

## **Obesidad e inflamación crónica: una nueva vía para comprender y tratar una dolencia cada vez más común**

**Elena Fernández Domingo**

Los cambios en nuestro estilo de vida, tanto a nivel de hábitos de alimentación como de la presencia continua del tan famoso actualmente estrés, podrían estar causando en nuestro organismo desajustes importantes.

Hoy en día la alimentación está ganando terreno en el ámbito de la medicina e, incluso, de la curación, acuñándose el término nutraceuticos

para referirse a alimentos con propiedades curativas o preventivas. Cada vez son más las personas que se preocupan por seguir una pauta alimentaria saludable. Esta mayor preocupación por los alimentos que le proporcionamos a nuestro cuerpo ha surgido por la creciente frecuencia actual de problemas metabólicos, siendo la obesidad el principal de ellos.

De hecho, la OMS estima que hay más 1.600 millones de adultos con sobrepeso y de éstos, 400 padecen obesidad.

Dado que desde la ciencia siempre se intenta buscar explicaciones a lo que observamos a nuestro alrededor, hace ya tiempo que el tema de la nutrición humana se coló dentro de los laboratorios. En concreto, dentro de la Facultad de Biología de la Universidad de Barcelona.

Dentro de esta facultad, en uno de los tres edificios que la constituyen, hay un grupo de investigación que lleva unos años tratando de comprender que cambios dan lugar y son consecuencia de la obesidad. La línea de investigación de Nitrógeno y Obesidad, que pertenece al Departamento de Nutrición i Bromatología de la Facultad de Farmacia pero que tiene sus laboratorios y todos los recursos humanos en la Facultad de Biología, sigue dos vías principales de estudio. Por un lado, la investigación del papel del metabolismo nitrogenado en la



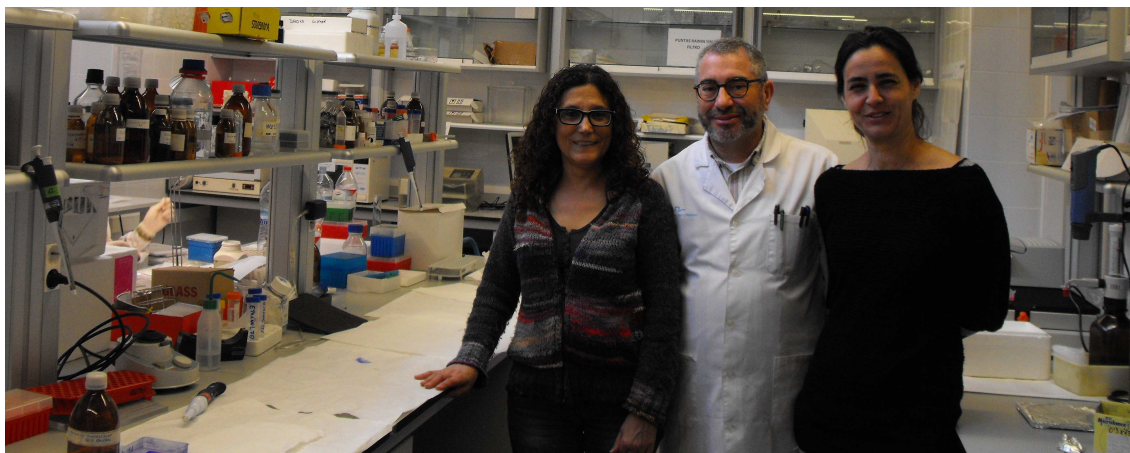
### **Microbiota**

Un ejemplo de la relevancia de nuestra alimentación en nuestro cuerpo la podemos encontrar en un artículo publicado en el periódico Ara, por el investigador de genética de la UB, David Bueno.

En una parte de este artículo se nos explica que la composición bacteriana que alberga nuestro intestino y que colabora en la digestión de los alimentos, depende en buena parte de nuestra alimentación. Por tanto, la interacción de nuestro cuerpo con el alimento no es solo unidireccional, en el sentido que nuestro organismo procesa el alimento, sino bidireccional, ya que este puede determinar aspectos de nuestra

obesidad; y por el otro, la implicación que los glucocorticoides, unas hormonas naturales del cuerpo, podrían tener en su desencadenamiento.

Este artículo trata específicamente de la segunda vía de estudio mencionada, la implicación de los glucocorticoides en la obesidad. Este proyecto se gestó a partir de la curiosidad de dos científicas, con una amplia trayectoria en el tema de la obesidad, por dilucidar un poco más la relación existente entre ésta y los glucocorticoides.



Esta línea de investigación, que actualmente lleva 3 años en marcha, están implicadas, principalmente, la doctora Montserrat Esteve, que realizó su tesis doctoral sobre la obesidad y el metabolismo energético y la doctora Mar Grasa, que la llevo a cabo sobre glucocorticoides y obesidad.

## **LAS EVIDENCIAS DE LAS QUE PARTE ESTA INVESTIGACIÓN**

Veamos primero, en los diferentes puntos que engloba su investigación, las evidencias que les llevó a poner en marcha este proyecto:

### **◆ *Obesidad***

**¿Qué es la obesidad?** Es una patología crónica que se caracteriza por un aumento de la masa grasa del cuerpo y en consecuencia un aumento del peso.

Esta masa grasa puede estar localizada en diferentes partes. La localización que lleva a una mayor problemática es la obesidad central o visceral. En este tipo de obesidad el tejido adiposo se encuentra dispuesto entre los órganos y se caracteriza por tener un mayor número de adipocitos, que son las células que almacenan la grasa, por estar más innervado que el cutáneo y además por tener un mayor número de receptores para las hormonas clave de esta investigación, los glucocorticoides.

La patología de la obesidad normalmente va acompañada de otras alteraciones: niveles de triacilglicéridos altos, diabetes de tipo II, - resistencia a la insulina-, dislipemia, que es una alteración de los lípidos circulantes, triacilglicéridos, ácidos grasos libres y/o colesterol, e

hipertensión. Todos estos factores se engloban dentro de la patología denominada *síndrome metabólico*.

A demás de estas alteraciones, en la obesidad también se encuentra un estado de inflamación de los tejidos. La inflamación es leve pero crónica, es decir, se mantiene en el tiempo. Es precisamente en esta alteración en la que se ha centrado la mayor parte de la investigación.

Concretamente, dentro de la patología de la obesidad esta línea de investigación se centra en tres alteraciones que se han observado dentro del tejido adiposo.

1. Hay evidencias de que al incrementarse la cantidad de tejido adiposo en la alteración de la obesidad, incrementa la cantidad de macrófagos –un tipo de glóbulos blancos- presentes en el tejido, es decir, que cuanto más grande es el tejido adiposo, mayor cantidad de macrófagos se encuentran.
2. Incrementa la concentración de glucocorticoides en el tejido adiposo.
3. La respuesta inflamatoria que presenta el tejido adiposo en la obesidad se observa que es debida a la llegada a este tejido de neutrófilos, linfocitos y macrófagos, células todas ellas pertenecientes al sistema inmunitario. Estas células serían las que llevarían a cabo el proceso inflamatorio en este tejido. La diferencia que se encuentra en la obesidad es que los macrófagos que hay en el tejido adiposo son proinflamatorios, mientras que en personas sin la patología son principalmente antiinflamatorios.



a cabo el proceso inflamatorio en este tejido. La diferencia que se encuentra en la obesidad es que los macrófagos

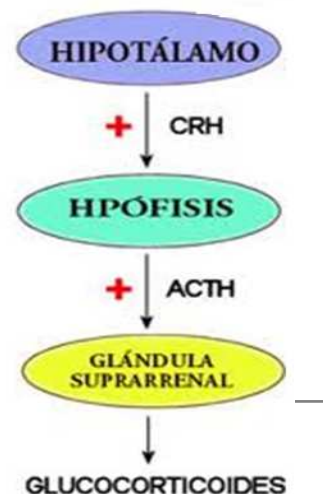
que hay en el tejido adiposo son proinflamatorios, mientras que en personas sin la patología son principalmente antiinflamatorios.

Una vez situados en la patología general, vayamos a ver con más detalle las hormonas clave de la investigación.

#### ◆ **Glucocorticoides**

Los glucocorticoides son unas hormonas que se sintetizan en las glándulas adrenales, que se encuentran localizadas en la parte superior de ambos riñones, y se fabrican a partir de colesterol. El más importante y conocido es el cortisol en humanos. En roedores, el glucocorticoide más importante es la corticosterona.

El nombre de glucocorticoides indica una de las principales funciones de estas hormonas, su acción sobre el metabolismo de los glúcidos. Se encargan de mantener los niveles de glucosa dentro de los valores adecuados durante situaciones de emergencia, como es el ayuno, por lo que su acción es muy



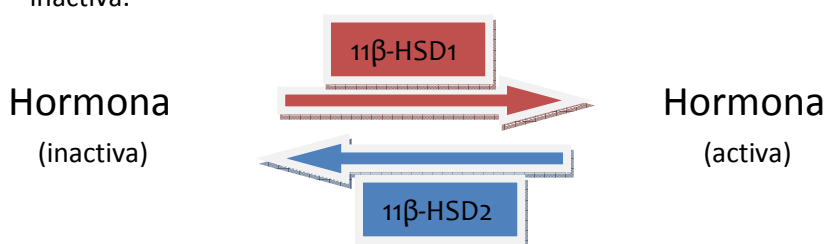
importante para la supervivencia. Además también regulan el metabolismo mineral, el de las grasas y el del nitrógeno, junto con una conocida acción antiinflamatoria.

El control de la liberación de estas hormonas se debe a tres partes del organismo que actúan de manera secuencial, el llamado eje HPA (hipotálamo – hipófisis – adrenal). Primero, desde el hipotálamo, una región del encéfalo, se libera una molécula denominada hormona liberadora de corticotropina (CRH). Esta molécula estimula, a continuación, la liberación de otra molécula, la corticotropina (ACTH) en la hipófisis, un órgano situado en la base del cráneo. La ACTH en las glándulas adrenales se encarga de promover la síntesis y secreción de los glucocorticoides.

A pesar de la implicación de los glucocorticoides, los niveles de esta hormona que se detectan en sangre no presentan diferencias importantes entre personas con obesidad y personas sin esta alteración. Las diferencias, sin embargo, se observan a nivel de las enzimas que regulan su metabolismo.

Estas enzimas son dos:

- 11 $\beta$ -HSD1: promueve la transformación de la forma inactiva (cortisona) de la hormona a la forma activa (cortisol).
- 11 $\beta$ -HSD2: se encarga de llevar a cabo el paso contrario, de la forma activa a la inactiva.



Son precisamente los niveles de la enzima encargada de dar lugar a la forma activa los que presentan una cantidad superior en personas con obesidad, lo que produce que en estas personas, a pesar de tener el mismo nivel de glucocorticoides circulantes en sangre, la cantidad activa de estos, en el tejido adiposo, sea superior.

Mayores niveles de hormona activadora dan lugar a una mayor producción de glucocorticoides activos, y aunque los glucocorticoides tienen principalmente un efecto lipolítico –es decir, que favorecen la quema de lípidos del cuerpo–, lo que permite mantener los niveles de glucosa dentro de los parámetros adecuados en condiciones de ayuno, a largo plazo estas hormonas tienen paradójicamente el efecto contrario y causan una mayor deposición visceral de lípidos, lo que explicaría el aumento de masa grasa en la obesidad.

Además los glucocorticoides también están implicados en la diferenciación de los macrófagos. Estos son glóbulos blancos, que se encuentran dentro de los tejidos, y tienen la función de fagocitar restos celulares y patógenos.

Este tipo de glóbulos blancos se originan a partir de los monocitos. Son también glóbulos blancos con la función de fagocitar pero se encuentran circulando en la sangre. Cuando estos

monocitos atraviesan la pared del vaso sanguíneo y se introducen dentro de los tejidos cuando dan lugar a los macrófagos.

La diferenciación de los macrófagos puede seguir dos vías, denominadas *clásica* y *alternativa*:

- a) La vía clásica: Origina macrófagos con una acción proinflamatoria.
- b) La vía alternativa: al contrario que la anterior, derivan en antiinflamatorios.

Los glucocorticoides en principio se encargarían de que los macrófagos tendieran más hacia la vía alternativa. Es precisamente esta acción por lo que los glucocorticoides tienen a nivel médico utilidad como antiinflamatorios, por su función de detener el proceso inflamatorio.

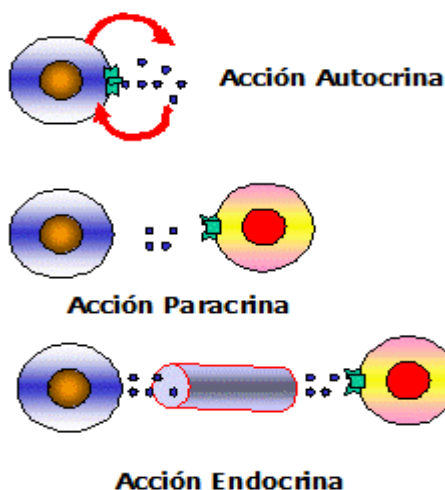
Ahora bien, se ha observado la posible relación entre la ingesta de grasas saturadas y una mayor preponderancia de la vía clásica. Este tipo de ácidos grasos representarían una señal para que los monocitos dieran lugar, con mayor preponderancia, a macrófagos de tipo proinflamatorio.

◆ **Proteína transportadora de los glucocorticoides**

La globulina ligadora a corticoesteroides (CBG) es la proteína que une glucocorticoides y se encarga de transportarlos por la sangre, dado que tienen una naturaleza lipófila que los hace parcialmente insolubles en un medio hidrófilo como la sangre. Según la teoría clásica en la sangre se encontraría una fracción de glucocorticoides unidos a esta proteína, los cuales no serían activos, y una proporción libre activa, puesto que podría entrar en los tejidos y activar receptores específicos intracelulares.

Investigaciones posteriores pusieron de manifiesto que la CBG tendría más funciones a parte de ser una reserva de glucocorticoides. Este hecho se puso de manifiesto al encontrar receptores para esta proteína, que al unir su ligando –la proteína CBG– producían un cambio dentro de la célula, en concreto, un incremento de una molécula que actúa de “mensajero” intracelular, denominada AMP cíclico.

Otro hecho que evidenciaba una importancia mayor de esta proteína era que, además de ser sintetizada y secretada principalmente por el hígado, también era sintetizada por otros tejidos. Estas nuevas localizaciones de síntesis pueden producir CBG con una acción a nivel de diferentes tejidos o una acción más local, es decir, cerca de los mismos tejidos que la han sintetizado. La hipótesis de las doctoras Esteve y Grasa es que esta producción de CBG tendría una acción más local.



La acción autocrina se da cuando la molécula que segrega una célula o tejido actúa sobre él mismo.

La acción paracrina tiene lugar cuando la molécula actúa en tejidos cercanos al lugar de liberación, sin necesidad de utilizar el torrente sanguíneo para llegar.

Estos dos tipos de acción serían a nivel local. En cambio, cuando la actividad es a nivel de tejidos que no están cercanos a lugar de liberación y se ha de utilizar el sistema circulatorio como medio de transporte, hablamos de acción endocrina.

Se descubrió que estos tejidos en los que se produce síntesis de CBG también presentan las enzimas relacionadas con el metabolismo de los glucocorticoides, la  $11\beta$ -HSD1 y la  $11\beta$ -HSD2 citadas anteriormente.

Además se han encontrado, en diversos organismos, incluido el hombre, mutaciones en esta proteína. Algunas de estas proteínas mutadas presentan menor afinidad por la hormona. Esto hace que la fracción de glucocorticoides que queda libre sea mayor, y esta mutación se observa que tiene asociado un aumento del peso, lo que permite establecer nuevamente una relación entre el nivel de glucocorticoides activos y la obesidad.

La CBG además puede ser dividida en dos partes por una enzima de los neutrófilos, otro tipo de glóbulo blanco encargado de iniciar el proceso inflamatorio. Esta enzima denominada elastasa rompe la proteína en dos partes y como consecuencia se liberan los glucocorticoides que transporta en el lugar preciso en que se produce la inflamación.

## **LA HIPÓTESIS DE TRABAJO**

Estos tres puntos de evidencias llevaron a las investigadoras a la hipótesis de partida de este proyecto: la proteína transportadora de glucocorticoides (CBG) es necesaria para que los glucocorticoides puedan llevar a cabo, si no todas, como mínimo algunas de sus funciones. Por tanto, si la hipótesis es correcta, la presencia de niveles bajos de CBG en la obesidad implicaría una respuesta deficiente de los tejidos a estas hormonas.

Esta hipótesis permitiría explicar algunas de las alteraciones de la obesidad, como la inflamación crónica en la que se centra la investigación. Dado que hay respuesta deficiente a los glucocorticoides, su actividad antiinflamatoria estaría disminuida, permitiendo el mantenimiento de esta inflamación.

## **¿A PARTIR DE QUE MÉTODOS SE ESTÁN REALIZANDO LAS INVESTIGACIONES?**

En esta línea de investigación presentan una vía de estudio *in vivo*. Disponen de un modelo de ratón: KO (*knock-out*), que son ratones transgénicos a los que se ha suprimido el gen de la CBG, y por tanto no sintetizan esta proteína. Con este modelo, y comparándolo con el ratón wild type, es decir, normal, investigan las diferencias existentes a nivel de tejidos y otros parámetros entre ambos organismos cuando se someten a dietas hiperlipídicas inductoras de obesidad.



Por otro lado, la vía de estudio *in vitro*. Utilizan tres tipos de líneas celulares para llevar a cabo sus investigaciones: una línea celular de adipócitos, otra de macrófagos -por la relación de los glucocorticoides con su diferenciación y por el papel que los macrófagos también presentan a nivel del tejido adiposo- y, finalmente, una línea celular de neutrófilos denominados MPRO que permite investigar la acción de la elastasa, la enzima que rompe la proteína transportadora de glucocorticoides y que en consecuencia promueve la liberación de esta hormona.

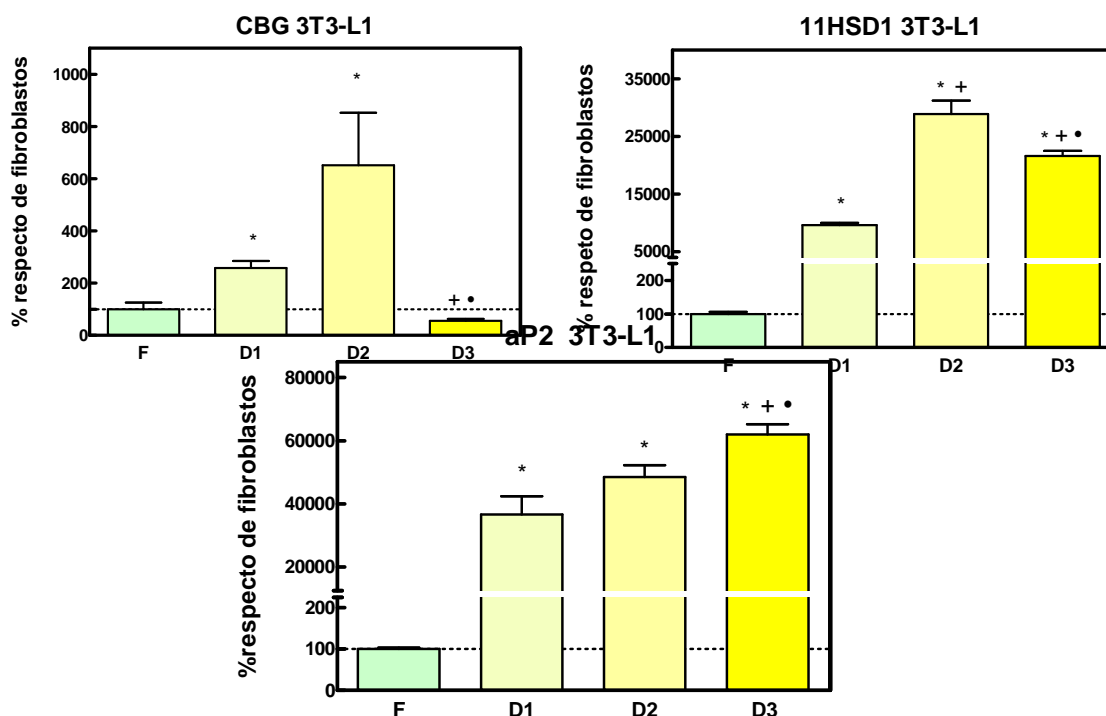
## PRIMEROS RESULTADOS

Los datos principales que están obteniendo no se incluyen en este artículo por deseo expreso de las investigadoras. El motivo de esta decisión es que sus resultados aún no los han publicado en ninguna revista científica y por tanto, tampoco han sido validados por la comunidad científica.

Pero para no dejar al lector con la incertidumbre, las investigadoras han concedido que salgan algunos de los datos de su trabajo, que se exponen a continuación.

### - En la línea de adipocitos:

A partir de los adipocitos *in vitro* que utilizan para el estudio de esta patología, han encontrado que este tipo celular expresa la CBG, la proteína ligadora de glucocorticoides y que además esta expresión depende del estadio de diferenciación en el que se encuentre el adipocito.



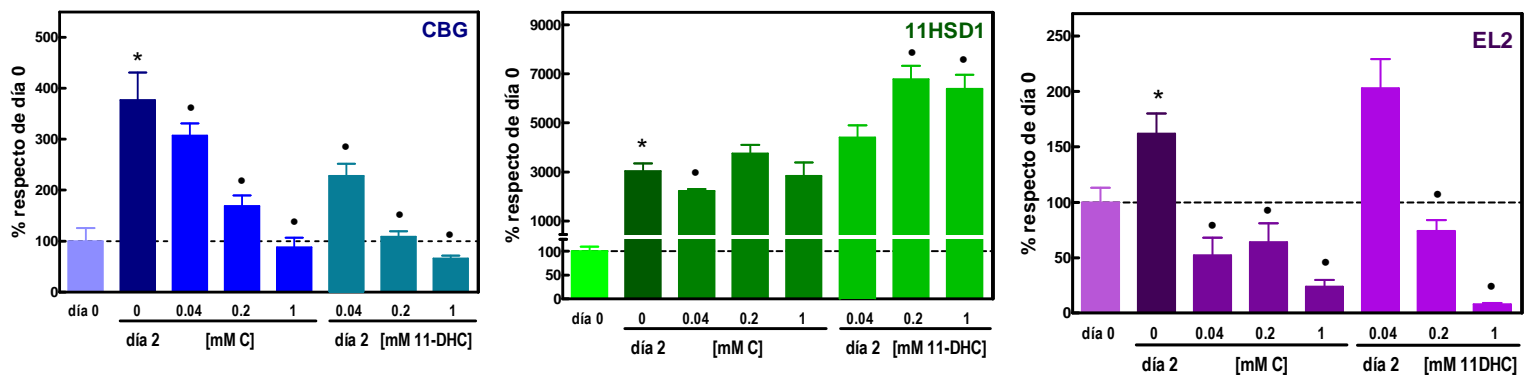
D1, D2, D3 hacen referencia a los diferentes momentos de diferenciación del adipocito. En la primera gráfica se puede observar la proteína del estudio, la CBG. En la segunda gráfica

aparece reflejada la enzima encargada de transformar los glucocorticoides inactivos en las formas activas. En la tercera gráfica se muestra un marcador específico de adipocitos.

Los diferentes resultados concluyen una diferencia en la expresión de la proteína, siendo más abundante en el estadio de desarrollo D2, como muestra la gráfica número 1.

**- A partir de los neutrófilos**

Por otro lado, en la línea MPRO (neutrófilos) también han obtenido resultados relevantes. Han observado la confluencia en este tipo celular del incremento de expresión de CBG junto a un incremento de la enzima 11 $\beta$ -HSD1, encargada de activar los glucocorticoides. También en esta línea han confirmado el papel regulador de los glucocorticoides sobre la CBG, provocando su disminución, como se había observado que sucede en otros tejidos.

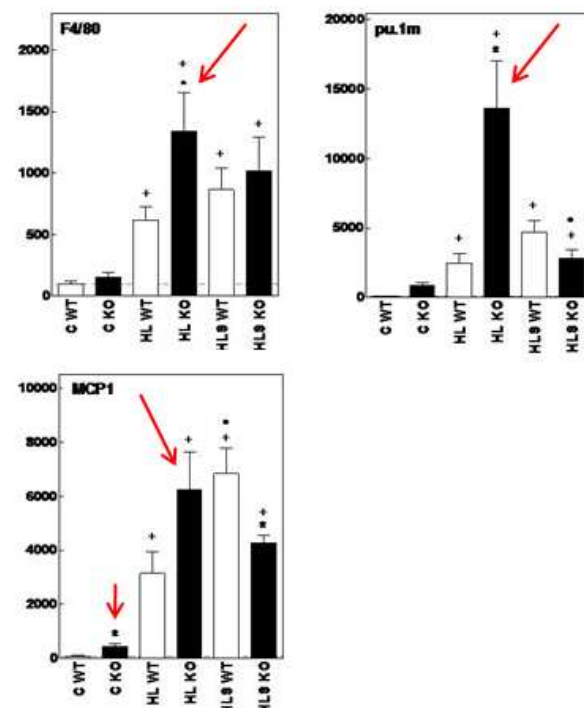


**- A partir de la experimentación in vivo:**

A partir de el modelo de ratón con el que trabajan han encontrado que los KO (sin la CBG), aunque tienen niveles más elevados de corticosterona libre, un de los principales glucocorticoides, en relación con los WT (expresan la CBG), no presentaban diferencias en cuanto al peso corporal con los WT todo y la administración de dietas hiperlipídicas.

Cuando, mediante cortes histológicos, observaron el tejido adiposo blanco de los KO, comprobaron que presentaba una mayor expresión de genes indicadores de inflamación que los ejemplares WT comparando individuos de pesos similares. Esto indica por tanto una falta de efecto antiinflamatorio en este tejido.

**GENE EXPRESSION OF EPIDIDYMAL ADIPOSE TISSUE OF PRO-INFLAMMATORY ADIPOKINES**





Expresión de los genes indicadores de inflamación. Como muestran las gráficas en la mayor parte de los casos son los KO lo que tienen la mayor expresión en comparación con los WT.

Como podemos ver, a pesar del poco tiempo de curso de la investigación, empiezan a obtener resultados interesantes y relevantes que podrían ser el camino hacia un mayor conocimiento de la alteración de la obesidad.

### PUBLICACIÓN DE UN ARTÍCULO

Para acercarnos un poco más al mundo de la investigación, veamos cuál es el proceso que sigue un investigador a la hora de publicar sus resultados.

- ◆ El investigador encuentra una serie de resultados que le conducen a un conjunto de conclusiones que considera relevantes para el ámbito de su estudio.
- ◆ Con los resultados y las conclusiones escribe un artículo científico. Éste acostumbra a estar estructurado de la forma siguiente:
  - I. Introducción
  - II. Metodología
  - III. Explicación detallada de los resultados
  - IV. Conclusiones
  - V. Bibliografía
- ◆ Con el artículo acabado, el investigador selecciona la revista donde le gustaría publicarlo, según la temática y la relevancia de los resultados y conclusiones. Antes de enviarlo, ha de consultar las normas que tiene esa revista para los autores: formato del artículo, la coincidencia temática con el ámbito de la revista....
- ◆ Una vez comprobado que el artículo respeta las normas de la revista se envía.

Será entonces el editor de la revista el que tendrá que valorar si el artículo es de interés para los lectores de su revista. En caso afirmativo, enviará el artículo a un grupo de expertos, normalmente formado por 2 ó 3 científicos, que se encargarán de revisarlo y de validar los resultados.

- ◆ Cuando el proceso de revisión finaliza, el resultado puede ser:
  - a) Aceptación directa del manuscrito y su posterior publicación
  - b) Aceptación pero con la condición de que el investigador introduzca los cambios indicados por los revisores
  - c) Petición al investigador de que realice cambios importantes en el artículo, para lo que se le dan de 3 a 6 meses. Este caso tiene lugar cuando en el artículo los revisores determinan fallos en los requisitos metodológicos mínimos.
  - d) Rechazo del artículo

## **Entrevista a la doctora Maria del Mar Grasa**

- **¿Com es va formar el seu grup d'investigació?**

Va sorgir fa molts anys dintre d'un grup general, que té com a cap de grup el doctor Marià Alemany. Ell té una gran inquietud personal per el tema de la obesitat degut, per una banda perquè pateix un problema d'obesitat i per l'altre, per el seu important bagatge en formació bioquímica biològica. Encara que la major part de les persones creuen que aquesta patologia es deu a una major ingesta d'aliment, en molts casos això no es així. Per tant, ell va voler aprofundir en comprendre la seva patologia.

Tant la Montse com jo va entrar a formar part d'aquest grup, realitzant la tesi i involucrant-nos en diferents projectes relacionats amb la obesitat i el Marià Alemany ens va fer de papa científic.

Dins d'aquest grup, vam desenvolupar un producte, l'oleyl-estrona, del que ens van comprar la patent i va arribar fins a les fases clíniques, es a dir, es va provar en persones. però es va aturar. Aleshores demanar finançament públic per un projecte que havia rebut un no a la fase clínica era inviable. Aquest fet va marcar un punt i a part en el grup. Es va decidir continuar explorant temes que s'havien quedat per el camí en el desenvolupament d'aquest fàrmac i en el si del grup general es van establir dues línies. Es així com va sorgir la nostre.

- **¿Has impartit classes a la Universitat? ¿En cas afirmatiu, t'agrada la tasca docent?**

Durant la tesi, tenia un contracte per la privada i no podia fer docència malgrat hagués volgut perquè estava contractada per una industria privada i aquesta no tenia cap interès en que fes docència per la disminució d'hores que suposa en la dedicació a la investigació. Al tornar a la universitat, vaig fer un contracte post-doctoral, en els que pots fer un mínim de docència, però es opcional, perquè et pots abocar a la recerca. Ara bé, si tens en perspectiva quedar-te a un departament millor fer docència perquè un dels criteris que avaluaran a l'hora de quedar-te a la facultat es quines docència has fet i si tens experiència en aquesta. En una universitat el personal de plantilla de la universitat obligatòriament ha de fer docència i recerca. Es la diferencia amb el CSIC, en que els investigadors només fan recerca. En la universitat com no hi ha una separació entre la recerca i la docència, sinó que els propis professors fan recerca, aquesta connexió enriqueix al professor però sobretot als alumnes.

A mi m'agrada la docència tot i que fa patir, en el sentit que ens suposa un esforç. A més em fa respecte, ja que la por escènica es inevitable, tot i que fa temps que faig classe. Sembla que els profes no els hi passi, però si que passa. (riu). Perquè es una cosa que sempre imposa. Però a canvi, jo també ho trobo enriquidor, el contacte amb els alumnes, que sempre es positiu, encara que et critiquin, perquè aprens, aprens de les seves preguntes. A més explicar i pensar que arriba i fa reflexionar, això es brutal. Ara bé, hi ha una cosa que ens passa com a profes tot sovint es que no sabem que esta pensant l'alumne. No tens ni idea del que pensen els alumnes, només ho veus a les enquestes, es la única manera de saber com has fet.

- **¿Reben algun tipus de formació com a professors?**

No, no tenim una formació en docència. Sortim al "ruedo". I es així com ens anem formant. Fa algun temps que hi ha alguns cursos, cursos de formació de professors novell, però hi ha places limitades i no es fàcil entrar....

Per tant, vas aprenent sobre la marxa, si es que arribes a aprendre.

- **¿Com a científic, es creu valorada dintre de la societat?**

Em sento sobrevalorada i tot (riures). Jo crec que el científic per la societat en general, no parlo per la estructura del estat, estem molts valorats.

- **Creus que està la gent suficientment informada sobre la teva vessant, la nutrició?**

No, en absolut. Jo crec que hi ha una, i sobretot en nutrició, una confusió extraordinària, fomentada per publicitat, per programes de diferent indole i per una molt baixa formació escolar en nutrició.

En el nostre cas són coses que afecten a la nostra vida, i saber-les pot fer-nos una vida millor. Es cert que una cosa es saber-les i no fer cas, que això passa, sinó els metges serien la professió més longeva i no es així, però conèixer aquesta informació t'ajuda a gestionar la informació que t'arriba. Actualment no tenim aquesta base, en absolut. A part de que tenim una legislació que nos ens cuida, per més que nosaltres creiem que ens cuida. Hi ha molts tipus d'aliments, de productes, que tenim al abast i que no son gens adequats. Ara jo crec que esta començant a canviar, les escoles a primària fan educació sobre alimentació. De fet, es la manera, començant per l'escola.

- **¿Com es pot educar a les persones adultes, que no tenen ja la opció d'aquesta educació escolar?**

Es el que jo em pregunto moltes vegades. Mira lo ideal seria, per començar, tenir un sistema educatiu que contempli una cosa tan bàsica i fonamental per la vida com es la nutrició. Per altre banda, tenim un sistema sanitari que es bo en moltes coses, però es molt deficitari en especialistes i en metges que tinguin formació en alimentació, començant per el metge de capçalera, que es el metge que el 90% de la població veu durant la major part de la seva vida. Els especialistes, en canvi, només els veus quan tens una malaltia declarada, però en el tema de la nutrició es molt més important la prevenció que no pas la curació, que es un procés que actualment no tenim resolt. No hi ha una política preventiva.

- **La investigació permet una vida personal?**

(Riu) Home, tots tenim una vida personal. La investigació requereix molta dedicació i hi ha moments vitals en que molta gent marxa al estranger, després de la tesi. Té, doncs, unes exigències que a vegades fan difícil la vida personal, però es totalment compatible. Tot i ser una feina exigent també té avantatges. Per exemple, es una feina que pots fer a casa a la nit

moltes vegades. No es que hagi d'estar al laboratori tot el dia. Hi ha molta part de buscar, de estudiar, d'escriure... Vull dir, que es modulable.

- **Quina es la seva motivació? En els moments baixos que es el que l'empeny a seguir?**

(Riu) Mira la recerca es súper estimulant, i súper "machacant". A vegades no surten les coses, res es com t'esperes i se't en va tot a no ris, però després també hi ha moments que veus una cosa que no t'esperaves i es al·lucinant. Se't obre una finestra i veus un nou món allà, en aquell moment sents com una pujada d'adrenalina i ets sents emocionat. I després tornes a sentir que tot es una merda (riures). Es una feina casi artística.

En els moments baixos, que son els més abundants, el que m'empeny es una mena de tossudesa, com un estímul, una cosa interna que t'empeny. Es com un repte que et posa la realitat i que tu vols ser capaç d'entendre i penses: "no pot ser que em guanyi" (riu). Es com un repte que tens i vols solucionar.

- **En investigació, a part de intel·lecte també son necessaris altres aspectes, com creativitat, etc.?**

I tant. La capacitat intel·lectual es fonamental, però també són necessaries varies coses: per una banda sobretot la passió, aquestes ganes de saber, de tenir un resultat a les mans i pensar en veure que ha sortit, no poder estar-se fins l'endemà. A més, el fet de tenir la capacitat de que els resultats et commoguin d'alguna manera, per bé o per mal. Després hi ha la responsabilitat, que també es un motor. Et pots marcar el repte i tirar endavant. També es important la capacitat organitzativa. La feina del laboratori es una feina força autònoma i tu ets qui et marques el teu temps. A part, has de tenir capacitat de reflexió per avaluar el que t'ha passat, perquè no t'ha sortit.

- **¿I les equivocacions al laboratori, com les encaixen?**

Tots ens hem equivocat molt. Jo m'he equivocat moltíssim al laboratori però lo important es saber en que t'has equivocat o que has fer diferent, perquè potser aquella equivocació dona alguna cosa interessant. Per això es necessari estar present, no pots seguir un protocol com un robot, sinó que has de entendre el que estàs fent. Es implicació. Has d'agafar allò i fer-t'ho teu. Es important la implicació si vols continuar la teva recerca.

- **Les retallades s'han notat molt? Com ha afectat la crisi a la seva línia d'investigació?**

Si. Els números globals indiquen que hi hagut una petita davallada en el nombre de projectes concedits, hi hagut retallada en el import i estan enrederint la sortida de les convocatòries. Intentant enrederir-les uns mesos (riures davant la situació). Ara fa poc va sortir una noticia on deien que els diners, que normalment te'ls donen per tres anys, doncs ara volen que durin 4 anys. Estan fent coses d'aquestes per sostenir una recerca amb uns medis ridículs, molt rebaixats. Això té repercussions.

En el nostre cas, ens hem quedat sense finançament del projecte. Havíem demanat la continuïtat del projecte però ens l'han denegat, que es una cosa que pot passar. Els temps que

corren no son fàcils. Que passa ara? Doncs estem a la espera de una nova convocatòria per presentar projectes que ha de sortir aviat.

- **Va estudiar Biologia?**

Si. La motivació a estudiar aquesta carrera la tinc claríssima. A COU, com que dubtava entre historia i biologia, vaig pensar en fer ciències perquè vaig pensar que després si em volia passar a lletres no era tan problema, però si volia fer biologia si que tenia problema. I aquest va ser el criteri. Va ser quan en una classe de biologia ens explicaven el DNA, la traducció, la transcripció i vaig “flipar”. Aleshores vaig pensar com es possible que existeixi això i em va semblar extraordinari, una obra d’art. Va ser tal el impacte que em vaig decidir a fer biologia

## Entrevista al doctorando Angelo Ledda

- **¿Cómo llegaste a este grupo de investigación?**

Hice el máster aquí, en Barcelona, en 2010 y entonces ya me quede aquí. Como mi beca me ofrecía la posibilidad de quedarme para hacer un doctorado y decidí obviamente de quedarme aquí y seguir con el doctorado. Buscando grupos en internet llegué aquí.

- **¿Como escogiste esta línea en concreto?**

De verdad, empecé buscando equipos que trabajaban con animales de experimentación porque me gustan mucho y a la nutrición llegue poco a poco. Tampoco es que tenga una formación en nutrición. Soy biólogo, especializado en análisis clínica. Pero claro un biólogo puede trabajar en muchos ámbitos. Entonces poco a poco llegué hasta este grupo y me gusta mucho lo que se hace aquí.

- **¿Es fácil acceder a colaborar en líneas de investigación?**

Mira, yo te digo en Italia es mucho más complicado encontrar, aquí te puedo decir que es mucho más sencillo. Se entra en Internet, y a la hora de concertar una cita todos te contestan de manera muy amable. Claro, antes de llegar aquí también probé con varios grupos. Muchos me dijeron: "no podemos, también tenemos una beca pero no podemos porque tenemos muchos doctorandos". Y en esos casos no tienen tiempo de estar detrás de ti. Obviamente un doctorando necesita de personas atrás que le digan como moverse y todo. No es solo llegar y ponerte en el laboratorio. Y al final hable con la Montse y nada me dijeron que si y así empecé. Una manera sencilla, sin problema.

- **¿Y qué requisitos se piden para entrar?**

Me pidieron una nota media buena, media-alta, la presencia todos los días obviamente, vivo aquí como un ratón y si bueno obviamente querían un biólogo y soy biólogo. Me preguntaron si tenía experiencia, mi experiencia pasada, mi CV también, el máster. La mayoría de los doctorados no lo pueden hacer sin antes el máster.

- **¿Consideras útil irse fuera a nivel científico? ¿Y a nivel personal?**

En mi caso, absolutamente si. Me cambio la vida y volví a nacer otra vez aquí. Bueno, yo soy italiano y no sé si sabes como es la situación en Italia. Intenté también en Italia de hacer un doctorado pero funciona que si no conoces el profesor antes, a nivel de mafia, no puedes. Si no conoces el profesor que antes te deje las preguntas del examen no puedes hacerlo. Funciona así. Puedes tener el curriculum más increíble del mundo que tú no entras. Yo intente y vi cosas horribles y me fui.

A nivel personal, yo soy súper feliz. También porque aquí me mandaron dos meses a Argentina para analizar una parte de mi tesis, y es una oportunidad importante. Conocí una nueva manera de vivir, una nueva manera de trabajar, una nueva manera de vivir la ciencia que no es

la misma que vivo en Europa, no, pero funciona muy bien también. Entonces creo que es muy importante.

- **¿Cuáles son las diferencias a nivel científico en Argentina?**

Te explico. Aquí tenemos a nivel de equipo, de maquinaria, un nivel súper elevado, tenemos de todo. En Argentina al revés. Tienen equipos de los años 70, 80, por ejemplo. Pero funcionan muy bien. Además saben arreglar las cosas, sabes, aquí por ejemplo si tengo que cortar algo y no tengo una tijera no lo hago. En Argentina te lo cortan con la mano, o sea buscan una manera de cortarlo. Buscan la manera de hacerlo y lo hacen y sale todo bien. Publican y los resultados son muy buenos. A parte tiene también contactos con Estados Unidos. Aprendí a trabajar con pocas cosas. Que a veces aquí parece imposible pero se puede.

- **¿A parte de otro modo de hacer las cosas, que se puede aprender yéndote a otros grupos a otros niveles?**

No es solo a nivel científico. Argentina me ofreció también una manera diferente de ver la vida, que es muy importante porque después yo la aplico en el trabajo. Nunca he visto en el laboratorio una persona enfadada. Aquí es mucho más sencillo encontrar personas con la cara de mala leche y es como un virus, contagia a todos. Es una cosa que yo no soporto. En Argentina es al revés. Cada cinco minutos había la pausa mate, sabes que es el mate no? O sea, toman como un té. Siempre se ríen, siempre trabajan en equipo muy bien. De verdad, es otra manera, mucho más relajada

- **¿Cómo te ves, a nivel profesional, en el futuro?**

Yo te digo, como acabo el doctorado, ya me han dicho que si quiero puedo ir a Argentina, pero tengo que dejar mi vida aquí. Y bueno, no lo excluyo. Sé que no me veo en Italia, seguro, pero aquí tampoco por lo que veo. Me veo fuera. Me gustaría por ejemplo volver a Argentina, pero para llegar por ejemplo a Estados Unidos, como tienen contactos. Como ves no tengo miedo de cambiar mi vida. Y lo que me mata es quedarme y hacer siempre la misma cosa, en general. Necesito cambiar, siempre viajar.

- **¿Entonces, te gustaría cambiar de línea de investigación?**

También. Siempre he cambiado de líneas. Microbiología, análisis clínica, ahora nutrición. Siempre cambio. Es algo que me gusta porque ves diferentes ámbitos. Por lo menos yo pienso así.

- **¿Cómo es tu día a día? ¿Es muy exigente el trabajo? ¿Te requiere muchas horas?**

Si. Por ejemplo, cuando tenemos una colonia de ratones. Trabajé muchísimo el verano pasado, llegaba a las seis de la mañana para irme a media noche, a veces. Tienes que preparar los ratones para llegar el día donde vamos a extraer todos los tejidos que después analizamos. Fueron dos meses muy fuertes. A nivel psicológico me mataron. Entonces, así, creo que es muy difícil trabajar, pero después poco a poco todo volvió al mismo nivel. Ahora llego por ejemplo nueve, nueve y media – diez y me voy a las seis, seis y media. A veces me voy un poquito

antes, pero si, todo el día al final. Como aquí, obviamente, es una vida de laboratorio, como un ratón. Yo soy un ratón, lo digo siempre.

- **¿Pero te permite una vida personal?**

Mi vida personal la tengo. Voy al gimnasio, tengo amigos..., mi vida social la tengo, pero solo el fin de semana.

- **¿Cuál es tu formación académica?**

Soy biólogo. En Italia son cinco años. Son tres años donde tienes que hacer una tesis y después dos años más, en total cinco, donde se hace otra tesis. Los primeros tres años la línea de investigación de la tesis fue en microbiología, y los segundos dos fue como analista en el hospital de mi ciudad. Después de esos cinco años eres biólogo. Entonces aquí hice el máster en biotecnología molecular i después el doctorado aquí.

En el medio un montón de trabajos. Camarero, dos años de profesor en una escuela privada de química y bueno un montón de cositas para pagar la carrera.

- **¿La crisis económica española, crees que afecta mucho a la ciencia?**

La están matando, te puedo decir. Están matando la ciencia por lo que he visto. Entiendo la crisis económica pero para salir de una crisis económica no se pueden hacer recortes en la ciencia. Tienes que poner dinero, por lo que veo yo. El error típico de todos los gobiernos de derechas, todos, también en Italia lo hicieron.

- **¿Crees que las becas económicas son suficientes?**

Yo tengo una beca italiana. Por el momento es suficiente. El problema de mi beca es que me paga un año de máster y solo dos años de doctorando. Entonces tengo un año de doctorando sin beca. Aquí dura tres años. Cambiaron la ley, antes duraba, buf, hable con gente que 9 años... Entonces ahora he de encontrar la manera de vivir un año sin beca.

- **¿Crees que además de la capacidad intelectual, en la investigación se necesita más?**

Absolutamente. Sobretudo a nivel científico. Has de imaginar el experimento antes de hacerlo. Has de ser medio artista. Tienes que saber utilizar herramientas sencillas. Por ejemplo, para extraer ADN, hay un kit que te permite extraerlo. Tienes que seguir todo el protocolo. Pero a veces en el kit hay algo que no funciona. Tu tienes que saber, que dibujarte el experimento en la cabeza, saber bien como moverte en el protocolo. No puedes ser rígido en la ciencia. Porque la ciencia son curvas.

- **¿Cuál es la motivación?**

Al final la motivación es ver tu ADN. Es como comer un trozo de chocolate, te relaja. Ah, el experimento salió. Pero la misma sensación te pasa cuando el experimento no sale. La misma sensación de felicidad la encuentras al revés cuando un experimento no te sale. Para volverme



a motivar yo digo siempre: si no lo hago, no acabo. Y lo que quiero más es el título de doctor aquí, claramente. Entonces que hago, no acabo? No, tengo que hacerlo.

- **¿Qué te empujo a estudiar Biología?**

No tuve la llamada, no. No me acuerdo que año era. En Italia para los chicos si no estudiabas en la universidad tenías que ir a la mili. Entonces me dije: pero yo a la mili no quiero ir. ¿Dónde voy? Biología un poquito me gustaba, así que empecé biología. Pero cada año que pasaba me gustaba más, hasta que llegue al final. Pero de verdad, parece una tontería, pero empecé por el miedo de hacer la mili y llegué aquí. Al final me gustó mucho.

- **¿Crees que la sociedad esta suficientemente informado sobre nutrición? ¿Cómo se podría acceder?**

No. Nadie esta suficientemente informado sobre nutrición. Porque el problema de la nutrición es que todo el mundo dice lo que piensa. Hay muchas informaciones pero la gente habla sin saber.

Para acceder lo mejor hacer una carrera solo y exclusivamente de nutrición. A nivel de adultos, ¿dónde se pueden informar? E ayuntamiento puede dar clases de nutrición, como dan clases de catalán. Las podrían dar investigadores. Personas doctorandos, profesores, entiendo que los profesores no creo que puedan tener tiempo de hacer, pero los doctorandos...yo estaría encantado de hacerlo. Porque nosotros somos lo que comemos. Yo he aprendido más sobre nutrición leyendo papers, solo hablando con gente aquí. Yo creo que el éxito de las clases seria muy elevado. Las instituciones tendrían que enseñar y preocuparse, lo hacen en EUA. Es una manera de llegar. Creo que aquí también se puede aplicar. La gente no sabe comer bien, sobretodo en Barcelona que es una ciudad súper turística y la comida muchas veces también es turística.