

Metabolismo lipídico: LPL

Javier Moreno Cano



EL GRUPO:

Forma parte del departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la facultad de Biología de la Universidad de Barcelona y es "Grupo de investigación consolidado" por la UB desde 1996 y por la Generalitat de Catalunya desde 1998. Formado por un equipo de profesores, investigadores y alumnos colaboradores de los últimos años de los grados universitarios de la UB, ha desarrollado más de 20 proyectos de investigación desde 1979 centrados en el estudio de la "Lipoproteína lipasa" (LPL), un enzima clave en el metabolismo lipídico. Estos proyectos han generado más de 150 publicaciones en revistas científicas Internacionales. Además, han participado en numerosos congresos científicos. Está certificado de manera pionera en la UB, de acuerdo a la norma ISO 9001:2008 que acredita la correcta gestión y realización de proyectos de investigación y de transferencia de conocimientos en el ámbito de la Bioquímica y la Biología Molecular. Dispone de un Servicio conocido como "CEREMET" que articula esta transferencia de tecnología y conocimientos a otras entidades tanto públicas como privadas.

"Desde sus inicios, el grupo ha desarrollado numerosos proyectos en torno al metabolismo de los lípidos, centrados mayoritariamente en el estudio de la Lipoproteína lipasa o LPL. Los primeros estudios fueron realizados con modelos animales y estos permitieron que los miembros del grupo fueran los primeros en demostrar que en el hígado se puede encontrar actividad LPL en diferentes situaciones, actividad que permite al hígado captar y metabolizar Triacilglicérolos (TAG) circulantes asociados a lipoproteínas.

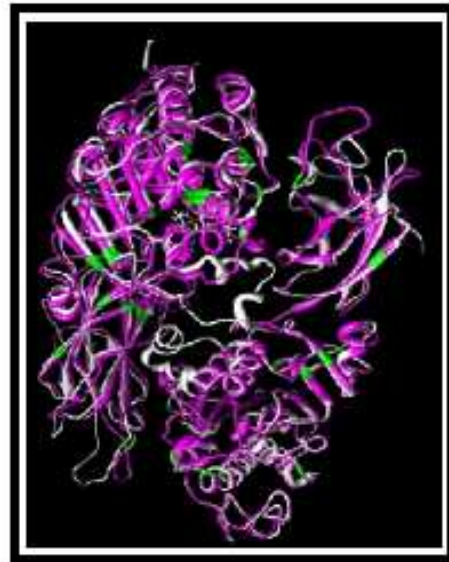
Por otro lado, han realizado estudios en humanos, básicamente en torno a una patología que actualmente está tomando una difusión epidémica: La obesidad. Esta enfermedad, muy extendida en las sociedades desarrolladas, limita la actividad, acorta la vida y está asociada a múltiples trastornos físicos como la diabetes mellitus de tipo 2, dislipemias, enfermedades coronarias y cerebro-vasculares, hipertensión e importantes afectaciones psicológicas. A pesar de todo, aún no existe ningún sistema completamente efectivo para tratarla. Una de las líneas de investigación del grupo estudia las comorbilidades asociadas a la obesidad y la evolución de pacientes con obesidad mórbida sometidos a un tratamiento prometedor: la cirugía bariátrica.

Recientemente, el grupo ha hecho un importante hallazgo, pionero en el campo del metabolismo lipídico: han descubierto que la LPL del corazón de rata es un conjunto de isoformas, es decir, un conjunto de diferentes formas de la misma proteína con el mismo peso molecular pero con diferente punto isoeléctrico. Este trabajo ha abierto la puerta a nuevos estudios en los que se analiza la distribución de las isoformas en otros tejidos animales y humanos. Por otro lado también investigan el origen molecular de las mismas y sus posibles implicaciones metabólicas.

A continuación les invitamos a conocer profundamente las tareas que realiza este grupo de investigación en nuestra facultad."

Pero, ¿Qué es la LPL?

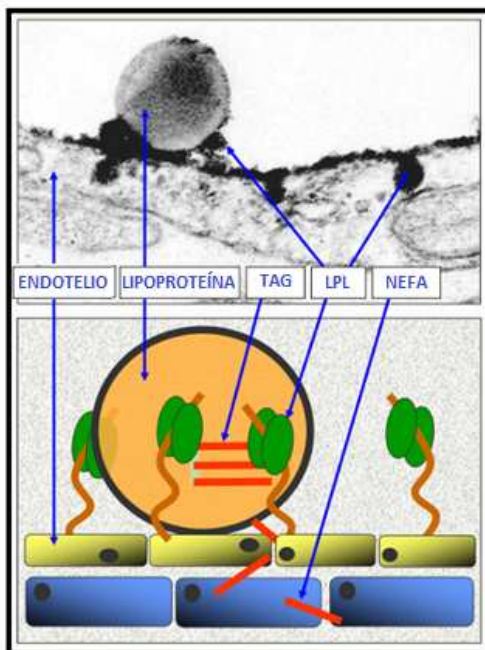
La lipoproteína lipasa (LPL) es un enzima localizado en la luz de los capilares sanguíneos, unido a unos azúcares presentes en las paredes endoteliales con los que tiene una gran afinidad conocidos como heparán y dermatán sulfatos. Su función es degradar los triacilgliceroles (TAG) que circulan en sangre asociados a VLDL y Quilomicrones, que son únicamente lipoproteínas cargadas de lípidos que se deben distribuir por todo el organismo (ver anexo: LIPOPROTEÍNAS). De esta manera, la LPL permite a los tejidos subyacentes captar los ácidos grasos resultantes de esta degradación y utilizarlos como reserva o como fuente de energía.



Estructura de la LPL

Además, aunque existen relativamente pocos estudios, sabemos que tiene otras funciones como transportar colesterol y vitamina E a las neuronas o facilitar el intercambio de lípidos entre las diferentes lipoproteínas. También sabemos que se sintetiza a partir de un único gen y que a medida que se sintetiza incorpora ciertos residuos glucídicos (moléculas de azúcar) esenciales para llevar a cabo sus funciones.

La encontramos en prácticamente todos los tejidos excepto el hígado adulto, presentando mayor actividad en el tejido adiposo, músculo esquelético, corazón y glándula mamaria durante la lactancia.



Lipoproteína circulante adherida al endotelio vascular

Su expresión está regulada por la acción de hormonas como la insulina, los estrógenos, la testosterona... y cambia en función de la situación fisiológica: ejercicio físico, ayuno... permitiendo dirigir el flujo de TAG circulantes a donde haga más falta. Por ejemplo, después de una ingesta aumentará la expresión en el tejido adiposo con el objeto de almacenar TAG mientras que durante la práctica de ejercicio físico se priorizará la expresión en el músculo esquelético, que podrá usarlos como fuente energética.

Tras una vida media de una media hora, se desprende del endotelio y se dirige al hígado donde será finalmente captada y degradada. La alteración de cualquiera de los factores que regulan su expresión puede producir variaciones en su actividad que pueden ser causa de

situaciones patológicas en las que existe un exceso de TAG como la obesidad o la arteriosclerosis.

Desde los primeros estudios con modelos animales...

¿Qué importancia tiene este enzima? Conozcamos los estudios del grupo que han arrojado luz a este asunto. Todo comenzó a mediados de los años setenta del siglo pasado, cuando el grupo se formó e inició los estudios de la LPL. Hacía poco tiempo que se había descubierto y existían muchas cuestiones acerca de su fisiología. Para empezar, el grupo se planteó como se comportaría la LPL en la rata adulta durante la gestación. El resultado desencadenó una línea de investigación que continuaría a lo largo de muchos años:



1979: El hígado de los fetos de rata muestra actividad LPL:

En condiciones normales, el hígado no suele expresar LPL, aunque se puede observar una ligera actividad, probablemente debida a una pequeña parte de LPL que sigue activa tras desprenderse de los diferentes tejidos y llega este órgano para ser degradada.

Sin embargo, en el año 1979, en uno de sus primeros estudios, el grupo fue pionero en determinar que el hígado de los fetos de rata presentaba actividad LPL. Este descubrimiento fue de gran importancia y dio lugar a una sucesión de estudios. Su trabajo consistió en estudiar la actividad LPL que presentaban los diferentes órganos de las ratas embarazadas y de los



Cachorros de rata

fetos. La mayoría de especies de mamíferos acumulan lípidos durante la gestación (para hacernos una idea, en los humanos el 16% del peso del feto es peso lipídico) y aunque al igual que nosotros, algunos de ellos desarrollan el tejido adiposo durante la gestación, otros como las ratas no lo tienen totalmente formado hasta algunos días después del nacimiento. Es por ello que el hígado de los fetos de rata puede funcionar como un almacén temporal de grasas.

Esta actividad no se suele dar en ratas adultas, por ello se creía que el hígado del feto mostraba alguna característica peculiar. Los estudios que realizó el grupo pudieron determinar

que esta característica no era otra que la presencia de actividad LPL, que capacitaba al hígado para captar lípidos y prepararse así para la inminente vida extrauterina.

1985: El ayuno aumenta la actividad LPL en el hígado de los neonatos:



Neonato

Ahora también sabemos que esta actividad está mantenida durante los primeros días de vida de los neonatos, hasta que su tejido adiposo está totalmente formado y puede realizar su función principal, el almacenamiento de lípidos. Durante los años siguientes, el grupo continuó estudiando esta actividad, y en uno de sus estudios en 1985 determinó que la actividad LPL del hígado de los fetos y neonatos puede alargarse y potenciarse en situación de ayuno.

Los resultados de los trabajos con neonatos de rata en situación de ayuno permitió observar un aumento de la actividad LPL similar a la que se da en el corazón de las ratas adultas en la misma situación y parece que en

ambos casos tiene un rol similar: proporcionar al hígado la capacidad de aumentar la captación de TAG circulantes que en este caso se utilizarán como fuente de energía.

Cuando los animales se someten a periodos de ayuno, la disponibilidad de energía disminuye considerablemente. En esta situación, la obtención de energía se convierte en una tarea imprescindible y cualquier mecanismo que contribuya a mejorarla será bienvenido.

1986: INTRALIPID, actividad LPL en el hígado de ratas adultas en situación de ayuno:

No únicamente se ha localizado actividad LPL en el hígado de fetos y neonatos, sino que también se encontró una actividad similar en el hígado de rata adulta. Fue en el año 1986, en estudios con ratas adultas en situación de ayuno.

Como ya se ha comentado, en condiciones normales los hígados de rata adulta no tienen actividad LPL, ¡pero esto no quiere decir que no puedan obtener lípidos! Generalmente, las ratas adultas presentan en el hígado un enzima llamado "TAG LIPASA

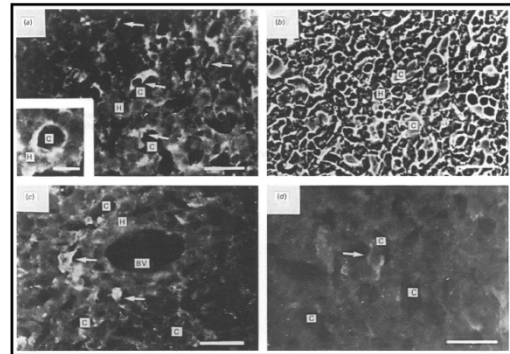


Intralipid 20%

HEPÁTICA" (H-TAGL), que aunque tiene una función similar a la LPL, se puede diferenciar de esta por tener diferentes características moleculares. La posibilidad de diferenciar los dos enzimas, permitió al grupo observar que tras la administración intravenosa de "INTRALIPID" (un producto que contiene una mezcla de lípidos) Existía la expresión de LPL en el hígado, cosa que permitió deducir que la función de captar lípidos en este órgano en la rata adulta se reparte entre los dos enzimas: La H-TAGL y la LPL.

1988: Detección del enzima por la técnica de inmunofluorescencia:

Llegados a este punto, ¿podemos afirmar que la actividad LPL localizada en el hígado es debida a LPL sintetizada en el propio hígado? No fue hasta tres años después, en 1988, cuando el grupo demostró que así era. Lo lograron utilizando la técnica de la inmunofluorescencia, técnica que permite detectar la presencia de una proteína en un determinado lugar utilizando unas moléculas previamente marcadas con fluorescencia conocidas como anticuerpos con elevada afinidad por esa proteína.



Localización de la LPL por inmunofluorescencia

1996 Cambios en la expresión de la LPL en regeneración hepática:

Durante los años siguientes, el grupo continuó estudiando la LPL y su expresión en el hígado. En el año 1996 volvieron a detectar indicios de actividad LPL en el hígado de la rata adulta, en este caso después de una intervención quirúrgica llamada "hepatectomía parcial", que consistía en la extirpación de dos tercios del hígado. Después de este tipo de intervención, el hígado es capaz de regenerarse completamente en un periodo de seis a ocho días, en un proceso muy controlado por factores de crecimiento, hormonas... en el cual son necesarios diferentes materiales estructurales y productos metabólicos que conducirán al hígado a recuperar su completa funcionalidad. Entre todos los materiales que requerirá, destaca la elevada exigencia de lípidos, que serán vitales para mantener la tasa de división celular, ya que son los componentes principales de las membranas citoplasmáticas y de diferentes orgánulos. Por tanto, se tendrán que poner en marcha mecanismos que dirijan lípidos a hígado.

Tras la intervención, se detectaron cambios en los niveles de LPL por todo el organismo, presumiblemente debidos al estrés postquirúrgico, que se traducían en un aumento de la actividad LPL en tejidos donde cabría esperar como el corazón, el músculo o el tejido adiposo. Pero lo que sorprendió a los investigadores fue la aparición de actividad LPL en el hígado, que le permitía captar toda la batería de lípidos que necesitaba en esta situación.

Este fenómeno podría ser debido al aumento de LPL desprendida de otros órganos que llegaba al hígado para proceder a su degradación o bien a la reactivación del gen de la LPL en el propio hígado. De ser cierta la segunda hipótesis, se debería observar el aumento de los niveles de una molécula llamada ARN mensajero (ARNm) correspondiente al gen de la LPL en el interior del hígado, un indicador de que en ese momento se está expresando el gen de la LPL. En el ADN encontramos la información necesaria para sintetizar todas las proteínas de nuestro

organismo y el ARN se encarga de leer esta información y poner en marcha la producción de una determinada proteína, en este caso la LPL. Los resultados del experimento mostraron este aumento de ARNm en el interior del hígado, hecho que avala la hipótesis de la reactivación génica. En conclusión, el gen de la LPL se expresa durante toda la vida en el corazón, músculos, tejido adiposo... pero en el hígado solo lo hace en la etapa fetal y durante los primeros días de vida para luego inactivarse. Este trabajo del grupo muestra que en el hígado de la rata adulta puede existir una reactivación del gen.

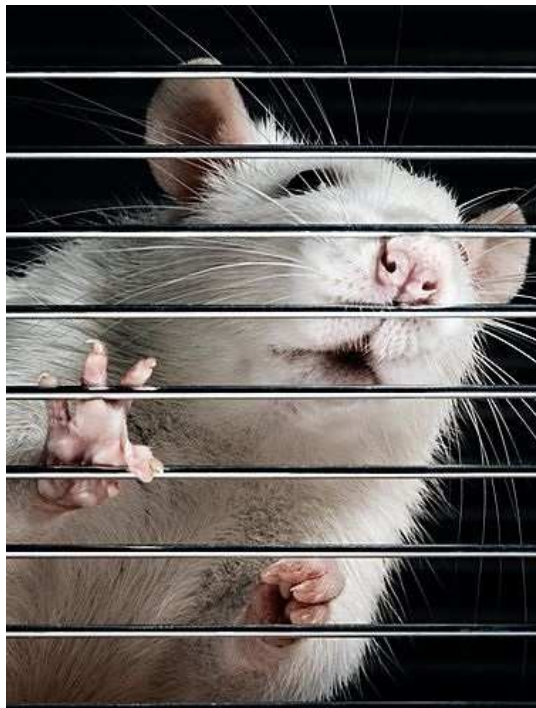
2005 Cambios en LPL modulan la distribución energética en los tejidos en situación de estrés:

Los trabajos realizados hasta este punto constituyeron la estructura sobre la que se asientan otras líneas de investigación siempre con la LPL como eje central. Una de estas líneas estudia la influencia del estrés sobre el metabolismo lipídico.

El estrés se puede definir como la respuesta del organismo a un estímulo potencialmente peligroso. La respuesta se activará siempre que el estímulo supere la capacidad de los mecanismos normales del organismo para soportar la alteración de su medio interno. Cuando el organismo se enfrenta a un fenómeno estresante, la respuesta generada dependerá tanto de la naturaleza del propio estímulo como de la manera como el organismo interpreta dicho estímulo. El inicio de la respuesta consistirá en la liberación de diferentes hormonas y factores como las catecolaminas, que tendrán efectos directos en la preparación del organismo para afrontar el posible peligro. Esto producirá cambios fisiológicos como hiperglicemia (aumento de glucosa en sangre), incremento de lipólisis (degradación de lípidos para obtener energía), aumento del ritmo cardíaco y la presión sanguínea... También sabemos que el estrés aumenta el riesgo de padecer arteriosclerosis y que si este es de tipo crónico y se combina con otros estados patológicos adversos puede conducir a la aparición de obesidad visceral.

Las principales situaciones estresantes a las que nos vemos sometidos los humanos son de tipo "social" (problemas personales, trabajo, economía, falta de tiempo...) pero para generar situaciones estresantes en modelos animales, ratas una vez más, el grupo basó inicialmente sus estudios en modelos de estrés que consistían en la inmovilización de los animales, siempre bajo la supervisión de un comité de ética experimental.

Para estudiar la influencia del estrés sobre el metabolismo lipídico y en concreto a nivel de LPL, el grupo desarrolló diversos estudios con diferentes modelos de estrés. En el año 2005 se realizó un estudio aplicando un modelo de estrés que incluía dos grupos de ratas, uno sometido a estrés agudo y otro a estrés crónico. El estrés agudo consistía en inmobilizaciones de treinta minutos antes del experimento y el crónico en la inmobilización durante dos horas diarias durante un total de nueve días antes del experimento. En ambos casos se observó una redistribución de la LPL a lo largo del organismo, concretamente se detectó la disminución de la actividad en el tejido adiposo a favor de un aumento en el músculo. Estos datos apuntan a la preparación del organismo a una respuesta del tipo “lucha o huye”. En esta situación, liberarse constituye el objetivo principal y esta redistribución de la LPL se traduce en la captación de lípidos por el músculo que estará preparado para usarlos como fuente energética.



Pero para tratar de entender como influiría el estrés sobre el metabolismo de los lípidos en los humanos era necesario ajustar el modelo experimental hacia una situación de estrés más similar a las típicas situaciones estresantes a las que nos vemos sometidos los humanos en la vida diaria.

Un año después, en el 2006, se puso en marcha otro estudio con un modelo de estrés de este tipo. En este caso realizado con ratones, el estudio consistió en aislar a los animales durante una semana durante la cual se potenciaba la agresividad. Después de este periodo, los ratones eran colocados por parejas en jaulas compartidas que permitían contacto visual pero no físico durante un tiempo para posteriormente dejarlos interactuar libremente, tratando de colocar un ratón dominante con uno más sumiso.



En los ratones estresados se observó un aumento de los niveles de cortisol, una hormona que también presentamos los humanos sintetizada en las glándulas adrenales, conocida coloquialmente como la hormona anti estrés. Este incremento promovía un aumento de tamaño del tejido adiposo y de hecho esta relación fue encontrada posteriormente en humanos a cargo de otro grupo de investigación.

Por tanto, estos datos indican que el estrés social puede facilitar la acumulación de grasas en el tejido adiposo y más adelante el grupo ampliaría esta visión con estudios en humanos en los que se encontraría relación del estrés con una patología cada vez más extendida: la obesidad.

Estudios con humanos, ¿Qué relación tiene la LPL con la obesidad?

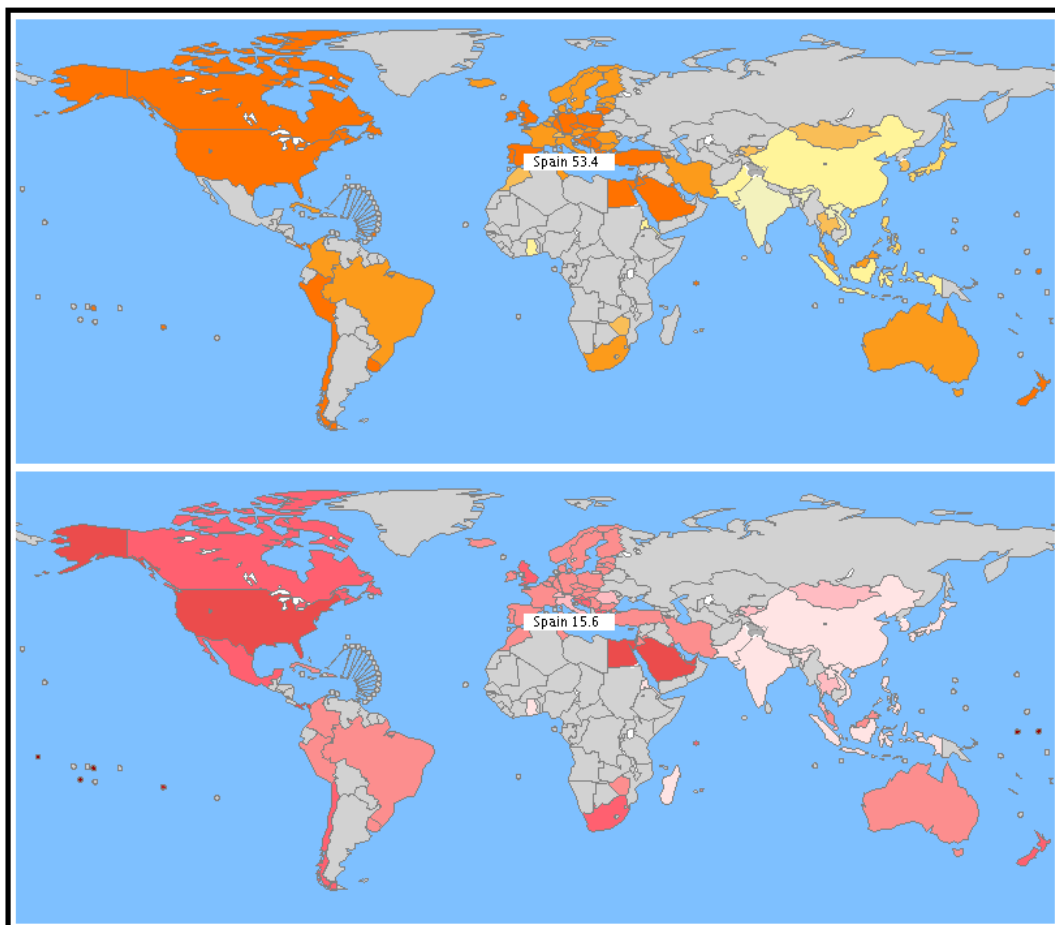
La obesidad se define como el almacenaje anormal de grasas. Existe un parámetro fácilmente calculable, el "Índice de masa corporal (IMC) o "Body Mass Index (BMI)" utilizado frecuentemente para determinar el estado de una persona en relación a su peso.

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (Kg)}}{\text{Altura}^2(\text{m})^2}$$

Clasificación	IMC
Desnutrición	< 18,5
Peso normal	18,5 < IMC < 24,9
Sobrepeso	≥ 25
Obesidad	≥ 30

Cálculo del IMC o BMI

Dentro del grupo de pacientes obesos podemos separar otra fracción: los pacientes con obesidad mórbida. Podemos considerar obesos mórbidos a aquellos pacientes que muestran un IMC igual o superior a 40 o aquellos que presentan diferentes trastornos asociados aunque lo muestren por debajo de 40.



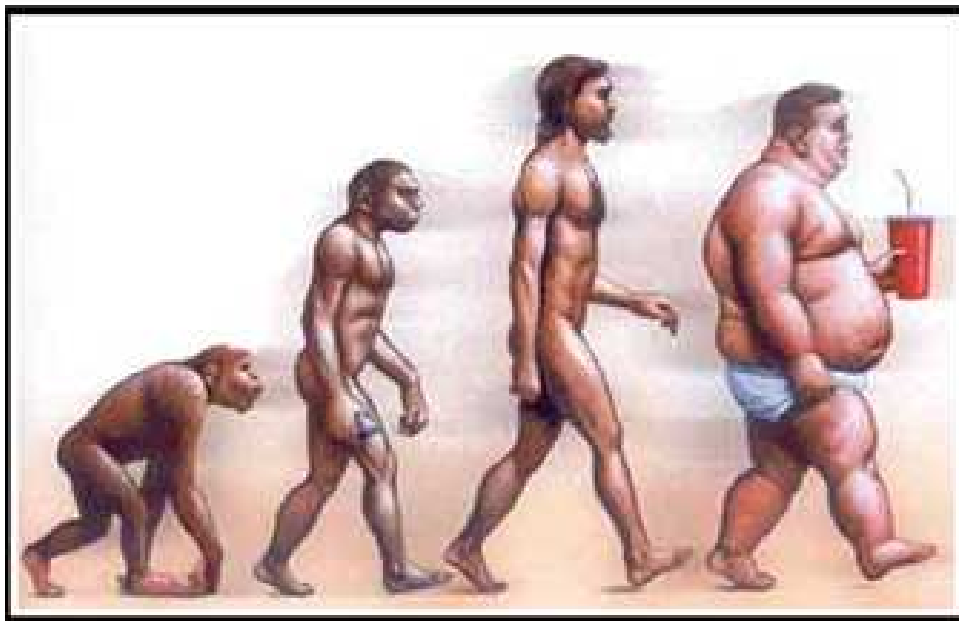
Distribución mundial de la población con sobrepeso (imagen superior) y obesa (imagen inferior) en el año 2010. Observamos que en España, el 53% de la población tiene sobrepeso y el 15,6% es obesa.

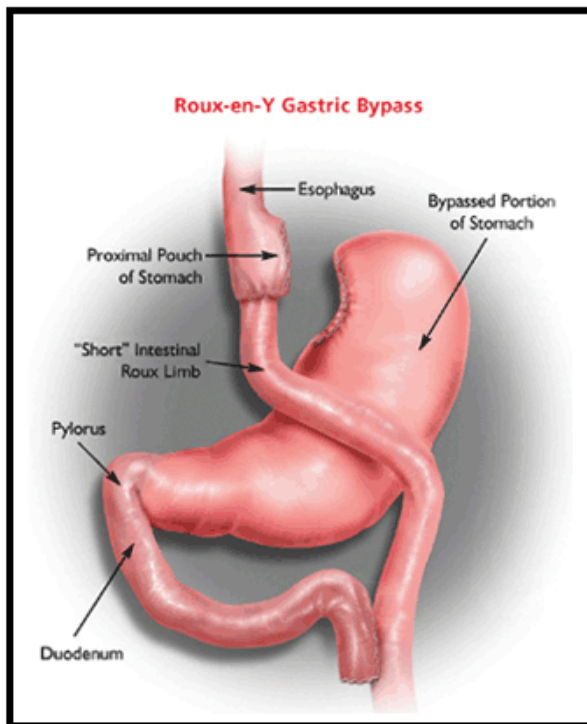
Fuente: Organización mundial de la salud

La obesidad mórbida es una enfermedad crónica no curable pero sí controlable que limita la actividad y acorta la vida. Ha tomado una tendencia epidémica en el mundo occidental, sobre todo en los países más desarrollados; por ejemplo en EUA el 20 % de la población obesa sufre obesidad mórbida mientras que en España el porcentaje es del 4%.

La prevalencia es entre dos y tres veces superior en mujeres, acostumbra a aumentar con la edad y afecta mayormente a grupos socioeconómicos y culturales menos privilegiados. Está asociada a diversos trastornos endocrinos, metabólicos, respiratorios, digestivos, vasculares, cardíacos y psicológicos, así como al aumento del riesgo de padecer algunos tipos de cáncer. Por otro lado, los pacientes obesos y en especial los obesos mórbidos muestran resistencia a la insulina, es decir, necesitan más insulina de lo normal para producir los mismos efectos y este fenómeno aumenta las probabilidades de padecer diabetes de tipo 2.

Actualmente sabemos que el desarrollo de estos trastornos relacionados no dependen tanto de la cantidad de grasa acumulada sino de la localización de esta. Concretamente, la acumulación de grasa visceral (intra-abdominal) está considerada como un buen indicador del riesgo de padecer complicaciones coronarias, incluso mejor que el IMC. Este tipo de obesidad, conocida como obesidad central, está a menudo asociada a dificultades socioeconómicas, consumo de tabaco y alcohol, condiciones emocionales como la ansiedad y la depresión...





Técnica quirúrgica "Roux-en-Y"

Las estrategias más usadas para el tratamiento de la obesidad son la limitación de ingesta de alimentos, el incremento del consumo energético y la cirugía bariátrica, siendo esta última la más efectiva. Este tipo de cirugía se realiza generalmente a pacientes diagnosticados de obesidad mórbida. La técnica RYGBP (Roux-en-Y gastric bypass) se ha convertido en la reina de las diferentes técnicas de cirugía bariátrica. Representa una técnica muy efectiva en la que se realiza un bypass entre la primera parte del estómago y el duodeno, reduciendo el tamaño de la cavidad estomacal. El objetivo para determinar el éxito de la intervención es conseguir una pérdida de peso de más del 50% del exceso de peso (el exceso de peso se define como la diferencia entre el peso corporal y el peso ideal).

Aunque entre el 25 y el 40% de los pacientes no consiguen una reducción mantenida del peso, la reducción observada en el resto de casos justifica la realización de este tipo de cirugía, ya que supone una notable mejora en la calidad de vida de los pacientes. Estos pacientes son víctimas de prejuicios y discriminación, que pueden provocar problemas psicológicos que sumados a los problemas físicos ligados a la enfermedad suponen un motivo más para dedicarse a tratarla. Es común que estos individuos muestren perfiles psicológicos que incluyen depresión, falta de autoestima, inseguridad, dificultades en las relaciones personales... y estos pueden verse fuertemente disminuidos después del tratamiento por cirugía bariátrica.

En este contexto, durante los últimos años, el grupo de investigación ha desarrollado una línea de investigación que busca determinar los cambios tanto en el metabolismo lipídico como en el general que experimentan los pacientes con obesidad mórbida después de someterse a este tipo de intervención quirúrgica.

Cambios en metabolismo después de la cirugía:

Los estudios realizados muestran por primera vez los cambios que experimentan los pacientes a lo largo de la recuperación postoperatoria en relación a los niveles de muchos factores de saciedad y parámetros indicadores del metabolismo lipídico. Estos parámetros se midieron durante un año y al igual que las medidas antropométricas básicas como el IMC y el % de grasa corporal, se situaron en valores cercanos a los que muestran las personas con peso normal. Resumiendo, los datos que aportan más información son los siguientes:

>> **Leptina i Grelina**, son hormonas sintetizadas en el tejido adiposo indicadoras de los niveles de lípidos en el organismo. La cantidad de Leptina está directamente relacionada con la cantidad de grasa corporal, así que los obesos muestran niveles de Leptina superiores a los de personas con peso normal. Los resultados indican que los pacientes sometidos a cirugía bariátrica disminuyeron estos niveles hasta situarlos en valores normales un año después de la intervención.

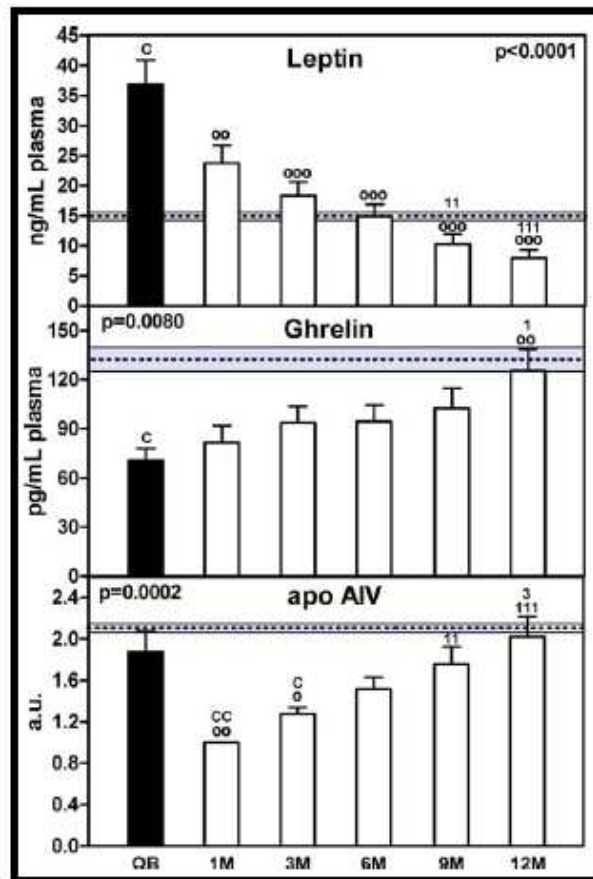
Por otro lado, el aumento de Grelina se relaciona con la pérdida de peso. Estos pacientes tienen la Grelina más baja pero como en el caso anterior, los niveles se normalizaron una vez transcurrido un año de la operación. El aumento de Grelina también nos indica que las mucosas intestinal y estomacal se han recuperado.

>> **El incremento de APO-A IV**, una proteína presente en las superficies de las lipoproteínas circulantes que nos informa de la recuperación de las funciones intestinales.

>> **El aumento de las HDL** (lipoproteínas de alta densidad) que se traduce en la disminución del riesgo de padecer enfermedades coronarias.

Pero, ¿Qué pasa con la LPL? La distribución energética del organismo depende de muchos enzimas, incluyendo la LPL que juega un papel destacado. Por ello, el grupo realizó estudios en busca de relación entre la obesidad y los niveles de LPL. Los resultados fueron sorprendentes: los pacientes mostraban niveles de LPL dos veces más elevados que los que presentaría una persona con peso normal.

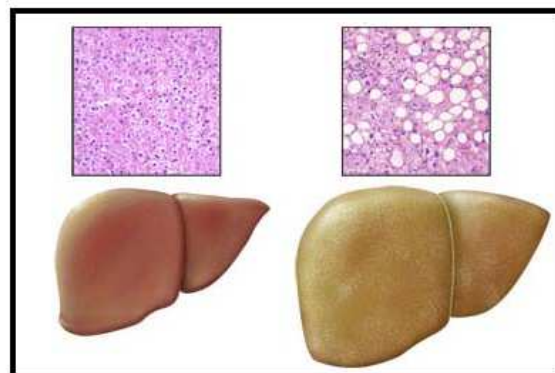
Por otro lado, se han desarrollado estudios para determinar las actividades de otros enzimas con actividad lipasa (que degrada lípidos) como la Lipasa Hepática (HL) localizada en el hígado. Este enzima permite al hígado captar lípidos circulantes. Gracias a estos estudios, los investigadores fueron pioneros en determinar que los pacientes con obesidad mórbida expresan más HL que las personas con peso normal y que esta actividad baja después de la cirugía. Previamente, el grupo demostró que en ratas la HL también circulaba por el plasma sanguíneo asociada a las HDL (Lipoproteínas de alta densidad) y que esta podía proporcionar a diferentes tejidos la capacidad de captar colesterol y se cree que este mecanismo también se da en humanos.



Niveles de Leptina, Grelina y APO- AIV en pacientes obesos (OB) y en pacientes 1, 3, 6, 9 y 12 meses después de someterse a cirugía bariátrica.

En conclusión, los pacientes ven aumentados los niveles de LPL y HL y estas alteraciones tienen relación con el aumento del riesgo de padecer algunos trastornos como la Esteatosis Hepática, conocida coloquialmente como “Hígado graso”, un trastorno en el que el hígado acumula cantidades anormales de grasa.

Hay animales como los patos o las ocas que acumulan grasas en el hígado de una forma similar a como lo hacen los pacientes con Esteatosis Hepática con la finalidad de almacenar energía para recorrer largas distancias durante las migraciones. A pesar de todo, este incremento de grasas en el hígado no les supone en ningún momento presentar un estado patológico y ha sido aprovechado por los humanos desde la antigüedad



Hígados sano (izquierda) y graso (derecha)

para elaborar el famoso “paté de foie gras” (en francés: Hígado graso). Pero en humanos, la Esteatosis Hepática sí tiene repercusiones. Está asociada al aumento de la resistencia a la insulina y por ello se relaciona con cuadros de obesidad y diabetes tipo 2. Los controles postoperatorios de los pacientes sometidos a cirugía han permitido observar que un año después de la intervención se reducen los niveles de grasas en el hígado a la vez que las cantidades de HL y LPL en el hígado disminuyen. Por tanto se ha observado que medir los niveles de LPL puede ser útil para determinar el grado y el estadio de la Esteatosis Hepática en pacientes obesos.

En definitiva, después de la intervención, los pacientes perdieron aproximadamente el 37% de peso y el 47% de la grasa corporal, redujeron considerablemente la resistencia a la insulina, se redujeron los riesgos de padecer diferentes trastornos asociados y además mejoraron el perfil de parámetros lipídicos un año después de la operación.

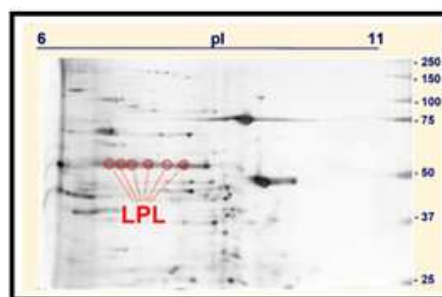
Por otro lado también existen otras técnicas para tratar la obesidad que se basan en dietas hipocalóricas (reducción de la ingesta de alimentos) en combinación con programas de ejercicio físico, pero ninguna de estas muestra beneficios tan notables como la cirugía bariátrica. Así que estos resultados señalan que este tipo de intervención es una de las técnicas más eficientes para inducir la pérdida de peso en los pacientes con obesidad mórbida y además restablece la sensibilidad a la insulina.

2009: Las isoformas

Pero paralelamente a los estudios con humanos en relación a la obesidad, el grupo continuó estudiando la LPL en muchos aspectos, ya que aunque existen muchos estudios de sus funciones, se deriva poca información del enzima en sí.

En el año 2009, el grupo hizo un hallazgo muy importante que abriría nuevos caminos en la investigación de la LPL: el descubrimiento de diferentes isoformas del enzima con diferente punto isoeléctrico. Las isoformas son diferentes formas de la misma proteína con el mismo peso molecular (peso de una molécula, en este caso una molécula de LPL) pero con diferente punto isoeléctrico, es decir, con diferencias en la carga eléctrica.

Para hacerlo, aislaron LPL del corazón de rata, donde el enzima es abundante y la sometieron a un análisis mediante la técnica de electroforesis en dos dimensiones, que permite separar proteínas en función de su tamaño y su carga eléctrica. Los resultados supusieron un descubrimiento de gran importancia: en el corazón de rata coexisten hasta ocho isoformas de la LPL. Este hallazgo abriría toda una línea de investigación en torno a las posibles funciones que podrían tener estas isoformas. Aunque todavía no se conoce la existencia de las mismas en el modelo humano, es posible que en casos de obesidad se produzca una alteración en su patrón de distribución que explicase una tendencia diferente en algunos procesos del metabolismo lipídico. Además es posible que las diferentes isoformas muestren más o menos acentuada una o diversas de las actividades biológicas de la LPL y que en la obesidad estas se vean modificadas, motivo por el cual su comprensión podría ayudar en el diagnóstico y tratamiento de esta patología.



Electroforesis de dos dimensiones en las que observamos las diferentes isoformas de la LPL en una muestra de corazón de rata

Actualmente, dos miembros del grupo realizan su tesis doctoral analizando las isoformas de la LPL, estudiando diversos parámetros como:

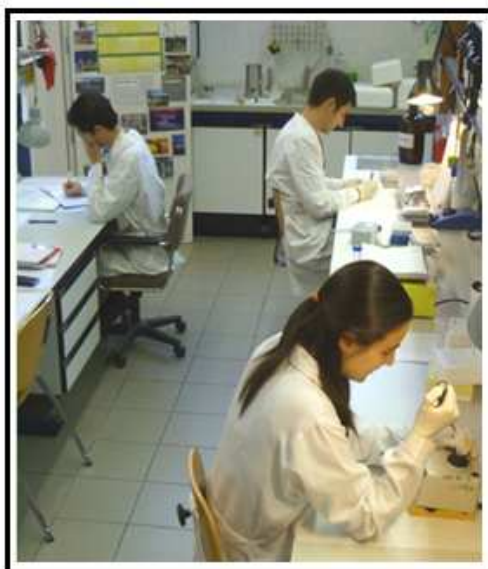
- 1) La distribución de las mismas en diversos tejidos de diferentes especies
- 2) Su origen molecular. El hecho de observar diferentes formas de la LPL sumado a que sabemos que la misma está codificada por un único gen, se ha de aclarar en qué momento se originan las diferentes isoformas. Una de las hipótesis es que después de sintetizarse puede sufrir modificaciones que le confieran propiedades diferentes. Estas modificaciones se conocen como modificaciones postraduccionales.
- 3) La función fisiológica de las isoformas (diferente actividad enzimática, afinidad con otras moléculas...)
- 4) Relación con la obesidad en animales experimentales y humanos.

Llegados a este punto, ¿Para qué puede ser útil la investigación?

El grupo de investigación "Metabolismo lipídico-LPL" colabora con la sociedad y la industria a través del "Centre de recerca en metabolisme", el CEREMET. Se creó en el año 2003, con la voluntad de devolver a la sociedad conocimientos en procesos metabólicos y bioquímicos derivados de la investigación del grupo.



El grupo de investigación y CEREMET son la misma entidad, por lo tanto, el CEREMET está formado por personal cualificado formado en el propio grupo y ofrece su experiencia en trabajos de laboratorio, ofreciendo asesoramiento científico y técnico en las áreas de especialización derivadas de la actividad de investigación desarrollada por el grupo: modelos de experimentación animal, investigación básica sobre nutrición y metabolismo, investigación biomédica y clínica aplicada, con estudios sobre la obesidad, sus causas, tratamiento y evolución.



En los proyectos del CEREMET trabajan en mayor o menor grado de implicación todos los miembros del grupo. La Dra. M^a Dolores López, la Dra. Julia Peinado y el Dr. Miquel Llobera (los tres investigadores principales del grupo) se encargan de los diseños de los experimentos. El Dr. David Ricart y Eva Pardina se dedican a las tareas de promoción, gestión y contacto. El resto de miembros realizan colaboraciones puntuales.

La idea surgió, promovida por los tres investigadores principales, a raíz de colaboraciones que hicieron con otros grupos y algunos trabajos con empresas. Vieron la posibilidad de realizar lo que se conoce como "transferencia de conocimientos", que consiste en poner a disposición de otros grupos de investigación y de empresas todos los conocimientos teóricos y prácticos que ha ido acumulando el grupo durante años de investigación, con la finalidad de obtener financiación que se pueda reinvertir en el grupo para desarrollar las tareas de investigación propia y seguir creciendo.



¿Qué hacen en el CEREMET?

El CEREMET trabaja en un amplio abanico de proyectos en los que ofrece servicios puntuales de laboratorio y asesoramiento científico.

Los servicios puntuales que ofrecen están más enfocados a otros grupos de investigación. Cuando un grupo está realizando algún estudio, puede darse el caso de que necesite realizar algún experimento o utilizar una técnica con la que el grupo "Metabolismo lipídico: LPL" esté familiarizado. En este caso, el grupo se pone en contacto con el CEREMET. Por ejemplo, el CEREMET colabora con un grupo de investigación del Hospital de Bellvitge que se dedica a investigar una "enfermedad rara" – una enfermedad que afecta a un reducido porcentaje de la población- en la que los pacientes ven alterado su metabolismo lipídico. Estos pacientes no pueden sintetizar cierto ácido graso y eso produce trastornos fisiológicos, sobre todo en el sistema nervioso, ya que tienen problemas para sintetizar la capa lipídica que envuelve las neuronas (llamada vaina de mielina) y esta es esencial para conducir los impulsos nerviosos. El grupo de Bellvitge obtiene muestras de pacientes y en el CEREMET se encargan de obtener el perfil lipídico de las muestras, es decir, la variedad y cantidad de lípidos que hay en la muestra.

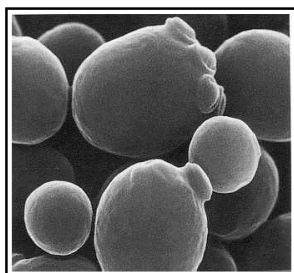
También trabajan con Laboratorios Grifols, que entre otras cosas, producen nutriciones parenterales (administradas por vía venosa) destinadas a pacientes que no pueden ingerir o tolerar la alimentación tradicional y que les ayuda a superar su situación clínica. Estos productos han de contener todos los nutrientes necesarios para alimentar correctamente a los pacientes y en el CEREMET realizan los análisis necesarios para determinar qué lípidos y en qué cantidad están presentes en el producto.

Otro proyecto del CEREMET en el que se realizan servicios de análisis consiste en la colaboración con una empresa de derivados de matadero que se dedica a distribuir todo el material no destinado a consumo humano a otras empresas que lo puedan aprovechar. Pero, ¿qué usos pueden tener estos restos? Entre otras cosas, venden crestas de gallos a una empresa que se encarga de extraer el ácido hialurónico, que se puede utilizar en el mundo de la cosmética, la cirugía estética y el tratamiento de enfermedades articulares como la artrosis. En un determinado momento esta empresa decidió producir chucherías para perros y aquí es donde entra el CEREMET. Realizaron análisis de diferentes restas cárnicas y descubrieron que el intestino de vaca seco era un producto con valor añadido: contenía gran cantidad de aminoácidos esenciales y de metales como el Hierro, el Calcio o el Zinc.

Por otro lado, el CEREMET también ofrece asesoramiento científico. Hay empresas que desean innovar y mejorar sus procesos de producción y en este punto, la investigación científica es de gran importancia.

En la actualidad están trabajando con una pequeña empresa cervecera catalana que pretende montar un pequeño laboratorio de investigación y desarrollo en el que poder controlar la producción y elaborar nuevos productos. En este caso, el CEREMET colabora con un experto en microbiología y productos cerveceros, para asesorar a la empresa de manera óptima.

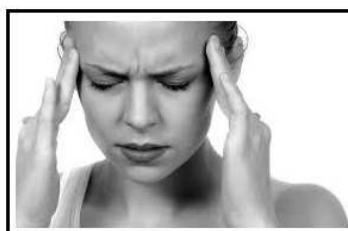
Por último, existen proyectos en los que se ofrecen servicios puntuales y asesoramiento conjuntamente. Trabajan con empresas de diferentes sectores que quieren mejorar sus productos o elaborar otros nuevos. En este ámbito participan en el diseño de los experimentos para estudiar los productos, ponen a punto la metodología necesaria y realizan el estudio. Más tarde discuten los resultados con los miembros de la empresa y sacan conclusiones conjuntamente, aprovechando su experiencia para aportar ideas.



Levadura

En el sector biotecnológico, colaboraron con una empresa con base en Cataluña y Madrid que elabora un preparado de vesículas de levadura que contienen una proteína en la membrana con finalidades farmacológicas. Debido a que este producto es un medicamento destinado a humanos, hacía falta determinar su contenido, así que el CEREMET se encargó de hacer el perfil lipídico y en este caso también ayudaban a solucionar los problemas que iban surgiendo. Este futuro medicamento ha pasado la fase preclínica y ya está registrado en la FDA (*"Food & Drug Administration"*), para la distribución en EUA y por la *"European Medicines Agency"* para el comercio en Europa. Superado este punto, el medicamento entra en la fase clínica, en la que se realizan ensayos en humanos.

En otra colaboración con una empresa biotecnológica están desarrollando un estudio clínico para demostrar la eficiencia de un producto que trata de disminuir los efectos de la migraña. La migraña es un tipo de dolor de cabeza muy fuerte que puede asociarse a síntomas como mareos, náuseas, alta sensibilidad a la luz... Cuando una persona sufre un ataque de migraña puede estar indispuerto para realizar determinadas tareas. Se sabe poco de los factores que provocan migraña, pero últimamente se han encontrado algunos compuestos que pueden promover su aparición en determinadas personas.



La migraña se caracteriza por un dolor fuerte a un lado de la cabeza que puede trasladarse al otro, náuseas, mareos y molestias visuales, síntomas producidos por la dilatación y constricción de los vasos sanguíneos del cerebro.

Hay un sector de la población con predisposición genética a sufrir ataques de migraña después de ingerir compuestos como las aminas biogénicas (histamina, serotonina...) o compuestos fenólicos (flavonoides y otros) que se encuentran en alimentos comunes como los quesos, el chocolate o el vino tinto. El producto que está desarrollando la empresa biotecnológica trata de corregir esta predisposición genética.

Fuera del sector biotecnológico, también trabajan con empresas farmacéuticas o alimentarias que elaboran productos que afectan al metabolismo. En estos proyectos, el CEREMET ha de mantener contacto continuo con la entidad con la que colabora para participar en los diseños, asesorar, discutir resultados...

En una colaboración con laboratorios ESTEVE realizaron un estudio en el que querían observar la capacidad de un compuesto para revertir las alteraciones producidas por una dieta alta en grasas. En este caso tuvieron que diseñar un experimento con modelos animales para reproducir obesidad e hiperlipemias (aumento de lípidos en sangre) y observar los efectos de los compuestos que querían estudiar.

El último proyecto que han realizado, en este caso con una empresa que elabora complementos alimentarios, consistía en un estudio de absorción de calcio. Esta empresa distribuye suplementos de calcio a diferentes empresas alimentarias que los incorporan en sus productos (yogures, leche...). El tema de la absorción de calcio está muy estudiado y sabemos que suplementar la dieta con calcio produce un aumento de absorción del mismo. Con todo y con eso, la absorción de calcio depende de la forma en la que se administra: puede ser calcio mineral, acompañado de proteínas o hidratos de carbono... En este trabajo, la empresa encargó al CEREMET medir la absorción de cinco formulaciones diferentes de suplementos de calcio para determinar cuál era la que encajaba mejor con el tipo de producto al que iba destinado. Realizaron un experimento con el modelo animal que mejor reproduce la absorción de calcio humana: la cobaya.



Cobaya

En definitiva, el CEREMET participa en gran variedad de proyectos en los que ofrece su experiencia en tareas de laboratorio, diseño de experimentos, interpretación de datos, solución de problemas metodológicos... pero, ¿cómo consigue un grupo de investigación de la universidad adaptar su modelo de trabajo a la forma de trabajar de las empresas? Generalmente, las empresas invierten dinero en un proyecto del que pretende obtener ganancias, por lo tanto todo el proceso de trabajo ha de ser óptimo, con la finalidad de reducir los costes al mínimo y extraer los máximos beneficios en el tiempo del que se dispone, en resumen, se ha de controlar todo muy bien. En la universidad trabajamos de otra manera. El objetivo es formar y generar conocimientos. Además, los grupos de investigación suelen ser pequeños y en consecuencia todos los datos, resultados y procedimientos se apuntan en libretas.



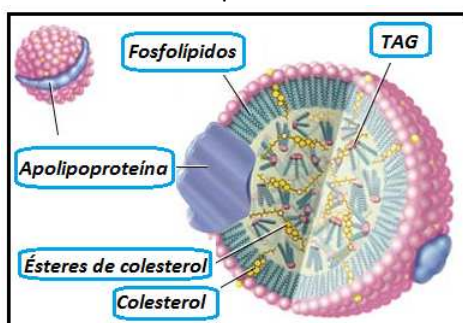
En el momento en que el grupo comenzó a interactuar con empresas se dio cuenta de este hecho y apostó por adaptar su forma de trabajo al método de la empresa. Para hacerlo, el grupo fue pionero en la UB en obtener el certificado de la norma 9001:2008 que garantiza que todo el trabajo de laboratorio está controlado y registrado de manera correcta. Trabajar bajo el marco de la norma ISO genera confianza.

La finalidad de trabajar bajo este marco es asegurar que todo se hace de la mejor manera posible y que todos los datos, resultados, procesos y decisiones quedan registrados facilitando que siempre se pueda saber cómo se han hecho las cosas, es decir, que haya una buena trazabilidad de los datos. Entre otras cosas, trabajar con la norma ISO implica documentar todo en el formato PNT (procedimiento normal de trabajo). De esta manera todo lo que se hace en el laboratorio se registra en documentos oficiales y no existe el peligro de realizar modificaciones personales y alterar el documento original. Por otro lado, todos los aparatos utilizados han de pasar controles periódicos para garantizar que funcionan correctamente.

Pero no sólo se trabaja así en los proyectos del CEREMET sino que el grupo siempre trabaja así. Trabajar de este modo beneficia en primera instancia al grupo, ya que es el primer interesado en garantizar que todo lo que se hace en el laboratorio queda registrado y que todos los procedimientos se hacen correctamente. Por otro lado, trabajar de esta manera forma parte de la formación del personal del grupo, ya que les ayuda a entrar en contacto con la forma de trabajar que tienen las empresas

Anexo: Lipoproteínas

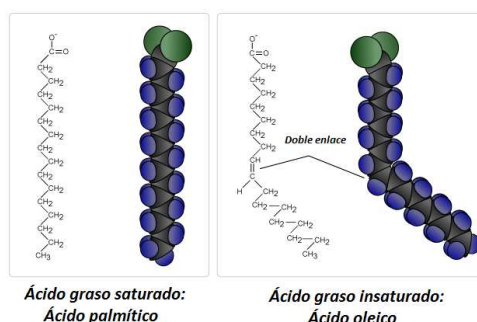
Las lipoproteínas son estructuras que transportan lípidos por todo el organismo. Están formadas por diversos tipos de lípidos y diferentes proteínas conocidas como apolipoproteínas. Existen cinco tipos de lipoproteínas que difieren en cuanto a sus características y funciones: Quilomicrones (QM), Lipoproteínas de alta densidad (HDL), de baja densidad (LDL), de densidad intermedia (IDL) y de muy baja densidad (VLDL), en las cuales diferenciamos dos partes:



Estructura de una lipoproteína

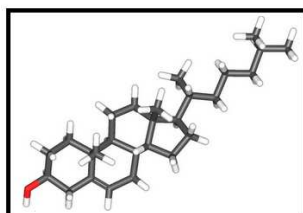
- El núcleo no polar: donde encontramos triacilglicéridos (TAG) y ésteres de colesterol (EC)
- La cubierta polar: compuesta de fosfolípidos (PL), colesterol (C) y diferentes apolipoproteínas.

Los alimentos que ingerimos contienen gran variedad de lípidos que se han de procesar en los enterocitos, células epiteliales del intestino, para poder ser aprovechados. Entre estos lípidos encontramos los ácidos grasos, que cuando se encuentran libres también se conocen como NEFA (*Non Esterified Fatty Acid*), con diferentes propiedades que dependen básicamente de la estructura de la molécula: número de átomos de carbono (longitud) y presencia o no de insaturaciones (dobles enlaces). Los NEFA pueden absorberse directamente por los enterocitos pero debido a que tienen la propiedad de actuar como detergentes (degradar membranas celulares), no deben viajar libremente y la gran mayoría se transportan por el sistema circulatorio asociados a una proteína denominada albúmina, por tanto no formarán parte de las lipoproteínas.



Ácido graso saturado:
Ácido palmítico

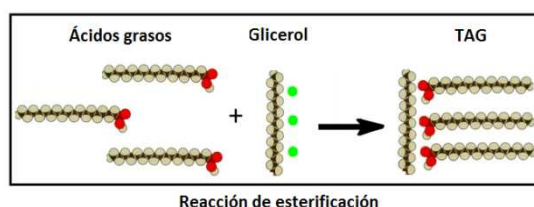
Ácido graso insaturado:
Ácido oleico



Molécula de colesterol

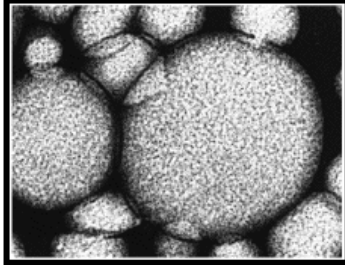
También encontramos colesterol, que es un componente estructural de las membranas celulares que aporta estabilidad. Es precursor de moléculas muy importantes como la vitamina D, hormonas esteroideas (como las sexuales), ácidos biliares... Sin embargo, el exceso de colesterol en el organismo puede producir un trastorno conocido como arteriosclerosis, que se caracteriza por la acumulación de colesterol en las paredes arteriales.

Por otro lado, también ingerimos TAG, que están formados por tres moléculas de ácidos grasos y una molécula de glicerol que se unen mediante una reacción llamada esterificación. Por lo tanto, la digestión de los TAG dependerá de los tipos de ácidos



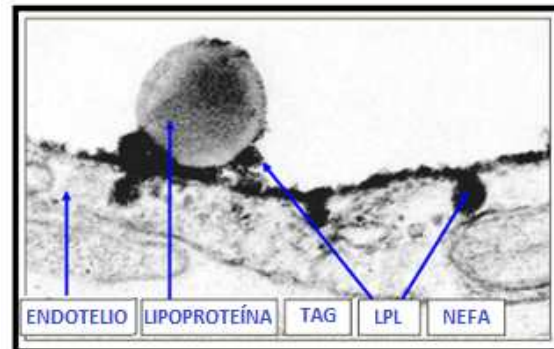
Reacción de esterificación

grasos que contengan. Los TAG se hidrolizan por la acción de lipasas (enzimas que degradan lípidos) liberando NEFA que pueden ser absorbidos por los enterocitos. Como ya se ha comentado, la mayoría de NEFA se transportan por la sangre mediante la albúmina, pero una parte de los NEFA será reesterificada en los enterocitos y formarán TAG de nuevo.

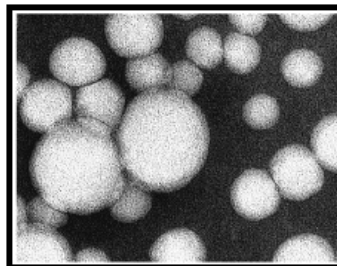
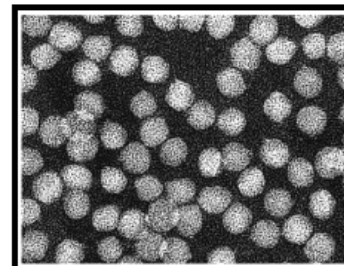
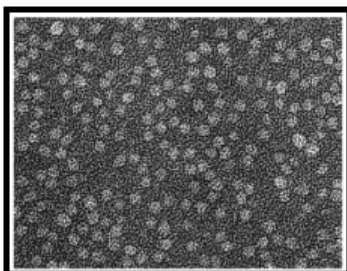
QM (50-200nm ϕ)

Estos TAG resultantes se empaquetarán conjuntamente a los EC provenientes de la dieta y diferentes apolipoproteínas en los denominados Quilomicrones (QM). Estas lipoproteínas, que contienen mayores niveles de TAG que de colesterol, circularán por el organismo, primero a nivel linfático y después por la sangre, liberando lípidos por diferentes tejidos (tejido adiposo, músculo, corazón...) que podrán extraer los TAG de los QM gracias a la acción de la LPL que se encuentra anclada en el epitelio de los capilares sanguíneos.

A medida que va circulando, el QM va reduciendo en contenido de TAG y el QM pasa a llamarse Quilomicrón remanente (QMr), estructura que podrá ser captada por el hígado.

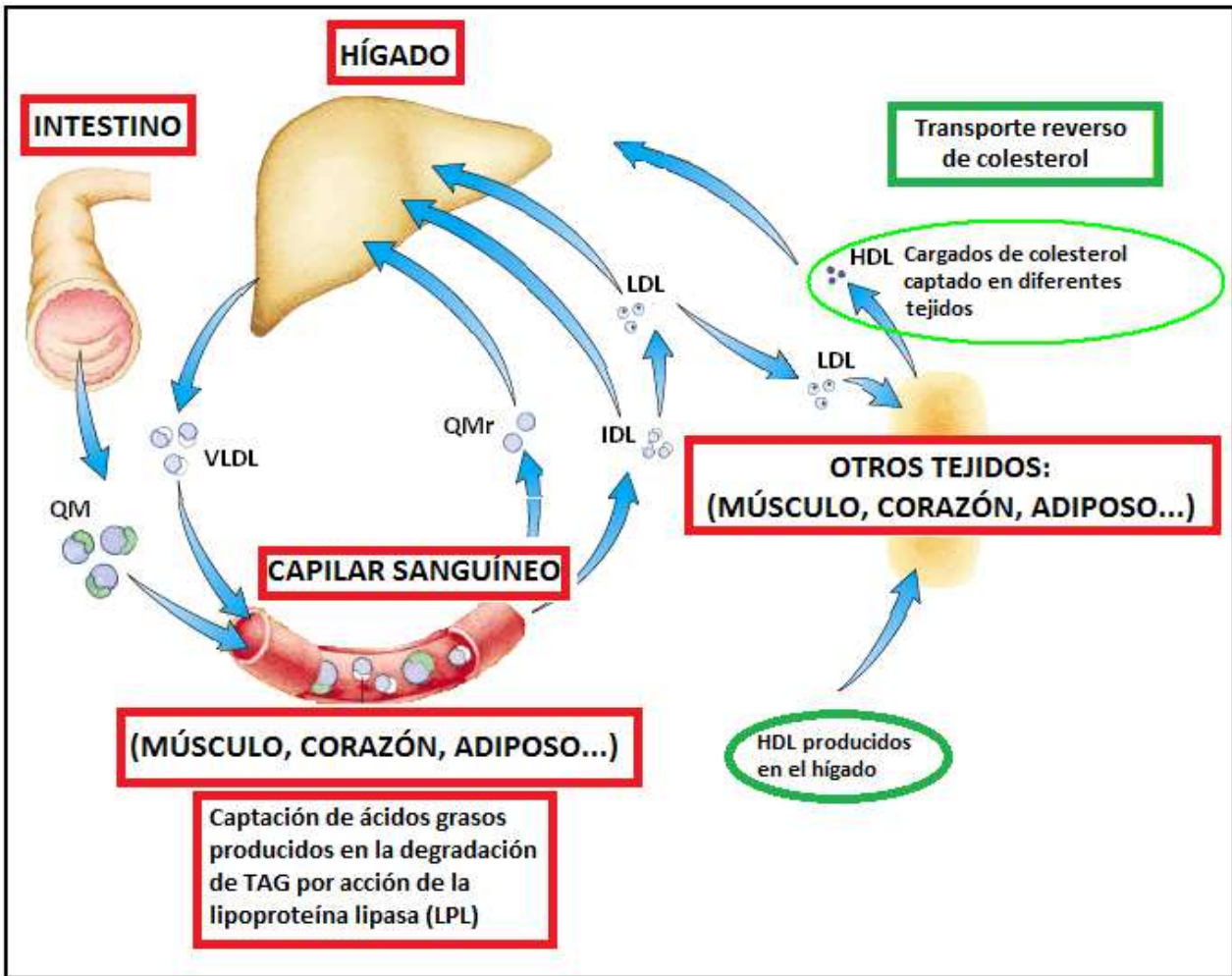


Las VLDL se producen en el hígado y se encargan de distribuir los TAG y colesterol sintetizados en el propio hígado por los diferentes tejidos de manera similar a como lo hacen los QM. En este caso, las VLDL van madurando a IDL y LDL a medida que van liberando el contenido lipídico. Las LDL se conocen coloquialmente como "colesterol malo" ya que se relacionan con el riesgo de padecer arteriosclerosis.

VLDL (28-70nm ϕ)LDL (20-25nm ϕ)HDL (8-11nm ϕ)

Por otro lado encontramos las HDL, también sintetizadas en el hígado, que tienen mayor densidad debido al elevado contenido proteico. Estas lipoproteínas tienen la capacidad de captar colesterol de diferentes puntos del organismo y dirigirlo al hígado (transporte reverso de colesterol). Diferentes estudios muestran que altas concentraciones de HDL tienen carácter protector frente a enfermedades cardiovasculares, ya que pueden contribuir a eliminar el exceso de colesterol acumulado en las arterias, hecho por el que se las conoce coloquialmente

como "colesterol bueno".



Esquema general del transporte de colesterol

Los miembros del grupo: entrevista con el Dr. Miquel Llobera



Profesor Emérito de Bioquímica y Biología Molecular (Universidad de Barcelona, 1987) y Responsable del grupo de investigación. Ha sido catedrático de Bioquímica y Biología Molecular (10-1987 hasta 2011), Vicedecano de la Facultad de Biología (1987-1989) y Director del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la UB (2003-2007). Ha dirigido 14 proyectos subvencionados por la administración pública y 5 por empresa privada. Autor de un centenar de trabajos de investigación, ha dirigido 9 tesis doctorales (3 en realización) y 26 Máster experimentales. Ha impartido docencia en diferentes enseñanzas (Biología, Bioquímica).

Javier Moreno: ¿Cómo y cuándo se formó el grupo de investigación?

Dr. Miquel Llobera: He estado trabajando con la LPL desde los años 70. Justo al finalizar la tesis, estuve un par de años trabajando en Madrid con mi director de tesis y fue allí donde comencé estos estudios. Cuando regresé, me agrupé con algunos profesores de la casa y el grupo fue evolucionando hasta llegar a lo que es ahora. Tengo que añadir que el nuestro es un caso especial, ya que es difícil encontrar grupos de investigación tan estables y fieles a un tema de investigación.

JM: ¿Por qué se decidieron a investigar la LPL?

ML: En aquella época se comenzaban a saber algunas cosas de la LPL. Hacía poco tiempo que se había descubierto y mi jefe, Emilio Herrera, que trabajaba con metabolismo lipídico, me propuso estudiar la LPL durante la gestación de rata. Obtuvimos resultados interesantes que constituyeron los inicios de nuestros estudios sobre la LPL.

JM: ¿Qué papel tiene la investigación científica para la sociedad?

ML: Es imprescindible. Tanto la básica como la aplicada son muy importantes ya que sin ellas no habríamos evolucionado en ningún ámbito. Hemos de tener en cuenta que aunque la investigación aplicada tiene muchas aplicaciones para la sociedad, esta depende de la investigación básica. Creo que si la investigación está bien hecha siempre es válida.

JM: ¿Qué piensa acerca de los recortes en I+D?

ML: Creo que se puede recortar pero con cuidado. Se puede recortar en cosas superfluas, redundancias... siempre con cuidado de no disminuir la eficiencia. Se podría recortar ese famoso 10% sin malmeter la eficiencia. Y eso en todos los campos.

JM: ¿Cree que la sociedad está familiarizada con lo que investiga su grupo? ¿Cree que tendría que estarlo?

ML: No creo que lo esté. Creo que la sociedad en general está muy lejos de la investigación básica y se tendrían que realizar esfuerzos para que esto cambiase. Es necesaria la participación de personal con una base sólida que haga divulgación científica de calidad, pero es una tarea difícil.

JM: ¿Cree que la ciencia es cultura?

ML: ¡Evidentemente! Aunque es muy desconocida para la inmensa mayoría de gente. Para los medios de comunicación es más importante la economía o los temas del corazón que los avances científicos. Incluso a pesar de los espectaculares avances por ejemplo en las ciencias de la vida.

JM: ¿Cómo se financian?

ML: Fundamentalmente estamos financiados por el Estado Español a través del “Ministerio de Ciencia e Innovación” y por la “*Generalitat de Catalunya*”. Por otro lado, también recibimos ingresos generados por los trabajos de transferencia de conocimientos por parte del CEREMET (*Centre de Recerca en Metabolisme*). Desde que estamos en crisis toda esta financiación se ha reducido considerablemente, ¡la investigación está en peligro en nuestro país!

JM: ¿Qué opina de la transferencia de conocimientos?

ML: En general a muchos investigadores les cuesta dedicarse a hacer investigación aplicada, pero creo que es imprescindible. En general son estudios largos y costosos de los cuales no se obtienen grandes publicaciones que puedan aparecer en “*Nature*” o “*Science*” pero pueden aportar conocimientos interesantes. Una parte de nuestro grupo realiza tareas de transferencia de conocimientos a través del CEREMET y hemos obtenido resultados interesantes desde el punto de vista de su aplicación inmediata. Además, estos estudios nos aportan recursos que nos permiten subvencionar parte de la investigación básica del grupo.

JM: ¿Qué le hizo dedicarse a la investigación?

ML: Probablemente mi director de tesis, Emilio Herrera. Vino a Barcelona y buscaba gente para hacer tesis y comenzar a montar su grupo. Aunque no tenía muy claro qué ámbito me gustaría más, me presenté y poco a poco me hizo enamorar de la bioquímica. Generalmente creo que la pasión que te transmite alguien, alguna persona en concreto en un momento de tu vida, es muy importante para hacerte definir tu vocación.

JM: ¿Cómo compagina un investigador su trabajo con la vida familiar?

ML: Compaginarlo con la vida familiar es difícil y se ha de saber hacer. Se ha de tener en cuenta que se dedican muchas horas y acostumbra a llevarte problemas a casa y tienes el peligro de que te rondan por la cabeza de forma descontrolada y sin horarios. Cuando trabajas en el laboratorio no puedes dejar la faena a medias e irte a casa. Por ejemplo, cuando realizaba la tesis, estuve pinchando animales cada día durante tres años, incluso en Navidad, Pascua, fin de año... Por otro lado, durante las estadas en el extranjero, que pueden suponer dos o tres años de tu vida, has de saber organizarlo bien con la familia. No es fácil, no...

JM: ¿Cómo es la relación con los miembros del grupo?

ML: Tenemos una muy buena relación y es especial, ¡se ha de tener en cuenta que algunos nos aguantamos desde hace más de 30 años! Ha sido una suerte haber encontrado unas personas con el mismo rigor y el mismo sentido del humor, que creo que es imprescindible. A mi parecer, es muy importante mantener la unidad y el buen ambiente en el grupo. Al fin y al cabo, pasamos más horas (activas) del día aquí que en casa.

JM: ¿Qué tienen en cuenta cuando escogen a nuevos miembros del grupo?

ML: Principalmente tenemos en cuenta las relaciones personales. Antiguamente con la licenciatura se hacían las tesis, faenas de un año que iban muy bien para conocer al aspirante y que este conociese al grupo. Además también se han de tener en cuenta el currículum y las notas de final de carrera, ya que una buena nota da más posibilidades para obtener una beca. Pero a diferencia de otros grupos, nosotros no primamos la nota del currículum por encima del carácter y como te decía, del sentido del humor.

JM ¿Se decantan por personal relacionado con la UB o escogen personal externo?

ML: Sí, la mayoría de gente es del entorno de la UB: estudiantes que acaban la carrera o gente que ha hecho prácticas con nosotros, pero no hacemos distinciones: últimamente está llegando mucha gente sudamericana y también hemos tenido algunos norteamericanos, pero no es lo más habitual.

JM: ¿Opina que un investigador ha de tener experiencia en el extranjero?

ML: Creo que es imprescindible. Aunque tanto en España como en Cataluña estamos a un nivel similar al resto de los grandes grupos europeos, creo que cambiar de aires va muy bien para interaccionar con otros grupos, conocer sus técnicas y aprender un nuevo idioma, otras maneras de trabajar, otros niveles de exigencia... De hecho creo que es importante tener experiencia con otros grupos importantes de los que puedas aprender y nunca tener pereza de cambiar de grupo cuando hace falta, por ejemplo para aprender nuevas técnicas que puedas aplicar a tus estudios. En definitiva, es una experiencia muy interesante.

JM: ¿Cree que es importante mantener relaciones con otros grupos de investigación tanto de aquí como del extranjero?

ML: Es muy importante. Aunque cada vez el límite nacional-internacional es más difuso. Por ejemplo, cuando comencé, en España existían pocos grupos que estudiaran el metabolismo lipídico pero con el tiempo han ido aumentando. Con todo y con eso, hay países donde se invierte más dinero en investigación: Alemania, Francia, EUA... y si vas allí puedes encontrar más instalaciones de calidad.

JM: Investigación piramidal: ¿Qué opina de la estructura piramidal en la que una amplia base de miembros del grupo sostiene investigadores que destacan más?

ML: Inicialmente creo que es importante realizar investigación con grupos potentes. La investigación unipersonal ya se ha acabado. Ahora son los grupos de investigación los que investigan. Al menos en ciencia. Parece que en otras áreas (como en Filosofía) la investigación aún es personalista. Yo creo que es un error. Ahora bien, en los grupos ha de haber una persona que sea capaz de mantener el orden y el diálogo y que, finalmente, sea el responsable final. Existen muchas maneras de hacerlo y no hace falta ser un dictador. En nuestro grupo, los responsables hemos tratado de hablarlo y consensuarlo siempre todo. Muchos grupos tienen algún representante muy personalista y eso tampoco es bueno. Ha de existir un responsable final pero que tenga en cuenta las opiniones de los demás.

JM: ¿Ejerce como docente? ¿Cree que es mejor profesor alguien que investiga?

ML: He estado muchos años impartiendo clase pero este año me he prejubilado. De hecho yo soy de la opinión de que solo es buen profesor alguien que investiga. En los tiempos que corren encontramos una situación delicada, ya que se están produciendo recortes a los grupos pequeños a favor de grupos más competitivos, cosa que provoca que muchos profesores se queden sin subvención para investigar y eso sin duda bajará la calidad del enseñamiento. Si esto continúa, los profesores que no hayan investigado nunca no podrán transmitir la ciencia de la misma manera. Existe el peligro de convertir la universidad en una academia.

JM: ¿Cuál es el momento más emotivo de su carrera como investigador?

ML: Para cualquier investigador, un momento destacable es un hallazgo científico. Cuando llevas tres o cuatro años con algún estudio, dándole vueltas y dedicándole horas y recursos, y un día tienes sobre tu mesa unos resultados magníficos que demuestran que tu hipótesis era cierta (¡o que no lo era!), tienes una sensación inigualable. ¡Eso lo ha descubierto tu grupo! Hasta que no se publique, ¡solo nosotros conocemos que eso es de esa manera!

En mi caso, la presencia de LPL funcional en el hígado o la existencia de las isoformas de la misma en el corazón de la rata supusieron grandes momentos de mi carrera.

Los miembros del grupo: entrevista con Pere Carulla



Se licenció en Biología por la Universidad de Barcelona en el 2008 y colabora con el grupo desde el mismo año trabajando en cultivos celulares. Ha realizado el Master en Biomedicina (UB, 2009) y actualmente está realizando la tesis doctoral sobre las isoformas de la LPL. El año 2009 obtuvo el título de manipulador de animales de experimentación. Además es colaborador del CEREMET.

Javier Moreno: ¿Cómo y cuándo entraste en el grupo?

Pere Carulla: Estoy en el grupo desde Junio del 2008. En aquel momento ya había acabado todas las clases y sólo me faltaba un examen. Todo fue a raíz de conocer al Dr.Llobera, que fue mi profesor en la asignatura "Regulación del Metabolismo". Me propuso hacer una colaboración con el grupo y accedí.

JM: ¿Por qué optaste por colaborar con ellos?

PC: Desde primero de carrera me interesé por la Bioquímica y al realizar la optativa que impartía el Dr.Llobera acabó de fascinarme. La encuentro muy interesante y aplicable, ya que aprendes multitud de procesos que suceden en tu propio organismo.

JM: ¿Qué te hizo decidir dedicarte a la investigación? ¿Cómo compaginas la tesis con la investigación?

PC: Supongo que desde siempre he tenido la capacidad de cuestionarme las cosas y cuando surgió la oportunidad de hacer investigación me decidí rápidamente.

De hecho, realizo la investigación para desarrollar la tesis y principalmente dedico tiempo a los estudios relacionados con ella., aunque también colaboro con otros proyectos del grupo, sobretodo aprovechando los tiempos de espera entre algunos experimentos.

JM: ¿Cuántas horas dedicas al día a investigar?

PC: Digamos que sé cuándo entro pero nunca cuándo saldré. Acostumbro a entrar sobre las 10 de la mañana y procuro no alargarme hasta mucho más tarde de las 8 de la tarde.

JM: ¿Tienes experiencia en el extranjero? ¿Opinas que es importante para un investigador?

No la tengo. Ahora mismo estoy centrado en mi tesis y querría acabarla antes de pensar en hacer una estada en el extranjero. Creo que aquí tienes medios suficientes para obtener una experiencia sólida pero es bueno interaccionar con otros grupos y aprender nuevos puntos de vista, nuevas técnicas... Creo que puede ser una experiencia interesante.

JM: ¿Qué investigas en este momento?

PC: Recientemente, nuestro grupo descubrió que la LPL en el corazón de rata no es una única proteína sino que es un conjunto de isoformas. Actualmente estoy estudiando el patrón de distribución de las mismas en el resto de tejidos de rata. Ésta es una tarea compartida, ya que otra miembro del grupo, Míriam Badia, realiza un procedimiento similar e interaccionamos bastante. La intención que tenemos es continuar estudiando para encontrar los mecanismos que regulan esta distribución y qué aplicaciones fisiológicas tiene, tanto en la rata como en otras especies, incluso humanos.

JM: ¿Qué aplicación crees que puede tener para la sociedad?

PC: La LPL es el enzima clave del metabolismo de los lípidos y está relacionado con la obesidad, procesos de arteriosclerosis y otros trastornos. Por ello creo que es muy importante estudiarla, con el fin de poder avanzar en el tratamiento de los mismos.

JM: ¿Crees que la ciencia es cultura?

PC: Creo que sí y que se debería tener más en cuenta. Es una parte muy importante de la cultura y hay que cuidarla. Además, la sociedad debería procurar conocerla a ciertos niveles.

JM: ¿Crees que es importante mantener relaciones con otros grupos de investigación, tanto de aquí como del extranjero?

PC: Se ha de tener en cuenta que no existen muchos grupos que estudien la LPL y creo que es importante compartir la información con otros grupos. Se puede ahorrar mucho tiempo y puedes hacer ahorrar tiempo a otros investigadores al compartir tus resultados, técnicas...

JM: ¿Qué opinas de la estructura piramidal en los grupos de investigación, donde una amplia base sostiene a investigadores que destacan más?

PC: Es una forma de tener muchas manos trabajando y llevar diferentes líneas de investigación a la vez. Además, los superiores acostumbran a tener mucha experiencia y una gran capacidad para resolver dudas que puedan surgir y creo que esto puede ayudarte mucho. Por otro lado es útil para ayudarte a seguir la línea que has de mantener en tu investigación.

JM: ¿Es mejor profesor alguien que investiga?

PC: Creo que no hay ninguna relación. Existen buenos investigadores que son grandes docentes pero también los hay que no lo hacen tan bien.

JM: ¿Qué expectativas tienes como investigador?

PC: Espero acabar la tesis y obtener buenos resultados. Soñando un poco, estaría bien hacer algún hallazgo importante. Con todo y con eso, la vida del investigador puede ser muy inestable y siempre tienes la opción de dedicarte a la docencia. No rechazaría trabajar como profesor, preferiblemente en la universidad o en un instituto.

Los miembros del grupo: entrevista con el Dr. David Ricart

La transferencia de conocimientos ha cambiado mucho en los últimos años y seguramente cambiará aún más. Hace unos años, la universidad y la industria eran dos mundos paralelos que no llegaban a tocarse. Ahora, por suerte, esta visión está cambiando. Nos hemos reunido con el gestor promotor del CEREMET, el Dr. David Ricart, que nos dará su visión de la transferencia de conocimientos.



Es Licenciado y Doctor en Bioquímica por la universidad de Barcelona. Está vinculado al grupo desde 1994, donde desarrolló su tesis sobre la LPL. Ha trabajado con transportadores de hexosas intestinales en el Departamento de Fisiología de la Facultad de Farmacia (UB). Desde 2005 es el responsable de laboratorio y de la actividad de transferencia del CEREMET y desde 2010 es su Gestor Promotor. Tiene formación como supervisor de instalaciones radioactivas de fuentes no encapsuladas y como investigador usuario de animales para la experimentación. Es profesor asociado del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Biología (UB) y ha sido profesor del programa de doctorado de la Universidad Internacional de Cataluña.

JM: ¿A qué se debe el aumento de proyectos en los que la universidad y la industria colaboran?

DR: Por un lado existe la finalización de las patentes que tenían algunas empresas. Durante muchos años, diferentes empresas han tenido la explotación exclusiva de sus productos debido a patentes que obtuvieron, pero estas son limitadas y llega un momento en el que se acaban y puede surgir competencia por parte de otras empresas. Por ejemplo, los últimos años hemos observado un aumento en la producción de medicamentos genéricos mientras que durante mucho tiempo solo existía un único producto que contenía “paracetamol” o “ibuprofeno” y esto hace perder ingresos a las empresas que tenían las patentes. Por otro lado, el incremento de exigencia de los controles de seguridad y calidad ha hecho subir mucho los costes de producción de fármacos. En este contexto, los costes se disparan y para una empresa se hace imposible sostenerlos, por tanto ha de colaborar con otras empresas y buscar personas que generen conocimientos que les ayuden a crecer.

JM: ¿Cómo encaja la transferencia de conocimientos en el contexto económico actual?

DR: La crisis económica que atravesamos en este momento ha hecho que el modelo productivo del país –basado en la construcción- se haya venido abajo y ahora nos encontramos en que durante la época en la que había dinero no se invirtió suficiente en un sistema productivo que nos proporcionase valor añadido. En la situación actual, debemos recuperar el tiempo perdido y ponernos al día y en este punto creo que la transferencia de conocimientos puede ser muy útil. Durante muchos años, la universidad ha generado conocimiento gracias a los recursos públicos y creo que es nuestra obligación devolverlo a la sociedad. Por otro lado, la industria posee la plataforma de producción así que es evidente que ambos mundos se deben encontrar y de hecho creo que el contexto actual nos obliga.

JM: ¿Qué piensa de la polémica que surge cuando se habla del contacto universidad-empresa?

DR: Creo que la polémica se debe al miedo de que la colaboración con la industria repercute en la privatización del conocimiento público, pero existen mecanismos para evitarlo y nadie se debe asustar. Desde hace unos años existe una oficina de contacto universidad-industria, la "Fundació Bosch i Gimpera" que se encarga de proteger la propiedad intelectual y generar las patentes de los conocimientos, por tanto la universidad garantiza que sus intereses y derechos están protegidos. De esta manera si la industria quiere obtener beneficios de este conocimiento debe pagar la patente. Ha de quedar claro que en esta cooperación todos tenemos que salir ganando. No se trata de que la empresa trate de sacar el máximo de conocimientos invirtiendo lo mínimo o que los grupos de investigación tratemos de ganar sumas exageradas, lo importante es trabajar con la mentalidad de que todos ganemos.

JM: ¿Cree que la transferencia de conocimientos puede beneficiar a la sociedad?

DR: Sí. Creo que si se controla puede beneficiarnos a todos. Pongamos el caso de que una empresa esté desarrollando un medicamento. La colaboración de la empresa con grupos de investigación de la universidad puede reducir el tiempo de producción del medicamento, ya que estos suelen ser procesos muy largos en los que se deben realizar multitud de pruebas y superar diferentes fases en las que pueden surgir problemas que serán solucionados más fácilmente debido a la colaboración de expertos con las empresas productoras. En este caso, tanto las empresas como los grupos de investigación obtienen beneficios y además la sociedad cuenta con un nuevo medicamento.

Por ejemplo, en este momento, el CEREMET colabora en un proyecto que es un consorcio con otro grupo de investigación de Madrid y cuatro empresas, dos catalanas y dos madrileñas. El proyecto consiste en el desarrollo de un kit de diagnóstico. La idea ha surgido en la universidad, los grupos de investigación ponen el conocimiento y la empresa la infraestructura y su experiencia en producción y comercialización al servicio de la idea. Gracias a las tareas de investigación básica, determinamos que cierto parámetro sanguíneo era muy útil para diagnosticar alteraciones de la mucosa intestinal. En ese momento patentamos la idea y estuvimos buscando alguna empresa que invirtiese dinero para sacar adelante el proyecto, pero era un proyecto que exigía un proceso de producción muy caro y debido a que era un momento difícil, no encontramos ninguna. Más adelante, otro grupo desarrolló un sistema para reducir considerablemente los costes de producción y decidimos organizar un consorcio con ellos y con las cuatro empresas para trabajar en el proyecto. El consorcio también recibe ayuda pública del programa INNFACTO, destinado a productos y proyectos que tienen gran probabilidad de llegar al mercado. Este es un claro ejemplo de que todos salimos ganando, ya que por un lado el grupo de investigación tiene propiedad intelectual reconocida y además obtendrá un porcentaje de los beneficios generados de la venta del producto, beneficios que repercutirán en la universidad y se reinvertirán en seguir investigando. Por otro lado las empresas ganarán dinero y generarán puestos de trabajo. Finalmente, la sociedad gana un nuevo kit de diagnóstico que ayudará a diagnosticar alteraciones en la mucosa intestinal que por ahora sólo se pueden observar mediante biopsias o endoscopias.

En definitiva, la transferencia de conocimientos nos beneficia a todos.