

## EGF: La defensa davant l'estrès

Elena Fernández Domingo

*Sona el despertador. Amb aquest so comença el nostre dia. En la major part dels casos, ens preparam en un temps rècord i sortim corrent cap al nostre treball o estudi. Després seguirem anant d'un costat a un altre, realitzant les múltiples tasques diàries que conformen la nostra rutina. En tot moment del dia, durant la nostra carrera contra el temps, vam procurar fer quantes més coses possibles en el menor temps possible. I qui és el fidel company de les nostres presses? El famós estrès. Ell aquesta present en el dia a dia de moltes persones i s'ha convertit en un problema molt comú en la nostra societat.*

En aquest article es va a acostar al públic en general els efectes que l'estrès té sobre el nostre organisme, però, sobretot, anem a veure els descobriments que, en relació a l'estrès, ha portat a terme el grup de Metabolisme lipídic i lipases: Obesitat i estrès (MELLOE) del departament de Bioquímica i Biologia Molecular de la Universitat de Barcelona.

Dins d'aquest gran grup hi ha diferents línies d'investigació, sent una d'elles la de dany cel·lular i estrès. En aquesta línia treballen els doctors Maria Soley i Ignasi Ramírez.



A la imatge podem veure al doctor Ignasi Ramirez Sunyer i la doctora Maria Soley Farres.

Han realitzat una gran quantitat de publicacions científiques i també han escrit diferents llibres, els noms dels quals s'adjunten per si el lector té interès a aprofundir en aquest tema<sup>1</sup>.

1 - Diversos Autors (2010): Cos antic, entorn modern Barcelona, Omnis Cellula, Edicions Publicacions UB  
- MARFANY, Gemma; SOLEY, Maria (2013): Per que envellim? Barcelona, Omnis Cellula, Edicions Publicacions UB

## Què és l'estrès?

Una de les definicions d'estrès que dóna el diccionari és la següent:

*“Situació d'un individu, o d'algun dels seus òrgans o aparells, que, per exigir d'ells un rendiment superior al normal, el posa en risc de emmalaltir.*

La majoria de definicions del terme estrès remarquen el seu aspecte negatiu. Però és l'estrès sempre perjudicial?

La resposta és que no. De fet, es diferencien dos tipus d'estrès:

- Eustrès: és l'estrès positiu, aquell que ens manté alerta, preparats per a plantar cara al factor estressant. Prepara el nostre organisme, adaptant les funcions fisiològiques a la situació. Aquest tipus d'estrès no és tan solament bo, sinó necessari atès que manté les nostres funcions preparades i actives.
- Distrès: correspon a l'estrès negatiu. En aquest cas es produeix una sobrecàrrega en l'organisme, a la qual no pot plantar cara. És llavors quan es produeix un desequilibri fisiològic que comporta l'aparició de trastorns com l'ansietat, la depressió...

Aquesta diferència dependrà de la persona. Per a algunes persones un factor estressant desencadenarà en elles un estrès positiu que augmentarà la seva concentració, la seva activitat i no els suposarà un malestar a nivell físic o psicològic, i en canvi, el mateix factor en altra persona es correspondrà a distrès, posant en perill el seu equilibri mental i fisiològic.

Segons la naturalesa del factor estressant, també es pot dividir l'estrès en dos tipus:

- Estrès emocional: la causa de l'estrès són situacions que són considerades difícils o desafidores.
- Estrès social: el factor estressant en aquest cas sorgeix en la interacció amb altre organisme.

Enfront de l'estrès, el nostre organisme passa per un procés d'adaptació, en el qual es poden diferenciar diverses fases.

1. Fase d'alarma: en aquesta etapa s'inicia la simptomatologia que s'associa a l'estrès. Aquesta es deu a l'activació de l'eix sistema simpato-meduloadrenal (SAM). La seva activació permet l'alliberament d'hormones com l'adrenalina, que s'encarreguen de preparar l'organisme per a una resposta ràpida.

Alguns dels símptomes que apareixen són:

- ◆ Respiració entretallada i accelerada
- ◆ Augment del ritme cardíac
- ◆ Augment de la pressió arterial
- ◆ Angoixa

## ◆ Ansietat

2. Fase de resistència o adaptació: en aquesta fase l'organisme intenta adaptar-se o superar els factors estressants. Es caracteritza per la desaparició de la simptomatologia associada a l'estrès que s'havia activat en la primera fase. Entra en joc altres hormones, els glucocorticoides, que intenten compensar la pèrdua d'energia que ha tingut lloc durant la primera fase. Una de les seves principals funcions és elevar la glucosa en sang. La seva finalitat és evitar l'esgotament de l'organisme.
3. Fase d'esgotament: Aquesta etapa té lloc quan el factor estressant es dona de manera repetida en el temps, és de llarga durada o la persona no conta amb els recursos per a adaptar-se. L'organisme perd la capacitat de resposta i les reserves psicològiques i físiques s'esgoten. És llavors quan és probable que apareguin els trastorns i tingui lloc l'alteració, a nivell intern, de l'organisme.

## Què passa dintre del nostre organisme en presència de l'estrès?

Ara ja coneixem que és l'estrès, però com reacciona el nostre cos davant estímuls estressants?

La resposta fisiològica protectora que activa el nostre organisme és el sistema simpoto-meduloadrenal (SAM).

Aquest sistema aquesta format per les connexions del sistema nerviós simpàtic que es troben en la medul·la i que arriben a diferents òrgans, provocant la seva activació o relaxació. Entre aquests trobem les glàndules suprarenals, localitzades en la part superior d'ambdós ronyons. La seva funció és alliberar hormones que viatgessin per la sang fins als diferents òrgans, informat dels canvis que s'han de portar a terme per a adaptar-se al factor estressant.

Les hormones que alliberen les glàndules suprarenals es poden agrupar en dues classes:

a) Catecolamines

Aquest grup de molècules és format i alliberat en dos llocs de l'organisme: en les terminacions nervioses i es consideren llavors neurotransmissors o en la medul·la de les glàndules suprarenals, actuant llavors com hormones. Dintre d'aquest grup trobem l'adrenalina. L'alliberament d'aquest grup és responsabilitat del sistema SAM, és a dir, és el sistema simpàtic el qual promou la secreció de les catecolamines a través de les terminacions de la medul·la.

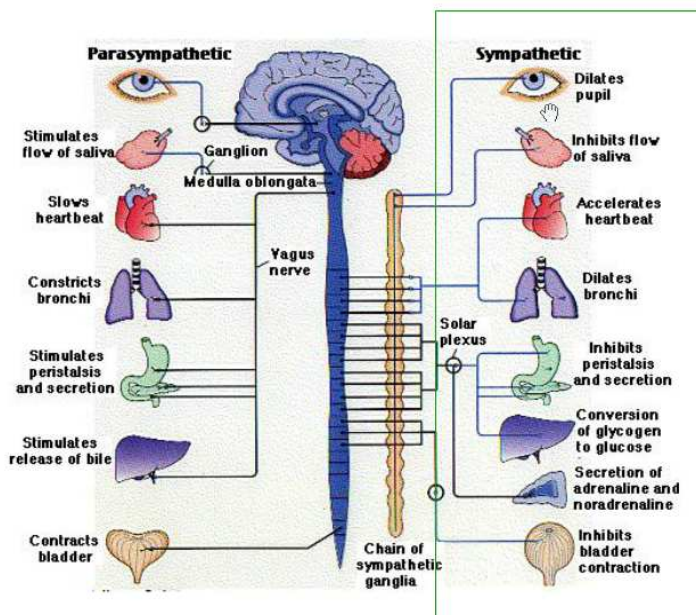


Figura 1. La imatge mostra el sistema nerviós simpàtic i parasimpàtic. El requadre verd marca el sistema SAM i mostra les funcions que aquest sistema desencadena en els diferents òrgans. És el sistema encarregat d'estimular l'alliberament de catecolamines per part de les glàndules suprarenals. Font: [www.awakeninginnerself.com](http://www.awakeninginnerself.com)

#### b) Glucocorticoides

Aquest grup es forma a partir del colesterol en l'escorça de les glàndules suprarenals i tenen diverses funcions dintre de l'organisme, sent una de les principals la regulació del metabolisme glucídic, el recanvi proteic i el metabolisme lipídic. De l'alliberament d'aquest segon grup s'encarrega l'eix HPA (hipotàlem - glàndula pituitària - glàndules suprarenals).

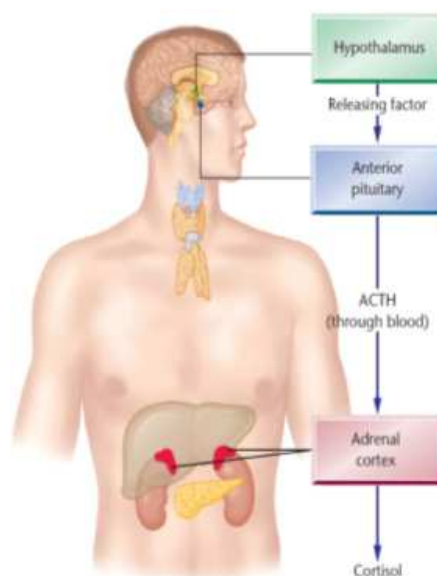


Figura 2. En la imatge s'exemplifica l'eix HPA, encarregat de l'alliberament dels glucocorticoides. Font: [www.lookfordiagnosis.com/mesh\\_info.php?term...lang..](http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term...lang..)

En aquest article ens centrarem en les catecolamines.

### **Com actua l'adrenalina?**

El sistema nerviós autònom es compon de:

1. Sistema nerviós simpàtic: col·loca el cos en un estat d'activació. La seva acció és a partir de la noradrenalina, alliberada per les terminacions nervioses, o l'adrenalina, segregada per les glàndules suprarenals.
2. Sistema nerviós parasimpàtic: disposa l'organisme en un estat de repòs. La acetilcolina és la molècula que s'encarrega de les comunicacions en aquest sistema nerviós.

Tant l'adrenalina com la noradrenalina tenen la capacitat d'unir-se als mateixos receptors. Aquests reben el nom de receptors adrenèrgics i es distingeixen dos grups:

1. Receptors  $\alpha$ -adrenèrgics
2. Receptors  $\beta$ -adrenèrgics

Ambdós tipus pertanyen a la família de receptors caracteritzada per tenir 7 dominis transmembrana (que travessen de costat a costat la membrana) acoblats a una proteïna que és activada quan el receptor s'uneix al seu lligant (la molècula que reconeix el receptor). La proteïna que s'activa rep el nom de proteïna G.

Tot i compartir la mateixa estructura bàsica, el mecanisme que activa la proteïna G dintre de la cèl·lula en el cas dels  $\alpha$  i els  $\beta$  és diferent:

<b><math>\alpha</math>-adrenèrgics</b>	<b><math>\beta</math>-adrenèrgics</b>
<p>La proteïna G activa un enzim encarregat de trencar l'enllaç fosfat d'un fosfolípid de membrana.</p> <p>Al trencar-se aquest enllaç aquest fosfolípid es parteix en dues parts:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Un fragment va per citosol fins al reticle endoplasmàtic, on provoca l'alliberament del calci que aquest compartiment té cap a l'interior de la cèl·lula.</li> <li>b) L'altre fragment s'encarrega d'activar una molècula encarregada d'unir fosfats a diferents proteïnes. Aquesta unió de fosfats provocarà canvis en l'activació d'aquestes.</li> </ol>	<p>En aquest cas, la proteïna G activa un enzim que és capaç de transformar ATP en la seva forma ciclada. La forma cíclica es denomina cAMP i, al seu torn, pot activar una proteïna que és la efectora d'aquesta via, denominada PKA.</p>

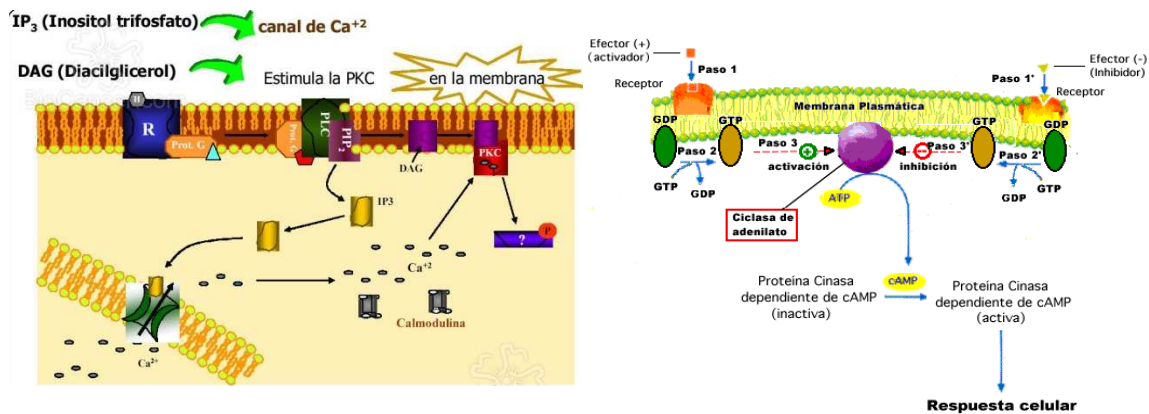


Figura 3. La imatge de l'esquerra correspon al mecanisme de senyalització que desencadenen els receptors  $\alpha$ -adrenèrgics. La de la dreta mostra la via dels receptors  $\beta$ -adrenèrgics. Fonts: lookfordiagnosis.com; www.oocities.org/pelabzen/metabcarb.html

Aquestes vies són les utilitzades pel sistema simpàtic per a provocar en l'organisme una sèrie de conseqüències que podem fàcilment associar a aquells moments d'estrès, de tensió, com són:

- Augment de la freqüència cardíaca
- Augment de la pressió arterial
- La sang es mobilitza des de la pell i les vísceres cap als músculs
- Es redueix la mobilitat intestinal

Podem veure que les conseqüències de l'activació dels receptors propis del sistema nerviós simpàtic causen una sèrie de canvis en l'organisme. La naturalesa d'aquests canvis és igual a la simptomatologia que abans hem vist en la primera fase del procés d'adaptació a l'estrès.

El sistema simpàtic s'encarrega, per tant, de preparar tot el nostre cos per a posar-nos en acció i plantar cara, durant un primer moment, a aquest factor estressant que ha entrat en joc.

## Efectes de l'estrès sobre l'organisme

Hem vist que durant la primera fase de l'estrès s'activa el sistema simpàtic i aquest provoca una sèrie de canvis en l'organisme amb la finalitat de centrar tots els recursos a batallar o adaptar-se a l'estrès.

Però, aquests canvis, intervinguts a nivell del torrent sanguini per l'adrenalina, tenen conseqüències sobre els teixits i òrgans. A continuació anem a veure algunes de les conseqüències que té l'estrès sobre els òrgans que el nostre grup d'estudi s'ha centrat.

### 1. Cor

En aquest òrgan, l'adrenalina té un paper important a nivell de la seva funció contràctil. Els efectes principals són:

- Augment de la força de contracció
- Augment del ritme de contracció
- Augment de la força de relaxació

Però un estrès intens i agut provoca lesions necròtiques en el cor. Com pot ser que l'adrenalina, que ens permet adaptar-nos al factor estressant, tingui conseqüències perjudicials?

Aquest fet es deu a l'excés de senyalització que porten a terme les catecolamines, en concret l'adrenalina, que provoca l'aparició de lesions i disfuncions contràctils.

Vegem aquest procés amb un poc més de detall.

En el cor, l'adrenalina actua sobretot unint-se als seus receptors de tipus  $\beta$ . Com hem vist anteriorment, aquests receptors acaben activant una proteïna efectora anomenada PKA.

La PKA és una proteïna que porta a terme diferents canvis en l'interior cel·lular. Un d'aquests canvis és potenciar l'entrada de  $\text{Ca}^{2+}$ . Quan l'estrès és molt intens, aquesta entrada provoca la pèrdua de l'homeòstasi iònica del cor.

Sense l'equilibri d'ions en l'interior cel·lular, la cadena respiratòria es bloqueja i, per tant, disminueix la quantitat d'ATP i a més es comencen a generar formes d'oxigen amb radicals lliures, que reben el nom d'espècies reactives d'oxigen (ROS).

Les ROS provoquen l'oxidació de la cèl·lula. Aquest estrès oxidatiu és el responsable principal de l'efecte nociu de les catecolamines.

I quins són les lesions que causen?

Les lesions a nivell cel·lular són principalment el desequilibri osmòtic de la cèl·lula, que la duu a inflar-se i que la membrana se separi dels sarcòmers.

A nivell de teixit s'observen un major nombre de cèl·lules infiltrades, més hemorràgies i una major destrucció de fibres.

## 2. Fetge

Enfront de l'estrès, el fetge sembla adaptar-se sense perdre la seva funcionalitat metabòlica, però s'ha de tenir en compte que no es coneixen amb tant detall els efectes, sobretot els de l'estrès social.

### 3. Ronyó

En el cas d'aquest òrgan, se sap que el sistema nerviós simpàtic aquesta implicat en el dany causat per estressors, com és el cas de la hipertensió, però es coneix poc de l'efecte que l'estimulació adrenèrgica crònica té en els ronyons.

Encara que si que se sap que el ronyó té una gran capacitat de regeneració de les seves cèl·lules i recuperació de la seva funcionalitat després d'un episodi de dany.

### Quin és el sistema que protegeix a l'organisme dels efectes nocius de la resposta fisiològic a l'estrès?

Dintre d'aquesta resposta fisiològica que porta a terme el cos, el grup d'investigació ha trobat que, en el cas de l'estrès social, podria haver un mecanisme per a protegir alguns òrgans dels efectes nocius de l'excés de senyalització de les catecolamines.

L'alliberament de les molècules que activen els receptors d'aquest sistema aquesta estimulada per les pròpies catecolamines, és a dir, sembla que el propi sistema adrenèrgic activa un mecanisme protector per a disminuir els danys a causa de el seu excés de senyalització.

#### **Naturalesa d'aquest sistema**

El sistema aquesta compost per família de receptors i les seves respectives molècules que s'uneixen amb diferent afinitat a cada tipus de receptor, actuant com lligands d'aquests.

La família de receptors es denomina receptors ErbB i aquesta formada per quatre tipus (ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4). Presentin la característica que s'uneixen amb altre receptor formant dímer que enviés el senyal a l'interior de la cèl·lula. La combinació dels dos receptors pot estar formada per totes les parelles dels 4 tipus.

La via d'actuació d'aquests receptors és a partir de l'activitat tirosina cinasa que presenten. Els receptors tenen tres zones:

- Zona localitzada en la part externa de la membrana cel·lular
- Zona localitzada enmig de la membrana
- Zona localitzada en la cara interna de la membrana cel·lular

És en la zona interior on es troba la seva activitat tirosina cinasa. Aquesta activitat permet fosforilar proteïnes que s'uneixin a aquesta zona així com fosforilar l'altre receptor al que estan units. D'aquesta manera, es dona una fosforilació creuada dels dos receptors i de les diverses proteïnes que se'ls uneixin.

Aquestes fosforilacions provoquessin canvis en diferents vies de l'interior de la cèl·lula que induiran canvis en aquesta.



Els receptors 2 i 3 presenten peculiaritats:

- a) ErbB2
  - No té un lligant conegut
  - AL dimeritzar amb els altres receptors augmenta l'estabilitat dels altres. Sobretot en el cas del seu dimerització amb 1, que limita la degradació d'aquest receptor.
- b) ErbB3
  - No té l'activitat tirosina cinasa completa. Manté la suficient per a ser capaç de fosforilar-se i enviar el senyal cel·lular.

Els lligands que s'uneixen a aquests receptors varien en funció del tipus de receptor. En el nostre cas ens anem a centrar únicament en uns d'ells per ser el de més rellevància en les investigacions del grup.

Aquest lligant és el denominat factor de creixement epidèrmic (EGF). S'uneix únicament al receptor tipus 1.

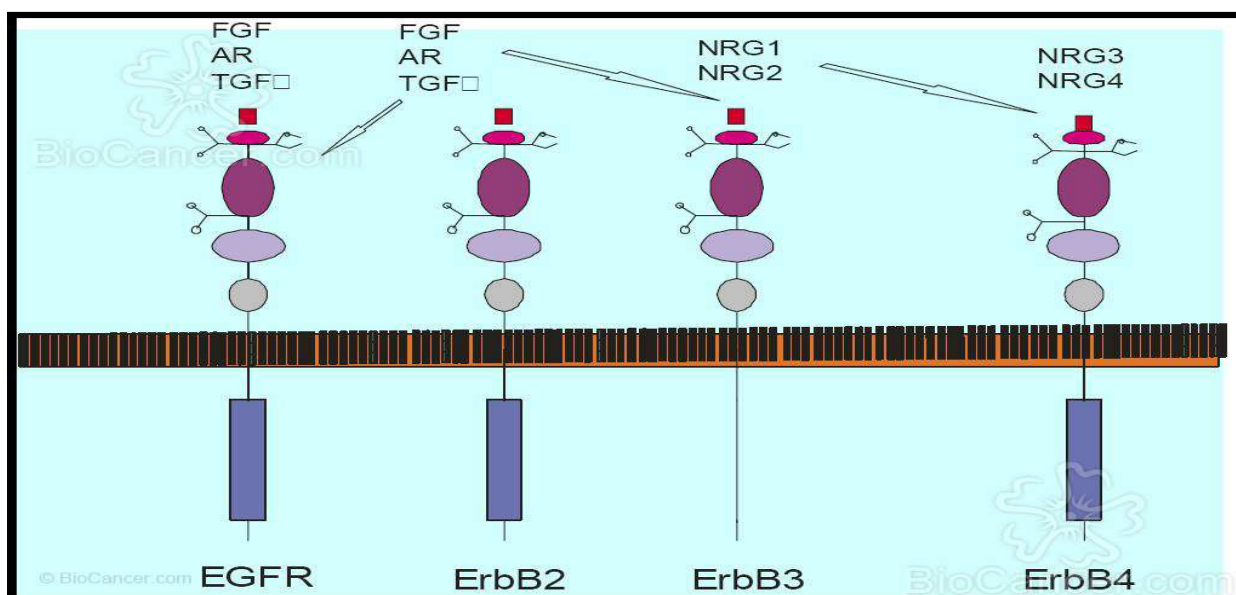


Figura 4. En la imatge es poden veure els diferents tipus de receptors amb les seves característiques diferencials i els distints lligands que s'uneixen a ells. El receptor 2 no tenen lligant i el 3 es mostra sense el domini tirosina-cinasa. El receptor ErbB1 en la imatge apareix nomenat com EGFR per ser denominat també com receptor del factor de creixement epidèrmic. . Font: [www.lookfordiagnosis.com/mesh\\_info.php?term...2](http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term...2)

### Efectes d'aquest sistema

Quins són els resultats que ha trobat el grup d'investigació que fa que aquesta molècula sigui tan rellevant?

Per a mesurar el dany en el teixit amiden l'alliberament d'una sèrie de determinades enzims actius en sang.

## 1. Cor

### Mètode de treball

En el cas del cor realitzen diversos experiments:

- I. Epinefrina: Utilitzen aquesta molècula, que és un activador dels receptors  $\beta$  – adrenèrgics. Quan aquesta molècula s'uneix als receptors s'activa el seu sistema de senyalització, la via del AMP cíclic.
- II. Sotmeten a ratolins als dos tipus d'estrès, l'emocional i el social. Per a la reproducció de l'emocional utilitzen un sistema de restricció de mobilitat en un ambient fred (4°C) i per al social utilitzen la confrontació entre mascles.

Per a mesurar el dany en el teixit amiden l'alliberament d'una sèrie de determinades enzims actius en sang.

### Resultats

- I. Els resultats que han obtingut d'aquesta experimentació han estat que la EGF, el lligant que s'uneix al receptor ErbB1, interfereix en la senyalització del receptor adrenèrgic. Aquesta interferència dóna lloc a una disminució en l'augment que produeix la epinefrina de la força i del ritme de contracció del cor.  
Per tant, la EGF protegeix el cor contra els efectes de la epinefrina a l'interferir en la seva senyalització.
- II. En el segon experiment amiden el dany cel·lular a partir de la concentració de forma activa d'una sèrie de determinades enzims en sang. L'augment de les seves formes actives marquen dany cel·lular. També observen si incrementa la concentració de la molècula clau, la EGF.
  - Estrès emocional: Augmentava les formes actives de tots els enzims estudiats en sang i a les 24 hores podien observar a nivell del teixit les lesions. No havia increment de la EGF. Però l'administració prèvia de EGF prevenia les lesions.
  - Estrès social: Augmentaven les formes actives d'aquests enzims, menys d'una. En aquest cas no observaven lesió en el teixit i podien veure un increment de la EGF. Però les lesions apareixien si es bloquejava farmacològicament el receptor ErbB1 .

A partir dels experiments es pot concloure que amb senyalització  $\beta$ -adrenèrgica crònica, la EGF interfereix en el seu efecte i per tant protegeix al cor de l'adrenalina, tant a nivell estructural com funcional.

A més aquesta interacció de la EGF amb el sistema simpàtic és la qual protegeix el cor en el cas de l'estrès social. Curiosament han vist que és la pròpia adrenalina la qual estimula un major alliberament de EGF. La principal raó d'aquesta relació és una adaptació a l'estrès social, atès que la lluita entre mascles és part del comportament d'aquests organismes.

## 2. Fetge

### Mètode de treball

En el fetge, les conseqüències de l'estrès s'experimenten també amb ratolins.

En aquest organisme trobem la major part de EGF en les glàndules salivals submandibulars. Aquestes glàndules acumulen una gran quantitat de molècules biològicament actives que són alliberades tant a la saliva com a la sang.

L'estudi dels efectes de l'estrès sobre el fetge duu a l'equip d'investigació a comprovar:

- I. Les lesions que causa l'estrès social, reproduït mitjançant la confrontació entre mascles, en el fetge
- II. Si el EGF protegeix al fetge d'aquests efectes de la mateixa manera que protegia al cor.

En el cas del segon experiment volen observar les diferències que es donen si l'individu presenta o no EGF. Per a eliminar la EGF, realitzen una operació quirúrgica als ratolins, denominada sialoadenectomia (SIALO), consistent en l'extracció de les glàndules submandibulars, per ser la principal font de EGF.

### Resultats

Els resultats que van observar foren:

- I. Les trobades agressives entre els mascles causen lesions necròtiques a nivell del fetge. Aquest resultat ho observen per el increment d'uns determinats enzims en sang i per les alteracions histopatològiques del teixit.

Aquest dany, però, observen que és moderat i temporal atès que el nombre de hepatòcits necròtics no excedeix del 0.003% de la població total de hepatòcits. Encara que el mecanisme precís no es coneix, l'experimentació sembla suggerir que seria l'alliberament de catecolamines les quals causarien la resposta inflamatòria que experimenta el fetge enfront de l'estrès i que provoca el dany.

- II. A partir dels ratolins SIALO i dels normals comparen els teixits hepàtics per a veure els efectes de l'absència de EGF en situació d'estrès social.

Sorprenentment observen que es dona un increment en sang de la concentració de EGF en ambdós, tant en els SIALO com en els ratolins control. Com pot donar-se aquest increment de EGF en els SIALO si se'ls ha llevat la principal font d'alliberament d'aquesta molècula?

Els investigadors creuen que la resposta es troba en la presència d'altres llocs d'alliberament de EGF. De fet, troben que en els ratolins SIALO el contingut de EGF en la glàndula tiroides i en els ronyons és més elevat que en els control. Per tant, els seus resultats suggereixen que a l'extirpar les glàndules hi ha altres òrgans que assumeixen l'alliberament d'aquesta molècula.

I en quant a aquest efecte protector? Troben que tot i el increment de EGF en plasma els nivells d'activitat dels enzims en sang no disminueixen. Realitzen diversos experiments més per a comprovar realment que la EGF no realitza cap paper protector. En cap d'ells els nivells dels enzims s'alteren per la EGF.

Els investigadors conclouen, per tant, que la EGF és possible que no protegeixi al fetge de l'estrès social, al contrari del que feia en el cor. Això té sentit biològic ja que el fetge preserva una capacitat de regeneració que el cor ha perdut.

### 3. Ronyó

#### Mètode de treball

L'equip d'investigació ha començat recentment a estudiar el ronyó. Han experimentat els efectes d'una administració crònica d'una molècula capaç d'activar els receptors  $\beta$  de l'adrenalina. Aquesta molècula es denomina isoproterenol (ISO).

#### Resultats

L'aplicació de ISO de manera crònica produeix en el ronyó les següents modificacions:

- Pèrdua moderada i reversible en el pes del ronyó i en el seu contingut de proteïnes. La funcionalitat del ronyó no es veu afectada.
- Augment de la proliferació de les cèl·lules tubulars.
- ErbB1, ErbB2 i ErbB3 es troben temporalment sobreexpressats i observen una interacció dinàmica dels receptors ErbB.

La conclusió que extreuen dels experiments és, d'una banda, que l'estimulació adrenèrgica crònica dona lloc en el ronyó a una fase de dany cel·lular seguida d'un procés de regeneració. Aquest últim es dona per proliferació ràpida i extensa de les cèl·lules veïnes. La proliferació, per tant, d'aquestes cèl·lules adjacents a les danyades permet mantenir la funció del ronyó.

D'altra banda, conclouen que els receptors ErbB podrien cooperar en la resposta de recuperació del ronyó a l'estimulació  $\beta$ -adrenèrgica crònica, atès que aquesta induïx l'acumulació d'aquests receptors.

És necessària, per tant, l'activació d'aquests receptors perquè les cèl·lules supervivents es desdiferencien i s'iniciï la recuperació del ronyó danyat.

## Perspectives de futur

Quins són les perspectives de futur en aquest camp?

Doncs bé, el grup d'investigació pretén continuar els seus estudis des de diversos punts, però hi ha dos que consideren els més prioritaris.

- a) D'una banda la funcionalitat dels receptors ERB del cor, en concret el ERB3, en relació sobretot amb la hipertròfia cardíaca.
- b) D'altra banda aprofundir sobre la relació entre l'envelliment i l'estrès. S'ha observat que aquest accelera el procés d'envelliment, fent que l'organisme sigui més vulnerable enfront de les patologies associades al pas del temps com la hipertensió o el deteriorament del sistema nerviós central.

## Consells útils per a la nostra vida diària

Una vegada vist els efectes nocius que poden tenir certs tipus d'estrès, que és el que podem millorar nosaltres en la nostra vida diària per a reduir aquests efectes?

El grup d'investigadors ens ha donat algunes recomanacions fonamentals:

- Una dieta equilibrada evitant els excessos per ambdós extrems
- Una activitat física moderada que es compongui d'exercici aeròbic i anaeròbic, atès que aquest últim manté la massa muscular i evita la seva pèrdua.
- Evitar el consum de substàncies estressants per a l'organisme com l'alcohol, el tabac....
- Mantenir una vida social activa, sense que aquesta sigui un factor d'estrès a causa de la sobrecàrrega d'esdeveniments
- Mantenir també la nostra ment activa, provant noves coses.
- Per descomptat no podia faltar la recomanació enfront de l'estrès. Un cert grau d'aquest no és perjudicial, com hem vist, sinó que pot ser fins i tot beneficiós al mantenir-nos en alerta. Però enfront de l'estrès nociu la recomanació és mantenir-lo a ratlla amb solucions com l'organització i la planificació, procurant no forçar els propis límits físics o mentals.

*La batalla contra l'estrès perjudicial és, doncs, la nostra principal tasca en el dia a dia, la nostra compromís per posar en primer lloc la nostra salut.*

## Entrevista



DR. MARIA SOLEY



DR. IGNASI RAMIREZ

### **ELENA FERNÁNDEZ: Com es va formar el seu grup d'investigació?**

**MARIA SOLEY:** El grup d'investigació, inicialment, va començar a l'any 1985, quan vam venir d'una estada postdoctoral al Canada. Allà jo havia treballat amb el factor de creixement epidèrmic. Després vam començar a treballar aquí amb aquest factor. Des d'aleshores el grup ha anat evolucionant, primer érem unes persones, després s'hi va incorporar l'Ignasi, vam començar a treballar primer en aspectes més metabòlics, després més en estrès i dany. Ha anat canviant però l'origen es de 1985.

### **EF: El treball de postdoc tenia relació, doncs, també amb l'estrès?**

**MS:** No, perquè primer jo vaig començar a treballar al Canada amb aquest factor i els aspectes de receptors i metabolisme. Quan vaig tornar aquí vaig continuar treballant amb aquest factor però bàsicament en relació al metabolisme. Però ja vam veure que tot i que tenia alguns efectes metabòlics, alguns d'aquests, probablement, eren conseqüència d'altres efectes. Llavors vam formar el grup d'estrès amb els companys del Miquel Llobera, la Dolors López i la Julia Peinado i al treballar l'estrès vam començar a veure que hi havia relació entre l'estrès i aquest factor de creixement especialment en el ratolí, perquè en algunes situacions d'estrès hi ha alliberació d'aquest i vam veure que podia interferir en algunes situacions a efectes de curts termini en el cor.

**IGNASI RAMIREZ:** Del metabolisme cap al estrès va venir d'adonar-nos que l'EGF interferia en la senyalització de les catecolamines i que era un efecte a tot arreu. Això ens lligava EGF amb catecolamines i a partir d'aquí va sortir la història del estrès.

**MS:** Sobretot vam veure aquesta interferència en el cor i en el teixit adipós.

**IR:** I en el fetge. A tot arreu.

**MS:** A tot arreu ho veiem i llavors, clar, vam pensar que potser més que un efecte només pensant exclusivament en el metabolisme energètic, tenia que veure amb l'estrès.

**IR:** Es que els efectes eren més clars sobre la senyalització que sobre el resultat metabòlic final. Aleshores vam pensar que potser no era l'objectiu, sinó una conseqüència i buscant es quan va sortir totes les relacions cel·lulars.

**MS:** Al començament comences amb unes idees i llavors en funció del que vas obtenint doncs vas modulant una mica la historia.

**EF: Han impartir classes a la Universitat? En cas afirmatiu, els hi agrada la tasca docent?**

**MS i IR:** (Riuen) Des de sempre.

**MS:** Jo vaig començar a fer classes de teoria al any 1981. I de pràctiques abans.

**IR:** I de forma continua des de que vam tornar del Canada, l'any 85. Des de llavors sempre, sempre hem fet classes.

**MS:** Només hem deixat de fer classes del 83 al 85 que es quan vam estar al Canada, jo fent el postdoctorat i ell fent el doctorat. Perquè aleshores estàvem allà i només fèiem recerca. Però després des de sempre hem compaginat docència i recerca.

**IR:** Sempre hem tingut contractes de professor. Primer de tot, com professors ajudants, que són professors de pràctiques i després ja com a professors de teoria. Tu eres adjunta i després titular i jo ja vaig arribar de titular.

**MS:** A la universitat has de fer recerca i docència. Hi ha unes hores estipulades que durant molts anys han estat 240 hores de classes presencials.

**IR:** Però això es perquè nosaltres hem volgut. Nosaltres volíem treballar a la Universitat perquè té aquesta doble vessant de docència i de recerca.

**MS:** Si només volies fer recerca en aquella època no podies estar a la Universitat. Per només fer recerca havies de anar o al CSIC o a un centre d'investigació.

**IR:** O als hospitals...

**MS:** A més la Universitat té, a part de la docència i la recerca, també té la gestió. De fet serien aquestes tres potes. Aspectes de gestió, de recerca i de docència.

**EF: A que fan referència els aspectes de gestió?**

**MS:** Gestió vol dir que, per exemple, et pot tocar ser director de departament, cap d'unitat, representació del departament en comissions.....tot el que suposa el funcionament dels aspectes de docència i de recerca que no es directament la docència i la recerca sinó tot el que suporta el funcionament.

**EF: Aleshores els hi agrada la docència?**

**MS i IR:** Si, clar.

**MS:** Perquè sinó, no estariem aquí. Nosaltres ho tenim clar. Si no ens hagués interessat les dues coses, la docència i la recerca no hi seriem.

**IR:** I a més probablement ni tan sols haguéssim tornat.

**MS:** Ens haguéssim quedat al Canadà.

**IR:** No és com ara que hi ha molts parcs i als hospitals tots tenen el seu propi institut de recerca. En aquella època era una situació molt més tancada, per només recerca pràcticament només hi havia el CSIC i algun lloc aïllat en algun hospital. I era molt més precari que aquí.

**MS:** A més, al 85 nosaltres al Canadà si haguéssim volgut quedar-nos, en haguéssim pogut quedar. I si per alguna cosa al Canadà hi haguessin hagut algunes limitacions, que no hi eren perquè hi havia bona predisposició dels dos laboratoris on estàvem, fàcilment haguéssim pogut aconseguir beques per anar als EAU. De fet, vam venir perquè vaig guanyar una plaça aquí. Perquè van sortir unes places de professor titular, vaig guanyar una plaça i vaig haver-me de incorporar. Però sinó hagués guanyat aquesta plaça hagués continuat allà perquè, es clar, aquí no teníem res al 85.

**EF: I que té la docència que els hi agrada?**

**MS:** Doncs tot. (Riures)

**IR:** Home, la relació amb els alumnes, que es gratificant. Si t'agrada i ho fas una mica bé tens un retorn molt positiu dels alumnes. Perquè ho notes i això es auto-catalític, es un feedback positiu. Si t'agrada la docència, veus que això té conseqüències sobre els alumnes que els motiva i els interessa ho percep i t'estimula a fer-ho encara millor. I es satisfactori fer-ho.

**MS:** I a part d'això penso que es una feina interessant perquè, des d'un punt de vista molt més general, penses la societat ha invertit diners en la nostra formació i nosaltres doncs a part de la recerca també hem de col·laborar en la formació de nous científics. I, evidentment, es el que deia l'Ignasi, t'ha d'agradar. Sinó t'agrada, no et motiva buscar, llegir, preparar...per poder fer que els estudiants puguin aprendre.

**IR:** A part de que es molt complementari de l'activitat de recerca perquè amb la recerca tu estudies sobre unes coses molt concretes, que necessàriament et porta anar-te tancant. Mentre que la docència t'obliga a estudiar un camp molt més ampli. Has d'explicar tot un programa i per tant has de treballar. T'obliga a l'efecte contrari, a obrir la ment. I et manté molt més obert.

**EF: Es fàcil motivar als estudiants?**

**IR:** Al menys a mi i crec que a tu, tampoc no ens es difícil. Si tu tens interès per la docència la motivació dels estudiants és relativament fàcil perquè, amb interès en aquest aspecte de la teva feina, aleshores penses en un programa que tingui una coherència, un atractiu, de forma que és molt més fàcil motivar al alumne. Si no tens interès agafes la llista de temes, els



expliques com sigui i això es avorrit per qui ho explica i per qui ho rep. Però quan ja tens interès, ja treballes per fer-ho atractiu i això repercuteix de forma immediata.

**MS:** I també la manera com plantegeges les classes. Perquè una cosa es anar allà explicar, fins i tot explicant-ho fabulosament, i l'altre és si intentes que els estudiants facin seu tot aquest procés d'aprenentatge, participin, els fas pensar....i els impliques, tot això ajuda a la motivació.

**IR:** De fet, aquesta és la idea de Bolonya, tan desprestigiada, que el centre d'atenció no sigui el professor que ensenya sinó l'alumne que aprèn. Es molt diferent i hauria de tenir moltes repercussions. Però la idea inicial de canviar el focus és fonamental.

#### **EF: Aleshores comparant els dos tipus de classes en un ensenyament o en un altre?**

**MS:** Nosaltres la filosofia aquesta és la que hem tingut sempre. Jo, des del començament, que vaig començar molt jove fent classes, als 25 anys, ja tenia aquesta filosofia de fer la gent penses, fes preguntes, s'impliqués..... Per mi no hi hagut diferència. Home, evidentment que amb els anys i la experiència hem anat polint-lo, millorant-lo. Però la filosofia de fons ha estat sempre la mateixa.

**IR:** Pensa que nosaltres ja havíem arribat a la conclusió que la millor manera de que l'alumne treballés contínuament era anar introduint processos d'avaluació continuada. Això ho havíem començat bastant anys abans que la Universitat digués: "hem de fer tots avaluació continuada". Nosaltres ja feia anys que la fèiem. Però s'ha quedat tot a mig camí.

**MS:** I també potser que s'ha sobrecarregat de moltes coses i hi ha algunes coses que no caldria que tothom les fes. S'hauria de replantejar, és a dir, una cosa és la filosofia de base i un altre la manera com això s'ha portat a terme. Potser, avui dia, es fan fer masses treballs, masses coses i potser tampoc hi ha massa temps perquè els alumnes agafin un llibre i pensin i llegeixin.... Seria interessant es que també hi hagués més temps per llegir. Només amb el power point no hi ha prou.

#### **EF: Aleshores li han de dedicar moltes hores?**

**MS i IR:** O i tant. Moltes.

#### **EF: Però això disminueix les hores dedicades a recerca, no?**

**MS:** Si, però la universitat no és un centre exclusiu de recerca i s'ha de tenir clar que, en principi, els professors d'universitat hauríem de poder fer les dues coses, tant la recerca com la docència, però avui dia ja sabem com van les coses i no arriben diner per tothom. Però en teoria els professors d'universitat haurien de fer les dues coses i també gestionar. Però, clar, dedicar-te a les tres coses i sobretot amb hores de docència i recerca vol dir que no pot fer el mateix que si et dediquessis de forma exclusiva a la recerca. I això evidentment s'hauria de tenir en compte perquè nosaltres estem fent una feina social important. No només esta la nostra feina diríem, a nivell de les classes, també hi ha una feina important lligada a la recerca que és quan dirigeixes un màster experimental, o una tesis doctoral. Això es una feina de docència, també, encara que estigui molt lligada la recerca, perquè estàs formant a les últimes etapes dels estudiants, tot el que haurà d'aprendre per el futur. I ara que s'ha tallat tant els

diners en molt grups doncs no només s'ha frenat la recerca d'aquests grups sinó també tot el que aquests grups estaven fent a nivell de formació de milers i milers d'estudiants. Això no se si es té en compte però és important.

**EF: Permet una vida personal?**

**MS:** Si, es tracta de buscar un equilibri.

**IR:** Acabes traient les hores de dormir. Ja hem passat molt anys dormint molt poques hores.

**MS:** Hi ha èpoques. Per exemple, quan tens els fills petits, et passes unes èpoques en que només et dediques a les criatures - feina, feina - criatures. No pots fer masses coses a nivell d'altres activitats de lleure, és molt difícil. Un cop les criatures ja són adolescents, cada vegada, la dedicació, tot i que t'hi dediquis, no et tan intensa i pots, a part de la feina, anant fent altres coses que t'agraden a tu. Sempre havíem fet, però, quan les criatures son petites les activitats de lleure són anar al zoo, al parc i anar al cine a veure els dibuixos animats, jo que vols que et digui. (Riem) I quan els fills ja son grans, ja no cal que els acompanyis al cinema i pots anar a veure les pel·lícules que a tu t'interessen. Però la Mary Poppins la he vist la tira de vegades.

**IR:** Però ha de pensar que aquesta feina no és que diguis, surto d'aquí i tanco. Això no ho fas. Vull dir, que així que pots ja hi estàs pensant i així t'emportes feina casa, escrius articles, prepares classes, material per a les classes.....És una feina que no s'acaba mai. Tantes hores com dediquis, avançaràs i avançaràs però no hi ha un final. Per tant, requereix molta dedicació. Però es acceptable per la vocació, no és una cosa especial.

**MS:** De totes formes també s'ha de dir que si t'organitzes bé pots treure hores per coses que t'agraden. No són 24 hores. Però si que és cert que a vegades toca cap de setmana corregint aquells exàmens o escriure un article, de vegades toca, però ho pots anar compaginant.

**IR:** Però sempre tens el cap posat.

**EF: Es creuen valorats com a científics a nivell de la societat?**

**IR:** Si. Dona cert prestigi però el nostre tarannà personal es de no a potenciar-ho.

**MS:** A nivell de societat, almenys per el que fa a mi, arrel dels dos llibres que he publicat i sobretot el del envelliment, com hem fet un certa divulgació amb xerrades penso que a estat positiva i la gent que ha vingut a les xerrades ho ha valorat. Penso que això també es una funció important, que la ciència vagi arribant poc a poc a la societat i que la incorpori com un aspecte important.

Amb la manera que hem treballant, amb els resultats que hem obtingut i amb la relació que hem tingut amb la gent que ha fet la tesi o el màster ha sigut una feina ben feta, però una altre cosa es perquè no et donen diners per continuar treballant, aquesta es una altre historia.

**EF: I, dintre del sistema polític-financer?**

**IR:** De forma general, el científic és cada cop més valorat, surt més en mitjans de comunicació i la seva feina és més coneguda. Això és de forma genèrica. Ara, particularment, nosaltres, més

aviat no. Els primers que no valoren suficientment es la pròpia comunitat científica que igual a nivell social es diu que la distància entre rics i pobres es cada vegada més gran a nivell del camp científic esta passant exactament igual. La diferència entre els grups més poderosos i els grups més petits, augmenta. Es tendeix a acumular tot en els grans grups i a anular els grups petits. No a reduir-los, sinó, fins i tot, a anul·lar-los. Nosaltres com hem estat sempre un grup relativament petit hem patit aquesta polarització. Per tant, a nivell personal diríem que la pròpia comunitat, el sistema científic, ens ha anat valorant menys.

**MS:** Tot i que estic d'acord amb les diferències que diu l'Ignasi, que cada cop es més difícil que ens donin diners, jo considero que la feina que hem fet des d'un punt de vista científic ha estat bona. En el que hem fet en relació amb la formació de gent com amb els resultats que hem obtingut ha estat correcte.

**EF: Per tant, han notat la crisi?**

**IR:** Sí.

**MS:** I tant.

**MS:** Nosaltres des de que vam arribar del Canada fins ara, cada any, hem tingut finançament. No teníem molts diners, però els administràvem, penso, que correctament i els resultats obtinguts i les publicacions fetes han estat crec bones. Ara a partir d'aquest moment la cosa....

**IR:** La crisi va començar a nivell científic abans que a nivell social. En el camp de la ciència s'havien potenciant la creació dels grans centres de recerca però això no havia anat acompanyat d'un augment de pressupost dedicat a projectes i ja havíem notat la tendència a la repartició asimètrica dels diners. Estem parlant d'uns quants anys abans. Després ha vingut la crisi amb el que encara s'ha retallat molt més. Però molt abans, des de que van començar a proliferar tots aquests grans centres de recerca, ja ho vam notar. Primer amb reducció i després amb projectes denegats.

**EF: I que pensen fer ara?**

**IR:** Insistir.

**MS:** Home, continuar insistint. Per descomptat no ens donarem per vençuts. Això ho tinc claríssim, nosaltres no serem els que tancarem la porta.

**IR:** Continuarem buscant finançament i insistint.

**MS:** Fins al final. Clar. A veure, si una cosa la tens clara has de lluitar per aquesta cosa i ja està, fins al final.

**IR:** També és veritat que cada vegada és més difícil però nosaltres continuem insistint.

**MS:** Perquè creiem en els projectes que tenim i com que hi creiem doncs els volem fer (riu) i per tant continuarem. Nosaltres no serem els que tancarem l'última porta.

**EF: I, quina es la seva motivació diària?**

**MS:** Ens agrada la feina en tots els aspectes.

**IR:** És auto-estimulant tot això, és a dir, sempre és un repte intel·lectual. En la docència, fer-ho bé és un repte intel·lectual i la recerca també, absolutament. Pensar, interpretar resultats, buscar hipòtesis, plantejar experiments, saber-los interpretar....tot això és un repte continu i t'estimula a continuar endavant. És auto-catalític.

**EF: I, quan es fracassa?**

**MS:** Això ja se sap, ho has d'assumir. Es com tot a la vida. Hi ha coses que et surten bé i coses que no et surten bé però jo penso que davant les dificultats en lloc de dir quina angoixa, quin problema, doncs prendre-s'ho com un repte per continuar endavant. Dius tinc aquesta problema o aquesta dificultat, doncs enlloc d'ensorrar-nos, dir doncs tenim un repte que hem de fer per solucionar-ho.

**IR:** I analitzar les causes. Els perquè. Tu pots haver plantejat en la línia experimental una hipòtesis que ha resultat al final falsa o que et porta a un carreró sense sortida. Per què he arribat aquí? Perquè d'això aprens alhora de reorientar i replantejar una nova línia.

**EF: Però en el fons això és per la passió, perquè els hi agrada, no?**

**MS i IR:** Home, clar.

**MS:** Perquè sinó, tu saps les hores que t'hi dediqués? Aquí, a casa, als vespres, als caps de setmana... i sinó et motivés, sinó creguessis en el projecte....A veure qui sense creure en un projecte es passa dies o nits o caps de setmana o vacances?.

**IR:** Abans quan hi havia mili se'ls hi deia que el "valor se les supone", doncs al científic la vocació se li suposa. Perquè sinó no hi series aquí, es que no hi podries arribar. Sense una clara vocació per lo que estàs fent no hauríem arribat a on estem.

Hi ha gent que es desencisa i ho deixa córrer, però sense aquesta motivació i aquesta vocació inicial no s'hi arriba. Per la dificultat del estudi quan fas la carrera, les penúries de la tesi doctoral, amb les incerteses per tenir lloc de treball després...tot això sinó tens una clara motivació científica ho deixes córrer i te'n vas a una línia més còmoda.

**MS:** Ara perquè hi ha problemes, però fa 15 anys tampoc era tan complicat trobar llocs a la indústria, que probablement a nivell econòmic era més gratificant, però tu valores moltes coses al escollir on treballar.

**IR:** Tots hem tingut companys que s'han anat de comercials a la indústria farmacèutica o a la indústria alimentària o a qualsevol indústria i han cobrat de dos i tres vegades el que cobràvem nosaltres.

**MS:** I no només companys (riu) també alumnes. Clar. Però et compensa, perquè sinó no hi series, tot i els problemes que pugui haver-hi.

**IR:** Tu saps que es una carrera dura, difícil i de la que no et faràs ric. Viuràs tranquil·lament però no et faràs ric. Es a dir, que si els teus objectius vitals són uns altres en aquí no t'hi poses. Es a dir, que necessites aquesta vocació.

**MS:** Però també s'ha de dir que en el nostre entorn no passa gaire que la gent es desencisi. IR: Són casos molt excepcionals.

**MS:** Però aquí a la facultat no es habitual, ni al departament ni a la facultat, molt poca gent. Perquè tothom si per un motiu o un altre no pot continuar la recerca, doncs veus que es posen més en coses de gestió o en docència, vull dir, que tothom dona al màxim.

**IR:** Tota la gent troba al final el seu camí

#### **EF: Van estudiar Biologia?**

**IR:** Si, els dos som biòlegs. Pensa que llavors no hi havia graus, hi havia biologia i ja està.

**IR:** Podies estudiar química o biologia o farmàcia o medicina. No hi havia carrera de bioquímica, ni hi havia biotecnologia, ciències ambientals, res de tot això.

**MS:** Home, pensa que jo vaig entrar a la universitat a l'any 74. Ja són anys.

**IR:** Si, si vam estudiar tots dos biologia.

#### **EF: I, com es van decidir a estudiar biologia?**

**MS:** Jo, bàsicament, dubtava entre medicina i biologia però també entre història i literatura. I realment el que em va fer decidir per biologia va ser estudiar biologia en aquella època al COU. Quan vaig estudiar aspectes relacionats amb la bioquímica vaig pensar, doncs això m'interessa. I vaig començar biologia amb la idea de decantar-me cap aquí, tot i que la botànica i la zoologia no em desagradaven però jo tenia clar que volia fer bioquímica. De fet al departament de bioquímica hi havia possibilitat de ser alumne intern i vaig ser-ho a quart i ja vaig començar. Quan et poses a estudiar biologia ja t'interessa estudiar sobre la vida. I després mica en mica veus la possibilitat de entrar en un departament, fer recerca i que això també implica docència. Pots fer les dues coses i que això es molt interessant. A mi sempre m'han interessat les dues coses, jo només fer recerca no ho hagués fet. M'agradaven les dues coses per això vaig optar per la Universitat.

**IR:** Un cop superada la fase de voler ser policia, bomber i cura, des de llavors, de ben petit ja tenia clar que volia ser científic. M'atreia molt estudiar la vida i m'agradaven els animals i la vida. I des de ben petit jo volia ser biòleg.

**MS:** Ell de ben petit, jo fins als 17 anys no. Es que saps que passa, el meu problema, era que tot el que vaig estudiar al COU, tot absolutament, m'interessava. (Riem).

I vegades això es una avantatge, però quan t'has de decidir, es un problema, perquè tan m'interessaven les humanitats com les ciències. Però estic contenta de la elecció, no la canviaria. De fet, com més va, més clar ho tinc.