



Xavier Pujol Gebellí

«Habrá oportunidades si sabemos aprovechar el tiempo y los recursos»

Francesc Posas, premio EURYI 2004

Cualquier célula sometida a una situación de estrés genera una respuesta para adaptarse a las nuevas condiciones. Si no lo hiciera, su actividad o su propia viabilidad podrían verse comprometidas. El equipo de Francesc Posas (Barcelona, 1968) ha contribuido en los últimos años a esclarecer los mecanismos que rigen este tipo de respuestas en levadura y en células de mamífero. Sus trabajos, dados a conocer recientemente en *Nature* y *Nature Cell Biology*, le han valido para que el comité seleccionador de los premios europeos EURYI para jóvenes investigadores decidiera apoyar la financiación de su línea de investigación con un millón de euros para los próximos cinco años. Posas dirige un grupo dentro de la Unidad de Señalización Celular del Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud de la Universidad Pompeu Fabra de Barcelona.

¿En qué consisten sus estudios?

Lo que nos interesa entender es cómo las células responden a su entorno, es decir, cómo son capaces de detectar que hay un cambio en el medio en el que se encuentran y cómo se transmiten las señales específicas para que cada célula pueda generar la respuesta adecuada.

¿Ocurre eso con referencia a cualquier tipo de cambio o de célula?

El concepto que tratamos de entender podría aplicarse a cual-

quier célula y a cualquier tipo de estrés, aunque los mecanismos específicos que definen esa función corresponden a tipos celulares concretos. Pero el concepto básico es el mismo: la célula tiene que darse cuenta de que hay un cambio y tiene que hacer algo para responder a ese cambio. Entre otras razones porque de no hacerlo podría poner en peligro su propia supervivencia.

¿Estrés es lo mismo que cambios en el entorno?

Siempre que sea suficientemente importante como para poner en riesgo la viabilidad de la célula. Puede ser desde cambios en los nutrientes hasta la temperatura, la presencia de metales pesados o cambios osmóticos. Hay muchos cambios posibles.

¿La respuesta debe entenderse como una adaptación?

Básicamente sí, puesto que se trata de que la célula se adapte a las nuevas condiciones.

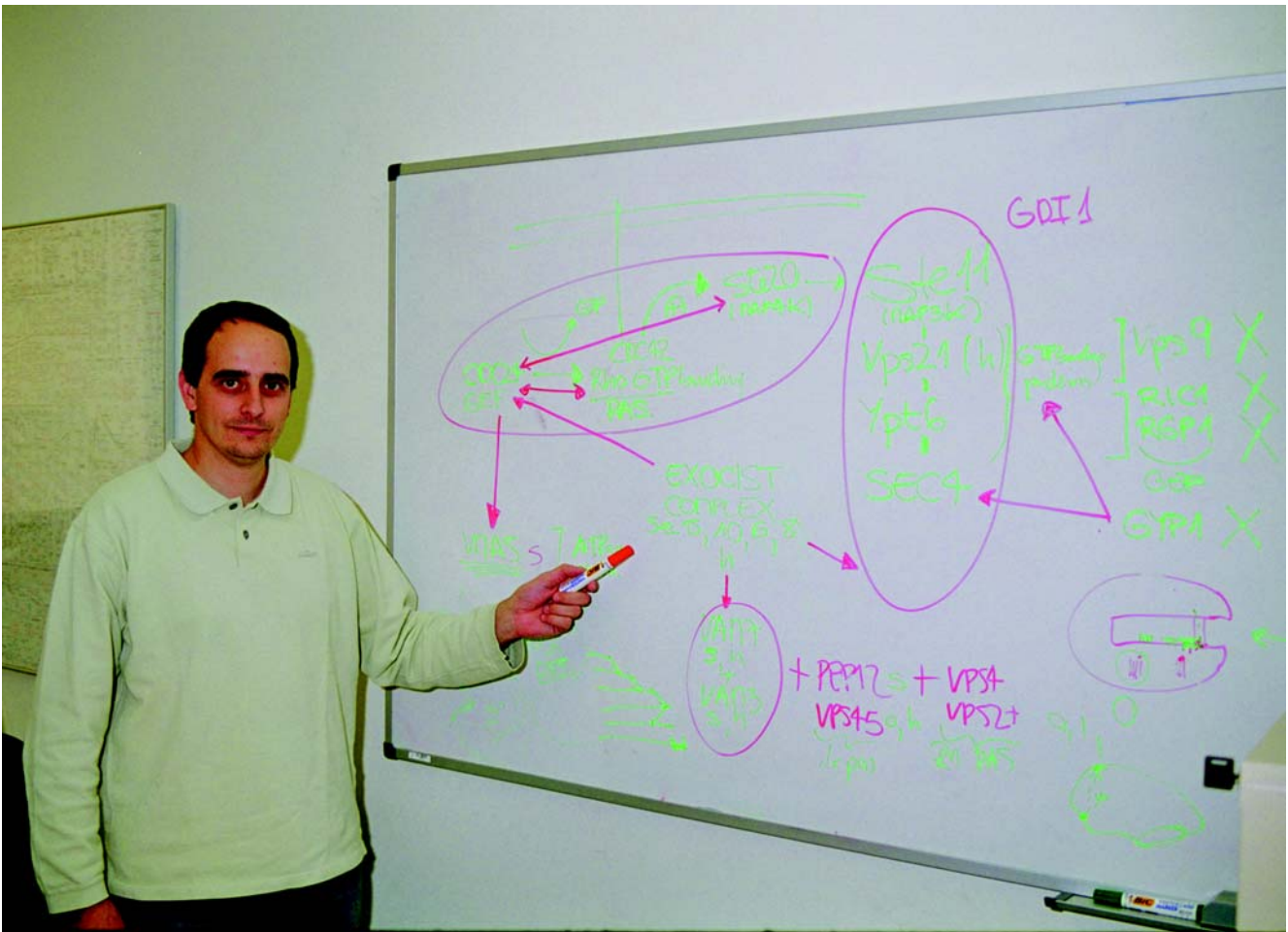
En este contexto, ¿cómo definiría su aportación?

Lo que hemos investigado es quién lleva este flujo de información, cómo se generan las respuestas de adaptación y de qué forma influyen en la regulación

del ciclo celular, en la expresión de genes, y otros aspectos de la fisiología que deben ser alteradas.

Por el modo como lo cuenta parece como si se tratara de un mecanismo universal.





La verdad es que hay muchos mecanismos. A pesar de ello creo que sólo los que han sido útiles y eficientes se encuentran conservados en muchos tipos de células, al menos los básicos. Eso es lo que hemos observado en levadura y en células de mamíferos. Es verdad también que hay mecanismos distintos para distintas formas de estrés, pero en el fondo son todos muy similares.

¿Significa eso que están regulados de la misma forma?

Cuando una célula se enfrenta a una situación de estrés, deja de dividirse en muchos casos. Tiene su lógica, puesto que si se divide en una situación que no es la óptima, corre el riesgo de no sobrevivir. Esta respuesta se repite en levadura y en mamíferos. Probablemente se trate de proteínas similares en ambos casos las que pongan en marcha este mecanismo, pero si es o no de la misma molécula no es conocido.

Vayamos a su aportación concreta, publicada recientemente en sendos artículos en las revistas *Nature* y *Nature Cell Biology*. ¿Qué describe en ellos?

En esencia, el primer artículo trata de elucidar cómo se puede regular la transcripción génica y, en particular, cómo se modulan los genes de respuesta de estrés a MAP-quinasa. El segundo intenta responder a si las MAP-quinasas participan en la regulación del ciclo celular.

¿Y qué respuestas obtienen?

Lo que vemos es que si aplicas una situación de estrés, tanto en levadura como en célula de mamíferos, la célula detiene su crecimiento. Estábamos muy intrigados en saber si las células

detienen su crecimiento simplemente porque les falta energía o bien es algo que se haga de forma activa.

¿Y...?

Vimos que la MAP-quinasa es capaz de regular una proteína que es muy importante para que el ciclo normal progrese en una célula. Modificando la actividad de esta proteína, las células se detienen en G1 como respuesta a un estrés. Posteriormente vimos que si la célula se encuentra en cualquier otra fase del ciclo celular también se detiene la división. Creemos, no obstante, que sería debido a un mecanismo distinto. En cualquier caso, frente a una situación de estrés parece claro que la célula lo que hace es adaptarse y como respuesta detiene el ciclo celular. Unos sensores de membrana indican a la célula, según vemos en nuestro trabajo, que ha habido un cambio osmótico. Es entonces cuando la célula pone en marcha un programa de cambio de transcripción, de programación de ciclo celular. Los cambios se mantienen hasta que la célula se ha adaptado a esta situación de estrés. Las moléculas reguladoras, las MAP-quinasas, están muy conservadas tanto en levadura como en mamíferos a nivel estructural e incluso funcional.

Dados los resultados, además de en más líneas celulares, habría que validar otras moléculas u otros programas celulares.

Por el momento lo que más nos interesa es conocer más acerca de esta señalización en levadura. En levadura podemos avanzar en el estudio de los mecanismos moleculares y ver si están conservados en células de mamíferos. Es el paso siguiente. Pero no es trivial, porque la complejidad aumenta en los organismos eucariotas superiores.

¿El futuro de la línea de investigación está ligado al esclarecimiento de patologías?

Podría establecerse esta conexión. La proteína homóloga de la MAP-quinasa que estamos estudiando en levadura es la p38 en mamíferos. En esta última se está viendo que interviene también en la regulación del ciclo celular. Cuando no funciona bien da alteraciones del ciclo, de transcripción. Ello lleva a procesos patológicos de carácter inflamatorio u oncológico. Por este motivo pensamos que es tan interesante encontrar meca-



nismos por los cuales estas MAP-quinasas pueden funcionar. A lo mejor nos enseñan cómo funcionan las de mamífero. No hay que olvidar que esta familia de moléculas interviene mayoritariamente en procesos de señalización y que tienen una gran capacidad para transferir respuestas de forma muy rápida. Con cambiar un sustrato puedes estar cambiando una función. Además, se ha visto que pueden modificar cualquier aspecto

de la fisiología de una célula. De ahí su interés. Como regulan aspectos críticos del funcionamiento de una célula, acaban siendo proteínas esenciales.

¿Tiene sentido hablar de aplicaciones?

Ahora mismo estamos en un ámbito muy básico. Lo que se intenta es aportar nuevos conocimientos sobre cómo funcionan estas enzimas. Esto en sí mismo ya tiene un valor, porque es un paso necesario. No tenemos dudas de que el conocimiento generado podrá ser aplicado algún día.

Volvamos a las MAP-quinasas. ¿Se conoce lo suficiente?

Se sabe mucho menos de lo que parece. Hoy apenas conocemos la estructura y muy poco de su mecanismo de acción. Pero vamos viendo cosas. Sabemos que para responder al estrés, por ejemplo, hay que hacerlo de una forma muy rápida y eficiente porque si no la célula corre riesgo. Eso quizá quiera decir que la célula no emplea mecanismos habituales en su ciclo vital sino sólo un paquete de información específico en un momento puntual. Eso aporta nuevos conocimientos acerca de cómo se regula la transcripción o el propio ciclo celular. Dicho de otro modo, hace que aparezcan nuevos mecanismos que regulan procesos básicos.

Si es un programa particular, ¿tiene un código específico?

No necesariamente. Más bien es un uso especial de mecanismos que podrían funcionar de manera normal. Supongamos un caso: la célula necesita transportadores de glucosa. En respuesta a un estrés osmótico, hay un incremento notable de la presencia de transportadores de glucosa en la membrana. ¿Por qué? En condiciones normales las células ya tienen estos transportadores, pero cuando se da el cambio osmótico los aumenta en número para que el proceso sea más eficiente. Pero no se trata de un transportador especial, sino que la célula se está adaptando a una situación especial.

Esos trabajos son los que le han llevado a EURYI.

Presentamos el proyecto y tuvimos la suerte de ser escogidos. Lo definimos a cinco años a partir de las líneas que hay en el laboratorio explicando dónde nos gustaría llegar. Al ser una financiación importante te permite ser un poco más ambicioso en relación con lo que es habitual en España.

Tener un millón de euros debe ser satisfactorio para investigar, pero también debe comportar mayores exigencias.

Sí y no. Lo que te permite es, en primer lugar, tomar conciencia de cómo debería ser siempre la financiación de un proyecto. Por ejemplo, dándote gran flexibilidad en la gestión, con lo cual podemos dedicar una parte a contratación de personal y otra a funcionamiento del laboratorio. Es algo que siempre andamos reclamando en España, mayor capacidad de gestión de los proyectos y que éstos puedan incorporar la posibilidad de contratación. Por otra parte, nos evaluarán. Pero esto es fantástico, es como tiene que ser. Quizá si fuéramos más exigentes en las revisiones y evaluaciones de proyectos, se conseguiría una mejor investigación para el país.

Durante un tiempo, por tanto, podrá trabajar sin demasiados agobios.

Vamos a ver: en nuestro país tenemos el problema de que la financiación es insuficiente. EURYI se ha presentado como un gran proyecto de mucho dinero, pero es a cinco años y la cantidad es la que perciben los investigadores que empiezan en

Segunda convocatoria para los EURYI Awards

Mercè Fernández

El pasado noviembre se cerraba el plazo de presentación de candidaturas para la segunda convocatoria del Programa EURYI, acrónimo de European Young Investigator Awards, galardón que está impulsado por EUROHORCs (European Heads of Research Councils) y la European Science Foundation (ESF). A partir de ahora, las Comisiones de Evaluación, designadas por la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva (ANEP), y posteriormente la Comisión Nacional de Selección, se encargarán de seleccionar las mejores candidaturas de todas las que se han presentado a través de España. Esta primera selección (que también se realiza en otros 14 países) se enviará a la ESF, donde serán sometidas a la segunda fase, la de evaluación internacional y selección final. Se hace patente la complejidad de esta convocatoria, a la que se pueden presentar candidatos de cualquier nacionalidad y en la que intervienen 18 organizaciones de investigación (en España el Ministerio de Educación y Ciencia y el CSIC) de 15 países europeos.

El pasado agosto, los 25 premiados de la primera convocatoria EURYI, seis de ellos españoles, recibieron el galardón: la financiación de su proyecto, durante cinco años y por un total de entre 1 000 000 de € y 1 250 000 € cada uno. Es una cantidad de dinero nada despreciable y, sin duda, mucho más elevada que la de los proyectos a los que están acostumbrados los grupos de investigación españoles más jóvenes, que aún están luchando por encontrar su hueco. Por eso, las expectativas que despierta esta iniciativa y los futuros resultados científicos de los galardonados EURYI son importantes.

De los premiados españoles, cuatro trabajan en el ámbito de la biomedicina y ciencias de la vida: Oscar Marín Parra (CSIC), que estudia la biología y la genética de las interneuronas corticales y su posible implicación en enfermedades, actualmente inexplicadas, del sistema nervioso central, como la esquizofrenia o la epilepsia; Francesc Posas (Universidad Pompeu Fabra), que es-

tudia la señalización celular y, en concreto, las respuestas celulares de adaptación al estrés; y Miguel Ángel del Pozo (Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares), que estudia la relación entre la caveolina (proteína implicada en la señalización celular, que es, además, un supresor tumoral) y las integrinas (factores de crecimiento relacionados con el buen mantenimiento de las arterias). En el ámbito de la biodiversidad, Jordi Bascompte (CSIC) propone estudiar los diferentes ecosistemas como redes y aplicando herramientas estadísticas que previamente se han desarrollado y han funcionado bien en otros ámbitos, como internet o las redes de aeropuertos. Por su parte, el físico Jaume Gomis (que se trasladará del canadiense Perimeter Institute a la Universidad de Barcelona), desarrollará una reformulación de la teoría de cuerdas que pueda integrar a nivel cuántico la fuerza de la gravedad, reformulación que él define como una «descripción holográfica» en la que se codificará la gravedad en la superficie. El ingeniero Adriano Camps (Universidad Politécnica de Cataluña) ha obtenido el galardón por un proyecto interdisciplinario en el que desarrollará nuevas técnicas e instrumentos, como sensores pasivos, para modelizar los océanos y su impacto en el clima global.

Una de las peculiaridades de los EURYI es que están pensados para atraer a investigadores sobresalientes de cualquier nacionalidad y que quieran trabajar en Europa y liderar su propio equipo de investigación. Es, en consecuencia, una competición «abierta» sin el «retorno justo» que tienen casi todas las convocatorias europeas: no se trata de que ganen los mejores de cada uno de los países sino de que, simplemente, ganen los mejores. Por eso, que en la primera convocatoria, de los 25 galardonados 6 fueran españoles, ha sido interpretado por muchos como una señal inequívoca de que en España talento humano hay, y que lo que faltan son recursos. En la primera edición se presentaron 777 candidaturas, de las cuales 133 llegaron a la fase de selección internacional. #

Inglaterra, Francia o Alemania como *start-up*. Por tanto, es dinero, pero para competir según un estándar de arranque europeo. Es decir, es un buen punto de partida para intentar construir una ciencia basada en la excelencia. Un modelo así sería interesante en España.

¿Qué pasará en cinco años, cuando se acabe EURYI?

Ya veremos. Si somos capaces de desarrollar nuestro proyecto y seguir aportando cosas interesantes, no dudo que conseguiremos financiación. Vamos a utilizar estos recursos con el mayor provecho posible y luego ya veremos. Habrá oportunidades si sabemos aprovechar el tiempo y los recursos.

¿Cuál es la situación de los recursos humanos en nuestro país?

Aunque hay problemas graves en el sistema español, tenemos

buenos investigadores, gente bien formada y de gran calidad. Ahora mismo es el mejor capital del sistema. El problema es qué hacer luego con ellos. La falta de definición de una carrera científica es uno de los principales escollos a salvar.

Veo que le interesa la política científica.

No, al contrario. Es lo que tenemos. Es una gran frustración tener que pensar: ¿tanto costaría hacerlo bien? No siempre es una cuestión de recursos, a veces basta con la voluntad de hacerlo. El problema ya no es que nos cambien cada año la convocatoria o que dejen de convocarla. El problema es que no sabemos dónde vamos a estar en cinco años ni qué perspectivas tenemos. Es simple: basta con sentarse y pensar. Crear una carrera investigadora, planificar la financiación, gestionar infraestructuras y poco más. Es por el bien del país. #