? Coneguem els estudis del grup de recerca que han abocat llum a aquest assumpte. Tot va començar a mitjans dels anys setanta del segle passat, quan el grup es va formar i va començar a estudiar l'LPL. Feia poc temps que s'havia descobert i existien moltes qüestions entorn a la seva fisiologia. El grup "Metabolisme lipídic: LPL" es va plantejar estudiar l'LPL en les rates adultes durant la gestació.



Els resultats van obrir tota una línia d'investigació que continuaria en el decurs dels anys.

1979: El fetge dels fetus de rata mostra activitat LPL:

En condicions normals el fetge no expressa l'LPL encara que es pot observar una lleugera activitat deguda a una petita part de LPL encara activa que prové d'altres teixits i arriba al fetge per ésser degradada. Tot i això l'any 1979, en un dels seus primers treballs, el grup de recerca va ser pioner en determinar que el fetge dels fetus de rata presentava activitat LPL. Aquest descobriment va ser de molta importància i va donar lloc a una successió d'estudis.



Cadells de rata

El seu treball va consistir en l'estudi de l'activitat LPL que presentaven diferents teixits de rates embarassades i els seus fetus. La majoria d'espècies de mamífers acumulen lípids durant la gestació (en humans fins al 16% del pes del fetus pot ser pes lipídic). Alguns mamífers com ara els humans desenvolupen el teixit adipós durant la gestació però altres com les rates no el tenen totalment format fins alguns dies després del naixement. Es per això que el fetge dels fetus de rates pot

funcionar com un magatzem temporal de greix. Aquesta activitat no es dona en situació normal en les rates adultes així que es podia pensar que els fetges dels fetus havien de presentar alguna característica diferent. Els estudis que va realitzar el grup van poder determinar que aquesta característica diferencial era l'existència d'activitat LPL, que permetia al fetge del fetus captar lípids per preparar-se per la vida extrauterina.

1985: El dejuni augmenta l'activitat LPL al fetge dels nounats:

Ara també sabem que aquesta activitat és mantinguda durant els primers dies de vida dels nounats, fins que el seu teixit adipós està totalment format i pot realitzar la seva funció principal, l'emmagatzemament de lípids. Durant els anys següents el grup va continuar estudiant aquesta activitat i en un dels seus estudis l'any 1985 va determinar que l'activitat LPL del fetge de fetus i nounats pot ser allargada i potenciada en algunes situacions com el dejuni.



Nounat

L'estudi es va centrar en el paper de la LPL al fetge en situació de dejuni. Els resultats dels treballs amb aquests nounats van permetre observar un augment de l'activitat LPL similar a la que es dona al cor de les rates adultes en dejuni, i sembla que en els dos casos té un rol similar: proporcionar la capacitat d'augmentar la captació de TAG circulants que en aquest cas s'utilitzaran com a font d'energia.

Quan els animals són sotmesos a períodes de dejuni, la disponibilitat d'energia disminueix considerablement. En aquesta situació l'obtenció d'energia esdevé una tasca imprescindible i tots els mecanismes que contribueixin a millorar-la són benvinguts.

1986: INTRALIPID, activitat LPL al fetge de rates adultes en dejuni

Però no només han trobat activitat LPL al fetge de fetus i nounats sinó que també van trobar una activitat similar al fetge de rates adultes. Va ser l'any 1986, en estudis amb rates adultes en dejuni.

Com ja s'ha comentat, en condicions normals els fetges de rates adultes no tenen activitat LPL però això no vol dir que no puguin obtenir lípids. Generalment, les rates adultes presenten al fetge un enzim anomenat TAG LIPASA HEPÀTICA (H-TAGL), que tot i tenir funció similar a la LPL es pot diferenciar d'aquesta per les seves característiques moleculars.

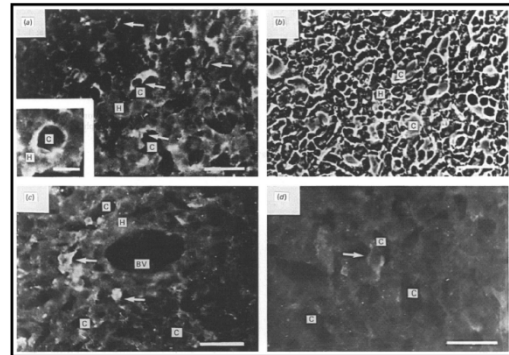


Intralipid 20%

La possibilitat de diferenciar els dos enzims va permetre al grup observar que després de l'administració intravenosa d'INTRALIPID (una preparació que contenia una mescla de lípids) existia expressió d'LPL al fetge, la qual cosa va permetre deduir que la funció de degradar lípids al fetge de rates adultes en dejuni es repartia entre els dos enzims, l' H-TAGL i l'LPL.

1988: Detecció de l'enzim per immunofluorescència:

Però el fet de trobar activitat LPL al fetge dels fetus i nounats no implicava que l'enzim fos sintetitzat al propi fetge sinó que existia la possibilitat de què tingués altres orígens. No va ser fins tres anys després, al 1988 quan el grup va demostrar que aquesta activitat LPL era deguda a un enzim sintetitzat al fetge. Ho van fer utilitzant mètodes d'immunofluorescència, una tècnica que permet detectar la presència de proteïnes en un determinat indret utilitzant unes molècules anomenades anticossos amb elevada afinitat amb l'LPL marcades amb fluorescència.



Localització de la LPL per immunofluorescència

1996 Canvis expressió LPL en regeneració hepàtica

Durant els anys següents, el grup va continuar estudiant l'LPL i la seva expressió al fetge. L'any 1996 van tornar a detectar indicis d'activitat LPL al fetge de l'adult, en aquest cas després d'una intervenció quirúrgica en rates adultes, l'hepatectomia parcial, que consistia en l'extirpació de 2/3 del fetge. Després d'aquest tipus d'intervenció, el fetge de la rata adulta és capaç de regenerar-se completament en un període de 6-8 dies, en un procés molt controlat per factors de creixement, hormones... en el qual són necessaris materials estructurals i precursors metabòlics que conduiran al fetge a recuperar la seva completa funcionalitat. Entre tots els materials que requerirà, destaquem l'elevada exigència de lípids que seran vitals per mantenir la taxa de divisió cel·lular, ja que són els components principals de les membranes tant citoplasmàtiques com d'òrgànuls. Per tant s'hauran de posar en marxa mecanismes que dirigeixin lípids al fetge.

Després de la intervenció es van detectar canvis en els nivells d'LPL arreu del cos, presumiblement degut a l'estrès post quirúrgic, que es traduïen en un augment de l'activitat LPL a teixits on cabia esperar com ara el cor, el múscul i el teixit adipós... Però el que va sorprendre als investigadors va ser l'aparició d'activitat LPL al fetge, que permetia a l'òrgan captar tota la bateria de lípids que necessitava en aquesta situació.

Aquesta activitat LPL podia ser deguda a l'augment de l'LPL als altres òrgans que es desprenia i viatjava al fetge per degradar-se o bé a la reactivació del gen de l'LPL al propi fetge. De ser certa la segona hipòtesi, s'hauria d'observar l'augment dels nivells d'una molècula anomenada RNA missatger (mRNA) corresponent al gen de la LPL a l'interior del fetge, un indicador de què en aquell moment s'està expressant el gen de l'LPL. A l'ADN trobem la informació necessària per sintetitzar tota la bateria de proteïnes del nostre organisme i l'mRNA s'encarrega de llegir aquesta informació i posar en marxa la producció d'una determinada proteïna, en aquest cas

l'LPL. Els resultats de l'experiment van mostrar aquest augment d'mRNA d'LPL a l'interior del fetge, fet que dona suport a la hipòtesi de la reactivació gènica.

El gen de la LPL s'expressa durant tota la vida a cor, músculs, teixit adipós... però al fetge ho fa durant l'etapa fetal i els primers dies de vida, i després s'inactiva. Aquest treball del grup demostra que al fetge de la rata adulta pot haver reactivació del gen.

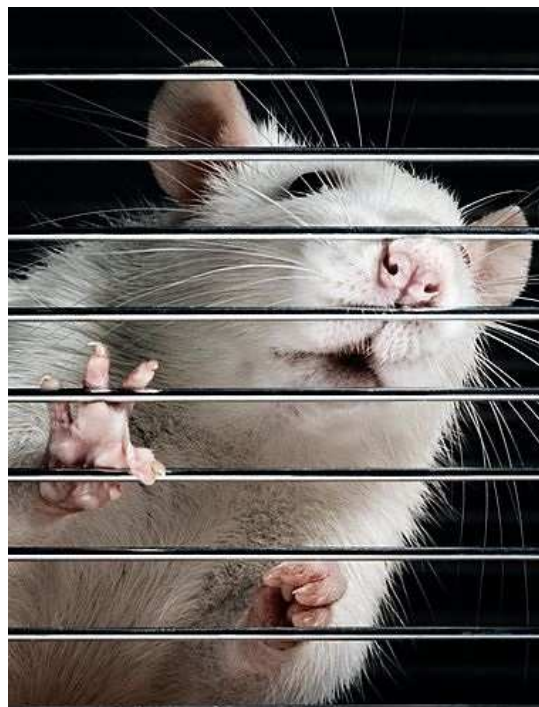
2005 Canvis en LPL modulen distribució energètica als teixits en situació d'estrès

Els treballs realitzats fins aquest punt van constituir l'estructura sobre la que s'assenten altres línies d'investigació del metabolisme lipídic amb la LPL com a eix central. Una d'aquestes branques estudia la influència que té l'estrès sobre el metabolisme lipídic.

L'estrès es pot definir com la resposta de l'organisme a un estímul potencialment perillós. La resposta s'activarà sempre que aquest estímul superi la capacitat dels mecanismes normals de l'organisme per suportar l'alteració del seu medi intern. Quan l'organisme s'enfronta a un fenomen estressant, la resposta generada dependrà tant de la naturalesa del propi estímul com de la manera com l'organisme interpreta aquest estímul. L'inici de la resposta consistirà en l'alliberament de diferents hormones i factors com les catecolamines, que tindran efectes directes en la preparació de l'organisme en front al possible perill. Això produirà canvis fisiològics com hiperglicèmia (augment de glucosa en sang), increment de la lipòlisi (degradació de lípids per a obtenir energia), augment del ritme cardíac i la pressió sanguínia... També sabem que l'estrès augmenta el risc de patir arteriosclerosi i que si aquest és de tipus crònic i es combina amb estats psicològics adversos pot conduir a l'aparició d'obesitat visceral.

Les principals situacions estressants a les que ens veiem sotmesos els humans són de tipus social (problemes personals, falta de temps...) però per generar situacions estressants als animals experimentals, rates un cop més, els estudis inicials es basaven en models d'estrès basats en la immobilització dels animals, sempre sota supervisió d'un comitè d'ètica experimental..

Per estudiar la influència de l'estrès sobre el metabolisme lipídic i en concret a nivell de LPL, el grup va començar investigant amb models d'estrès per immobilització. En un estudi l'any 2005 es va realitzar un model d'estrès que incloïa dos grups de rates, un sotmès a estrès agut i l'altre a estrès crònic. L'estrès agut consistia en la immobilització durant 30 minuts abans de l'experiment i el crònic en immobilització durant 2 hores diàries un total de 9 dies abans de l'experiment. En els dos casos van observar que les rates sotmeses a estrès presentaven una redistribució de la LPL arreu del cos. Concretament van observar disminució de l'activitat al teixit adipós a favor d'un augment de l'activitat al múscul, dades que apunten a la preparació de l'organisme a la resposta de



lluita-fugida. En aquesta situació els animals busquen alliberar-se desesperadament i aquesta redistribució de la LPL es tradueix en la captació de lípids pel múscul que podrà utilitzar-los com a font d'energia.

Però per tractar d'entendre com influiria l'estrès sobre el metabolisme de lípids humà calia ajustar el model experimental cap a una situació d'estrès més semblant a les situacions estressants típiques a les que ens veiem sotmesos els humans a la vida diària.

Un any després, el 2006, es va posar en marxa un altre estudi amb un model d'estrès més similar a l'estrès social. Aquest estudi, realitzat amb ratolins, consistia en aïllar els animals una setmana, durant la qual es potenciava l'agressivitat. Després d'aquest període es col·locaven els ratolins per parelles en gàbies compartides però que no permetien la interacció física i finalment se'ls deixava junts, procurant agrupar-los de tal manera que a cada parella hi hagués un ratolí dominant i un altre sumís.



Els ratolins estressats veien augmentats els seus nivells de cortisol, una hormona que trobem també en humans sintetitzada a les glàndules adrenals coneguda col·loquialment com l'hormona anti-estrès. Els nivells alts de cortisol promouen un augment del teixit adipós d'aquests animals i de fet altres grups d'investigació van trobar posteriorment aquesta mateixa relació en humans.

Aquestes dades indiquen que l'estrès social pot facilitar l'acumulació de lípids al teixit adipós. Més endavant el grup ampliaria aquesta visió amb estudis en humans on s'observaria la relació de l'estrès amb una patologia cada cop més estesa: la obesitat.

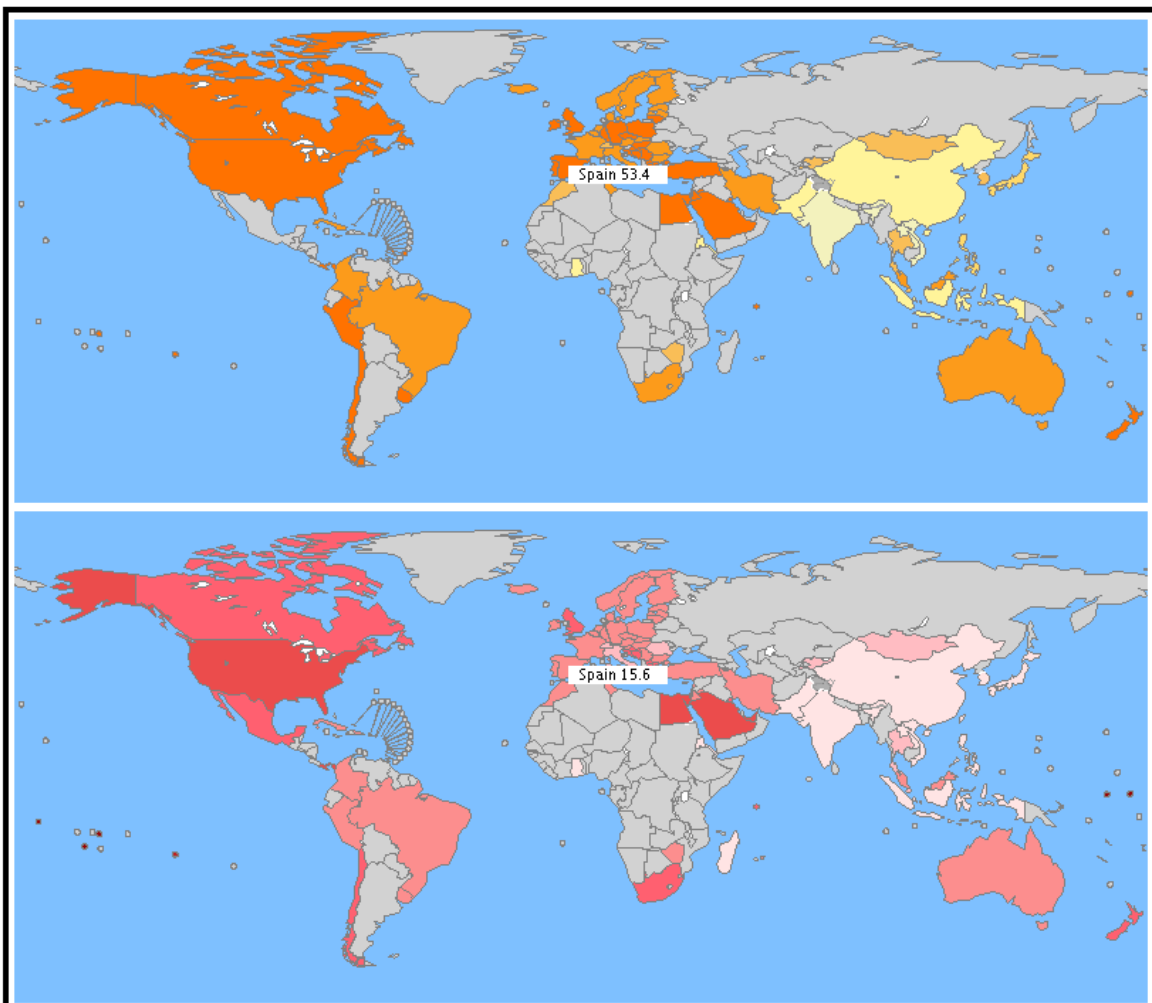
ESTUDIS AMB HUMANS: QUINA REALCIÓ TÉ LA LPL AMB LA OBESITAT?

La obesitat es defineix com l'emmagatzemament anormal de reserves de lípids. Existeix un paràmetre fàcilment calculable, l'índex de massa corporal (IMC) o "Body mass index (BMI)" que s'utilitza freqüentment per determinar l'estat de la persona en relació al seu pes.

$$IMC = \frac{\text{pes (Kg)}}{\text{Alçada}^2(\text{m}^2)}$$

Classificació	IMC
Desnutrició	< 18,5
Pes normal	18,5 < IMC < 24,9
Sobrepès	≥ 25
Obès	≥ 30

Càlcul del IMC o BMI



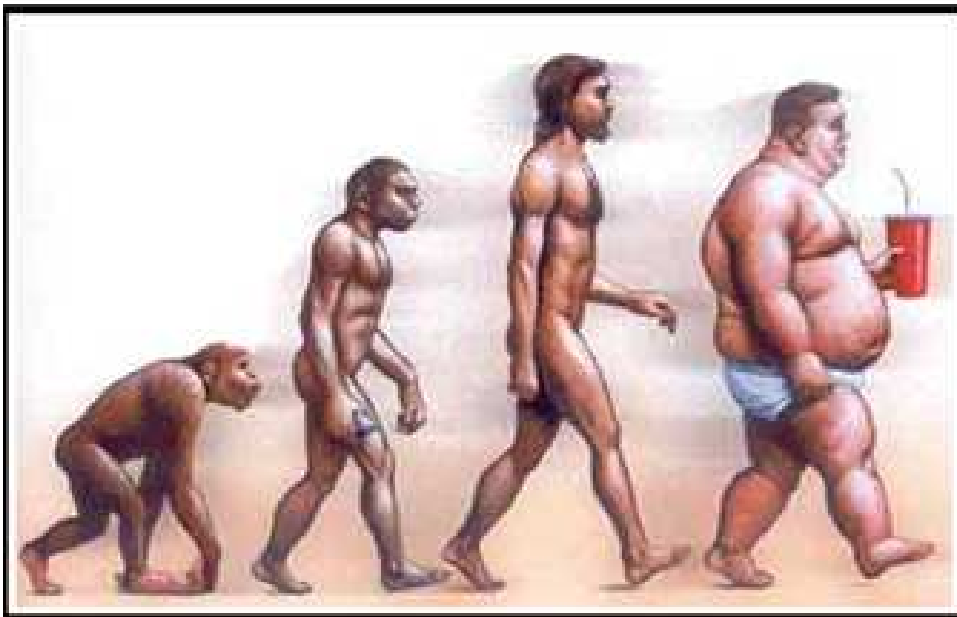
Distribució mundial de la població amb sobrepès (imatge superior) i de la població obesa (imatge inferior) l'any 2010. Observem que a Espanya el 53% de la població té sobrepès i el 15,6% és obesa. Font: Organització Mundial de la salut

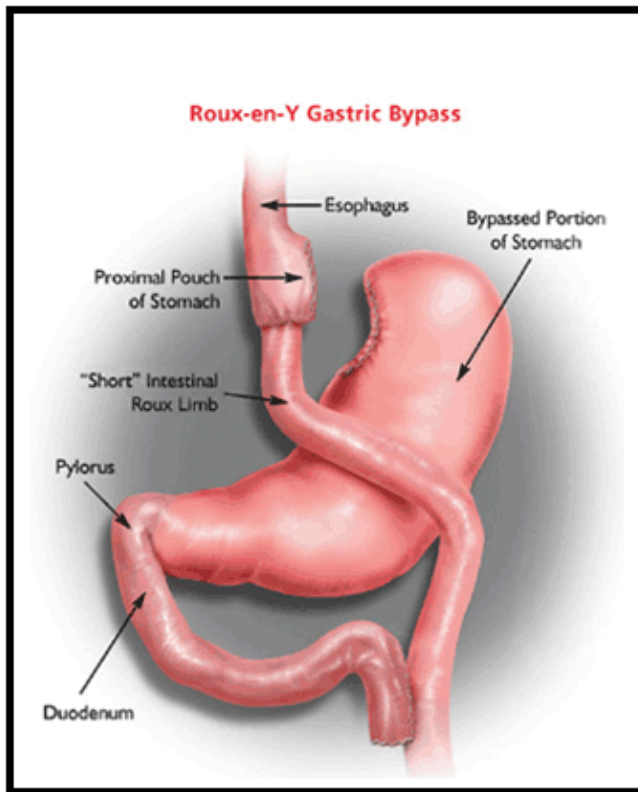
Dins el grup dels pacients obesos podem separar una altra fracció, els pacients amb obesitat mòrbida. Podem considerar obesos mòrbids a aquells pacients que mostren un índex de massa corporal igual o superior a 40 o aquells que presenten diferents trastorns associats encara que el mostrin per sota de 40. És una malaltia crònica no curable però sí controlable que limita l'activitat i escurça la vida. Ha pres una tendència epidèmica al món occidental i en general als països desenvolupats; per exemple als EUA el 20% de la població obesa pateix obesitat mòrbida i a Espanya el 4%.

La prevalença és 2-3 vegades superior en dones, acostuma a pujar amb l'edat i afecta majorment a grups socioeconòmics i culturals menys privilegiats.

L'obesitat mòrbida està associada a molts trastorns endocrins, metabòlics, respiratoris, digestius, vasculars, cardíacs i psicològics, així com a l'augment del risc de patir alguns càncers. D'altra banda, els pacients obesos i en especial els obesos mòrbids mostren resistència a la insulina, és a dir, necessiten més insulina del normal per produir els mateixos efectes i aquest fenomen augmenta les probabilitats de patir diabetis tipus 2.

Actualment sabem que el desenvolupament d'aquests trastorns relacionats no depenen tant de la quantitat de greix sinó de la localització d'aquest greix. L'acumulació de greix visceral (intra-abdominal) està considerada com un bon indicador de risc coronari, millor que l'índex de massa corporal (IMC). Aquest tipus d'obesitat, que anomenarem obesitat central, es sovint associada a dificultats socioeconòmiques, tabac, alcohol, condicions emocionals com la ansietat i la depressió...





"Tècnica quirúrgica Roux-en-Y"

Les estratègies més utilitzades pel tractament contra la obesitat són la limitació de la ingesta de menjar, increment del consum energètic i la cirurgia bariàtrica, essent aquesta última la més efectiva. Aquesta cirurgia generalment es realitza a pacients diagnosticats d'obesitat mòrbida. La tècnica RYGBP (Roux-en-Y gastric bypass) ha esdevingut la reina dins la cirurgia bariàtrica. Representa una tècnica molt efectiva en la que es realitza un bypass entre la primera part de l'estómac i el duodè, la qual redueix la grandària de la cavitat estomacal. L'objectiu per determinar l'èxit de la intervenció és aconseguir una pèrdua de pes de més del 50% de l'excés de pes (l'excés de pes es defineix com la diferència entre el pes corporal i el pes ideal).

Encara que entre el 25 i el 40% dels pacients no aconseguixin una reducció mantinguda de pes, la reducció observada en la resta de casos justifica la realització d'aquest tipus de cirurgia, ja que suposa una notable millora en la qualitat de vida del pacients. Aquests pacients són víctimes de prejudicis i discriminació, que poden provocar problemes psicològics, que sumats als problemes físics lligats a la malaltia suposen un motiu més per decidir-se a tractar-la.

Aquests individus presenten perfils psicològics que inclouen depressió, falta d'autoestima, inseguretat, dificultats en les relacions interpersonals... i aquests poden veure's fortament disminuïts després del tractament per cirurgia bariàtrica.

En aquest context, els darrers anys, el grup de recerca ha posat en marxa una línia de recerca que busca determinar canvis tant en el metabolisme lipídic com al metabolisme en general que experimenten els pacients amb obesitat mòrbida després d'aquesta intervenció quirúrgica.

CANVIS EN METABOLISME DESPRÉS CIRURGIA:

Els estudis realitzats mostren per primer cop els canvis que experimenten els pacients al llarg de la recuperació post operatòria pel que fa als nivells de molts factors de sacietat i paràmetres indicadors del metabolisme de lípids. Aquests paràmetres es van mesurar durant un any i, de la mateixa manera que les mesures antropomètriques bàsiques com el % de greix i el IMC, es van situar en valors propers al que presenten les persones amb pes normal. Resumint, les dades que ens aporten més informació són:

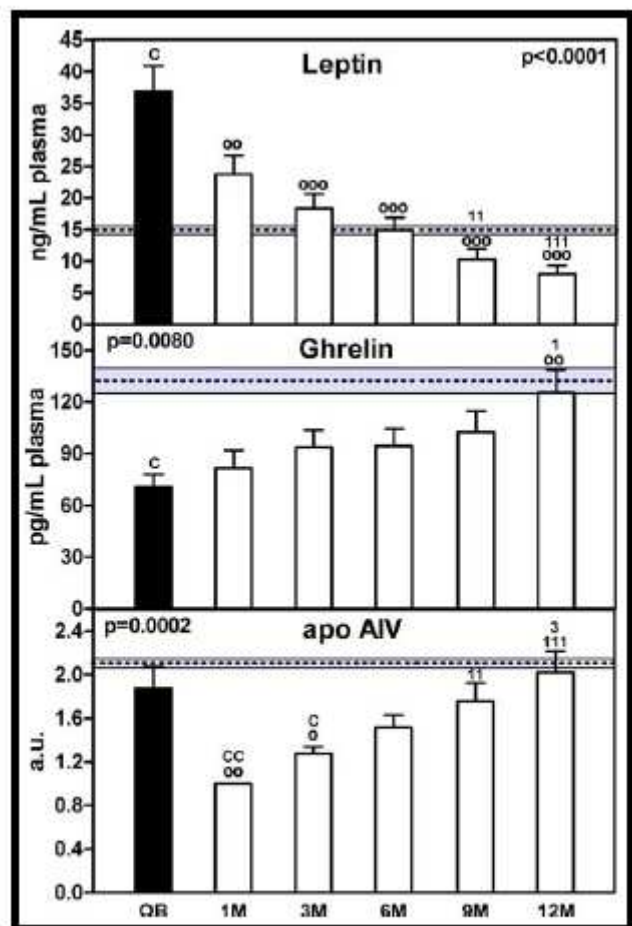
>> **Leptina i Grelina**, són hormones sintetitzades al teixit adipós indicadores dels nivells de greix. La quantitat de leptina està directament relacionada amb la quantitat de greix que hi ha a l'organisme, per tant, els pacients obesos mostren nivells de Leptina superiors als de persones amb pes normal.

Els resultats indiquen que els pacients sotmesos a cirurgia bariàtrica van disminuir aquests nivells fins situar-los en valor normals un any després de la intervenció.

D'altra banda l'augment de Grelina es relaciona amb la pèrdua de pes. Aquests pacients tenen la Grelina més baixa però, com en el cas anterior, els nivells es normalitzen transcorregut un any de la operació. L'augment de Grelina també ens indica que les mucoses intestinal i estomacal s'han recuperat.

>> **L'increment APO-A IV**, una proteïna present a les superfícies de les lipoproteïnes circulants que ens informa de la recuperació de les funcions intestinals.

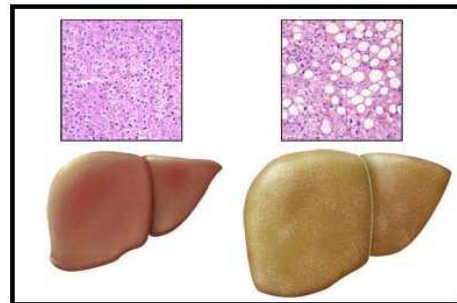
>> **L'augment de les HDL** (lipoproteïnes d'alta densitat) que es tradueix en la disminució del risc de patir malalties coronàries.



Nivells de Leptina, Grelina i apo A-IV a pacients obesos (OB) i a pacients sotmesos a cirurgia bariàtrica després de 3,6,9 o 12 mesos.

Però, què passa amb l'LPL? La distribució energètica a l'organisme depèn de molts enzims, incloent l'LPL que juga un paper destacat. Per això van realitzar estudis en busca de relació entre aquesta patologia i l'LPL. Els resultats van ser sorprenents: els pacients mostraven nivells d'LPL dos cops més elevats que els que presentaria una persona amb pes normal. D'altra banda, s'han realitzat estudis per determinar les activitats d'altres enzims amb activitat lipasa (que degrada lípids) com la Lipasa Hepàtica (HL) localitzada al fetge. Aquest enzim permet al fetge captar greixos circulants. Gràcies a aquests estudis, els investigadors van ser pioners en determinar que els pacients amb obesitat mòrbida expressen més HL que les persones amb pes normal i que aquesta activitat baixa després de la cirurgia. Prèviament, el grup va demostrar que en rates l'HL també viatjava pel plasma sanguini associada a les HDL i que aquesta podia proporcionar a diferents teixits la capacitat de captar colesterol i es pensa que aquest mecanisme també es dona als humans.

Així doncs, els pacients veuen augmentats els nivells de LPL i HL i aquestes alteracions tenen relació amb l'augment del risc de patir alguns trastorns com ara l'esteatosi hepàtica, coneguda col·loquialment com "fetge gras", un trastorn en el que el fetge acumula quantitats anormals de greix.



Fetge sa (esquerra) i fetge gras (dreta)

Hi ha animals com els ànecs o les oques que acumulen greixos al fetge d'una manera similar a com s'acumula greix al fetge dels pacients amb esteatosi hepàtica amb la finalitat d'emmagatzemar energia per recórrer llargues distàncies durant les migracions. Malgrat tot, aquest increment de greix al fetge no els suposa en cap cas presentar un estat patològic i ha estat aprofitat pels humans des de l'antiguitat per elaborar el famós paté de "foie gras" (del francès: fetge gras).

Però en humans, l'esteatosi hepàtica està associada a l'augment de la resistència a la insulina i per això es relaciona amb quadres d'obesitat i diabetis tipus 2.

Els controls postoperatoris dels pacients sotmesos a cirurgia han permès observar que un any després de la intervenció els pacients redueixen els nivells de greixos al fetge alhora que la quantitat d'HL i LPL al fetge disminueix. Per tant, s'ha observat que mesurar els nivells d'LPL pot ser útil per determinar el grau i l'estadi de l'esteatosi hepàtica en pacients obesos.

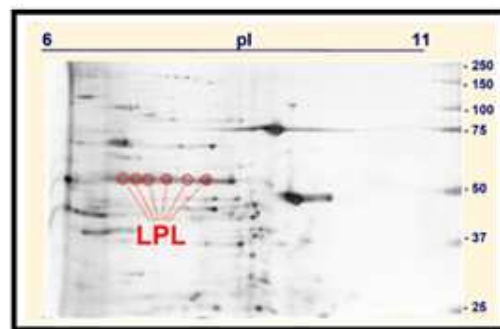
En definitiva, després de la cirurgia bariàtrica els pacients van perdre aproximadament el 37% de pes i el 47% de greix, la resistència a la insulina es va reduir notablement, van reduir els riscos de patir diferents trastorns associats i a més a més van millorar el perfil de paràmetres lipídics, un any després de la operació.

D'altra banda també existeixen altres tècniques per tractar la obesitat que es basen en dietes hipocalòriques (reducció de la ingesta de menjar) en combinació amb programes d'exercici físic, però cap d'aquestes mostra beneficis tant notables com la cirurgia bariàtrica. Així, aquests resultats senyalen que aquest tipus d'intervenció és una de les tècniques més eficients per induir la pèrdua de pes als pacients amb obesitat mòrbida i a més a més restableix la sensibilitat a la insulina.

2009: Les isoformes

Però paral·lelament als estudis amb humans en relació a la obesitat el grup va continuar estudiant la LPL en molts aspectes, ja que encara que existeixen molts estudis de les seves funcions, es deriva poca informació de l'enzim en sí.

L'any 2009, el grup va fer una troballa molt important que obriria nous camins en la investigació de la LPL, el descobriment de diferents isoformes de l'enzim amb diferent punt isoelèctric. Les isoformes són diferents formes de la mateixa proteïna amb igual pes molecular (pes d'una molècula, en aquest cas una molècula de LPL) però amb diferent punt isoelèctric, és a dir, amb diferències en la càrrega elèctrica.



Electroforesi en 2 dimensions on s'observen les diferents isoformes de LPL al cor de rata.

Per fer-ho, van aïllar LPL del cor de rata, on l'enzim és abundant, i la van sotmetre a un anàlisi mitjançant la tècnica d'electroforesi en dues dimensions, que permet separar proteïnes en funció de la grandària i de la càrrega elèctrica. Els resultats van suposar un descobriment de gran importància: Al cor de rata coexistien fins a 8 isoformes de la LPL.

Aquest descobriment obriria tot una nova línia d'investigació en torn a les diferents isoformes, que podrien tenir diferents funcions. Encara que ara per ara no es coneix l'existència de diferents isoformes d'LPL en humans, podria ser que en l'obesitat es produeixi una alteració en el patró de distribució d'aquestes isoformes que expliqués una tendència diferent de processos del metabolisme lipídic. A més a més és possible que les diferents isoformes tinguin més o menys accentuat una o diverses de les activitats biològiques de la LPL i que en la obesitat aquestes es vegin modificades, motiu pel qual la seva comprensió podria ajudar en el diagnòstic i el tractament d'aquesta patologia.

En l'actualitat, dos membres del grup realitzen la seva tesi doctoral analitzant les isoformes de la LPL, on estudien diversos paràmetres:

- 1) La distribució de les isoformes als teixits en diferent espècies.
- 2) El seu origen molecular. Com observem diferents formes de l'LPL i sabem que aquesta és codificada per un sol gen, cal saber en que moment sorgeixen les diferents formes. Una de les hipòtesis és que després de sintetitzar-se pot sofrir modificacions que li confereixin propietats diferents. Aquestes modificacions reben el nom de modificacions postraduccionals.

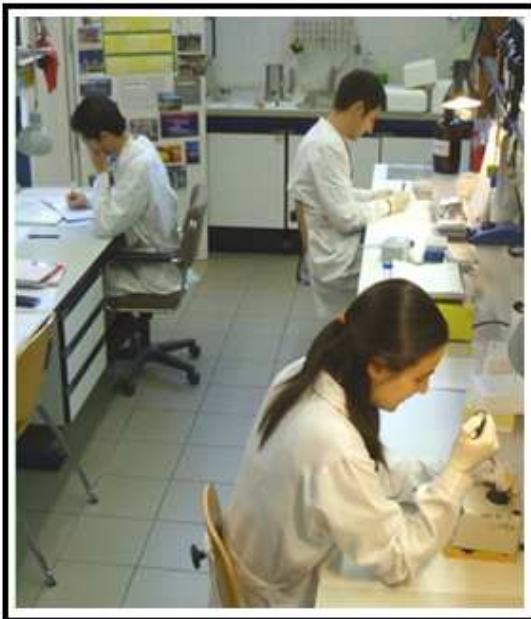
- 3) Funció fisiològica de les isoformes (diferent activitat enzimàtica, afinitat amb altres molècules, ...)
- 4) Relació amb l'obesitat en animals experimentals i en humans.

PER A QUÈ POT SER ÚTIL LA RECERCA?

El grup de recerca "Metabolisme Lipídic-LPL" col·labora amb la societat i la indústria a través del Centre de Recerca en Metabolisme, el **CEREMET**. Es va crear l'any 2003, amb la voluntat de retornar a la societat coneixements en processos metabòlics i bioquímics derivats de la investigació del grup.



El grup "METABOLISME LIPÍDIC: LPL i CEREMET" son la mateixa entitat, per tant el CEREMET està format per personal qualificat format al Grup de Recerca i ofereix la seva experiència en treballs de laboratori, oferint assessorament científic i tècnic en les àrees d'expertesa derivades de l'activitat de recerca desenvolupada pel grup: recerca bàsica sobre nutrició i metabolisme, models d'experimentació animal, recerca biomèdica, recerca clínica aplicada, amb estudis sobre l'obesitat, les seves causes, tractament i evolució...



Als projectes del CEREMET treballen en major o menor grau d'implicació tots els membres del grup de recerca. La Dra. M^a Dolores López, la Dra. Júlia Peinado i el Dr. Miquel Llobera (els tres investigadors principals del grup) s'encarreguen dels dissenys d'experiments, l'Eva pardina i el Dr. David Ricart es dediquen a tasques de promoció, gestió i contacte. La resta de membres del grup realitzen col·laboracions puntuals.

La idea va sorgir, promoguda pels tres investigadors principals, arrel de col·laboracions que van fer amb altres grups de recerca i alguns treballs amb empreses. Van veure la possibilitat de realitzar el que es

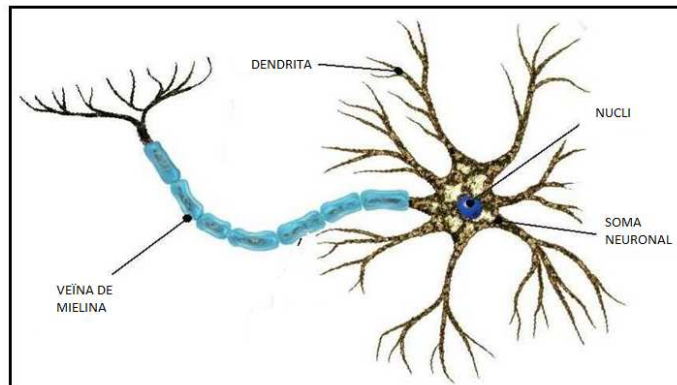


coneix com “transferència de coneixements” que consisteix en posar a disposició d’altres grups de recerca i d’empreses tots els coneixements teòrics i pràctics que ha acumulat el grup durant anys de recerca amb la finalitat d’obtenir finançament que es pot reinvertir en el grup per desenvolupar les tasques de recerca pròpia i seguir creixent.

Què fan al CEREMET?

El CEREMET treballa en un ampli ventall de projectes, en els que ofereix serveis puntuals de laboratori i assessorament científic.

Els serveis puntuals que ofereixen estan més enfocats a altres grups de recerca. Quan un grup de recerca està fent algun estudi pot donar-se el cas de que necessiti realitzar algun experiment o utilitzar una tècnica amb la que el grup Metabolisme Lipídic: LPL estigui molt familiaritzada. En aquest cas, el grup de recerca es posa en contacte amb el CEREMET. Per exemple, el CEREMET col·labora amb un grup de recerca que treballa a l’Hospital de Bellvitge que es dedica a fer recerca sobre una “malaltia rara”- una malaltia que afecta a un reduït percentatge de la població- en la que els pacients veuen alterat el seu metabolisme lipídic. Aquests pacients no poden sintetitzar cert àcid gras i això produeix diversos trastorns fisiològics, sobretot al Sistema Nerviós, ja que tenen problemes per sintetitzar la capa lipídica que envolta les neurones (anomenada “veïna de mielina”) i aquesta és essencial per conduir els impulsos nerviosos. El grup de Bellvitge obté mostres dels pacients i al CEREMET s’encarreguen d’obtenir el perfil lipídic de les mostres, és a dir, la varietat i quantitat de lípids que hi ha a la mostra.



Esquema d'una neurona



Bossa de nutrició parenteral

També treballen amb Laboratoris Grifols, que entre altres coses, produeixen dietes parenterals (administrades per via venosa) destinades a pacients que no poden ingerir o tolerar l’alimentació tradicional i que els ajuda a superar la seva situació clínica. Aquestes dietes han de contenir tots els nutrients necessaris per alimentar correctament als pacients i al CEREMET realitzen els anàlisis per determinar quins lípids i en quina quantitat són presents a l producte.

Un altre projecte del CEREMET en el que es realitzen serveis d’anàlisi consisteix en la col·laboració amb una empresa de derivats d’escorxadors que es dedica a distribuir tot el material no destinat al consum humà a altres empreses que

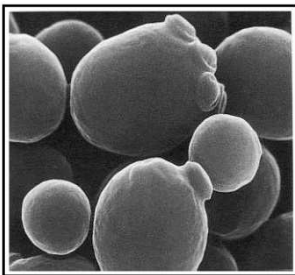
el puguin aprofitar. I quins usos poden tenir aquestes restes? Entre altres coses, venen les crestes dels galls a una empresa que s’encarrega d’extreure l’àcid hialurònic, que es pot

utilitzar al món de la cosmètica, la cirurgia estètica i el tractament de malalties articulars com l'artrosi. En un determinat moment aquesta empresa va decidir produir llaunadures per gossos i aquí és on entra el CEREMET. Van realitzar anàlisis de diferents restes càrniques i van trobar que el budell de vaca assecat era un producte amb valor afegit: contenia gran quantitat d'aminoàcids essencials i de metalls com el Ferro, el Calci o el Zenc.

D'altra banda, el CEREMET també ofereix assessorament científic. Hi ha empreses que desitgen innovar i millorar els seus processos de producció i en aquest punt la recerca científica és de gran importància.

En l'actualitat estan treballant amb una petita empresa cervesera catalana que vol muntar un petit laboratori de recerca i desenvolupament on poder controlar la producció i elaborar nous productes. En aquest cas, el CEREMET col·labora amb un expert en microbiologia i productes cervesers per assessorar a l'empresa de manera òptima.

Finalment, existeixen projectes on s'ofereixen serveis i assessorament alhora. Treballen amb empreses de diferents sectors que volen millorar productes o elaborar-ne de nous. En aquest àmbit participen en el disseny dels experiments per estudiar els productes, posen a punt la metodologia necessària i realitzen l'estudi. Més tard discuteixen els resultats i treuen conclusions conjuntament amb els membres de l'empresa, aprofitant la seva experiència per aportar idees.



Llevat

En el sector biotecnològic, van col·laborar amb una empresa amb base a Catalunya i a Madrid que elabora un preparat de vesícules de llevat que contenen una proteïna a la membrana amb finalitats farmacològiques. Degut a que aquest producte és un medicament destinat a humans, calia determinar el seu contingut, així que el CEREMET es va encarregar de fer el perfil lipídic i en aquest cas, també ajudaven a solucionar els problemes que anaven sorgint. Aquest futur medicament ha passat la fase preclínica i ja està registrat a la FDA (*"Food & Drug Administration"*), per distribuir-lo als EE.UU i per la *"European Medicines Agency"* pel comerç a Europa. Superat aquest punt, el medicament entra en la fase clínica, en la que es realitzen assajos en humans.

En una altra col·laboració amb una empresa biotecnològica estan desenvolupant un estudi clínic per demostrar l'eficiència d'un producte que tracta de disminuir els efectes de la migranya. La migranya és un tipus de dolor de cap molt fort que pot associar-se a símptomes com nàusees, alta sensibilitat a la llum... Quan una persona pateix un atac de migranya pot estar indisposat per realitzar determinades tasques. Se sap poc dels factors que provoquen migranya, però últimament s'han trobat alguns compostos que poden promoure la seva aparició a determinades persones. Hi ha un sector de la població amb predisposició genètica a patir atacs de migranya després d'ingerir compostos com les



La migranya es caracteritza per dolor fort a un costat del cap que es pot traslladar a l'altre, nàusees, mareigs i molèsties visuals, símptomes produïts per la dilatació i constricció dels vasos sanguinis del cervell.

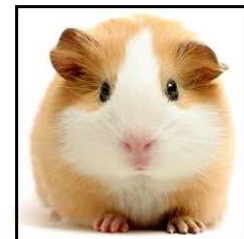
amines biogèniques (histamina, serotonina...) o compostos fenòlics (flavonoides...) que es troben a aliments comuns com els formatges, la xocolata o el vi negre. El producte que està desenvolupant l'empresa biotecnològica tracta de corregir aquesta predisposició genètica.

Fora del sector biotecnològic, també treballen amb empreses farmacèutiques o alimentàries que elaboren productes que afecten al metabolisme. En aquests projectes, el CEREMET ha de mantenir contacte continu amb l'entitat amb qui col·labora: participar en els dissenys, assessorar, discutir resultats...

En una col·laboració amb laboratoris ESTEVE van realitzar un estudi on volien observar la capacitat d'un compost per revertir les alteracions produïdes per una dieta alta en greixos. En aquest cas van haver de dissenyar un experiment amb models animals per reproduir obesitat i hiperlipèmia (augment dels lípids en sang) i observar els efectes dels compostos que volien estudiar.

L'últim projecte que han realitzat, en aquest cas amb una empresa que elabora complements alimentaris, consistia en un estudi de l'absorció de calci. Aquesta empresa distribueix suplementes de calci a diferents empreses alimentàries que els incorporen als seus productes (iogurts, llet...). El tema de l'absorció de calci està molt estudiat i sabem que suplementar la dieta amb calci produeix un augment de l'absorció del mateix. Tot i això, l'absorció del calci depèn de la forma en la que s'administra: pot ser calci mineral, acompanyat de proteïnes o hidrats de carboni...

En aquest treball, l'empresa va encarregar al CEREMET mesurar l'absorció de cinc formulacions diferents de suplementes de calci per determinar quina era la que encaixava millor amb el tipus de producte al que anava destinat. Van realitzar un experiment amb el model animal que millor reproduceix l'absorció de calci humana: els conills d'Índies (cobais).



Cobai

En definitiva, el CEREMET participa en gran varietat de projectes en els que ofereix la seva expertesa en tasques de laboratori, disseny d'experiments, interpretació de dades, solució de problemes metodològics... però com aconseguir un grup de recerca de la universitat adaptar el seu model de treball a la forma de treballar de les empreses? Generalment, les empreses inverteixen diners en un projecte del que pretenen obtenir guanys, per tant tot el procés de treball ha de ser òptim, amb la finalitat de reduir els costos al mínim i extreure'n els màxims beneficis en el temps del que es disposa, en resum, s'ha de controlar tot molt bé. A la universitat treballem de manera diferent. L'objectiu és formar gent i generar coneixements. A més a més, els grups de recerca solen ser petits i en conseqüència totes les dades, resultats i procediments s'apunten en llibretes.



En el moment en què el grup va començar a interactuar amb empreses es va adonar d'aquest fet i va apostar per adaptar la seva forma de treball al

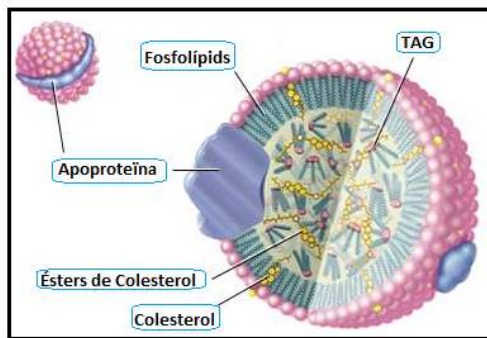
mètode de l'empresa. Per fer-ho, el grup de recerca, va ser pioner a la UB en obtenir el certificat de la norma ISO 9001:2008 que garanteix que tot el treball de laboratori està controlat i registrat de manera correcta. Treballar sota el marc de la norma ISO genera confiança.

La finalitat de treballar sota aquest marc és assegurar que tot es fa de la millor manera possible i que totes les dades, resultats, processos, decisions... queden registrades i que sempre es pugui saber com s'han fet les coses, és a dir, que hi hagi una bona traçabilitat de les dades. Entre altres coses, treballar sota la norma ISO implica documentar tot en el format PNT (*procediment normal de treball*). D'aquesta manera tot el que es fa al laboratori es registra en documents oficials i no hi ha el perill de realitzar modificacions personals i alterar el document original. D'altra banda, tots els aparells utilitzats han de passar uns controls periòdics per garantir que funcionen correctament.

Però no només es treballa així en els projectes del CEREMET, sinó que el grup de recerca sempre treballa d'aquesta manera. Treballar així beneficia en primera instància al grup, ja que es el primer interessat en garantir que tot el que es fa al laboratori queda registrat i que tots els procediments es fan correctament. D'altra banda, treballar amb la norma ISO forma part de la formació professional del personal del grup, ja que d'aquesta manera entren en contacte amb la forma de treballar que tenen les empreses.

ANNEX: LES LIPOPROTEÏNES

Les lipoproteïnes són estructures que transporten lípids arreu de l'organisme. Estan formades per diversos tipus de lípids i per diferents proteïnes conegudes com apoproteïnes. Existeixen 5 tipus principals de lipoproteïnes que difereixen pel que fa a les seves característiques i funcions: Quilomicrons (**QM**), Lipoproteïnes d'alta densitat (**HDL**), de baixa densitat (**LDL**), de densitat intermèdia (**IDL**) i de molt baixa densitat (**VLDL**), en les quals diferenciem dues parts:

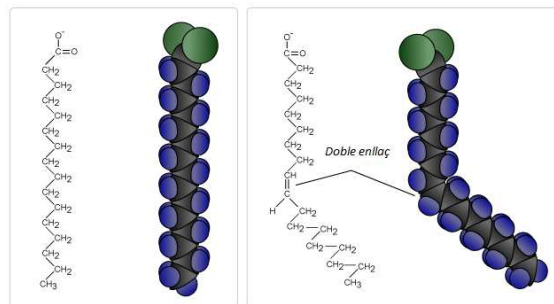


Estructura d'una Lipoproteïna

- El nucli no polar: on trobem triacilglicerols (TAG) i ésters de colesterol (EC)
- La coberta polar: composta de fosfolípids (PL), colesterol i diferents apoproteïnes

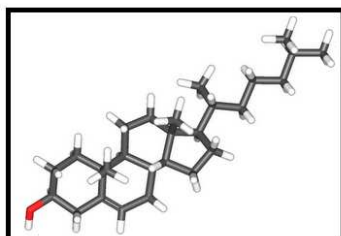
Els aliments que ingerim contenen gran varietat de lípids que han de ser processats als enteròcits, cèl·lules epitelials de l'intestí, per poder ser aprofitats.

Entre aquests lípids trobem els àcids grassos, que quan es troben lliures també reben el nom de NEFA (*Non Esterified Fatty Acid*), amb diferents propietats que depenen bàsicament de la estructura de la molècula: nombre d'àtoms de carboni (longitud) i presència o no d'insaturacions (dobles enllaços). Els NEFA poden absorbir-se directament pels enteròcits però degut a que tenen la propietat d'actuar com a detergents (degradar membranes cel·lulars), no han de viatjar lliurement i la gran majoria es transportaran pel sistema circulatori associats a una proteïna denominada albúmina, per tant no formaran part de les lipoproteïnes.



Àcid gras saturat
Àcid Palmític

Àcid gras insaturat
Àcid Oleic

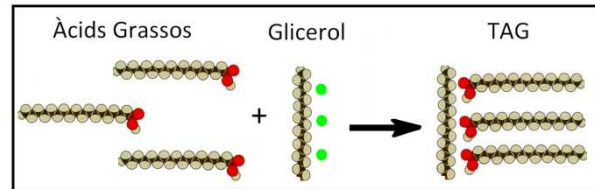


Molècula de colesterol

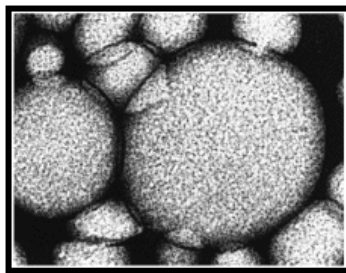
També trobem colesterol, que és un component estructural de les membranes cel·lulars que aporta estabilitat. És precursor de molècules molt importants com la vitamina D,

hormones esteroidees (com les hormones sexuals), àcids biliars... Malgrat tot, l'excés de colesterol a l'organisme pot produir un trastorn conegut com arteriosclerosi, que es caracteritza per l'acumulació de colesterol a les parets arterials.

D'altra banda, també ingerim TAG, que estan formats per tres molècules d'àcids grassos i una molècula de glicerol que s'uneixen mitjançant una reacció coneguda com esterificació. Per tant, la digestió dels TAG dependrà dels tipus d'àcids grassos que continguin. Els TAG s'hidrolitzen per l'acció de lipases (enzims que degraden lípids) alliberant NEFA que poden ser absorbits pels enteròcits. Com ja hem dit abans, la majoria dels NEFA es transporten a la sang mitjançant l'albumina, però una part dels NEFA seran reesterificats als enteròcits i formaran TAG de nou.



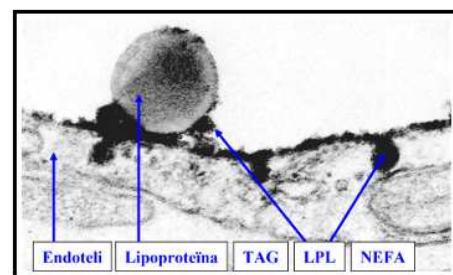
Reacció d'esterificació



QM (50-200nm Ø)

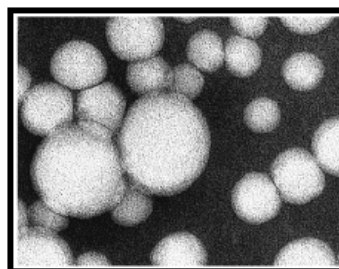
Aquests TAG resultants s'empaquetaran conjuntament als EC també provinents de la dieta i diferents apoproteïnes en els denominats Quilomicrons (QM). Aquestes lipoproteïnes, que contenen en proporció majors nivells de TAG que de colesterol, circularan per l'organisme, primer a nivell limfàtic i més tard pel torrent sanguini alliberant lípids per diferents teixits (teixit adipós, múscul, cor...) que podran extreure els TAG dels QM gràcies a l'acció de l'LPL que es troba ancorada a l'epiteli dels capil·lars sanguinis.

A mesura que va circulant, el QM va reduint el contingut de TAG i el QM passa a denominar-se **Quilomicro romanent (QMr)**, estructura que podrà ser captada pel fetge.

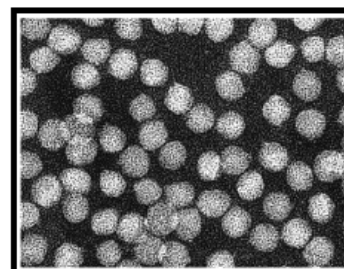


Lipoproteïna adherida a l'endoteli

Les **VLDL** es produeixen al fetge i s'encarreguen de distribuir TAG i colesterol sintetitzats al propi fetge pels diferents òrgans de manera similar a com ho fan els QM. En aquest cas les VLDL van madurant a **IDL** i **LDL** a

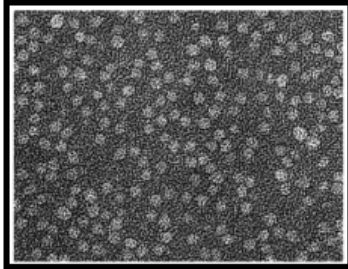


VLDL (28-70nm Ø)



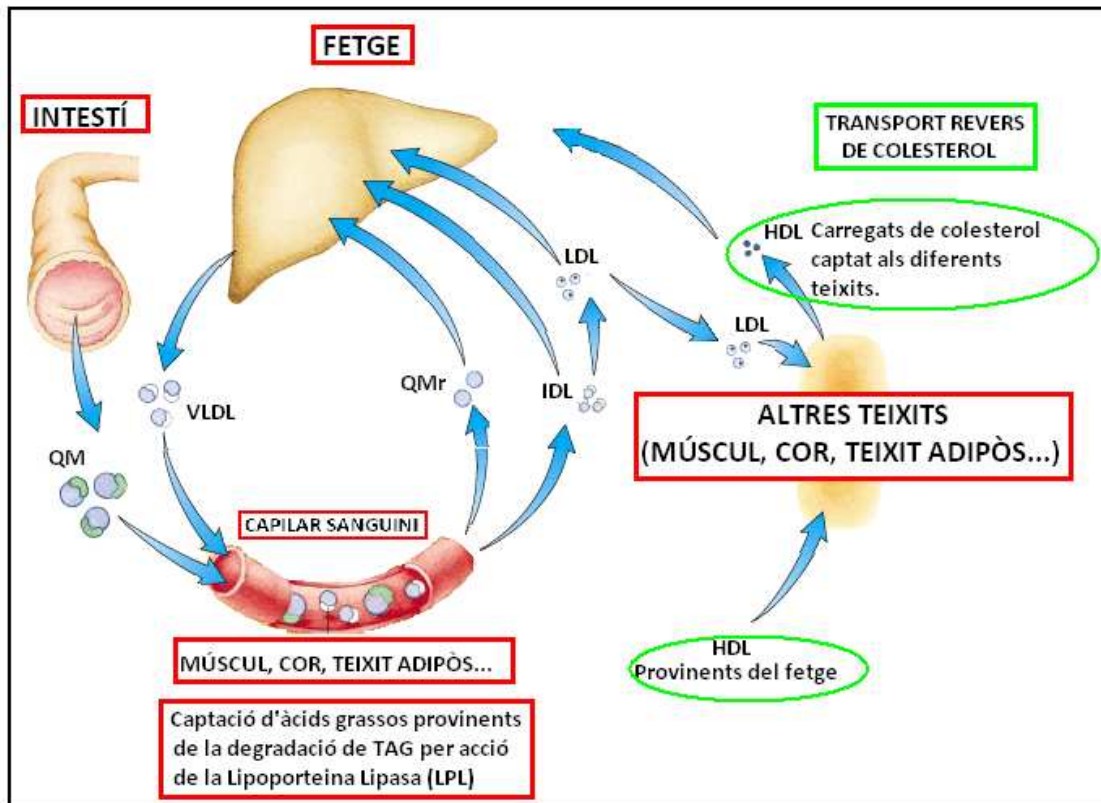
LDL (20-25nm Ø)

mesura que van alliberant el contingut lipídic. Les LDL es coneixen col·loquialment com "colesterol dolent" ja que es relacionen amb el risc de patir arteriosclerosi.



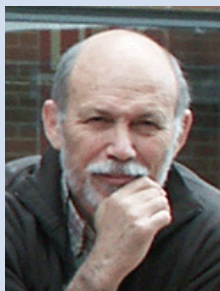
HDL (8-11nm Ø)

D'altra banda trobem les **HDL**, també sintetitzades al fetge, tenen major densitat degut a l'elevat contingut proteic. Aquestes lipoproteïnes tenen la capacitat de captar colesterol de diferents punts de l'organisme i dirigir-lo al fetge (transport revers de colesterol). Diferents estudis mostren que altes concentracions d'HDL tenen caràcter protector enfront a malalties cardiovasculars, ja que poden contribuir a eliminar l'excés de colesterol acumulat a les artèries, fet que fa que se les conegui col·loquialment com a "colesterol bo".



Esquema general del transport de colesterol

ELS MEMBRES DEL GRUP: ENTREVISTA AL DR. MIQUEL LLOBERA



Professor Emèrit de Bioquímica i Biologia Molecular (Universitat de Barcelona, 1987) i Responsable en Cap del Grup de Recerca. Ha estat Catedràtic de Bioquímica i Biologia Molecular (10-1987 al 2011), Vicedegà de la Facultat de Biologia (1987-1989) i Director del Departament de Bioquímica i Biologia Molecular de la UB (2003-2007). Ha dirigit 14 projectes subvencionats per l'Administració pública i 5 per l'empresa privada. És autor d'un centenar de treballs de recerca. Ha dirigit 9 Tesis Doctorals (i 3 en realització) i 26 Màsters Experimentals. Ha Impartit docència de diferents ensenyaments (Biologia, Bioquímica).

Javier Moreno: Com i quan es va formar el grup de recerca?

Dr.Miquel Llobera: He estat treballant amb l'LPL des dels anys 70. Just al acabar la tesi vaig estar un parell d'anys treballant a Madrid amb el meu director de tesi i va ser allà on van començar els estudis. Quan vaig tornar em vaig agrupar amb alguns professors de la casa i el grup va anar evolucionant fins arribar al que és ara. He de dir que el nostre és un cas especial, ja que és difícil trobar grups de recerca tant estables i fidels a un tema de recerca.

JM: Perquè van decidir investigar l'LPL?

ML: En aquella època es començaven a saber algunes coses de la LPL. Feia poc temps que es va descobrir i el meu cap, l'Emilio Herrera, que treballava amb metabolisme lipídic va proposar estudiar la LPL durant la gestació de la rata. Vam obtenir resultats interessants que van constituir els inicis del nostres estudis sobre LPL.

JM: Quin paper te la recerca científica per a la societat?

ML: És imprescindible. Tant la recerca bàsica com la recerca aplicada són molt importants, ja que sense elles no hauríem evolucionat en cap àmbit. Hem de tenir en compte que encara que la recerca aplicada te moltes aplicacions per a la societat, aquesta depèn de la recerca bàsica. Crec que si la recerca està ben feta sempre és vàlida.

JM: Què pensa de les retallades en I+D ?

ML: Crec que es pot retallar però amb compte. Es poden retallar coses supèrflues, redundàncies... sempre amb cura de no disminuir l'eficiència. Es podria retallar aquest 10% famós sense malmetre l'eficiència. I això en tot els camps.

JM: Creu que la societat està familiaritzada amb el que investiga el seu grup? Creu que ho hauria d'estar?

ML: No crec que ho estigui. Crec que la societat en general està molt lluny de la recerca bàsica i que s'haurien de fer esforços perquè això canviés. És necessària la intervenció de personal amb una base sòlida que realitzi divulgació científica de qualitat. És una tasca difícil.

JM: Creu que la ciència és cultura?

ML: Evidentment !. Tot i què és molt desconeguda per a la immensa majoria de gent. Per a als mitjans de comunicació és més important l'economia o els temes del cor que els avenços científics. I això malgrat els avenços espectaculars per exemple en ciències de la vida.

JM: Com es financen?

ML: Fonamentalment estem finançats per l'Estat Espanyol a través del "Ministerio de Ciencia e Innovación" i per la Generalitat de Catalunya. D'altra banda també obtenim ingressos generats pels treballs de transferència de coneixements per part de CEREMET (Centre de Recerca en Metabolisme). Amb la crisi tots aquests finançaments s'han reduït considerablement. La recerca està en perill al nostre país!

JM: Què opina de la transferència de coneixements?

ML: En general a molts investigadors els costa dedicar-se a fer recerca aplicada, però crec que és imprescindible. En general són estudis llargs, complicats i costosos dels quals no surten grans publicacions que pugin aparèixer a *Nature* o *Science* però poden aportar coneixements interessants. Una part del nostre grup realitza tasques de transferència a través del CEREMET i hem obtingut resultats interessants des del punt de vista de la seva aplicació immediata. A més, aquests estudis ens aporten recursos que ens permeten subvencionar part de la recerca bàsica del grup.

JM: Què va fer-li decidir dedicar-se a la investigació?

ML: Probablement el meu director de tesi, l'Emilio Herrera. Va venir a Barcelona i buscava gent per fer tesis i començar a muntar el seu grup. Encara que no tenia molt clar quin àmbit m'agradaria més, em vaig presentar i a poc a poc em va fer enamorar de la bioquímica. Generalment crec que la passió que et transmet algú, alguna persona en concret en un moment de la teva vida, és molt important per fer-te definir la teva vocació.

JM: Com compagina un investigador la recerca amb la vida familiar?

ML: Compaginar-ho amb la vida familiar és difícil i s'ha de saber fer. S'ha de tenir en compte que es dediquen moltes hores, acostumes a portar-te problemes a casa i tens el perill que et ballin pel cap de forma descontrolada i sense horaris. Quan treballes al laboratori no pots deixar la feina a mitges i marxar a casa. Per exemple, quan realitzava la tesi vaig estar punxant animals cada dia durant tres anys, fins i tot al Nadal, Pasqües, cap d'any... D'altra banda, durant les estades a l'estranger, que poden suposar dos o tres anys de la teva vida, has de saber organitzar-ho bé amb la família. No és fàcil, no...

JM: Com és la relació amb els membres del grup?

ML: Tenim una molt bona relació i és especial, s'ha de tenir en compte que alguns ens aguantem des de fa més de trenta anys! Ha estat una sort haver trobat unes persones amb el mateix rigor i el mateix sentit de l'humor, que crec que és imprescindible. Al meu parer, és molt important mantenir la unitat i el bon ambient al grup. Al cap i a la fi, passem més hores (actives) del dia aquí que a casa!

JM: Què teniu en compte quan esculliu nous membres del grup? Us decanteu per personal relacionat amb la UB o esculliu personal extern?

ML: Principalment tenim en compte les relacions personals. Antigament amb la Llicenciatura es feien tesines, feines d'un any que anaven mol bé per conèixer l'aspirant i que aquest conegués el grup. A més a més també s'ha de tenir en compte el currículum i les notes de final de carrera ja que una bona nota dona més possibilitats per obtenir una beca. Però a diferència d'altres grups de recerca, nosaltres no primem la nota del currículum per sobre del caràcter i, com et deia, del sentit de l'humor.

Si, la majoria de gent és de l'entorn de la UB: estudiants que acaben la carrera o gent que ha fet pràctiques amb nosaltres, però no fem distincions: Últimament està arribant molta gent sud-americana i també hem tingut alguns nord-americans però no és el més habitual.

JM: Opina que un investigador ha de tenir experiència a l'estranger?

ML: Crec que és imprescindible. Encara que tant a Espanya com a Catalunya estem a un nivell similar a la resta dels grans grups europeus, crec que canviar d'aire va molt bé per interaccionar amb altres grups, conèixer les seves tècniques, aprendre un nou idioma, altres maneres de fer, altres nivells d'exigència... De fet crec que és important tenir experiència amb altres grups importants dels quals pugis aprendre i mai tenir mandra de canviar de grup quan cal, per exemple per aprendre noves tècniques que pugis aplicar als teus estudis. En definitiva és una experiència molt interessant.

JM: Creu que és important mantenir relacions amb altres grups de recerca tant d'aquí com de l'estranger?

ML: És molt important. Encara que cada vegada el límit nacional-internacional és més difós. Per exemple, quan vaig començar a Espanya existien pocs grups que estudiessin metabolisme lipídic però amb el pas del temps han anat augmentant. Tot i això hi ha països on s'inverteixen més diners en la recerca: Alemanya, França, EUA... i si vas allà pots trobar més instal·lacions de qualitat.

JM: Recerca Piramidal: què opina de l'estructura piramidal, on una àmplia base de membres del grup sostenen investigadors que destaquen més?

ML: Primerament crec que és important fer recerca amb grups potents. La recerca unipersonal ja s'ha acabat. Ara són els grups de recerca els que investiguen. Al menys en ciència. Sembla que en altres àrees (com ara la Filosofia) encara la recerca és personalista. Jo crec que és un error.

Ara bé, als grups hi ha d'haver una sola persona que sigui capaç de mantenir l'ordre i el diàlegi, finalment, sigui la responsable final. Existeixen moltes maneres de fer-ho i no cal ser un dictador! Al nostre grup, els responsables hem tractat de parlar-ho i consensuar-ho sempre tot. Molts grups tenen algun representant molt personalista i això tampoc és bo. Ha d'existir un responsable final però que tingui en compte les opinions dels altres.

JM: Realitza tasques com a docent? Creu que és millor professor algú que investiga?

ML: He estat molts anys fent classes però aquest any m'he pre-jubilat. De fet jo crec que només és bon professor algú que investiga. En els temps que corren trobem una situació delicada ja que s'estan produint retallades a grups petits en favor de grups més competitius, cosa que provoca que molts professors es quedin sense subvenció per fer recerca i això sens dubte baixarà la qualitat de l'ensenyament. Si això continua, els professors que no hagin fet recerca mai no podran transmetre la ciència de la mateixa manera. Existeix el perill de convertir la universitat en una acadèmia.

JM: Quin és el moment més emotiu de la seva carrera com a investigador?

ML: Per a qualsevol investigador, un moment destacable és una troballa científica. Quan portes tres o quatre anys amb algun estudi, donant-li voltes i dedicant-hi hores i recursos, i un dia tens sobre la taula uns resultats magnífics que demostren que la teva hipòtesi era correcta (o que no ho era!), tens una

sensació inigualable. Allò ho ha descobert el teu grup!!! Fins que no es publiqui, només nosaltres coneixem que allò és d'aquella manera!!!.

En el meu cas, la presència de la LPL funcional al fetge o l'existència d'isoformes de la LPL al cor de la rata van suposar grans moments de la meva carrera.

ELS MEMBRES DEL GRUP: ENTREVISTA A PERE CARULLA



És llicenciat en Biologia per la Universitat de Barcelona (2008) i col·labora amb el grup des del 2008 treballant en cultius cel·lulars. Ha realitzat el Màster en Biomedicina (UB, 2009) i actualment està fent la tesi doctoral sobre les isoformes de l'LPL. L'any 2009 va obtenir el títol de manipulador d'animals d'experimentació. És col·laborador de CEREMET.

Javier Moreno: Com i quan vas entrar al grup de recerca?

Pere Carulla: Estic al grup des de Juny del 2008. En aquell moment ja havia acabat totes les classes i només em faltava un examen. Tot va ser arran de conèixer al Dr. Llobera, que era el meu professor a l'assignatura Regulació del Metabolisme. Em va proposar fer una col·laboració amb el grup i vaig accedir.

JM: Perquè vas optar per col·laborar amb ells?

PC: Des de primer de carrera vaig interessar-me per la bioquímica i al realitzar la optativa que impartia el Dr. Llobera va acabar de fascinar-me. Trobo que és molt interessant i crec que és molt aplicable ja que aprens moltes coses que passen al teu organisme.

JM: Què va fer-te decidir dedicar-te a la investigació? Com compagines la tesi amb la investigació?

PC: Suposo que des de sempre he tingut la capacitat de qüestionar-me les coses i quan va sorgir la oportunitat de fer recerca em vaig decidir ràpidament. De fet realitzo recerca per fer la tesi i principalment dedico el temps als estudis relacionats. Tot i que també col·laboro amb altres projectes del grup fent servir els temps d'espera entre experiments.

JM: Quantes hores dediques al dia a fer recerca?

PC: Diguem que sé quan entro però mai se quan sortiré. Entro aproximadament a les 10 del matí i procuro no allargar-me fins molt més tard de les 8 del vespre.

JM: Tens experiència a l'estranger? Opines que és important per a un investigador?

PC: No. Ara mateix estic centrat en la meva tesi i voldria acabar-la abans de pensar en fer una estada a l'estranger. Crec que aquí tens medis suficients per obtenir una experiència sòlida però és bo

interaccionar amb altres grups i aprendre nous punts de vista, noves tècniques.. crec que pot ser una experiència interessant.

JM: Què investigues en aquest moment?

PC: Recentment, el nostre grup va descobrir que la LPL al cor de la rata no és una sola proteïna sinó que és un conjunt d'isoformes. Actualment estic estudiant el patró de distribució d'aquestes isoformes a la resta de teixits de la rata. En aquesta tasca, una altra membre del grup, la Míriam Badia, realitza un procediment similar i interaccionem bastant. La intenció que tenim és continuar estudiant per trobar els mecanismes que regulen aquesta distribució i quines aplicacions fisiològiques té tant en la rata com en altres espècies, fins i tot en humans.

JM: Quina aplicació creus que poden tenir els teus estudis per a la societat?

PC: La LPL és l'enzim clau del metabolisme dels lípids i està relacionat amb la obesitat, processos d'arteriosclerosi i altres trastorns, per això crec que és molt important estudiar-la per poder avançar en el tractament dels mateixos.

JM: Creus que la ciència és cultura?

PC: Crec que sí i que s'hauria de tenir més en compte! És una part molt important de la cultura i s'ha de cuidar. La societat hauria de procurar conèixer-la fins a certs nivells.

JM: Creus que és important mantenir relacions amb altres grups de recerca tant d'aquí com de l'estranger?

PC: S'ha de tenir en compte que no existeixen molts grups que estudiïn la LPL i crec que és important compartir informació amb altres grups. Et pots estalviar molt de temps i pots fer estalviar temps a altres investigadors al compartir resultats, tècniques...

JM: Què opines de l'estructura piramidal als grups de recerca, on una àmplia base de membres del grup sostenen investigadors que destaquen més?

PC: És una forma de tenir moltes mans treballant i portar diverses línies d'investigació alhora. A més a més el cap acostuma a tenir molta experiència i a tenir molta capacitat per resoldre dubtes que puguin sorgir i crec que això et pot ajudar molt. D'altra banda va molt bé per mantenir la línia que has de seguir en la recerca.

JM: És millor professor algú que investiga?

PC: Crec que no té cap relació. Existeixen bons investigadors que són grans docents i d'altres que no ho fan tan bé.

JM: Quines expectatives tens com a investigador?

PC: Espero acabar la tesi i obtenir uns bons resultats. Somiant una mica, seria bo fer alguna troballa important. Tot i això la vida de l'investigador pot ser molt inestable i sempre tens la opció de fer docència. No rebutjaria fer de professor, preferentment a la universitat o sinó a un institut.

ELS MEMBRES DEL GRUP: ENTREVISTA AMB EL DR. DAVID RICART

La transferència de coneixements ha canviat molt en els últims anys i segurament canviarà encara més. Fa uns anys, la universitat i la indústria seguien camins diferents, eren dos mons paral·lels que mai arribaven a tocar-se. Ara, per sort, això està canviant. Ens hem reunit amb el gestor promotor del CEREMET, el Dr. David Ricart, que ens donarà la seva visió de la transferència de coneixements.



És Llicenciat i Doctor en Bioquímica per la Universitat de Barcelona. Està vinculat al Grup de Recerca des de 1994 on va desenvolupar la seva Tesi sobre l'LPL. Ha treballat en transportadors d'hexoses intestinals al Departament de Fisiologia de la Facultat de Farmàcia (UB). Des de 2005 és el responsable del laboratori i de l'activitat de transferència de CEREMET i des de 2010 el seu Gestor Promotor. Té formació com a Supervisor d'instal·lacions radioactives de fonts no encapsulades i com a Investigador usuari d'animals per a experimentació. És professor associat del Departament de Bioquímica i Biologia Molecular de la Facultat de Biologia (UB) i ha estat professor del programa de doctorat de la Universitat Internacional de Catalunya.

JM: A què es degut l'augment de projectes en els què la universitat i la indústria col·laboren?

DR: Per una banda existeix la finalització de les patents que tenen algunes empreses. Durant molts anys, diferents empreses han tingut l'explotació exclusiva dels seus productes degut a patents que van obtenir, però aquestes patents són limitades i arriba un moment en què s'acaben i pot sorgir competència per part d'altres empreses. Per exemple, els últims anys hem observat un augment en la producció de medicaments genèrics mentre que durant molt de temps només existia un producte que contenia "paracetamol" o "ibuprofeno". Aquest fenomen fa perdre ingressos a les empreses que tenien la patent. D'altra banda l'increment d'exigència dels controls de seguretat i qualitat ha fet pujar molt els costos de producció dels fàrmacs. En aquest context, els costos es disparen i per una empresa es fa impossible sostenir-los, per tant ha de buscar col·laboració amb altres empreses i buscar persones que generen coneixements que els ajudin a seguir creixent.

JM: Com encaixa la transferència de coneixements en el context econòmic actual?

DR: La crisi econòmica que estem travessant en aquest moment ha fet que el model productiu del país -basat en la construcció- s'hagi vingut avall i ara ens trobem amb què durant l'època en la que hi havia diners no s'ha invertit suficient en un sistema productiu que ens proporcionés valor afegit. En la situació actual, hem de recuperar el temps perdut i posar-nos al dia i en aquest punt crec que la transferència de coneixements pot ser molt útil. Durant molts anys, la universitat ha generat coneixements gràcies als recursos públics i crec que és la nostra obligació retornar-lo a la societat, d'altra banda, la indústria posseeix la plataforma de producció, és evident que els dos mons s'han de trobar i de fet crec que el context actual ens obliga.

JM: Què pensa de la polèmica que sorgeix quan es parla del contacte universitat-empresa?

DR: Crec que la polèmica és deguda a la por de que la col·laboració amb la indústria repercuteixi en la privatització del coneixement públic, però existeixen mecanismes per evitar-ho i ningú s'ha d'espantar. Des de ja fa uns anys, existeix una oficina de contacte universitat-indústria, la fundació Bosch i Gimpera, que s'encarrega de protegir la propietat intel·lectual i generar les patents dels coneixements, per tant la universitat garanteix que els seus interessos i drets estan protegits. D'aquesta manera si la indústria vol obtenir beneficis d'aquest coneixement ha de pagar la patent. Ha de quedar clar que en la cooperació tothom ha de sortir guanyant. No es tracta de que l'empresa tracti de treure el màxim de coneixements invertint el mínim o que els grups de recerca tractem de guanyar sumes exagerades pel treball realitzat, l'important és treballar amb la mentalitat de que tothom guanyi.

JM: Creu que la transferència de coneixements pot beneficiar a la societat?

DR: Sí. Crec que si es controla pot beneficiar a tothom. Posem el cas de què una empresa està desenvolupant un medicament per curar certa malaltia. La col·laboració de l'empresa amb grups de recerca de la universitat pot reduir el temps de producció del medicament, ja que aquests solen ser processos molt llargs en els que s'han de realitzar multitud de proves i superar diferents fases en les que poden sorgir problemes que seran solucionats més fàcilment degut a la col·laboració d'experts amb les empreses productores. En aquest cas tant les empreses com els grups de recerca obtenen beneficis i a més a més la societat compta amb un nou medicament.

Per exemple, en aquest moment, el CEREMET col·labora en un projecte que és un consorci amb un altre grup de recerca procedent de Madrid i quatre empreses, dos catalanes i dos de Madrid. El projecte consisteix en el desenvolupament d'un kit de diagnòstic. La idea ha sorgit la universitat, els grups de recerca posen el coneixement i l'empresa la infraestructura i la seva experiència en producció i comercialització al servei de la idea.

Gràcies a les tasques de recerca bàsica, vam determinar que cert paràmetre sanguini era molt útil per diagnosticar alteracions de la mucosa intestinal. En aquell moment vam patentar la idea i vam estar buscant alguna empresa que invertís diners per tirar endavant el projecte,

però era un projecte que exigia un procés de producció molt car i degut a que era un moment difícil no vam trobar cap. Més endavant un altre grup va desenvolupar un sistema per reduir considerablement els costos de producció i vam decidir organitzar un consorci amb ells i amb quatre empreses per desenvolupar el projecte. El consorci també rep ajut públic del programa IMPACTO, destinat a productes i projectes que tenen gran probabilitat d'arribar al mercat. Aquest és un clar exemple de que tothom surt guanyant. Per una banda el grup de recerca té propietat intel·lectual reconeguda i a més obtindrà un percentatge dels beneficis generats de la venda del producte, beneficis que repercutiran en la universitat i es reinvertiran en seguir fent recerca. D'altra banda les empreses guanyaran diners i generaran llocs de treball. Finalment la societat guanya un nou kit de diagnòstic que ajudarà a diagnosticar alteracions a la mucosa intestinal que ara per ara només es poden observar mitjançant biòpsies o endoscòpies.

En definitiva, la transferència de coneixements és un benefici per tothom.