

Una puerta de entrada para los fármacos contra el cáncer

Ignasi Junyent Mora

Sin duda, el cáncer es una de las causas de muerte más importantes a nivel mundial. Los avances en el campo de la medicina han provocado un aumento en la esperanza de vida de la población pero, al mismo tiempo, este envejecimiento de la población ha hecho que los casos de cáncer también hayan ido en aumento. Sin ir más lejos, en el año 2008 la OMS calculaba que esta enfermedad había causado 7,6 millones de muertes en todo el mundo (un 13% de todas las muertes), y calculan que el número de muertos llegará a los 13 millones hacia el año 2030.

Si consideramos todos los cánceres existentes, se cree que un 33% de los pacientes que han recibido un tratamiento mueren debido a la enfermedad. Esta tasa de mortalidad sin embargo, varía según el tipo de cáncer. Por lo tanto, es esencial que se siga investigando para encontrar nuevas maneras de tratar a estos pacientes que, a pesar de recibir un tratamiento, acaban muriendo a causa de la enfermedad.

En este sentido, en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular se encuentra el grupo de Farmacología Molecular y Terapias Experimentales (antiguamente llamado Regulación de Sistemas de Transporte), con el Dr. Pastor-Anglada al frente. Este grupo, que existe desde el año 1990, ha basado gran parte de su investigación a estudiar y mejorar nuevas estrategias para tratar el cáncer. Concretamente, centran sus estudios en los transportadores de nucleósidos y, en este tiempo, se ha convertido en un grupo conocido mundialmente dentro de su campo de estudio. Además, forma parte del Instituto de Biomedicina de la UB (IBUB) y del programa de oncología del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades hepáticas y Digestivas (CIBERehd), un consorcio creado por el Ministerio de Salud español en el año 2006 que quiere fomentar la investigación potenciando la interacción entre los mejores grupos del Estado español.



Nucleótidos y nucleósidos

La característica principal de los cánceres es que un grupo de células se dividen sin parar de manera descontrolada, con un crecimiento más allá de lo normal que provoca que estas células salgan de sus límites e invadan otras partes del organismo (Figura 1). Este crecimiento descontrolado acaba produciendo un aumento de volumen en la zona donde se localizan las células formando un tumor. Así pues, una manera de evitar la formación del tumor, o de revertirlo una vez formado, es inhibir la división de las células malignas y provocar su muerte.

Para saber cómo impedir la división celular primero hay que entender cómo funciona. Cuando una célula debe dividirse, primero duplica todo el material que contiene en su interior (proteínas, DNA, etc.), para luego poderlo repartir entre las dos células que se generarán. Este es un proceso altamente regulado, de manera que si hubiese algún error a la hora de duplicar el material genético, la célula activaría un mecanismo de muerte celular programada para evitar que se produjese una división anómala. Este mecanismo de muerte celular programada también recibe el nombre de apoptosis. Por tanto, si pudiéramos provocar que la célula tuviera problemas para replicar el DNA, ella misma entraría en apoptosis y evitaría su división.

Sabemos que el DNA consiste en dos cadenas largas de unas moléculas que se llaman nucleótidos. Un nucleótido es una molécula formada por una pentosa —un glúcido de cinco carbonos—, una base nitrogenada y un grupo fosfato. Existen dos tipos de nucleótidos, los púricos y los pirimidínicos. Si impidiéramos de alguna manera que los nucleótidos se unieran formando las cadenas de DNA, inhibiríamos la división celular. Para ello, se pueden sintetizar unas moléculas conocidas como análogos de nucleósidos, que son capaces de unirse al DNA y de detener su síntesis. Un nucleósido es igual que un nucleótido pero sin el grupo fosfato y también las hay de dos tipos. Así pues, los fármacos basados en análogos de nucleósidos están formados por moléculas que derivan de los nucleósidos. Pero a la hora de usarlos hay un problema, y es que sólo son útiles una vez están dentro de la célula y, por tanto, hay que hacerlos entrar en las células malignas.

Los nucleótidos pueden provenir de la dieta, pero la mayoría de nucleótidos presentes en las células han sido producidos por la propia célula. Estos entran en la célula mediante unas proteínas que hay en las membranas celulares que actúan de transportadoras. Y estas proteínas son las que estudian el grupo del Dr. Pastor-Anglada. Su investigación se basa en entender cómo utilizar estos transportadores para hacer entrar en la célula los análogos de nucleósidos. Pero no sólo se centra en eso, sino que también estudian otras funciones biológicas que pueden tener estos transportadores

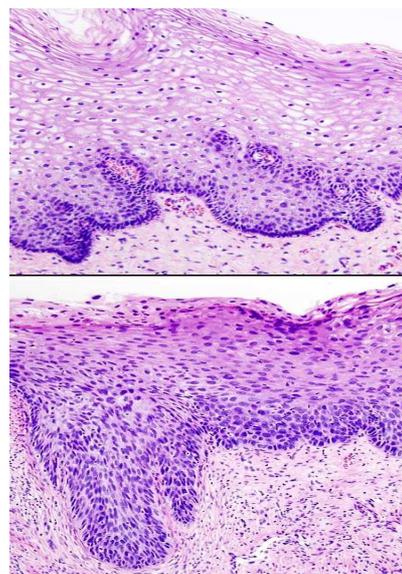


Figura 1. Arriba, muestra de células del epitelio cervical. Abajo muestra de células del mismo epitelio en un cáncer cervical. Podemos observar los límites bien marcados arriba, mientras que abajo las células ya han invadido el tejido de al lado.

Actualmente los fármacos derivados de nucleósidos se utilizan para tratar tumores sólidos, leucemias e infecciones víricas que tengan una cierta relevancia, como pueden ser el SIDA o la hepatitis C, entre otras enfermedades.

Cómo actúan los análogos de nucleósidos?

Los fármacos derivados de nucleósidos mantienen la mayoría de propiedades metabólicas de los nucleósidos naturales, a pesar de presentar pequeños cambios estructurales. Como hemos comentado anteriormente, estos fármacos son introducidos en la célula mediante transportadores. Tras este primer paso, una serie de proteínas añaden al fármaco

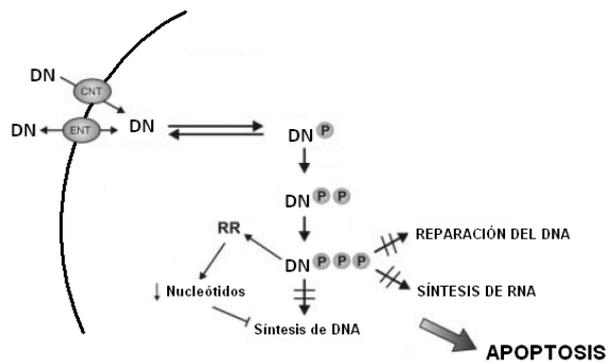


Figura 2. Mecanismo de acción de los fármacos derivados de nucleósidos. Las abreviaciones usadas son: DN, derivado de nucleósido. RR, ribonucleótido reductasa.

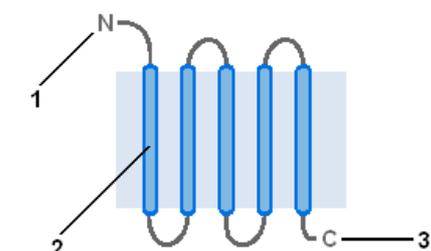
un total de tres grupos fosfato. Una vez el fármaco está unido a dos o tres grupos fosfato, es activo y puede realizar su función mediante diferentes mecanismos. Por ejemplo, se pueden incorporar a una cadena de DNA o RNA que se esté sintetizando y provocar la rotura de la cadena. También pueden inhibir algunas enzimas como la ribonucleótido reductasa (RR), una enzima que si no está activa provoca una disminución de la concentración de nucleótidos disponibles para la síntesis de DNA. Además, también pueden inhibir los procesos de reparación del DNA. Todos estos mecanismos acaban induciendo la muerte de la célula (Figura 2).

Pero los tumores también tienen mecanismos de resistencia contra estos fármacos. Por un lado, pueden tener reducida la expresión de los transportadores que utiliza el fármaco para entrar en la célula. También pueden aumentar la expresión de transportadores capaces de excretar el fármaco de la célula. Y pueden alterar la maquinaria responsable de producir la muerte celular. Otro mecanismo de resistencia se puede observar cuando el fármaco no es capaz de dañar suficientemente la célula. Por ejemplo, puede que la célula tenga altas concentraciones de la enzima RR, de manera que también sean necesarias altas concentraciones del fármaco para inhibirla.

Para generar estos análogos se realizan una serie de modificaciones químicas en los nucleósidos. Estas hacen que algunos de ellos también puedan ser reconocidos por otros transportadores que no son transportadores específicos de nucleósidos.

Pero, ¿cómo es un transportador de membrana?

Para entender mejor qué investiga el grupo del Dr. Pastor-Anglada, hay que saber qué es y cómo es un transportador de membrana.



Un transportador de membrana es una proteína que se encuentra integrada en la membrana de la célula y que la atraviesa. Esto quiere decir que hay una parte de la proteína en el exterior de la célula, una parte dentro de la membrana celular y una parte en el interior de la

Figura 3. Esquema de un transportador de membrana típico.
1. Extremo N-terminal 2. Dominio transmembrana 3. Extremo C-terminal

{ 3 }

célula. Pero la proteína no sólo atraviesa una vez la membrana celular, sino que lo puede hacer varias veces. Por lo tanto, hay que imaginar la proteína como una cadena que atraviesa la membrana celular múltiples veces. Cada trozo de proteína que hay insertada en la membrana se conoce como dominio transmembrana. Los extremos de la proteína, también reciben un nombre dependiendo del grupo químico que haya. Así pues, tendremos un extremo llamado N-terminal, porque hay un grupo formado por nitrógeno, y otro llamado C-terminal, porque contiene un grupo formado por carbono (Figura 3). Estos extremos pueden encontrarse ambos dentro de la célula, también puede ser que se encuentren ambos en el exterior de la célula o bien puede que haya uno a cada lado.

Ahora que ya sabemos mejor cómo son los transportadores de membrana y cómo actúan los análogos de nucleósidos, podemos pasar a conocer cuáles son los transportadores que estudia el grupo del Dr. Pastor-Anglada.

Transportadores de nucleósidos

Hay dos familias de transportadores de nucleósidos, los *concentrativos* (CNT) y los *equilibrativos* (ENT).

Los CNTs se encuentran en todos los tejidos que se consideran importantes en la captación de fármacos. Estos tipos de transportadores pueden transportar nucleósidos de manera unidireccional, en un proceso que requiere energía y sodio. Se conocen tres CNTs diferentes, que difieren en el tipo de nucleósido que transportan. El CNT1 transporta preferentemente pirimidinas, el CNT2 permite el paso sobre todo de purinas y el CNT3 puede transportar ambos tipos de nucleósidos. Además, estos tres miembros de la familia CNT también difieren en el número de átomos de sodio que necesitan para realizar su función. Mientras que el CNT1 y el CNT2 necesitan un átomo de sodio por cada nucleósido que atraviesa la membrana, el CNT3 necesita dos.

De la familia de los ENTs, destacan tres transportadores (ENT1, ENT2 y ENT3) que a diferencia de los CNTs transportan nucleósidos sin gastar energía. Además, los tres pueden transportar purinas y pirimidinas. Existe un cuarto transportador de la familia, ENT4, pero este básicamente transporta cationes orgánicos, aunque a pH ácido puede actuar como transportador de un tipo de purina.

El grupo del Dr. Pastor-Anglada participó en un descubrimiento importante sobre estos transportadores en relación con el cáncer. Observaron que, en general, los tumores presentan una expresión menor de transportadores de nucleósidos. Tras analizar 300 tumores ginecológicos humanos, vieron que ENT1 y ENT2 aún mantenían una expresión elevada en las células tumorales, mientras que muchas de ellas no expresaban CNT1 y eso estaba asociado a tumores de peor prognosis (Figura 4). Además, otros estudios realizados por el grupo demostraron que la expresión de ENT1 se encuentra relacionada con la proliferación celular, mientras que la actividad de los CNTs es más habitual en células diferenciadas. Esto explicaría por qué en los tumores hay una alta expresión de ENT1 y en cambio la expresión de los CNTs se pierde.



Figura 4. Tumores de ovario teñidos para ver la expresión de los transportadores de nucleósidos observados con microscopio óptico. A la izquierda podemos ver un tumor que no expresa CNT1, mientras que en las otras dos imágenes podemos observar como el mismo tipo de tumor sí expresa ENT1 y ENT2 respectivamente.

Otros transportadores

Como hemos comentado anteriormente, cuando se sintetizan los análogos de nucleósidos, se realizan una serie de modificaciones químicas que hacen que algunos de estos fármacos puedan ser reconocidos por otros transportadores. En algunos casos, no es necesario que el análogo sea transportado al interior de la célula. Esto sucede porque puede ser que el fármaco se una al transportador e impida que este transporte otras moléculas y, puede que esto por sí solo ya provoque la muerte celular. Es interesante conocer bien estos transportadores si queremos crear tratamientos más eficaces y, por ello, también son objeto de estudio del grupo.

Unos de estos transportadores son los transportadores de péptidos (PEPT). Hay cuatro PEPTs diferentes, siendo PEPT1 y PEPT2 los más estudiados desde un punto de vista farmacológico. Estos transportadores permiten el paso de moléculas formadas por dos o tres aminoácidos, provenientes de la rotura de las proteínas ingeridas en la dieta. Además, se ha comprobado que pueden transportar fármacos que compartan una estructura determinada y, entre estos, están los derivados de nucleósidos.

Otra familia de transportadores que también pueden reconocer algunos fármacos derivados de nucleósidos son los transportadores de aniones orgánicos (OAT). Estas proteínas actúan como intercambiadores de aniones, se expresan mayoritariamente en el riñón y no parece que contribuyan a la absorción de los fármacos en el intestino, como sucede con los PEPTs.

Y finalmente, un tercer grupo que también puede transportar algunos análogos de nucleósidos, es el formado por transportadores de cationes orgánicos (OCT). Hay diferentes tipos de OCTs, pero los que más estudian son OCT1, OCT2 y OCT3. Todos ellos son capaces de realizar un transporte bidireccional y son más interesantes que los otros miembros del grupo OCT, porque son los más eficientes a la hora de captar fármacos.

Variabilidad genética y de respuesta farmacológica

No todos los pacientes responden igual ante el tratamiento con un mismo fármaco. Una posible explicación de este hecho es que los transportadores no son idénticos al 100% entre individuos. Esto se explica porque las proteínas, que están formadas por cadenas de aminoácidos, se sintetizan a partir de la información contenida en el DNA que, como hemos comentado anteriormente, está formado por cadenas de nucleótidos. Pero esta información puede tener pequeñas variaciones entre individuos y, dependiendo de estas variaciones, puede que un transportador tenga más o menos afinidad por su sustrato.

A veces estas variaciones pueden llegar a ser muy pequeñas. Una variación típica es lo que se conoce con el nombre de SNP (del inglés, *Single Nucleotide Polymorphism*, que significa Polimorfismo de Nucleótido Simple), que consiste en el cambio de un único nucleótido de todos los que forman la cadena de DNA. En el transportador CNT1, se han identificado 58

SNPs. De estas 58 variantes, sólo 2 provocan una pérdida de función del transportador. El grupo del Dr. Pastor-Anglada estudió una de estas dos.

La variante que escogieron, que está presente en un 0.2% de la población afroamericana, es particular respecto a las otras 57, ya que el SNP implica el cambio de un aminoácido altamente conservado —una serina— por otro aminoácido que provoca cambios importantes en la estructura de las proteínas —una prolina—. La duda que tenían en el grupo era si la pérdida de función era producida por la pérdida de la serina o por la ganancia de la prolina. Para averiguarlo, generaron una serie de mutantes que cambiaban la serina por un aminoácido diferente de la prolina. Después midieron la capacidad de transporte de estos mutantes. Para ello, marcaron una pirimidina con un isótopo radiactivo y midieron la cantidad que entra en la célula. Los resultados los compararon con la actividad de un transportador normal y con la de una célula sin transportadores, que les servía de control. Los resultados mostraban que ningún transportador mutante era capaz de captar la pirimidina y, por tanto, la causa de la pérdida de función era la pérdida de la serina, y no la ganancia de la prolina (Figura 5).

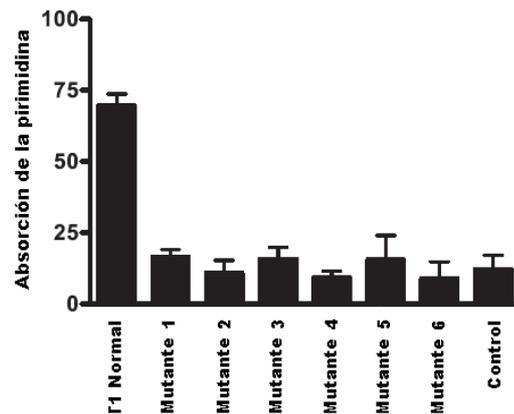


Figura 5. Absorción de la pirimidina marcada con un isótopo radiactivo. Se puede observar que la absorción de los mutantes es similar a la del control, que no tenía transportadores.

Además, con otros experimentos demostraron que este aminoácido era básico para captar el sodio necesario para realizar el transporte de nucleósidos. De este modo, partiendo de una variante genética con la función alterada, identificaron un aminoácido crítico para el correcto funcionamiento del transportador. Descubrimientos como éste permiten entender mejor la variabilidad de respuesta que existe entre pacientes que reciben un mismo tratamiento.

Saliendo al exterior

Otro aspecto que puede hacer variar la respuesta de un paciente cuando se le trata con fármacos derivados de nucleósidos, es la presencia o no de transportadores en la membrana de la célula que puedan captar el fármaco. Un claro ejemplo de ello se puede observar en el tratamiento de la leucemia linfática crónica (CLL, del inglés *Chronic lymphocytic leukemia*).

La CLL es el tipo de leucemia en adultos más común en Occidente. La enfermedad predomina en los individuos de más edad y su incidencia en la población aumenta con la edad. Una vez diagnosticada la enfermedad la esperanza de vida media es de unos 10 años. Aunque actualmente no hay ningún tratamiento curativo para la CLL, los análogos de nucleósidos han contribuido a mejorar sustancialmente los resultados clínicos. En concreto, el fármaco más efectivo es la fludarabina, un derivado de una purina. Las células de los pacientes de CLL presentan niveles altos de ENT1 y ENT2, niveles variables de CNT2 y CNT3, y no expresan CNT1. Pero se ha observado que hay pacientes que el CNT3 lo expresan intracelularmente. De modo que el transportador no se encuentra en la membrana externa de la célula y, por tanto, no puede captar la fludarabina y la respuesta al tratamiento es peor.

Uno de los hallazgos hechos por el grupo tiene que ver con este último aspecto que acabamos de comentar. El grupo investigó si el ácido all-trans-retinoico (ATRA), una forma derivada de la

Más allá de la farmacogenética

Como hemos comentado anteriormente, los transportadores de membrana tienen una cola N-terminal. Estas colas son especiales en los CNTs, porque son muy largas comparadas con las colas de otros transportadores. De hecho, hay proteínas como la insulina que son más pequeñas que los extremos N-terminales de los CNTs. Además, a diferencia de lo que sucede con los otros transportadores, estas colas N-terminales no parece que sean necesarias para el funcionamiento de los CNTs. Esto se ha podido observar en transportadores a los cuales se les ha sacado esta cola, que sin embargo siguen siendo funcionales. En este sentido, también es interesante el hecho de que los procariontes tienen transportadores funcionales similares a los CNTs, pero que les falta la cola N-terminal y los tres primeros dominios transmembrana. Todo esto hace pensar que esta parte del transportador participa en funciones reguladoras interactuando con otras proteínas, pero que no es necesaria para el funcionamiento de los CNTs. Esta hipótesis es muy interesante porque, de ser cierta, ayudaría a explicar por qué las células expresan diferentes transportadores que, aparentemente, tienen la misma función.

El grupo ha publicado recientemente una serie de trabajos que refuerzan esta hipótesis. En un estudio pionero publicado el año 2010, el grupo identificó unas proteínas que interactuaban con uno de los CNTs. Este estudio demostraba que había una relación entre el CNT2 y el metabolismo energético de las células del hígado y del intestino. Estudios previos parecían indicar que la adenosina —una purina— modulaba el metabolismo energético de los hepatocitos. Además, su transporte a través de la membrana parecía ser un aspecto crucial en este proceso. Así pues, el CNT2 parecía ser un buen candidato para transportar esta purina y, por tanto, lo escogieron para estudiar las posibles interacciones que pudiera tener con otras proteínas. Tras varios experimentos, demostraron que los CNT2 interactúan con dos proteínas importantes en la obtención de energía.

Estos descubrimientos abren nuevas vías de investigación relacionadas con los transportadores de nucleósidos. Así pues, no sólo deben considerarse estas proteínas como simples transportadores de fármacos, sino que también pueden estar implicadas en otras funciones celulares. Si se siguen investigando estos transportadores, quién sabe qué nuevas funciones relacionadas con ellos llegarán a descubrir, más allá de los hallazgos que se puedan hacer implicados en el tratamiento del cáncer. Sin duda, hay que seguir estudiando los transportadores de nucleósidos y, en este sentido, en la Facultad de Biología tenemos un grupo puntero.

La investigación es una tarea global

Cuando se hace investigación es muy importante establecer colaboraciones con aquellos grupos que investigan temas con objetivos similares a los tuyos. Esto te permite avanzar más rápidamente en tu investigación y, además, posibilita la unión de fuerzas para alcanzar más rápido un objetivo global, como puede ser descubrir nuevos fármacos para tratar el cáncer. En este sentido, el grupo del Dr. Pastor-Anglada ha establecido una serie de relaciones con otros grupos tanto a nivel estatal como internacional, con quienes comparten conocimientos y descubrimientos.

Dentro de la misma Universidad de Barcelona hay varios grupos que colaboran con el del Dr. Pastor-Anglada. Uno de estos grupos es el de Síntesis y Estructura de Biomoléculas, que se encuentra en la Facultad de Química y está dirigido por el Dr. Enrique Pedroso. Este grupo tiene dos objetivos principales. Por un lado, quieren desarrollar nuevas metodologías para obtener análogos de nucleósidos, y por otro quieren evaluar la posible acción terapéutica de estos productos en colaboración de otros grupos. Un miembro de este grupo es la Dra. Anna Grandas, que trabaja en común con el grupo del Dr. Pastor-Anglada aportando sus conocimientos para diseñar y sintetizar nuevos fármacos fluorescentes derivados de nucleósidos.

En Cataluña, el grupo mantiene relaciones con varios equipos. Uno de estos, es el que dirige la Dra. Dolores Colomer, del Hospital Clínic, que forma parte del Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), un centro que organiza la investigación en 6 áreas temáticas, en las que se agrupan casi 60 equipos. Este grupo tiene varias líneas de investigación, centradas todas ellas en la fisiopatología y las bases moleculares de la hematología. La colaboración con el grupo del Dr. Pastor-Anglada se ha basado en estudiar el papel que tienen los transportadores de membrana en la quimioterapia aplicada a leucemias. También colaboran con el grupo del Dr. Javier Martínez Picado, del Hospital Trias i Pujol, que estudian transportadores que puedan ser utilizados por fármacos antivirales en la terapia contra el SIDA.

Como ya hemos comentado anteriormente, el grupo forma parte del programa de oncología del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). Este programa fomenta la interacción entre los mejor grupos españoles, para que obtengan mejores resultados y que éstos sean transferibles a la práctica clínica. Los 46 grupos que forman parte de esta red, están divididos en 6 programas de investigación, dependiendo de lo que investigan, y el grupo del Dr. Pastor-Anglada forma parte del programa dedicado al cáncer hepático y digestivo. Dentro de este mismo programa se encuentra el grupo del Dr. José Juan García Marín, de la Universidad de Salamanca, que estudia los diferentes transportadores que se encuentran en líneas celulares derivadas de tumores hepáticos y gastrointestinales. El grupo del Dr. Pastor-Anglada también mantiene relaciones con dos grupos del Hospital Clínic liderados por el Dr. Jordi Buix y por el Dr. Antoni Castells, que forman parte de este mismo programa y también son miembros del IDIBAPS.

Pero el grupo también mantiene colaboraciones a nivel internacional. Un grupo con quien trabajan en común, lo encontramos en la Universidad de Würzburg, en Alemania, y está dirigido por el Dr. Hermann Koepsell, todo un experto en el campo de los transportadores de

membrana, que estudia el papel de los OCTs en la captación de fármacos y el papel de la proteína RS1 en el tráfico de transportadores de fármacos hacia la membrana externa. Otro grupo con el que han colaborado, es el grupo del Dr. Imogen Coe, de la Universidad de York, en Canadá, que analiza las proteínas que interaccionan con el transportador de nucleótidos ENT2.

Entrevista a la Dra. Sandra Pérez-Torras

Ha vivido varias caras de la ciencia: la del mundo empresarial y la de la investigación. Desde 2008 trabaja con el grupo del Dr. Pastor-Anglada. Cree que los científicos han olvidado la tarea de difusión y que el suyo es un trabajo mal pagado. Optimista, disfruta de los pequeños y grandes momentos que se viven en la investigación. Encuentra interesante mantener relaciones con otros grupos y no descarta en un futuro trabajar en el extranjero.

IJ: ¿Por qué decidiste dedicarte a la investigación?

Dra. Pérez-Torras: Cuando terminé la carrera estuve trabajando unos meses en una empresa haciendo control y garantía de calidad, pero no me acababa de convencer. Entonces, hice el máster Experimental para probar la investigación, me gustó y decidí comenzar el doctorado.

IJ: ¿Cómo y cuándo empezaste a trabajar con el grupo del Dr. Pastor-Anglada?

PT: Empecé a trabajar en el grupo del Dr. Pastor-Anglada en noviembre de 2008. Una vez defendida la tesis, me quedé un tiempo en el mismo grupo hasta que me incorporé al grupo del Dr. Pastor-Anglada, con quien ya había colaborado, con un contrato de investigadora post-doctoral.

IJ: ¿Por qué elegiste trabajar con este grupo y no en otro?

PT: Como ya había colaborado con ellos anteriormente, conocía al Dr. Pastor-Anglada y sus proyectos de investigación, y me pareció un grupo muy interesante para desarrollar mi trabajo como investigadora post-doctoral.

IJ: ¿Cuál es tu rol dentro del grupo?

PT: Como post-doc tengo un proyecto principal que gira alrededor del transportador concentrativo CNT1 en el estudio de su función y el de proteínas que pueden interactuar con él. Participo en el estudio de la implicación de los transportadores de nucleósidos en cáncer, ya sea como factor pronóstico para su participación en la entrada de los fármacos en la célula o como posible factor diagnóstico. Soy la responsable de la colonia de ratones que carecen del transportador equilibrativo ENT1, y también del estudio de los efectos de su deficiencia en estos animales. En estos proyectos hay otras personas implicadas a las que superviso que están desarrollando su tesis doctoral.

IJ: ¿Qué aplicación crees que puede tener vuestra investigación en la sociedad?

PT: Nosotros realizamos investigación básica que engloba desde el estudio de los transportadores a nivel de estructura-función para poder conocer el funcionamiento y la regulación a nivel fisiológico, hasta el estudio de su interacción con fármacos antineoplásicos, antivirales y otros usados contra enfermedades autoinmunes e inflamatorias. También estudiamos su patrón de expresión y comparamos la expresión entre tejido sano y tejido tumoral, para hacerlo servir como herramienta para poder pronosticar y diagnosticar enfermedades. Nosotros pertenecemos al CIBERehd, donde colaboramos con grupos clínicos a fin de trasladar los resultados obtenidos en el laboratorio a la clínica con el objetivo de mejorar las terapias existentes o encontrar mejores.

IJ: ¿Y crees que la sociedad sabe qué hacéis?

PT: Creo que los científicos hemos descuidado la difusión de nuestro trabajo y eso hace que la sociedad tenga una idea abstracta sobre lo que hacemos, idealizada por algunos y despreciada por otros.

IJ: ¿Consideras que en general se valora lo suficiente la labor que realiza un investigador?

PT: En general no, pero creo que es por el desconocimiento que hay de la importancia de nuestra tarea.

IJ: Y económicamente, ¿es un trabajo bien remunerado?

PT: Claramente no. Si lo comparas con otras carreras y tienes en cuenta la formación previa estamos muy por debajo.

IJ: ¿Consideras importante mantener relaciones con otros grupos de investigación tanto de aquí como del extranjero?

PT: En nuestro trabajo la colaboración y el contacto con otros grupos es necesario, ya que enriquece muchísimo, evita duplicidades innecesarias y permite avanzar mucho más rápido en la investigación tanto a nivel técnico como de conocimiento.

IJ: ¿Cómo se llegan a generar estas relaciones con otros grupos?

PT: Las relaciones se suelen generar cuando se comparte un tema de interés, esto puede ser desde una técnica o unas herramientas, hasta el tema de estudio abordado desde puntos de vista diferentes. Muchas de estas relaciones se pueden generar en congresos donde exponemos o escuchamos el trabajo de otros grupos, o bien directamente poniéndote en contacto con un grupo para compartir y/o aprender alguna técnica y realizando estancias en otros centros.

IJ: ¿Hay mucha competitividad con otros grupos? ¿Estáis pendientes de qué van publicando los otros grupos?

PT: La competitividad siempre está, pero bien llevada es enriquecedora. Siempre estamos al día de lo que se publica relacionado con nuestro tema de investigación.

IJ: ¿Qué expectativas tienes como investigadora?

PT: Me gustaría poder ver que el trabajo que hago tiene una aplicación directa. La verdad es que, hoy por hoy, no sé si me dedicaré siempre a la investigación. Hasta ahora me gusta lo que hago y me motiva, si algún día pierdo eso lo dejaré.

IJ: ¿Qué virtudes crees que debe tener alguien que se quiere dedicar a la investigación?

PT: Paciencia y motivación son las más importantes, y a veces hay que hacer un esfuerzo para no perderlas.

IJ: ¿Tienes experiencia en el extranjero?

PT: Trabajar un tiempo fuera de tu ámbito es importante, te permite aprender nuevas maneras de hacer y de entender lo que hacemos y claramente te enriquece. Yo no tengo experiencia en el extranjero, sí que he colaborado con distintos grupos y por lo tanto, he podido aprender técnicas y maneras de hacer diferente. De todos modos, no descarto hacer estancias en el extranjero siempre que mi investigación lo requiera.

IJ: ¿Ves complicado el futuro de la investigación en España?

PT: Ahora mismo cuesta no verlo complicado, hay que hacer un ejercicio de optimismo, pero quiero pensar que las cosas cambiarán y que no dejaremos perder lo que hemos conseguido.

IJ: ¿Es complicado compaginar el trabajo de investigación con tu vida personal?

PT: Por ahora no es complicado, la verdad es que una de las ventajas de mi trabajo es la flexibilidad que tengo para gestionar mis horarios. Aunque esto a menudo hace que trabajes en casa, y aquí es donde tienes que saber poner los límites para que el trabajo no absorba la vida personal.

IJ: ¿Cuál ha sido para ti el mejor momento como investigadora?

PT: La verdad es que no sabría elegir uno. Por suerte está lleno de pequeños o grandes momentos. Cuando lees la tesis, cuando publicas el primer artículo... éstos representan la culminación de un esfuerzo y una dedicación. Pero también tengo muy buenos recuerdos de las personas que he ido conociendo y con quien he compartido algún momento de este camino.

IJ: ¿Crees que los esfuerzos que has hecho hasta ahora se han visto recompensados?

PT: Esto es difícil de decir, en general si lo analizas fríamente no, porque es un trabajo donde cuesta mucho obtener buenos resultados y hay que hacer muchos experimentos con resultados decepcionantes para acabar obteniendo uno bueno. Pero aún así, cuando sale un buen resultado compensa todo el esfuerzo, supongo que es ahí donde entra la paciencia, la motivación y la buena dosis de optimismo.

Entrevista a la doctoranda Cristina Arimany



Apasionada por la bioquímica, se licenció en Farmacia por insistencia de sus padres antes de hacerlo en Bioquímica por la Universidad de Barcelona. Ha cursado el máster universitario de Biomedicina y actualmente está realizando la tesis doctoral en el grupo del Dr. Pastor-Anglada. Ha trabajado con los mejores en su campo de investigación y le gusta hacer investigación de todo aquello que tiene una aplicación clínica en la sociedad.

Ignasi Junyent: ¿Por qué decidiste dedicarte a la investigación?

Cristina Arimany: Quizá porque las cosas que no son conocidas me llaman mucho la atención. Es un reto intentar descubrir cómo funciona todo en la biología del cuerpo humano. Y también porque es muy estimulante y te llena. Creo que para dedicarte a la investigación te ha de llenar mucho, porque económicamente no te recompensa y, por lo tanto, te tiene que llenar suficientemente como para que una cosa compense la otra.

IJ: ¿Qué camino has seguido para llegar a trabajar en el grupo del Dr. Pastor-Anglada?

CA: Cuando acabé el bachillerato tenía claro que quería hacer Bioquímica pero, como era un segundo ciclo, tenía que entrar desde alguna carrera. Empecé la carrera de Farmacia y cuando llegó el momento en que me podía pasar a Bioquímica, en casa me convencieron para acabar Farmacia. El último año de carrera, mientras hacía las prácticas en el Hospital Sant Joan de Déu, empecé Bioquímica. El Dr. Pastor-Anglada era profesor de Alteracions del Metabolisme y un día me preguntó qué pensaba hacer al terminar la carrera. Yo quería hacer el máster en Biomedicina y luego la tesis. Él me dijo que en su grupo estaban buscando gente, me explicó todo aquello en que estaban trabajando y lo encontré muy interesante porque vi que tenía una aplicación.

IJ: ¿Cómo se inició la línea de investigación en la que trabajas?

CA: Empecé en el grupo estudiando unos fármacos epigenéticos para tratar el cáncer — fármacos que regulan la expresión de genes relacionados con el cáncer— y buscábamos vías de entrada a la célula. Los transportadores candidatos para hacer esto eran los CNTs y los ENTs, pero uno de los fármacos que probamos no entraba por estos transportadores y probamos con los OCTs. La sorpresa fue que los OCTs podían extraer el fármaco del interior de la célula y esto, que no se había observado nunca con ningún fármaco, indicaba que podían estar implicados en fenómenos de resistencia al tratamiento.

IJ: ¿Qué aplicación crees que puede tener lo que investigas para la sociedad?

CA: En mi caso, trabajo con fármacos análogos de nucleósidos, aunque ahora hemos incluido algún otro que no lo es, que se utilizan en la terapia de algunas leucemias y miro como polimorfismos en los transportadores pueden alterar la entrada del fármaco dentro de la célula. Además, colaboramos con un grupo del Hospital Clínic que tiene todo el genoma de 120 pacientes con leucemia secuenciados, y eso nos puede ayudar a describir nuevos polimorfismos en la sociedad española.

IJ: ¿Y crees que la sociedad sabe qué hacéis?

CA: No. Esto lo tengo clarísimo, hay gente que no sabe ni qué es hacer investigación. Yo creo que mucha gente te ven cerrado en un despacho como si fueras un científico loco. Y tampoco ven la aplicación que tiene, aunque creo que *La Marató* de TV3 ha hecho mucho para concienciar a la sociedad.

IJ: ¿Es necesario hacer más divulgación en este sentido?

CA: Sí, aunque a veces hay programas en TV3 que la hacen, pero la gente tampoco se los mira, no sé cómo se debería hacer. Hace pocos días salió publicado que se había descubierto una vacuna contra el cáncer y entonces todo el mundo me venía a preguntar, pero para descubrir la vacuna para el cáncer hay que haber hecho mucho trabajo previo no tan mediático que también es importante.

IJ: ¿Cuál es tu papel dentro del grupo?

CA: Ahora mismo soy la única que trabaja con fármacos y transportadores, el resto de gente trabaja más con proteínas que se asocian a transportadores y en la función biológica que tienen. Antes había colaborado con un chico de Can Ruti, porque algunos de los fármacos son utilizados para tratar el SIDA, y mirábamos como los polimorfismos podían influir en la entrada del fármaco y a la vez en interacciones con otros antivirales.

IJ: ¿Y todos sabéis qué hacen los otros miembros del grupo?

CA: Sí. Todos los lunes a las 9 nos reunimos y una semana hacemos seminario y otra hacemos *journal club*. El *journal club* consiste en explicar un artículo que hayas encontrado interesante y así el resto del grupo se entera de cómo va todo. Porque sino es posible que nadie leyera artículos de lo que yo investigo y que yo no leyese los de los demás. Y en la semana de seminarios, una persona del grupo explica todos los resultados que ha obtenido y así todos podemos sugerir ideas viendo los resultados.

IJ: ¿Hay que leer mucha bibliografía?

CA: Sí, para poder estar al tanto de lo que se está haciendo, para no repetir cosas que ya se han hecho y porque te pueden dar ideas. Además, cuando escribes un artículo debes citar muchos y por lo tanto, cuanto más fresca tengas la bibliografía mejor.

IJ: ¿Cómo te enteras de los nuevos artículos que se van publicando?

CA: Hay una herramienta en PubMed —una base de datos bibliográficas de artículos de investigación gratuita— que te busca automáticamente cada día artículos relacionados con los temas que tú le indiques. Así sólo hay que mirar regularmente la actualización. A mí me pasó hace poco que, mirando los artículos recientes, vi uno con el mismo título que el que yo estoy haciendo con los polimorfismos. Me puse blanca, pero al final fue una falsa alarma porque era en población coreana y eran unos polimorfismos totalmente diferentes.

IJ: Y si hubiera sido lo que tú estabas estudiando, ¿qué habría pasado?

CA: Entonces hay que tirarlo todo y empezar de nuevo. Lo puedes publicar igualmente pero el índice de impacto bajará mucho. No te lo cogerán en una revista buena si ya ha sido publicado antes.

IJ: ¿Has tenido alguna experiencia trabajando en el extranjero?

CA: Sí, el año pasado estuve 3 meses en Alemania. Mi beca incluye 6 meses de estancia fuera y gasté 3. Estuve en la Universidad de Würzburg con el Dr. Hermann Koepsell, que es experto en OCTs. En aquel momento, mi problema era que había encontrado un fármaco que salía de las células pero, al trabajar con líneas celulares, no podía hacer entrar el fármaco para ver la salida y el Dr. Koepsell, que trabaja con ovocitos de *Xenopus* —un género de ranas—, les podía inyectar el transportador y hacer entrar el fármaco.

IJ: ¿Qué te pareció más interesante de tu estancia en el extranjero?

CA: Recompensa mucho ver diferentes maneras de trabajar, porque cada caso es un mundo y cada laboratorio más. Y poder trabajar con el Dr. Koepsell también fue muy interesante porque él lo sabe todo, él fue el primero en clonar —obtener múltiples copias de un gen o de una proteína— los OCTs y publicó un artículo en *Nature* mostrando que había clonado este transportador.

IJ: ¿Qué virtudes crees que debe tener alguien que quiere hacer investigación?

CA: Paciencia y motivación. A la que te desmotives ya puedes dejarlo estar. La investigación tiene muchas subidas y bajadas, y cuando estás abajo tienes que mirar hacia arriba, no puedes quedarte allí abajo. Cuando estás arriba después de tener un resultado bueno es muy gratificante, pero cuando estás abajo no lo recuerdas eso.

IJ: ¿Qué futuro profesional esperas tener?

CA: Me gustaría seguir dedicándome a la investigación. La docencia no me desagrada, si me tocara hacer investigación en la universidad, que debería hacer docencia, estaría dispuesta a hacerla. Y la industria farmacéutica no me acaba de llamar porque es un mundo muy competitivo, aunque la investigación también lo es y también es estresante, no todo el monte es orégano.

IJ: ¿Y en qué campo te gustaría investigar?

CA: Siempre en algo a lo que le vea una aplicación clínica. Me gustaría que fuera de farmacología, más que nada por mi *background*, pero me daría igual si fuera en farmacología del cáncer como si lo fuera de la malaria. Aunque el cáncer es más mediático y no se sabe casi nada y eso me llama.