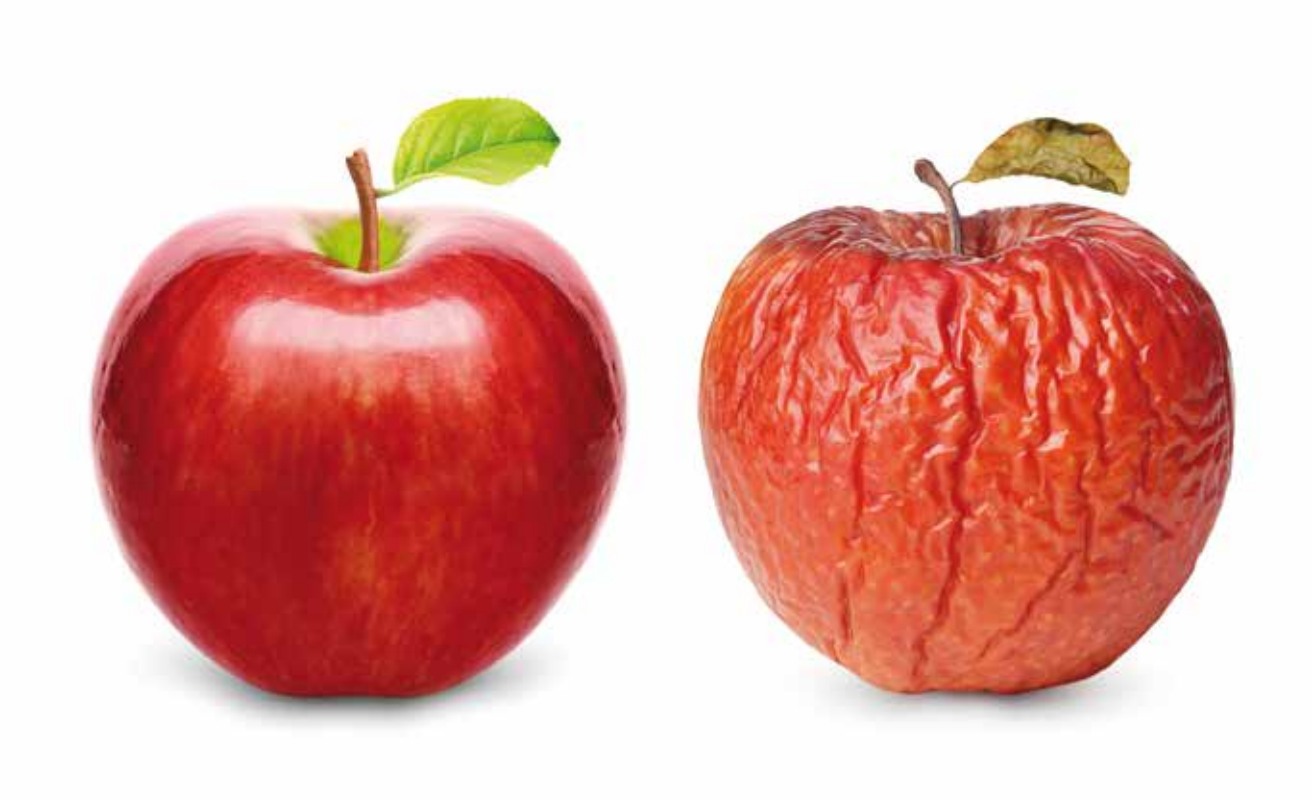
Nº 193
Septiembre 2017
Publicación trimestral

SEBBM

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR



ESTRÉS OXIDATIVO

SEBBM

FEBS3+

1st Joint Meeting
of the French-Portuguese-Spanish
Biochemical and Molecular Biology Societies

XL SEBBM Congress
The Annual Congress of the SFBBM

23–26 October

Barcelona2017

Organizing Societies

FEBS

SEBBM

SFBBM

SPB

Número 193 – SEPTIEMBRE 2017

SEBBM es una publicación periódica de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular

© SEBBM. Los artículos y colaboraciones reflejan la opinión de sus autores y no necesariamente la opinión de la SEBBM. Se autoriza la reproducción del contenido, siempre que se cite la procedencia.

Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular

Rodríguez San Pedro, 2 - 2ª pl.

Dpcho. 210 – 28015 Madrid

Telf.: 91 561 33 81 – Fax: 91 561 32 99

e-mail: sebbm@sebbm.es
http://www.sebbm.es

Editor: Miguel Ángel de la Rosa
Editor honorario: Joan J. Guinovart
Editor adjunto: Joaquim Ros
Consejo editorial: Félix Goñi, Joan J. Guinovart, Federico Mayor-Menéndez, Xavier Pujol, Joaquim Ros, Miguel Ángel de la Rosa, Vicente Rubio
Director: Xavier Pujol Gebellí
Secciones:
Referencias: Joaquim Ros
Educación Universitaria: Ángel Herráez
Reseñas de libros: Juli Peretó
Sociedad: César de Haro
Empresas: Itziar Alkorta
Coordinación del número 193: Vicente Rubio Zamora
Redactor jefe: José M. Valdés
chema@grupoicm.es
Publicidad: Sonia Bautista
sonia@grupoicm.es

Publica:

Grupo ICM Comunicación S.L.
Avda. de San Luis, 47
28033 Madrid

Telf.: 91 766 99 34 – **Fax:** 91 766 32 65
www.grupoicm.es
e-mail: sebbm@grupoicm.es
ISSN: 1696-473X
Depósito legal: M-13490-2016
Impreso en España
Edición digital: www.sebbm.es/revista

SUMARIO

ESTRÉS OXIDATIVO

TRIBUNA
Pulseras magnéticas para curar el cáncer 4
Félix M. Goñi

EDITORIAL
La utilidad del conocimiento inútil 5
Miguel Ángel de la Rosa

DOSIER CIENTÍFICO
Daño oxidativo. Facetas de este complejo proceso biológico 6
Federico V. Pallardó Calatayud
¿Se oxida el cerebro? 10
Juan Pedro Bolaños
Antioxidantes: ¿fármacos milagrosos o pócimas de charlatanes? 15
Angelo Azzi JM
¿Envejecemos porque nos oxidamos o nos oxidamos porque envejecemos? 20
José Viña

ENTREVISTA
Marina Villegas 24
Directora de la Agencia Estatal de Investigación (AEI)
Xavier Pujol Gebellí

POLÍTICA CIENTÍFICA
Pobres presupuestos 28
Xavier Pujol Gebellí

EDUCACIÓN UNIVERSITARIA
De paternidad, susceptibilidad y otras individualidades 32
José C. Diez y Ángel Herráez

REFERENCIAS 37
Joaquim Ros

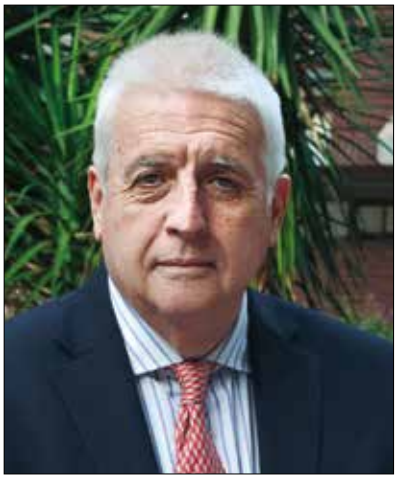
ENTIDADES COLABORADORAS
Barcelona, un congreso XL 40
Itziar Alkorta

RESEÑA
Transgénicos sin miedo. 41
Juli Peretó

SOCIEDAD
La SEBBM participará en la Noche Europea de los Investigadores 2017 y la Semana de la Ciencia de Madrid 42
Varios miembros de la SEBBM, entre el personal investigador del CSIC homenajeado por los premios recibidos en 2016-2017 44
Encuentros con la Ciencia recibe el Premio de Divulgación Científica José María Savirón 2017 45
Premios de Investigación SEBBM 2017 46
Ingeniería celular para implementar la biología estructural en células vivas 47
Simposio en honor de Israel Pecht, socio de honor de la SEBBM 48
Juan Lerma, secretario general de FENS 48
Ángela Nieto, miembro del comité científico-técnico de la AEI 48
Camino de los 2000 seguidores en *Twitter* 49
Concurso "Pinacoteca de la Ciencia", patrocinado por Eppendorf 49

AGENDA Y CATABOLITOS 50

PULSERAS MAGNÉTICAS PARA CURAR EL CÁNCER



Félix M. Goñi
Presidente SEBBM

Pulseras magnéticas, o perlas homeopáticas, o emplastos de hierbas "naturales", ¿qué más da? Nuestra sociedad padece tal grado de ignorancia científica que acepta de buen grado supuestos tratamientos sin ninguna base racional para tratar las enfermedades más graves, incluso rehusando tratamientos científicos que la Seguridad Social ofrece sin gasto alguno. Todos conocemos el efecto placebo. Todos sabemos que los medicamentos caros, los médicos con bata impoluta, secretaria vistosa y consulta privada, los hospitales de fama, por supuesto también privados, lo mismo que algunos santos muy milagrosos, obran maravillas en la salud de cuantos los consumen, visitan y rezan. Pero sabemos también que una fracción importante de los pacientes, quizá hasta el 50%, que visitan una consulta de medicina interna, no tienen ninguna lesión orgánica demostrable; es decir, que su enfermedad es un producto de su mente y que, por lo tanto, su propia mente puede curar (más bien, que solo su propia mente puede curar).

La enfermedad psicosomática y el efecto placebo son dos caras de la misma moneda; a saber, la maravillosa complejidad de la mente humana, que a veces nos juega muy malas pasadas. Pero el tema de esta *Tribuna* no es ese, sino el mucho más grave de los enfermos que voluntariamente renuncian al tratamiento racional de enfermedades orgánicas, bien definidas y graves, particularmente el cáncer, para ponerse en manos del primer charlatán, o del primer iluminado. El número de esta revista de junio de 2015 ya dedicó su dosier científico a este tema, pero no está de más mantener viva la denuncia y recordar a los socios de la SEBBM la obligación ética de debelar estas ideas inicialmente estrafalarias, pero que pronto se convierten en criminales. Nuestra Sociedad divulgó hace poco entre sus miembros una carta de la joven científica Elena Campos Sánchez, presidenta de la "Asociación para proteger al enfermo de terapias pseudocientíficas", en la que denunciaba con energía y pasión estas tropelías. No es, por cierto, que la SEBBM coincida exactamente con todos los planteamientos de dicha asociación, ni que quiera convertirse en su altavoz, pero sí parece más que justo saludar con alegría movimientos que, en último término, intentan presentar a lo que se llama "medicina basada en pruebas" como el único sistema terapéutico digno de crédito.

Nunca deja de sorprenderme que, en una sociedad dependiente al máximo de la tecnología (¿qué ocurrirá si el suministro eléctrico de nuestras ciudades se interrumpiera durante 48h? ¿qué ocurrió cuando en 2010 las cenizas del volcán Eyjafjallajökull interrumpieron durante unos pocos días los vuelos en el norte de Europa?), esta misma tecnología sea vista con sospecha creciente por una parte, y no siempre la menos educada, de la población. Las antenas de la telefonía móvil, las vacunas, los organismos genéticamente modificados, toda una serie de objetos inocuos, cuando no utilísimos, se ponen en cuarentena. Y a cambio se propagan ideas absurdas sobre los beneficios de la homeopatía o de las dietas milagro. Los profesionales de la ciencia no podemos permanecer impasibles y debemos llamar ignorantes a los ignorantes, y criminales a los criminales. Está al alcance de muy pocos de entre nosotros hacer un descubrimiento importante, pero todos podemos y debemos poner en su lugar a nuestros conciudadanos mal informados o malintencionados.

El tema de esta Tribuna es el de los enfermos que voluntariamente renuncian al tratamiento racional de enfermedades orgánicas, bien definidas y graves, particularmente el cáncer, para ponerse en manos del primer charlatán o del primer iluminado que se

LA UTILIDAD DEL CONOCIMIENTO INÚTIL

Miguel Ángel de la Rosa
Editor de SEBBM

A finales de junio coincidí con Helga Nowotny, miembro fundador y expresidenta del ERC (*European Research Council*), en un acto celebrado en Rehovot en homenaje a Israel Pecht, anterior secretario general de FEBS, con motivo de su ochenta cumpleaños (pág. 48). La conferencia de Helga se titulaba *Navigating uncertainty: the usefulness of the useless knowledge*. Fue todo un alegato a la incertidumbre como incentivo esencial en el camino de búsqueda del conocimiento y, por ende, como componente inherente a la investigación científica. Toda una apuesta por la incertidumbre propia de cualquier evento futuro, a la incertidumbre inevitablemente entrelazada con el regular devenir de la existencia de la humanidad.

Según la expresidenta del ERC, «la investigación científica puede hacernos deambular en la cima de la incertidumbre y, en ocasiones, transformar en certeza la incertidumbre, pero en una certeza siempre provisional». La incertidumbre nunca es estática, está siempre en evolución, ya sea al compás de los cambios geológicos, ya sea al nivel de nuestra experiencia diaria. Las células toman decisiones entre vivir o morir en apenas un guiñar de ojos, en tanto las interacciones del hombre con el medio ambiente pueden dejar su huella durante miles de años. La incertidumbre es maliciosa. Aparece en el momento inesperado, evita la línea recta, sigue rutas curvadas y a veces toma el atajo. Aceptamos, por tanto, que las preguntas científicas que nos hacemos pueden producir resultados provisionales e inciertos.

La política científica, en cambio, se suele regir hoy por criterios prácticos y funcionales, viéndose el científico equiparado al ingeniero y apremiado a predecir resultados con años de antelación, a renunciar al cambio de dirección en marcha si la observación de hechos inesperados lo hiciera sugerente. Al igual que el ingeniero diseña el proyecto de construcción de un puente en base a la necesidad social de unir las dos orillas de un río, con objetivos concretos en un plazo preciso de tiempo para la ejecución de la obra, así el científico se ve obligado a diseñar su proyecto con el fin de afrontar un reto social determinado, al que tiene que dar solución con objetivos asimismo concretos y escalonados. De este modo se impide la serendipia, la profundización en el hallazgo casual e inesperado, base de infinidad de descubrimientos cruciales en la historia de la ciencia, como son la penicilina, el viagra, los rayos X y tantos otros.

Helga también nos recordaba en Rehovot que «la ciencia de hoy se ve condicionada por un sistema de evaluación dominado por los índices bibliométricos». En efecto, los evaluadores, seleccionados como especialistas expertos, caen con frecuencia en la cómoda tentación de actuar como administrativos "pesadores" más que como científicos "pensadores" de las publicaciones y logros de los investigadores. Y de manera involuntaria contribuyen al lucrativo negocio impuesto por las casas editoriales y sus revistas indexadas, un negocio privado, ideado por Robert Maxwell en la pasada década de los años cincuenta, a cuyo florecimiento asimismo contribuyen los responsables políticos con los fondos públicos que gestionan y del que se encuentran excluidos los actores principales, cuales son los científicos y sus conciudadanos (véase *The Guardian*, 27 de junio de 2017). Pero esto sería objeto de otro debate.

La estrategia de la política científica actual de ignorar la incertidumbre se traduce, en esencia, en renunciar al gran descubrimiento, revolucionario y único. El mensaje final de Helga Nowotny a los gobernantes fue claro: «No se dejen tentar por ganancias pequeñas, controlables a corto plazo, a cambio de renunciar a oportunidades grandes e inciertas. Antes al contrario, apuesten por la utilidad del conocimiento inútil».

La estrategia de la política científica actual de ignorar la incertidumbre se traduce, en esencia, en renunciar al gran descubrimiento, revolucionario y único.

Daño oxidativo. Facetas de este complejo proceso biológico

Federico V. Pallardó Calatayud
Catedrático de Fisiología. Facultad de Medicina y Odontología
Universidad de Valencia

INTRODUCCIÓN

Como dijo Heráclito de Éfeso «τα πάντα ρέει» (ta pánta réei) "todo fluye, nada se detiene". De la misma forma el oxígeno molecular, clave de la vida en nuestro planeta, fluye a través de nuestro organismo y sus múltiples organelas generando un elevado número de reacciones químicas, constituyéndose en la piedra de bóveda de los procesos de óxido-reducción en distintas estructuras biológicas. En las siguientes páginas y de la mano de tres autores pioneros en el estudio del daño oxidativo se intentará responder a sendas preguntas aparentemente simples pero de las que se pueden extraer interesantes enseñanzas. Cada autor analizará desde la visión que posee en su campo de estudio las distintas facetas de este complejo proceso biológico de múltiples connotaciones fisiopatológicas.

En las últimas décadas hemos pasado de los momentos iniciales en los que entendíamos al estrés oxidativo como un proceso puramente patológico a, como veremos en el capítulo escrito por el profesor José Viña, una concepción en la que este es un proceso que puede ser necesario y habitual (y por tanto fisiológico).

Por eso ¿es bueno o malo que los órganos se oxiden? El cerebro, uno de nuestros órganos favoritos, ¿se oxida? y es eso ¿bueno o malo?. El profesor Bolaños nos responderá a la pregunta y abrirá el debate a nuevos retos. Por último, el profesor Ángelo Azzi, pionero en el campo de los estudios con vitaminas antioxidantes se atreverá con la pregunta más incómoda: "Antioxidantes: ¿fármacos milagrosos o pócimas de charlatanes? ¿Son útiles los antioxidantes? Es más ¿pueden llegar a ser perjudiciales? Es evidente que si el estrés oxidativo ya no puede ser considerado un proceso deletéreo en sí mismo, incluso es necesario y fisiológico, su abolición puede ser por tanto dañina para la salud.

Quizá al final, como tantas veces nos ha ocurrido en la vida y pese a que simplificar entraña innegables riesgos, el saber popular atesora un conocimiento ancestral e intuitivo nada despreciable. Y todo, como en el refranero, tenga que ser tenido en su justa medida y en el momento adecuado y que tanto un exceso como una carencia pueden ser gravosos para el organismo. La existencia de estrés oxidativo no es intrínsecamente beneficioso o perjudicial. Depende de en qué célula o incluso en qué compartimentos subcelulares o en qué momento del ciclo celular el estrés oxidativo podría ser beneficioso o incluso absolutamente esencial para la fisiología celular. Es conocido que la falta de estrés oxidativo durante el proceso de hipertrofia celular bloquea señales celulares necesarias. La administración de antioxidantes bloquea la hipertrofia de la musculatura esquelética durante el proceso de entrenamiento evitando la adaptación necesaria.

Os animo a que disfrutéis de las siguientes líneas en las que de forma muy amena y sin entrar en excesivos detalles moleculares veremos lo poliédrico que puede llegar a ser un simple proceso químico y las importantes consecuencias y enseñanzas que entraña y que pueden ser extrapolables a los distintos campos de la investigación biológica.

OXIDACIÓN Y ENFERMEDAD: CONEXIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA

La visión clásica del daño oxidativo como proceso deletéreo.

¿Quién no se ha puesto un poco de "agua oxigenada" cuando tenía una herida?. De la misma forma nuestro organismo responde ante las infecciones, entre otros mecanismos de defensa, con la liberación de H2O2 al medio extracelular o a las propios patógenos para intentar destruirlos y acabar con la infección como cuando nos limpiamos una herida. Sin embargo y salvo este mecanismo "inmunitario" y en principio "bueno" para el organismo, se consideraba que la generación de especies oxidantes del oxígeno o del nitrógeno era la consecuencia o el subproducto del metabolismo ›››

>>> oxidativo celular y al igual que un coche o cualquier sistema de combustión interna genera además de energía subproductos "tóxicos" como el monóxido de carbono del escape de un coche, nuestras células producían radicales libres y otros agentes oxidantes como un subproducto del metabolismo celular, en especial en las mitocondrias. Pero también en otras organelas en menor medida. De esta forma, e imbuidos de una visión teleológica de la biología, se pensaba que las células habían desarrollado unos sistemas antioxidantes que nos "defendían" de las sustancias oxidantes. Una visión maniquea de la biología celular donde había "buenos y malos" como en las viejas películas del oeste americano con indios y vaqueros…

Evidentemente, ahora sabemos que el proceso es mucho más complejo y que como también ocurre en la vida diaria la frontera entre lo "bueno" y lo "malo" es muy difusa (si la hay). Y lo que en unos momentos puede ser beneficioso otras veces es perjudicial.

UN BUEN MECANISMO DE REPARACIÓN,
del ADN, la existencia de la adecuada inducción de las enzimas de reparación del ADN como OGG1, Rad 51, etcetera, pueden hacer que el daño oxidativo pueda ser completamente revertido; de la misma forma enfermedades son en última instancia terreno abonado para el daño oxidativo del ADN.

Dicho esto y advertido el sufrido lector de la situación, es obvio que existen una serie de situaciones donde el daño oxidativo es intrínsecamente lesivo para la integridad celular, tisular, orgánica o incluso del organismo en su conjunto. Es en esta situación cuando hablamos específicamente del estrés oxidativo como "DAÑO". En la mayoría de los casos este se asocia directamente con procesos patológicos o al menos con mecanismos fisiopatológicos asociados con la enfermedad, con destrucción de moléculas, estructuras subcelulares, células, tejido e incluso órganos completos. Es posible que la respuesta inicial no "pretenda" generar un daño sino reparar un proceso alterado aunque la situación final resultante produzca un daño superior, incluso una destrucción completa y en última instancia la muerte del organismo.

Quizá el mejor exponente de este "daño oxidativo" sean los procesos inflamatorios y muy especialmente los procesos inflamatorios crónicos donde se establecen sistemas de daño oxidativo que producen mecanismos de retroalimentación positiva (círculos viciosos) muy lesivos para los tejidos y donde los mecanismos de "defensa antioxidante" se encuentran claramente sobrepasados. Uno de los grupos de enfermedades donde estos mecanismos de proceso inflamatorio crónico son especialmente graves, incluso mortales en ocasiones, es en las enfermedades autoinmunes, donde pese a que el origen es de causa posiblemente multigénica e incluso epigenética, al final el ejecutor final es en la mayoría de los casos un proceso inflamatorio donde el daño oxidativo juega un papel clave.

Otro ejemplo bien estudiado de daño oxidativo son los procesos neoplásicos mediados por las lesiones del ADN de base oxidativa. Como, por ejemplo, las radiaciones ionizantes. Evidentemente, un buen mecanismo de reparación del ADN, la existencia de la adecuada inducción de las enzimas de reparación del ADN como OGG1, Rad 51, etc. pueden hacer que el daño oxidativo pueda ser completamente revertido. De la misma forma, enfermedades y, en sentido contrario, defectos en los sistemas de reparación del ADN (habituales en muchas enfermedades raras), son en última instancia terreno abonado para el daño oxidativo del ADN. En este grupo de enfermedades por defecto en la reparación del ADN y fenómenos de daño oxidativo también podrían encontrarse las telomeropatías. Este grupo de enfermedades genera procesos de estrés oxidativo en su mayor parte con mecanismos asociados prooxidativos en retroalimentación positiva que subsiguientemente darán lugar a daño oxidativo más inestabilidad genómica, envejecimiento acelerado, etcétera.

Por supuesto, todos aquellos procesos que desarrollen situaciones celulares prooxidantes como el incremento en los acúmulos tisulares de metales, en especial hierro, o una disminución en las formas fisiológicas de las proteínas encargadas de su transporte o almacenamiento, debido a un incremento en las reacciones de Fenton pueden dar lugar a un incremento del estrés oxidativo y fenómenos asociados de daño. Se postula que esto podría ocurrir en la Ataxia de Friedreich y en otras enfermedades neuromusculares, sin embargo el cuadro fisiopatológico completo de este grupo de enfermedades todavía dista de ser conocido en su totalidad.

Cualquier médico avezado nos responderá que si esos mecanismos de daño oxidativo fueran tan importantes la administración de fármacos antioxidantes debería mitigar o eliminar el problema. Sin embargo, y como leeremos en los próximos capítulos, esta deducción tan simplista se aleja de la compleja realidad de los organismos pluricelulares. Los investigadores del campo estamos aburridos de leer (y revisar) artículos sobre las bondades

del antioxidante tal o cual, como el famoso resveratrol, en estudios in vitro o en modelos en cultivo celular. Sin embargo, cuando se aplican en ensayos clínicos, ofrecen resultados decepcionantes en la mayoría de los casos. Aunque esto también será abordado después, me gustaría recordar que modificar el estado redox sistémico en un ser humano, dentro de los rangos fisiológicos, es casi imposible en la clínica y más por un tiempo prolongado. Las variaciones suelen ser muy leves y las consecuencias poco conocidas. De la misma forma, modificar específicamente el estado redox de un tipo celular e incluso de un tejido (salvo la epidermis y quizá la dermis) es muy difícil con la metodología actual.

Por ello el hecho de que no exista un tratamiento eficaz para modificar el estado redox sistémico dentro del rango de valores compatibles con la vida no quiere decir que el papel del daño oxidativo no sea importante en los mecanismos asociados a la enfermedad.

Un nuevo campo casi inexplorado en la actualidad es la influencia del estado redox celular y por ende del daño oxidativo, en los sistemas de regulación epigenética. La epigenética es posiblemente el sistema de regulación biológica más versátil, potente y complejo que existe. Está modulado por los cambios del ambiente que nos rodea y al mismo tiempo el metabolismo celular lo puede también modificar. Incluso las modificaciones epigenéticas pueden ser en algunos casos heredables.

Recientemente se ha visto que el daño oxidativo afecta a los sistemas de control epigenético y que las enzimas de regulación epigenética también puede regular el estrés oxidativo. El fisiológico y el patológico (daño oxidativo). Un número importante de enfermedades, como leucemias, diabetes tipo II y gran número de enfermedades consideradas como raras, como el síndrome del X frágil o el síndrome de Rett entre otras muchas, son debidas a alteraciones epigenéticas.

Así pues, nos esperan años moviditos en cuanto al estudio del daño oxidativo, su mecanismo fisiopatológico y el intento de modularlo. Muy posiblemente los sistemas de regulación epigenética, como los enzimas que modulan la metilación del ADN, o los sistemas enzimáticos que controlan las modificaciones de las histonas o los procesos de maduración de los miARNs puedan en muchos casos ser mediatizados por el estado redox celular. Por todo ello el daño oxidativo podría alcanzar un escalón regulador especialmente complejo. ■

PARA SABER MÁS

Fouquerel E, et al. "Oxidative guanine base damage regulates human telomerase activity" *Nat Struct Mol Biol*. 23(2016)1092-100.

García-Giménez JL. "Epigenetic Biomarkers and Diagnostics". Elsevier Science & Technology Books. 2015.

Peiris-Pagès M, et al. "Metastasis and Oxidative Stress: Are Antioxidants a Metabolic Driver of Progression?" 22 (2015) 956-58.

Roy J , Galano JM, Durand T, Le Guennec JY, Lee JC. "Physiological role of reactive oxygen species as promoters of natural defenses". *Faseb J* (2017) Jun 7. pii: fj.201700170R.

¿Se oxida el cerebro?

Juan Pedro Bolaños
Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular
Universidad de Salamanca

Oxidar, según la RAE, es (a) producir óxido al reaccionar el oxígeno con una sustancia, (b) que un átomo o un ion pierda electrones, o (c) hacer que alguien o algo deje de funcionar correctamente. Cuando se me invitó a contribuir a la revista de la SEBBM con un artículo con este interrogativo título, y tras leer el resultado de la correspondiente consulta a la RAE, comprendí lo generalizada que está la idea de que nuestro cerebro deja de funcionar correctamente a través de un proceso de oxidación. Así, que nuestro cerebro enferma o se deteriora con el paso del tiempo es un hecho incuestionable; ahora bien, que sea precisamente un proceso de oxidación el responsable, no parece haberse demostrado inequívocamente.

Existen sin duda datos estadísticamente muy significativos que demuestran gloriosas correlaciones entre la severidad de enfermedades neurológicas y la abundancia de moléculas oxidadas, principalmente ácidos nucleicos, proteínas, lípidos y glúcidos. Ahora bien, por todos es sabido que las correlaciones no demuestran la causalidad de un fenómeno: el mero progreso de una neuropatología, cualquiera que sea su origen, podría desencadenar mayor oxidación de esas moléculas. Es decir, la oxidación (si existe) de nuestro cerebro podría estar relacionada con otros factores inherentes a la enfermedad, lo que nos lleva a admitir que aunque se oxide nuestro cerebro, podría perfectamente tratarse de un epifenómeno. Por lo tanto, la pregunta pertinente a formular sería "¿es la oxidación (si es que existe) del cerebro, causa o consecuencia de la enfermedad cerebral?"

Pero antes de intentar contestar a esta pregunta, detengámonos momentáneamente para repasar estos conceptos. Si descartamos que se forma óxido en nuestro cerebro y nos centramos en el punto de vista de la química *redox*, conviene recordar que la oxidación de cualquier átomo está necesariamente acoplada a la reducción de otro. Es más, el concepto *redox* en bioquímica está inseparablemente unido a la conservación de la energía y su utilización en trabajo biológico. Así, los nutrientes, o mejor dicho las moléculas procedentes de los nutrientes que son utilizables biológicamente, lo son porque están reducidas. El potencial *redox* de estas moléculas reducidas es muy negativo y el proceso de transferencia de electrones desde estas moléculas hacia las oxidadas (con potenciales *redox* más positivos) libera paquetes discretos de energía, cuya cantidad puede calcularse con la ecuación de Nernst. Aprovechar; es decir, emplear esta energía para formar un enlace covalente o un gradiente iónico a ambos lados de una membrana, representan dos buenos ejemplos de conservación de la energía biológica.

Probablemente el lugar de la célula donde mayor actividad *redox* haya sea la membrana interna de la mitocondria (*Figura 1*). Allí, la cadena transportadora de electrones, mediante un proceso termodinámicamente muy favorecido formado por numerosas y sucesivas reacciones *redox*, transfiere electrones desde NADH (a través del complejo I), *succinato* (a través del complejo II), y otros metabolitos reducidos a la ubiquinona, que se convierte en ubiquinol. El complejo III reduce el citocromo *c* con los electrones del ubiquinol, y el complejo IV transfiere los electrones del citocromo *c* (junto con protones de la matriz mitocondrial) al O_2, formando H_2O. La energía liberada por las reacciones *redox* catalizadas por los complejos I, III y IV se aprovecha para generar un gradiente de protones (H^+) a ambas partes de la membrana interna mitocondrial. El paso de estos protones, a través de la ingeniosa máquina biológica ATP sintasa, se emplea para formar el enlace entre ADP y Pi, conservando así la energía *redox* en forma de ATP. Siendo un lugar con tanta actividad *redox*, no debería sorprendernos que la mitocondria sea el compartimento celular con mayor potencial para oxidar.

El complejo IV transfiere, desde el citocromo *c*, cuatro electrones de casi una vez al O_2 para formar, junto con los H^+ transferidos, H_2O. Sin embargo, el complejo I y, posiblemente en menor medida desde un punto de vista fisiológico el complejo III, son también capaces de transferir electrones (desde NADH y ubiquinol, respectivamente) al O_2, si bien con la particularidad de que sólo le transfieren un único electrón por molécula de oxígeno. Esto genera una molécula con un electrón desapareado: anión superóxido ($O_2^{\cdot -}$), líder de las denominadas especies reactivas de oxígeno (o, en inglés, *Reactive Oxygen Species*, o ROS). El metabolismo del $O_2^{\cdot -}$ normalmente progresa a través de la captación de un electrón más (y dos H^+) mediante la reacción catalizada por la superóxido dismutasa, que lo transforma en peróxido de hidrógeno (H_2O_2; otra ROS), seguido de la transformación en H_2O a través

de la glutatión peroxidasa o catalasa, entre otras enzimas. En su conjunto, estos sistemas que metabolizan ROS reciben el nombre de antioxidantes, puesto que se asume que eliminar ROS es una forma de prevenir, evitar o revertir oxidación celular. Sin embargo, este es un concepto que habría que revisar, tal y como se podrá deducir tras la lectura completa de este artículo. En cualquier caso, de esta breve descripción se desprende claramente la idea de que la formación de ROS es inherente al metabolismo energético.

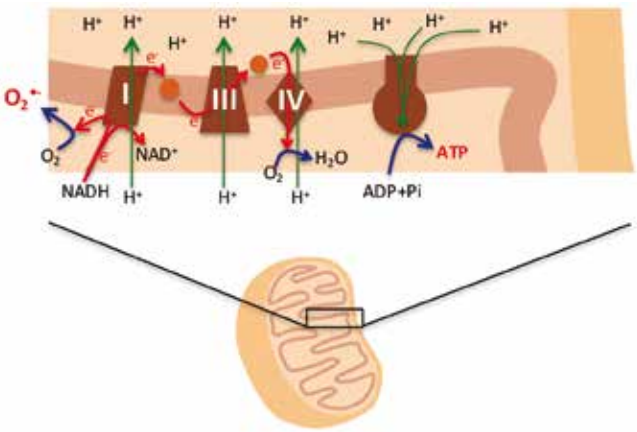


Figura 1

Vinculando estos conceptos bioenergéticos con la pregunta formulada en el título de este artículo, y a juzgar por la generalizada idea de que nuestro cerebro se oxida; esto es, que pierde electrones, nos podríamos preguntar igualmente si nuestro deterioro neurológico se debe a la acumulación de átomos que se oxidan (estrés *oxidativo*), o a la acumulación de átomos que se reducen (¿estrés reductivo?). Resolver empíricamente esta disyuntiva pasa necesariamente por la demostración de que es posible evitar la oxidación de nuestro cerebro. En algunos modelos animales (ratón) de enfermedades neurológicas, la administración de ciertos antioxidantes antes del inicio de los síntomas de la enfermedad, ha generado protección oxidativa y funcional del cerebro. Sin embargo, los ensayos clínicos con antioxidantes realizados en pacientes que padecen enfermedades neurológicas, entre las que están Alzheimer, Parkinson, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Huntington e Ictus, han fallado estrepitosamente. ¿Por qué hay diferencia entre los resultados de los ensayos preclínicos y los clínicos? ¿Debemos ›››

descartar la hipótesis de que los ROS están implicados en el origen o progreso de las enfermedades neurológicas?. Hay que tener en cuenta que los pacientes reclutados en esos estudios ya mostraban síntomas evidentes de enfermedad al comienzo del ensayo. Por tanto, debemos interpretar que el cerebro ya estaba oxidado (y por tanto la presencia de antioxidantes es irrelevante) o que los antioxidantes no se emplearon con la dosis y/o vía de administración adecuada. Además, la farmacocinética en humanos de los antioxidantes es una gran desconocida; por lógica imposibilidad técnica, no se monitorizó el estado *redox* de los cerebros de los pacientes antes, durante o después de los ensayos clínicos. Por tanto, debemos interpretar que los ensayos clínicos con antioxidantes en enfermedades neurológicas no son concluyentes.

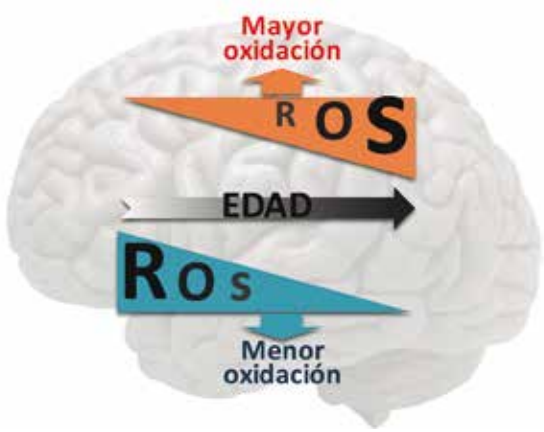


Figura 2

Resulta muy llamativo observar que, de los ensayos clínicos con antioxidantes en enfermedades neurológicas antes mencionado, un importante número de ellos tuvo que ser suspendido por claras evidencias de empeoramiento de los pacientes tratados con el fármaco frente a los que recibieron el placebo. Si asumimos que los antioxidantes utilizados en estos estudios fueron, desde el punto de vista bioquímico, efectivos, ¿debemos entonces interpretar que es contraproducente para nuestro cerebro eliminar los ROS?. Hay tres situaciones que podrían ayudarnos a comprender esta aparente paradoja.

Estudios realizados en ratón con características genéticas muy particulares han demostrado que la menor producción de ROS por la mitocondria a lo largo de la vida joven produce envejecimiento no saludable

o fragilidad. Por el contrario, permitir que las mitocondrias produzcan los ROS que espontáneamente deban producir durante la juventud, desencadena envejecimiento saludable. De estos estudios se puede concluir que la producción de ROS, especialmente durante etapas tempranas de nuestra vida, ejerce un clarísimo efecto beneficioso (*hormesis*). Quedaría por detallar dónde están los límites superiores e inferiores de abundancia de ROS, así como la ventana de tiempo durante la cual estos ROS deben actuar para mostrar este efecto beneficioso (*Figura 2*). Estableciendo meticulosamente cuáles son estos límites y su relación con la evolución del funcionamiento cerebral, será de gran ayuda para convertir estos estudios básicos en aproximaciones terapéuticas frente a la *oxidación* de nuestro cerebro.

Empleando modelos experimentales de enfermedades neurológicas se ha observado un *exceso* de expresión de enzimas antioxidantes antes del inicio de los síntomas de la enfermedad. Sin embargo, tras la aparición de los síntomas, el cerebro se oxida y pierde su función. De estos estudios se deduce que la erradicación de ROS durante etapas de la vida en las que estamos (o deberíamos estar) sanos, tiene consecuencias negativas para nuestro cerebro durante el envejecimiento. Este fenómeno, llamado estrés *reductivo*, podría, al menos en parte, explicar el fracaso de los ensayos clínicos con antioxidantes en enfermedades neurológicas antes mencionado. Por extensión, podríamos concluir que el (ab)uso de antioxidantes y la consecuente eliminación indiscriminada de ROS, paradójicamente, *oxida* nuestro cerebro. Sin embargo, estos resultados no aclaran por qué en ensayos preclínicos, los antioxidantes han mostrado protección frente a *oxidación* y *función* cerebral en modelos de enfermedad neurológica. Quizás la explicación esté en que las conclusiones de los estudios realizados en ratón de laboratorio no incluyen la influencia ambiental; esto es, el estilo de vida, entre los factores que determinan el resultado final. >>>

LAS NEURONAS, disponen de una maquinaria oxidativa mitocondrial mucho más eficiente que los astrocitos y, además, son más dependientes del correcto funcionamiento de la mitocondria para mantener la función y la supervivencia.

›› Por último, es importante tener presente que nuestro cerebro está constituido por una compleja red de cuatro tipos celulares: neuronas, astrocitos, oligodendrocitos y microglía. Sin embargo, la inmensa mayoría de lo que conocemos acerca del metabolismo energético y *redox* de este tejido es el resultado del estudio del tejido como un todo. Por tanto, cabe preguntarse ¿cuál es la contribución de cada uno de los cuatro tipos celulares en el funcionamiento global del tejido?. Los datos sobre el estado *redox* del cerebro y su relación con la función ¿suceden de forma idéntica en todos estos tipos celulares?. Los estudios más recientes procuran discernir la contribución metabólica y *redox* de cada tipo celular en la *función* cerebral. Las células mejor conocidas son las neuronas y los astrocitos, quizás porque son mayoritarias y están bien intercomunicadas. Las neuronas disponen de una maquinaria oxidativa mitocondrial mucho más eficiente que los astrocitos y, además, son más dependientes del correcto funcionamiento de la mitocondria para mantener función y supervivencia. Por tanto, habida cuenta de la inherente relación entre metabolismo energético y *redox*, tal y como se ha indicado antes, no es descabellado especular que el estado *redox* de estos dos tipos celulares es diferente. En efecto, recientemente se ha observado que la producción *fisiológica* de ROS por la mitocondria de los astrocitos es, sorprendentemente, un orden de magnitud superior al de las neuronas. Esto es debido a que la cadena transportadora de electrones mitocondrial se organiza de forma muy diferente en ambas células. Cabe preguntarse ¿se trata de un fenómeno de *hormesis* y, por tanto, debemos *respetar* esta diferencia intercelular en la producción de ROS mitocondrial para mantener sano el cerebro?, o ¿este exceso de ROS mitocondrial por los astrocitos es el responsable de la *oxidación* del tejido? Para responder a esta pregunta hay que investigar la influencia de la modulación del metabolismo energético y *redox* de cada tipo celular en la *oxidación* y *función* del cerebro.

En resumen, no se resuelve con un *sí* o un *no* a una pregunta aparentemente tan sencilla. Somos, envejecemos y nos *oxidamos* como consecuencia del resultado de un diálogo entre nuestros genes y el ambiente, y nuestro cerebro no está fuera de este juego. El cerebro es especialmente complejo, dada la diversidad celular de su estructura y lo rebuscado de la mente que nos entorpece la obtención de conclusiones contundentes. Las diferencias interindividuales en el estilo de vida humano, junto con la ausencia de factores ambientales en los estudios preclínicos, frena el esclarecimiento de la posible relación entre oxidación y (dis)función cerebral, así como los mecanismos implicados. Diseccionando la contribución del estado metabólico y *redox* de cada tipo celular en la función del tejido nos ayudará, sin duda, a comenzar a dilucidar si nuestro cerebro se *oxida*, por qué se *oxida* y, en su caso, qué influencia ejerce sobre la función integrada de este órgano. ■

PARA LEER MÁS

Camandola S, Mattson MP. "Brain metabolism in health, aging, and neurodegeneration". *EMBO J.* 36(2017) 1474-92.

Kamat CD, Hensley K. "Antioxidants in central nervous system diseases: preclinical promise and translational challenges". *J Alzheimers.* Dis. 15 (2008) 473-93.

Latorre A, Pellicer A, Enríquez JA. "Mitochondrial and nuclear DNA matching shapes metabolism and healthy ageing". *Nature.* 535 (2016) 561-65.

López Fabuel I, Bolaños JP. "Complex I assembly into supercomplexes determines differential mitochondrial ROS production in neurons and astrocytes". *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA 113(2016) 13063-8.

Sastre J, Pallardo FV, Viña J. "The role of mitochondrial oxidative stress in aging". *Free Radic Biol Med.* 35 (2003) 1-8.

Antioxidantes: ¿fármacos milagrosos o pócimas de charlatanes?

Angelo Azzi JM
USDA-HNRCA at Tufts University, Boston, MA (Estados Unidos)
Traducción: Vicente Rubio

RESUMEN

Una respuesta a la pregunta planteada en el título debe ser simplemente no perturbar en su tumba a Albert Einstein, quien escribió *Man muß die Dinge so einfach wie möglich machen. Aber nicht einfacher*. (NT: *Las cosas deben hacerse lo más simples posible. Pero no más simples*). Una respuesta simple (no más simple) puede ser: los antioxidantes no son antioxidantes, no son drogas maravillosas y no son todos charlatanería; pero no son nada. Los argumentos en apoyo de esta declaración contradictoria se desarrollan a continuación.

"Pero, ¿qué es realmente un antioxidante? ¿Se puede, a nivel celular, hablar de antioxidantes directos e indirectos? ¿Se puede cuantificar y caracterizar el estrés oxidativo? ¿Cuáles son las especies oxidantes que pueden tener funciones reguladoras en una célula?". Estas son las preguntas que hice a la comunidad científica hace 13 años (*Azzi et al., 2004*) (*Azzi, 2017*): estas ideas finalmente han reverberado en artículos recientes y se han publicado algunas reflexiones y revisiones de los puntos de vista "clásicos".

Comencemos de forma sencilla. Los antioxidantes son sustancias que previenen las oxidaciones; en biología se les supone la capacidad de eliminar oxidantes potencialmente dañinos en un organismo vivo.

Los oxidantes se producen en reacciones químicas, especialmente en forma de radicales libres, dando lugar a reacciones en cadena que pueden dañar las células.

Se ha denominado "estrés oxidativo" a la rotura del equilibrio entre la producción de especies oxidantes y las defensas antioxidantes. Desgraciadamente no pueden medirse *in vivo* las velocidades de producción y de eliminación de especies oxidadas. Lo que se ha analizado es la cantidad de ADN dañado y de productos lipídicos eliminados en la orina o con la respiración. La presencia de estos productos no implica que se haya producido un daño tisular si se ha efectuado la reparación simultáneamente. En consecuencia, el estrés oxidativo sigue siendo una definición bioquímica que ha tenido poco impacto en el diagnóstico, la terapia y el pronóstico de las enfermedades (*Azzi, 2007*).

Al principio el paradigma era simple: los radicales libres producen daños y los antioxidantes protegen al cuerpo contra este daño y sus consecuencias: la enfermedad y el envejecimiento. Todos los tejidos y enfermedades se han implicado en el daño producido por el estrés oxidativo (ver *Figura 1*).

›››

Figura 1
Presuntos órganos afectados por "estrés oxidativo" y patologías relacionadas.. Modificado de: Pham-Huy, L.A., He, H., Pham-Huy, C., 2008. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci* 4 (2), 89-96. (*Pham-Huy et al., 2008*).

>>> En consecuencia, si los eventos oxidativos están en la base del daño tisular y de las patologías relacionadas, el remedio obvio debería ser el uso de antioxidantes. El antioxidante *in vitro* mejor conocido es el α-tocoferol. Sin embargo, aunque algunos estudios epidemiológicos tempranos sugirieron beneficios del α-tocoferol, todavía no se ha demostrado una ventaja clara de la terapia antioxidante en los estudios de intervención clínica. En particular, en cuanto a la enfermedad coronaria, los ensayos clínicos randomizados no arrojaron diferencias en las tasas globales de eventos cardiovasculares con la administración de suplementos de α-tocoferol. Los ensayos y revisiones en humanos han encontrado que el α-tocoferol no es beneficioso en la mayoría de los cánceres. En los trastornos oculares, los suplementos de α-tocoferol, tomados aisladamente o en combinación con otros antioxidantes no reducen el riesgo de desarrollar cataratas o degeneración macular relacionada con la edad. Adicionalmente, la mayoría de los resultados de las investigaciones no apoyan el uso de suplementos de α-tocoferol por individuos sanos o con alteraciones ligeras, para mantener su rendimiento cognitivo o reducir su declive asociado al envejecimiento normal. Añadiendo daño a la lesión, se ha demostrado que los suplementos de a-tocoferol en altas dosis causan hemorragias, aumento de la mortalidad general y elevación del riesgo de cáncer de próstata (ensayo SELECT).

SE DENOMINA ESTRÉS OXIDATIVO a la rotura del equilibrio entre la producción de especies oxidantes y las defensas antioxidantes. Desgraciadamente, no pueden medirse *in vivo* las velocidades de producción y de eliminación de especies oxidadas. Lo que se ha analizado es la cantidad de ADN dañado y de productos lipídicos eliminados.

Otro antioxidante muy estudiado es el β-caroteno. El ensayo ATBC se detuvo antes de su término cuando los investigadores observaron un aumento significativo en el cáncer de pulmón entre los que tomaban el suplemento de β-caroteno, en comparación con los que tomaban placebo. En el ensayo CARET en fumadores se combinaron β-caroteno y vitamina A, observándose de nuevo un aumento en el cáncer de pulmón en el que recibía estos suplementos.

¿Por qué los antioxidantes como el α-tocoferol o el β-caroteno pueden producir más daños que beneficios en algunos casos? Hay experimentos en ratones y gusanos en los que los aumentos en ciertas especies de oxígeno reactivo se correlacionan con una vida más larga de estos animales (*Doonan et al., 2008*). En ratones, la sobreexpresión de enzimas antioxidantes no se correlacionó con un aumento en la longitud de su vida (*Pérez et al., 2009*), y en algunas circunstancias los radicales libres parecen señalizar redes de reparación celular. Estos resultados sugieren que tomar antioxidantes en forma de vitaminas u otros suplementos puede hacer más daño que bien en individuos sanos (*Moyer, 2013*). Un caso paradigmático es el del ejercicio físico y los antioxidantes. Las especies de oxígeno reactivo inducidas por el ejercicio causan una respuesta adaptativa (hormesis), promoviendo la expresión de enzimas protectoras. Se ha demostrado que la suplementación con los antioxidantes α-tocoferol y ácido ascórbico impide en humanos estos efectos del ejercicio promotores de la salud (*Ristow et al., 2009*).

El problema con el α-tocoferol lo ha causado la aceptación frecuente del siguiente silogismo: si, como demuestra la química de tubo de ensayo, el α-tocoferol tiene propiedades de eliminación de radicales, todas las enfermedades basadas en oxidantes han de remediarse por el α-tocoferol; y cuanto más, mejor. En realidad, como ya hemos indicado antes, no se han podido demostrar efectos beneficiosos del α-tocoferol en la prevención de dolencias basadas en radicales, causando su uso a altas concentraciones más daño que beneficio.

Sin embargo, hay condiciones que se influencian positivamente por el α-tocoferol. Este antioxidante previene la ataxia con deficiencia de vitamina E (AVED), una ataxia familiar causada por una deficiencia de α-tocoferol de base genética; es eficaz y se recomienda en la esteatohepatitis no alcohólica (NASH); los suplementos de α-tocoferol disminuyen la concentración plasmática de la proteína C reactiva, indicadora de inflamación, y aumentan la protección inmunológica. Estos efectos, únicos para el α-tocoferol y no compartidos por otros antioxidantes, son posiblemente debido a las propiedades no antioxidantes del α-tocoferol y especialmente a sus propiedades de modulación génica.

¿Cómo una molécula antioxidante, como el α-tocoferol puede perder su propiedad antioxidante cuando se introduce en el cuerpo? Hay varias formas de resolver este rompecabezas. La primera es que la unión a proteínas celulares tales como las proteínas asociadas al tocoferol (TAPs) evita la oxidación química del α-tocoferol por los radicales libres. Las TAPs actúan como chaperonas que ocultan el residuo hidroxilo antioxidante del α-tocoferol, haciendo de un antioxidante una molécula inerte, no antioxidante. Además de los TAPs, el α-tocoferol se

une también a uno de los sitios hidrófobos de la albúmina sérica, con las mismas consecuencias protectoras. Este tipo de protección no es exclusivo del α-tocoferol. De forma similar, proteínas específicas de unión protegen el todo-trans-retinol o los estrógenos. Estas moléculas son antioxidantes in vitro, pero la unión a sus proteínas de unión específica impide su uso como antioxidantes. Dicha protección es necesaria para permitir que el todo-trans-retinol exprese de forma oxidación-independiente su función molecular como pigmento de la visión asociado con la rodopsina. De forma similar, los estrógenos se unen a proteínas que previenen su destrucción por oxidación, pues dicha oxidación evitaría su unión a sus receptores específicos y su acción en la expresión de los caracteres sexuales secundarios femeninos. El otro modo mediante el que el α-tocoferol pierde en el cuerpo su poder antioxidante es por esterificación enzimática celular. Una α-tocoferol quinasa transfiere un grupo fosforilo desde el ATP al grupo alcohol del tocoferol, produciendo un éster fosfórico muy estable que no tiene propiedades antioxidantes. Por cierto, el α-tocoferol se convierte en una forma más activa de vitamina E al transformarse por fosforilación en fosfato de tocoferilo.

Hay un gran grupo de compuestos bioactivos, los polifenoles, que ejercen como antioxidantes tanto en las plantas de las que se extraen como *in vitro*. El ácido cafeico (que se encuentra en el café, tomillo, salvia, menta verde y semillas de girasol), la epigalocatequina (del té) y la quercetina (se encuentra en alcaparras, eneldo, cilantro, cebolla roja, achicoria roja y otros vegetales) son ejemplos de polifenoles. Muchos de estos compuestos se han utilizado en medicina tradicional. Más recientemente son objeto de estudio para establecer de forma científicamente probada sus capacidades preventivas o terapéuticas. Una cuestión importante es la escasa biodisponibilidad de los polifenoles, pues su captación es limitada, una vez captados estos compuestos se modifican enzimáticamente rápidamente, lo que bloquea sus grupos hidroxilo que son necesarios para ejercer sus ›››

>>> propiedades antioxidantes, y además se eliminan eficazmente. Dada esta combinación de factores sus niveles plasmáticos nunca alcanzan más allá de concentraciones micromolares bajas, representando solo una pequeña fracción de la capacidad antioxidante fisiológica del plasma. El punto de vista emergente es que los polifenoles probablemente ejercerán acciones beneficiosas y/o tóxicas en las células no tanto a través de su potencial para actuar como antioxidantes, sino más bien a través de su modulación de la actividad farmacológica sobre receptores, enzimas, factores de transcripción, quinasas lipídicas y cascadas de señalización. Muchos de estos efectos se han demostrado en cultivos celulares, algunos en modelos animales de laboratorio o en estudios de intervención humana. Desafortunadamente, los estudios en humanos han sido de pequeña o muy pequeña escala, con resultados contradictorios en algunos casos. Uno de los polifenoles más estudiados es el resveratrol, presente en varias frutas, como uvas, arándanos, frambuesas y moras. Se ha sugerido el uso del resveratrol para promover el envejecimiento saludable y para extender la vida, posiblemente a través de la activación de las sirtuinas, que son deacetilasas de histonas. Sin embargo, no se han podido confirmar en humanos los resultados positivos para este polifenol encontrados en levadura y en ratón. De hecho, la compañía farmacéutica GlaxoSmithKline (GSK) suspendió, y más tarde terminó, un pequeño ensayo clínico sobre el resveratrol por falta de eficacia y por cuestiones de seguridad. La compañía Elysium ha introducido sobre bases experimentales mucho más débiles, como suplemento para uso en humanos, la forma metilada del resveratrol, el pteroestilbeno, compuesto en el que son especialmente ricos los arándanos. Lo han combinado en una misma píldora, *Basis*, con el ribósido de nicotinamida. La biodisponibilidad del pteroestilbeno es mayor que la del resveratrol. El ribósido de nicotinamida debería actuar como precursor del NAD^+, cofactor que se supone declina a medida que envejecemos. Aunque en los anuncios de *Basis* se dice que está clínicamente probado que aumenta los niveles de NAD^+, ninguna de las afirmaciones sobre las acciones de *Basis* se ha probado en humanos, Sea fraude, exceso de confianza en la bioquímica celular o una intuición extraordinaria lo que esté detrás de las afirmaciones hechas para este y otros polifenoles, lo cierto es que demasiadas de dichas afirmaciones no se corresponden con hechos probados. ¿Cuál es la razón por la que científicos de renombre abandonan el laboratorio por el mercado? La revista científica *Nature* ha publicado: "El mercado mundial de antioxidantes, que va desde los alimentos y bebidas hasta los aditivos para piensos, crecerá de 2.100 millones de dólares en 2013 a 3.100 millones de dólares en 2020. (*Nature*, *528, 2015, 322*). ¿Es esta una respuesta plausible?

UNO DE LOS POLIFENOLES más estudiados es el resveratrol, presente en varias clases de frutas, como por ejemplo uvas, arándanos, frambuesas y moras. Se ha sugerido la utilización del resveratrol para promover el envejecimiento "saludable" y para extender la vida a través de la activación de las sirtuinas (deacetilasas de histonas).

La revista *Scientific American* ha publicado el título "El mito de los antioxidantes" (*Moyer, 2013*), pero también la revista *Nature* (*Scudellari, 2015*), bajo el título "Los mitos de la ciencia que no morirán", ha publicado como Mito 2 la frase "Los antioxidantes son buenos y los radicales libres son malos", continuando con: "Las creencias falsas y la ilusión sobre la experiencia humana son comunes. Están haciendo daño a la gente y frenando la ciencia". Barry Halliwell, uno de los pioneros en el desarrollo de antioxidantes contra el estrés oxidativo, escribió: "Impulsada por la industria, existe una obsesión pública por los antioxidantes, que se equiparan a moléculas seguras y saludables que se deben tragar a megadosis como suplementos o en alimentos enriquecidos. A veces son buenos para usted, pero a veces pueden no serlo y en algunas circunstancias los prooxidantes pueden ser mejores para usted" (*Gutteridge y Halliwell, 2010*).

Con la demolición del uso de antioxidantes contra el estrés oxidativo ha llegado el tiempo de acabar con el concepto mismo de estrés oxidativo. Recientemente, el estrés oxidativo ha sido dividido por el mismo padre del concepto de "estrés oxidativo", Helmut Sies, en dos eventos diferentes, el "euestrés oxidativo" y el "disestrés oxidativo". El primero se define como "señalización redox" y al último se le llama también "daño oxidativo". En pocas palabras, la señalización redox y el daño oxidativo han matado el concepto vago de estrés oxidativo (*Sies et al., 2017*).

En conclusión, las moléculas que son antioxidantes químicos no parecen funcionar *in vivo* debido a esta propiedad: si tienen un efecto dentro de nuestro cuerpo no es por sus propiedades antioxidantes sino por su capacidad de unirse a dianas involucradas en la señalización celular y la modulación génica.

¿Son drogas maravillosas? Para el α-tocoferol hay evidencia de algunos efectos biológicos en los seres humanos, pero ciertamente no de que sea un medicamento curalotodo. Para los polifenoles, no hay evidencia de efectos importantes en los seres humanos,

aunque no puede excluirse la existencia de algunos efectos menores a largo plazo; ciertamente hace falta más investigación.

¿Son todos los antioxidantes pura charlatanería? Las manifestaciones del pasado de que el α-tocoferol era una panacea se han vuelto con el tiempo más razonables, limitando la eficacia de esta vitamina a situaciones precisas, no caracterizadas por el daño oxidativo. Para otros antioxidantes podría haber algo, pero todavía está por descubrir. Sin embargo, están por sustanciar la mayoría de las afirmaciones hechas por un agresivo y multimillonario mercado de antioxidantes prometiendo prevención y propiedades curativas para estos compuestos. El ejemplo más claro de este comportamiento poco ético es el del acetato de α-tocoferol, presente en aproximadamente 35.000 productos cosméticos como un agente acondicionador natural de la piel y antioxidante, indispensable también para los labios, el cabello y el cuero cabelludo. En su forma de éster del ácido acético la función antioxidante del acetato de α-tocoferol está obviamente ausente y las esterasas de la piel son incapaces de hidrolizar el acetato de α-tocoferol al antioxidante α-tocoferol. Por tanto, el acetato de α-tocoferol de los productos cosméticos no está actuando como un antioxidante. ¿Hace algo bueno o algo malo? No hay datos científicos disponibles, así que crucemos los dedos. ■

PARA LEER MÁS

Azzi A, 2007. Oxidative stress: A dead end or a laboratory hypothesis? *Biochem Biophys Res Commun* 362 (2), 230-2.

Azzi A, 2017. Many tocopherols, one vitamin E. *Mol Aspects Med* 58, en prensa.

Azzi A, Davies KJ, Kelly F, 2004. Free radical biology - terminology and critical thinking. *FEBS Lett* 558 (1-3), 3-6.

Doonan R, McElwee JJ, Matthijssens F, Walker GA, Houthoofd K, Back P, Matscheski A, Vanfleteren JR, Gems D, 2008. Against the oxidative damage theory of aging: superoxide dismutases protect against oxidative stress but have little or no effect on life span in Caenorhabditis elegans. *Genes Dev* 22 (23), 3236-41.

Gutteridge JM, Halliwell B, 2010. Antioxidants: Molecules, medicines, and myths. *Biochem Biophys Res Commun* 393 (4), 561-4.

Moyer MW, 2013. The myth of antioxidants. *Sci Am* 308 (2), 62-7.

Pérez VI, Van Remmen H, Bokov A, Epstein CJ, Vijg J, Richardson A, 2009. The overexpression of major antioxidant enzymes does not extend the lifespan of mice. *Aging Cell* 8 (1), 73-5.

Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C, 2008. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci* 4 (2), 89-96.

Ristow M, Zarse K, Oberbach A, Kloting N, Birringer M, Kiehntopf M, Stumvoll M, Kahn CR, Bluher M, 2009. Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans. *Proc Natl Acad Sci* USA 106 (21), 8665-70.

Scudellari M, 2015. The science myths that will not die. *Nature* 528 (7582), 322-5.

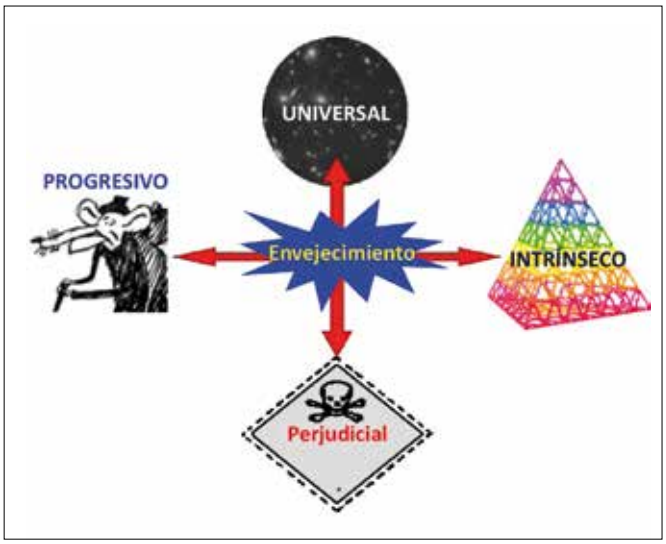
Sies H, Berndt C, Jones DP, 2017. Oxidative Stress. *Annu Rev Biochem*, en prensa.

¿Envejecemos porque nos oxidamos o nos oxidamos porque envejecemos?

José Viña
Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia

EL ENVEJECIMIENTO NO ES UNA ENFERMEDAD

El cambio de longevidad que ha ocurrido en los últimos cien años no había ocurrido en toda la historia escrita. Una persona que naciera a principios del siglo XX, como por ejemplo mi abuela, tenía una expectativa de vida de treinta y cinco años si era mujer y un poco menos, digamos treinta y tres si era hombre. Durante el siglo XX, la expectativa de vida al nacer ha alcanzado los ochenta y tres años en el caso de los hombres y los ochenta y seis en el caso de las mujeres. Es muy improbable que esta tendencia siga adelante si no cambiamos los paradigmas biológicos sobre los que se basa el estudio del envejecimiento. Aunque hay algunos biólogos del envejecimiento que proponen que se puede llegar a vivir hasta ciento cincuenta años, e incluso algunos hablan de vivir hasta mil años, es muy improbable que esto pueda alcanzarse en el futuro previsible y hay estudios epidemiológicos recientes de la *Albert Einstein School of Medicine* que demuestran que la longevidad máxima tiende a estabilizarse alrededor de los ciento diez años.



En cualquier caso, un concepto fundamental que hay que tener claro es que el envejecimiento no es una enfermedad. Hay muchas razones biológicas que apoyan esta idea y que fueron magistralmente resumidas por el gran biólogo Leonard Hayflick, comúnmente conocido por su identificación del "límite de Hayflick". Sin embargo, la más sencilla de las razones que podemos atribuir a favor de la idea de que el envejecimiento no es una enfermedad es que ocurre a todas las personas; incluso podemos afirmar sin duda que ocurre a todos los individuos de cualquier especie de animales vertebrados. Si algo ocurre a todas las personas, no podemos considerar que es una enfermedad o bien tendríamos que cambiar el concepto de enfermedad. Las enfermedades más prevalentes en la actualidad, como pueden ser la diabetes, la enfermedad de Alzheimer, las enfermedad cardiovasculares, etcétera. no ocurren a toda la población sino a una proporción que en ningún caso llega ni siquiera a la mitad de la población. Por tanto, debemos aclarar que envejecer es normal, que ser viejo no es una enfermedad. Reitero, que si cambiamos el concepto clásico de enfermedad que se expone en el primer capítulo de todos los libros de medicina, en ese caso podríamos incluir el envejecimiento, pero no si nos atenemos al concepto de enfermedad clásico.

Un corolario importante que hay que señalar es que el envejecimiento no puede curarse. Esto no quiere decir, en absoluto, que no puedan curarse las enfermedades asociadas al envejecimiento. De hecho, muchas se curan. En el contexto de este tipo de enfermedades, la palabra curación se entiende como el retraso de la aparición de la misma y por tanto tiene una importante connotación preventiva. Verdaderamente, y refiriéndome ahora a una enfermedad como la de Alzheimer, si consiguiésemos retrasar la transición a la demencia desde el deterioro cognitivo mínimo, unos cinco años, la incidencia de la enfermedad bajaría a la mitad. La explicación es que en el final, todas las personas se mueren de una cosa u otra. Si retrasamos durante unos cinco años, como digo, la aparición de la demencia de tipo Alzheimer, el número de enfermos bajaría dramáticamente, incluso a la mitad.

RETRASANDO LOS ACHAQUES DE LA EDAD

Los párrafos anteriores los he centrado en la idea de que uno no puede curar lo que no es una enfermedad. Esto no quiere decir en absoluto que uno no pueda retrasar las alteraciones que ocurren con el envejecimiento y que

tienden a tornar al individuo más frágil y con mayor tendencia a contraer enfermedades. Esto sí que se puede, y se debe hacer. Muchos de las maniobras para retrasar estos achaques se conocen como maniobras "anti-envejecimiento". Conviene aquí resaltar qué es y qué no es la medicina anti-envejecimiento. Esta no debe considerarse como el elixir de la nueva vida. Muchos prometen "vivir para siempre" o "vivir siempre joven". Esto es, simplemente, una falsedad y además una mala práctica médica porque se generan falsas expectativas. Mucho menos debe considerarse a la auténtica medicina anti-envejecimiento como un negocio para engañar a tontos dándoles vitaminas a altas dosis u otros variadísimos compuestos que, sin duda con cierto tinte despectivo, se conocen como la "basura anti-envejecimiento".

Muy importante es darse cuenta que la medicina anti-envejecimiento no es geriatría. La primera nos enseña cómo vivir para envejecer mejor. Teóricamente, debería practicarse en todas las edades de la vida, pero tiene más sentido (porque los muy jóvenes no se preocupan para nada del problema del envejecimiento que ven como algo muy lejano) aplicarla en edades medias de la vida. Nadie consideraría que una persona de cuarenta a sesenta años está en edad geriátrica. Es en estas edades medias de la vida en las que tiene sentido la auténtica medicina anti-envejecimiento y debe reservarse la geriatría para las edades más avanzadas de la vida; esto es, para personas de ochenta años en adelante. La geriatría es una especialidad independiente, separada completamente de otras, tales como la medicina de familia o la medicina interna, por citar solo dos que tratan del cuidado y las enfermedades específicas de las personas mayores. Asimilar la geriatría a la medicina interna es como asimilarla a la pediatría.

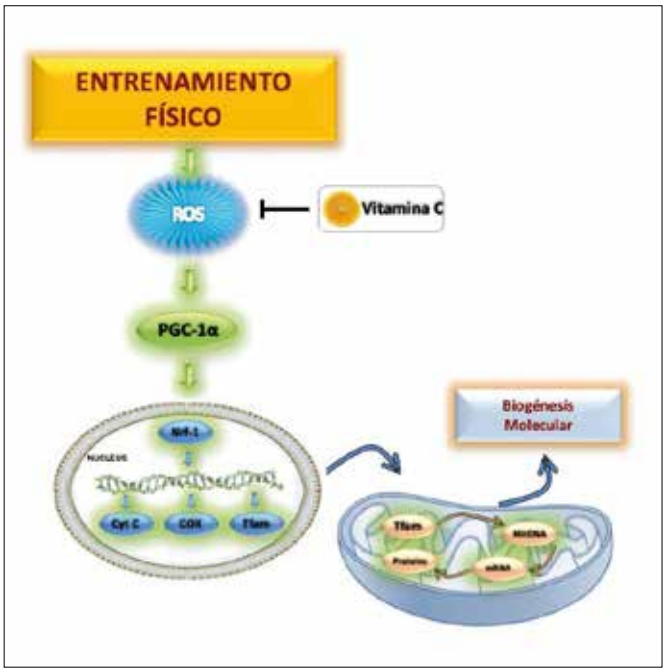
Volviendo a la medicina anti-envejecimiento, el verdadero objetivo de la misma es enseñar prácticas, básicamente estilo de vida que permitan retrasar la morbilidad; esto es, las enfermedades, comprimir las mismas al final de la vida: en último caso, la medicina antienvejecimiento debe ser medicina preventiva.

ENVEJECIMIENTO Y OXIDACIÓN

Entender un fenómeno tan complejo como el envejecimiento, del cual acabamos de hablar, ha llevado a los científicos a intentar formular teorías que expliquen el mismo. En una revisión que publiqué hace unos años, Jaime Miquel, Consuelo Borrás y yo identificamos más de trescientas teorías de envejecimiento. El problema es que aunque muchas explicaban parte, ninguna ›››

›› explicaba todo el fenómeno asociado al envejecimiento. Quizás debamos buscar una nueva teoría de mucho más poder para explicar el fenómeno del envejecimiento. En este momento, no disponemos de una que nos explique todos los fenómenos asociados al envejecimiento y por tanto debemos movernos en aproximaciones. Albert Einstein se preguntaba por qué hacemos teorías y la contestación que ofrecía es que en primer lugar nos gusta entender (las ultimas palabras que dijo Jacques Monod antes de morir fueron: *Je cherche à comprendre…*) y porque tendemos hacia la simplificación. Einstein explicaba que las teorías simplifican los procesos mentales para entender fenómenos tan complejos como, en nuestro caso, el envejecimiento y en el caso de Einstein el universo entero.

Una de las teorías que más predicamento ha tenido es la de los radicales libres. Como antecedentes diré que Rebecca Gershman, una investigadora argentina, identificó en los años 50 una similitud entre los daños asociados a las radiaciones ionizantes y el envejecimiento. Ese trabajo fue el punto de origen para que un año después Denham Harman propusiese la teoría de los radicales libres en envejecimiento dónde literalmente decía que el envejecimiento era el resultado del daño producido por radicales libres en las estructuras celulares y al tejido de conexión entre las mismas.



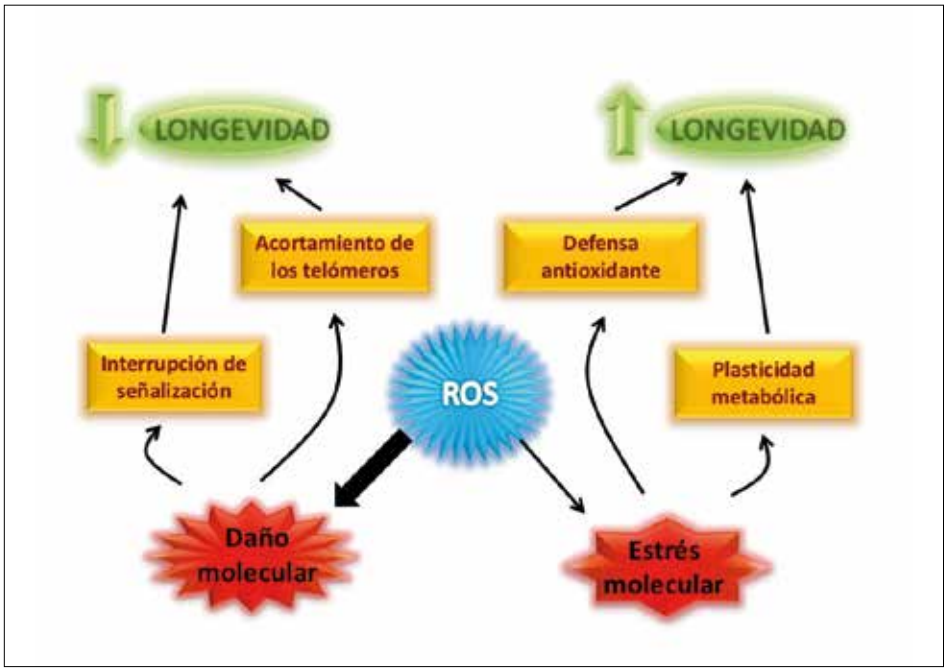
Esta teoría fue ganando impulso y se mantuvo en boga durante unos cincuenta años. La mayor parte de los experimentos apuntaban a la idea de que los radicales libres, cuya formación es inevitable en las células, en realidad estaban causando daño a las mismas y era el origen del envejecimiento.

Un aspecto atractivo de esta teoría es que nos permitía intervenir. La obvia intervención era mediante antioxidantes. Durante muchos años, se propuso que deberíamos tomar cantidades notables de sustancias antioxidantes, especialmente vitaminas como la C y la E para retrasar los fenómenos asociados al envejecimiento. Un impulso fuerte a la idea de que había que tomar altas dosis de vitaminas antioxidantes lo dio Linus Pauling quien alrededor de los años sesenta llegó a la convicción de que tomando dosis de vitamina C tan altas como dos o tres y hasta diez gramos al día, se mejoraría mucho la salud de la población. Pauling predicaba con el ejemplo y mantuvo una ingesta muy alta de estas vitaminas hasta su muerte. Escribió un libro llamado *Vitamin C, the common cold and the flu* donde se describían las acciones que él estimaba favorables de la vitamina C para la salud y longevidad. Pero a partir del año 2000 empezó a crecer la idea de que, en primer lugar, los radicales libres no podrían estar allí solamente para dañar a las células y que quizás sirviesen como señales en el entramado de control del metabolismo celular. Estudios epidemiológicos incluyendo meta-análisis serios nos permitieron llegar a la conclusión que la dosificación con altas cantidades de vitaminas antioxidantes no era favorable para la prevención, como se decía entonces, del cáncer, de las enfermedades cardiovasculares y de otras, sino más bien o eran inertes o causaban el proceso contrario, es decir, se aceleraban la aparición de estas enfermedades.

Estos experimentos, que hoy están fuera de duda, pusieron en tela de juicio la teoría de los radicales libres del envejecimiento. En mi opinión, la teoría de los radicales libres ha servido en gran medida para promover estudios de envejecimiento a la luz de una teoría coherente pero que es claramente insuficiente. En otro orden de cosas muy diferente, lo mismo puede decirse de la gravitación universal. Siguiendo a Karl Popper, toda teoría es científica si se puede diseñar experimentos para demostrar que es falsa. Solo esos experimentos aportan luz para el progreso del conocimiento cuando conseguimos por fin demostrar que una teoría no es completamente cierta. Eso es precisamente lo que ocurre con la teoría de los radicales libres y envejecimiento que explica muchos de los hechos asociados al envejecimiento, pero no todos.

Hay varias modificaciones de la teoría original de radicales libres y envejecimiento. Un hecho fundamental es que los radicales libres en sí mismos, no pueden ser malos. Si lo fuesen, en el curso de la evolución los animales y las plantas hubieran prescindido de la acción de los radicales libres. En realidad, los radicales libres sirven como parte de una compleja e interesantísima red

de señalización celular. En el envejecimiento, y debido a la inestabilidad termodinámica (como señaló el propio Hayflick), se pierde fidelidad en la transmisión de señales en las redes de señalización celular. Por tanto, nosotros hemos postulado la teoría de disrupción de la señalización celular en el envejecimiento. Lo que ocurre según esta modificación de la teoría de los radicales libres es que la señalización asociada a los radicales libres pierde fidelidad en el envejecimiento. Entonces se alteran muchos mecanismos que conducen a fallos en la homeostasis celular que acaban conllevando alteraciones celulares que en último extremo hace a la célula, y al ser multicelular, más vulnerable y susceptible a daño.



CONCLUSIÓN

A la pregunta si envejecemos porque nos oxidamos o nos oxidamos porque envejecemos la respuesta que cabe dar es *al envejecer nos oxidamos de una manera inadecuada*. En último extremo está la imposibilidad de mantener al 100% los mecanismos de reparación. No me detendré en analizar los aspectos finos de la idea de la inestabilidad termodinámica porque se sale mucho del objetivo de este artículo y de mis propios conocimientos. Baste decir que con el envejecimiento pierden finura los sutiles mecanismos que llevan al equilibrio entre prooxidantes y antioxidantes. Ello conlleva una mayor dificultad para mantener la homeostasis celular y la homeostasis a nivel de organismo. El resultado final es que se altera la función celular y se llega al envejecimiento. A la luz de los paradigmas actuales de la ciencia, evitar el envejecimiento es imposible. No es este un mensaje descorazonador. Lo que sí que podemos hacer es mantener el vigor durante el mayor tiempo posible para llegar a un envejecimiento satisfactorio y feliz. ■

PARA LEER MÁS

Hayflick L. "Biological aging is no longer an unsolved problem" *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1100 (2007) 1–13.

Kelly DP. "Ageing theories unified" *Nature* 470, (2011) 342–3.

Viña J, Borras C, Miquel J. "Theories of Ageing" *IUBMB Life* 59, (2007), 249–54.

Viña J, Borras C, Abdelaziz KM, García-Valles R, Gómez-Cabrera MC. "The Free Radical Theory of Aging Revisited: The Cell Signaling Disruption Theory of Aging". *Antioxid Redox Signal.* 19 (2013) 779–87.

Marina Villegas

Directora de la Agencia Estatal de Investigación (AEI)

"No estamos contentos con los presupuestos para investigación"

Tras una larga espera de más de cinco años, la Agencia Estatal de Investigación ya es una realidad plenamente operativa. Su carácter es eminentemente ejecutivo, aunque con una cierta capacidad de influencia. La política científica y la definición de prioridades queda en manos de su órgano superior, la Secretaría de Estado de Investigación, Desarrollo e Innovación, y su presupuesto a expensas de lo que dicte el Ministerio de Hacienda. Ello no quita que no sea una "buena noticia", como opina su directora, Marina Villegas. Por la Agencia debe pasar el 75% del presupuesto destinado a convocatorias competitivas

Xavier Pujol Gebellí
Fotos: redacción SEBBM

Vaya lío con lo de la Agencia Estatal de Investigación.
Poner una cosa en marcha siempre tiene sus dificultades, que no son pocas. Pero es una alegría. Era algo muy demandado por la comunidad científica y creemos que va a servir para mejorar las cosas. O sea que, de primeras, es una muy buena noticia.

Una noticia que llega con retraso.
Sí. La Ley de la Ciencia, que es de 2011, decía que la Agencia Estatal de Investigación tenía que crearse en el plazo de un año, así que debería de haber estado en marcha en 2012, pero fueron los años duros de la crisis económica. No se pudo concretar efectivamente hasta noviembre de 2015.

> *A la AEI hay que dejarla trabajar y que evolucione. Ahora somos plenamente operativos, pero hay que ser conscientes de que estamos empezando; estamos al principio del camino.*

¿Va a ser la AEI la agencia con la que uno se había atrevido a soñar?
Somos ya plenamente operativos, pero hay que ser conscientes de que estamos empezando, estamos al principio del camino. Hay que ver si esa flexibilidad prevista, esa mayor planificación o la plurianualidad, se van cumpliendo. A la AEI hay que dejarla trabajar y que evolucione.

¿Qué sensaciones tiene?
Esto se consolidará. Al principio la comunidad científica armó cierto revuelo al grito de que vamos tarde y mal, pero ahora está expectante. Hay que crecer, ganar presupuesto y ejecutar. Y por supuesto, influir en la medida de lo posible.

Así que, por fin, ya tenemos Agencia.

La tenemos desde noviembre de 2015 y trabajando desde junio de 2016. Al principio sin presupuesto propio, lo que nos obligó a trámites administrativos adicionales.

¿Qué significa a efectos prácticos trabajar como agencia?
De una parte, al disponer de presupuesto propio podremos trabajar con mayor flexibilidad. De la otra, al no tener intervención previa, muchas convocatorias, a excepción de las que incluyan el Capítulo 8 [activos financieros o préstamos de los Presupuestos Generales del Estado], verán reducida su burocracia.

Se gana agilidad, pues.
Agilidad y capacidad de planificación.

Precisamente se acaban de aprobar los Presupuestos Generales del Estado. ¿Satisfecha?
Nosotros no estamos contentos con la cantidad. Somos conscientes de que necesitamos más presupuesto para investigación e innovación. Es lo que tenemos y con eso

vamos a trabajar para sacar adelante todas las convocatorias. Desde la Secretaría de Estado de Investigación e Innovación, de quienes dependemos, se trabaja para que los próximos presupuestos sean mejores.

El presupuesto para la ciencia y la innovación depende del Gobierno. ¿Hay manera de incrementarlo?
Como Agencia podemos recibir fondos. Por supuesto, del Gobierno, pero también de empresas o instituciones interesadas en alguna convocatoria específica. Teniendo en cuenta que todo el dinero que maneja la AEI es para convocatorias competitivas; es decir, que en ningún caso se da financiación pactada con instituciones o por convenios.

¿Cómo se articularía una convocatoria financiada por una empresa?
Una empresa podría estar interesada en cáncer o en textiles inteligentes o en cualquier otra área. Como agencia recibiríamos el dinero para esa convocatoria, que se haría pública con las condiciones pactadas entre la empresa y la AEI, de manera que quedase claro que el destinario son grupos de investigación del sector público. A partir de ahí, se reciben las solicitudes, se evalúan y se propone a los mejores.

¿Podría ser una forma de incentivar la participación en el sistema del sector privado?
Resultaría efectivamente una fórmula para aumentar los fondos del sector privado destinados a investigación. Hay que tener en cuenta que como Ministerio el sistema no podía recibir fondos de una empresa, algo que como Agencia sí es posible. También se abren las puertas a fórmulas como el micromecenazgo o el mecenazgo. Desde la AEI podemos ingresar dinero externo para un fin concreto.

¿Se atreve a cuantificar estas opciones?
Hoy son todavía irrelevantes. Debemos publicitar estas vías y ser proactivos en la captación de estos fondos.

Sería un elemento facilitador.
Para la colaboración público-privada, pero fundamentalmente orientada al público. El CDTI, como agencia de financiación de la innovación, ya se dedica al sector privado.

Mucho se ha hablado de la necesidad de una dirección fuerte, independiente y de prestigio para salvaguardar la independencia de la AEI. ¿Cuál es su valoración?
Se ha hablado mucho este tiempo sobre ello, en efecto. Hay quien ha opinado que la agencia debería ser como un *European Research Council* [ERC]. Sin embargo, nuestro modelo se parece más a la Agencia Nacional de Investigación [ANR] francesa. Tenga en cuenta que el ERC solo >>>

financia un programa; en cambio, nosotros financiamos todo, lo cual implica la totalidad del sector público.

¿Todo?
Es como si se pretendiera que desde el ERC se financiara el programa Horizonte 2020, que viene a ser toda la ciencia europea. ERC financia una parte, importante y significativa, pero una parte.

Sigamos con el modelo.
Veamos una segunda cuestión: ERC no es independiente, ya que depende de Horizonte 2020 y debe negociar sus fondos con la Dirección General de Investigación de la Comisión Europea. No obstante, tiene una ventaja, sus fondos se negocian para siete años, algo que no ocurre con nosotros.

> ***El contrato de gestión que ahora estamos elaborando pide fondos para cuatro años. Deberá pasar primero por el Consejo Rector de la agencia y luego por el Ministerio de Hacienda.***

¿Sería posible con la AEI?
Nuestra aspiración es negociar los fondos para varios años.

¿Para cuándo?
No lo sabemos. El contrato de gestión que estamos elaborando pide fondos para cuatro años. Deberá pasar primero por el Consejo Rector de la agencia y luego por el Ministerio de Hacienda. Las negociaciones empezarán en noviembre.

Sería novedoso en el sistema español.
No hay muchas agencias que tengan presupuestos plurianuales, es cierto. El CSIC lleva negociándolo mucho tiempo y todavía no lo ha conseguido.

Dice que el Consejo Rector es quien aprueba sus planes. ¿De qué estamos hablando?
Nuestros objetivos se basan en seis ejes: consolidar la estructura de la agencia; cumplir con la veintena de convocatorias previstas; disponer de los documentos, avalados por el comité científico, de evaluación; también los de los planes de seguimiento científico y los de seguimiento económico.

¿Y en lo que se refiere a áreas científicas?
Tenemos las que nos reclama la comunidad científica, pero siempre se puede afinar. Con el comité científico-técnico de la AEI se está trabajando en la racionalización de las áreas.

¿Es que el sistema ha crecido desorganizado?
No, no exactamente. Hemos ido incorporando en la gestión áreas un poco a saltos. Se trata de organizarlo un poco más, de hacer un ajuste fino.

¿Eso incluye planificar o prever en qué áreas se va a invertir?
Eso no es labor de la agencia sino de quien hace la política científica. Hay que distinguir: la política científica se hace en la Secretaria de Estado de Investigación e In-

novación. Es este el órgano que diseña, prioriza y decide. La AEI es un órgano ejecutivo.

Y de la evaluación ¿quién se va encargar?
La Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva [ANEP] se integró como una subdirección general, con lo que pasó a ser dependiente de la Dirección General de Investigación. Ahora desaparece porque es la AEI quien hace evaluación, concesión y seguimiento, y sus funciones pasan a ser asumidas por una subdivisión de Evaluación y Coordinación.

¿Y prospectiva?
No nos encargamos nosotros. Eso corresponde a la Dirección General de Política.

¿No cree que el sistema español está muy atomizado, que hay demasiados organismos de gestión?
Más que atomizado está distribuido. Hay muchos organismos estatales y además están los de las comunidades autónomas. Excluyendo a CDTI y algunos ministerios que tienen algo de competencias de investigación, como

Agricultura o Defensa, a la AEI le corresponde gestionar el 75% de los fondos competitivos.

O sea, que la AEI pone un poco de orden.
Más que poner orden aglutina lo que antes estaba en dos direcciones generales, de modo que ahora tenemos un gran núcleo que es Secretaría de Estado y las dos agencias financiadoras.

También están el Instituto de Salud Carlos III y las comunidades autónomas.
El estatuto de la AEI nos obliga a coordinarnos con el Carlos III, de modo que algunas de la convocatorias las debemos gestionar nosotros por convenio. Tenemos pocos fondos y debemos ser lo más eficaces posible. Hay que hacer lo mismo con las comunidades autónomas para evitar duplicidades, algo que fundamental.

A VUELTAS CON LA INDEPENDENCIA

En su particular carta a los Reyes Magos, muchos habrán sido los científicos que a lo largo de este último lustro hayan pedido que se materializase la Agencia Estatal de Investigación. De ella se esperaba que fuera el organismo por excelencia, el ente desde donde se vehiculara la financiación de la ciencia, se determinaran políticas y se fijaran criterios para que la investigación española pudiera acortar distancias con la de los países de nuestro entorno. Y sobre todo, que fuera un órgano independiente.

Marina Villegas (Madrid, 1965), química de formación y con una larga experiencia como investigadora y gestora en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), en el que fue vicedirectora del Instituto de Cerámica y Vidrio, sostiene que una parte esencial de estos objetivos se han cumplido. Todo depende del modelo de referencia al cual te pareces, viene a decir. Lo cual tiene su lógica.

En España se ha optado finalmente por un organismo financiador de carácter ejecutivo. La Agencia Estatal de Investigación maneja el presupuesto de las convocatorias competitivas destinadas al sector público y entre sus funciones se incluyen cuanto tiene que ver con la evaluación, concesión y seguimiento de las solicitudes recibidas. Ello implica gestionar la inversión en ciencia.

¿Y la independencia? No es el modelo estadounidense, británico o del *European Research Council,* cuya independencia, tirando por elevación también es discutible. Tirando a dar, hay que reconocer que en estos países se dan mecanismos políticos para que la investigación se dote de elementos que favorecen la independencia de sus decisiones salvo en la cuantía de los presupuestos. El modelo español se inspira en el francés de la Agencia Nacional de Investigación (ANR), la cual no puede decirse que sea obsoleta.

A su favor, la AEI cuenta con un Consejo Rector en el que abundan científicos en activo o vinculados a la gestión. También de un comité científico-técnico cuya función es orientar los trabajos de la Agencia. Desde la fecha de sus respectivos nombramientos, las aguas bajan calmas, o al menos silentes, en la comunidad científica. Villegas lo resume con un escueto "están expectantes". "La gestión de proyectos de investigación debe estar en manos de científicos", suele decir. Los resultados dirán hasta qué punto tiene razón.

Defiende Villegas que "la Agencia será, en esencia, independiente de la entidad ministerial y su funcionamiento debería verse menos afectado por vaivenes políticos de lo que ha sido hasta ahora". Y que con el tiempo los presupuestos se ampliarán. Primero, porque se reducirán las cargas administrativas derivadas del hecho de formar parte de una estructura ministerial; segundo, porque "es previsible" que las dotaciones gubernamentales aumenten; y tercero, porque hay la posibilidad, antes inexistente, de captar dinero privado.

POBRES PRESUPUESTOS

Sigue la austeridad en investigación, desarrollo e innovación. La mejoría macroeconómica que se presume para España, como primer indicador de la salida de la crisis, no se ve reflejada en la inversión que el Gobierno destina al sistema español de I+D+I. En términos generales, aunque puede apreciarse un ligero aumento, la conclusión general, atendiendo la Nota de Alcance de los Presupuestos Generales del Estado para 2017, elaborada por la COSCE, es que seguimos estando donde ya estábamos.

Xavier Pujol Gebellí

El pasado mes de noviembre de 2016, el Instituto Nacional de Estadística (INE) dio a conocer los datos definitivos correspondientes a 2015, los últimos publicados hasta la fecha. Según los datos ofrecidos, ese año España destinó un total de 13.171 millones de euros a financiar el gasto en I+D. El porcentaje sobre el PIB se situó en el 1,22%. El INE, en su página web, describe que "la Estadística de I+D incluye a todas las empresas, organismos públicos, universidades o instituciones privadas sin fines de lucro que ejecuten I+D, ya sea de forma continua o de forma ocasional". En la misma línea, señala: "El tamaño muestral para la Estadística de I+D es de 51.622 unidades, de las cuales 50.153 son empresas, 900 son centros de la administración pública (incluye hospitales públicos), 77 son universidades, 145 centros de enseñanza superior y 347 son instituciones privadas sin fines de lucro". Entiende "la investigación y el desarrollo experimental (I+D)" como "el trabajo creativo llevado a cabo de forma sistemática para incrementar el volumen de conocimientos, incluido del conocimiento del hombre, la cultura y la sociedad y el uso de esos conocimientos para crear nuevas aplicaciones".

Prácticamente dos años después, es poco probable que las cifras hayan cambiado sustancialmente. Eso, a pesar de que, como señala el propio INE en nota de prensa reciente, el Producto Interior Bruto (PIB) generado por la economía española haya registrado una variación del 0,9% en el segundo trimestre de 2017 respecto del primero, y que la tasa anual de crecimiento se haya situado en el 3,1%.

Cierto es que los datos ofrecidos por el INE son formalmente una estimación y que hasta que no se cierre el ejercicio no se podrá afirmar con propiedad si se han dado o no estos crecimientos. Pero también lo es que son datos macroeconómicos validados desde Europa y que muestran una proyección económica alentadora. Desde una perspectiva macroeconómica puede decirse que España se está situando en la senda de salida de la crisis.

> LOS DATOS OFRECIDOS POR EL INE INDICAN QUE ESPAÑA RECAUDA MÁS INGRESOS, SEA CUAL SEA EL OBJETO QUE LOS GENERE, SEA PRODUCCIÓN INDUSTRIAL, SERVICIOS O EXPORTACIONES. ¿POR QUÉ NO INVERTIR UNA PARTE DE LOS MISMOS A LA I+D?

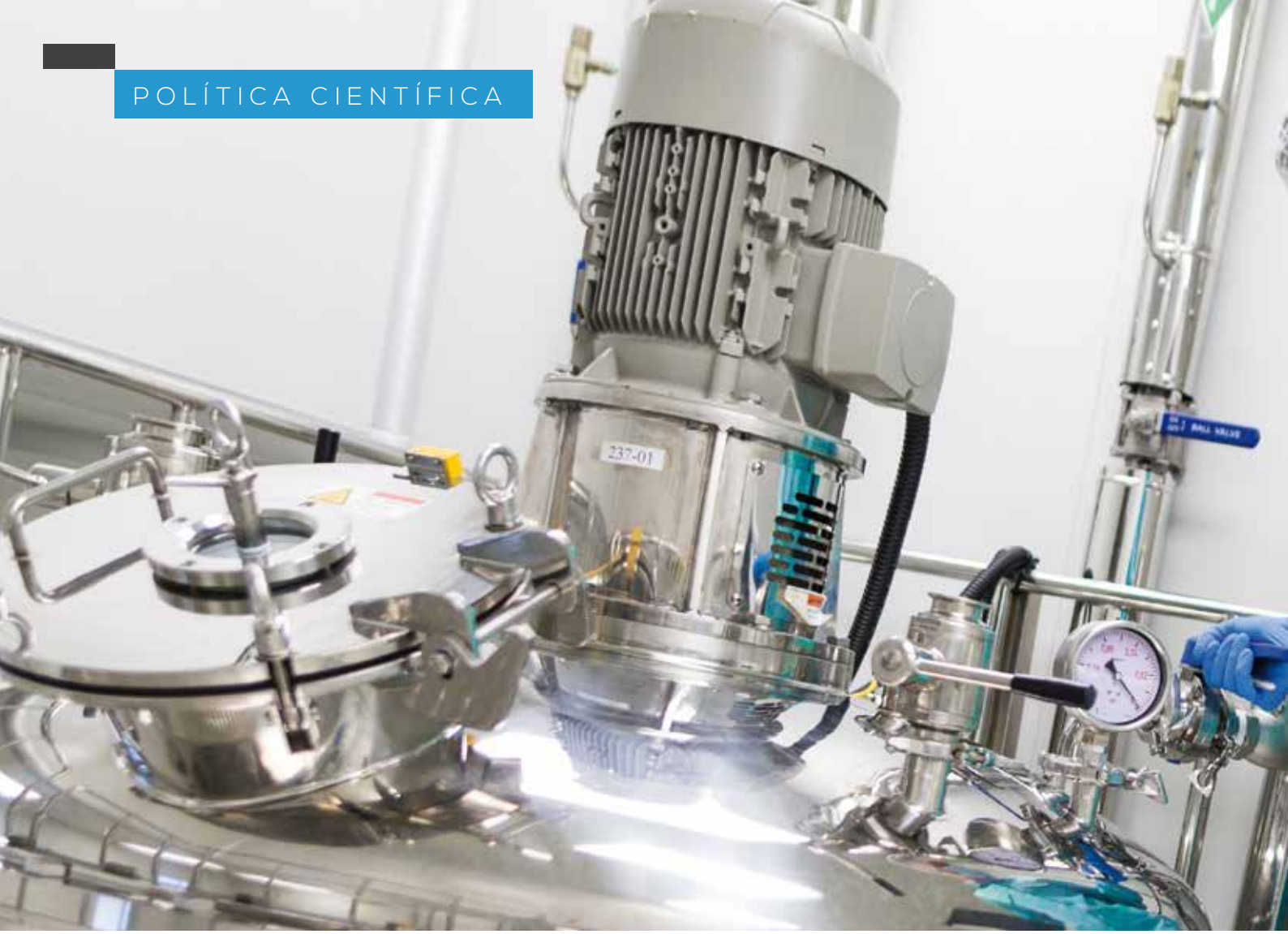
Desde una lectura pretendidamente grosera, los datos indican que España recauda más ingresos, sea cual sea el objeto que los genere, sea producción industrial, servicios o exportaciones. Si además de grosero uno es ingenuo, la siguiente pregunta es: si hay más dinero, ¿por qué no invertir una parte a la I+D? Para quien diga

que efectivamente así se ha hecho, la respuesta está en los Presupuestos Generales del Estado para 2017. Sin necesidad de recurrir a la lupa, y tampoco a la letra pequeña, la conclusión es que la financiación del sistema español de I+D se queda, otro año más, donde estaba, que no es en buena situación. Los incrementos, si los hay, se han escrito en letra menuda.

ESCASO MOVIMIENTO

A diferencia de lo ocurrido durante la prolongada y dura etapa de crisis económica que ha vivido España, los PGE para 2017 no recogen un recorte de los fondos destinados a la I+D+I, al menos no a trazos gruesos. Tampoco los hubo en 2016. Pero tampoco hay aumentos significativos salvo para programas o proyectos específicos. Podría decirse que, de algún modo, las grandes cifras denotan una cierta estabilidad y que el detalle nos abocaría a lo que, eufemísticamente, podría calificarse de "ajustes finos".

José Molero, catedrático de Economía Aplicada de la Universidad Complutense de Madrid, y José de Nó, investigador del CSIC, ambos enrolados en el Instituto de Estudios de la Innovación (IREIN), constatan



en su informe anual para la Confederación de Sociedades Científicas de España (COSCE) el escaso movimiento global en la Política de Gasto 46 (PG46) de los presupuestos. La PG46 es la que la propia Administración clasifica como fondos destinados a I+D+I. No incluye, en este sentido, la financiación que destinan las comunidades autónomas en su conjunto, así como tampoco la procedente de la Unión Europea o de las empresas.

En su Nota de Alcance para la COSCE, ambos investigadores señalan que, en cifras globales, el presupuesto de I+D+I aumenta en 84,18 millones de Euros, "que apenas representa un 1,31% más respecto a 2016". Destaca, sin embargo, que el total destinado a investigación civil aumenta un 4,39%.

EN LA NOTA DE ALCANCE PARA LA COSCE, EN CIFRAS GLOBALES, SE SEÑALA QUE EL PRESUPUESTO DE I+D+I AUMENTA EN 84,18 MILLONES DE EUROS, TAN SOLO UN 1,31% MÁS RESPECTO A 2016. SIN EMBARGO, EL TOTAL DESTINADO A INVESTIGACIÓN CIVIL AUMENTA UN 4,39%.

Por su parte, FEDIT, la Federación Española de Centros Tecnológicos, destaca que esas cifras denotan que la I+D+I en su conjunto "crece por debajo de las previsiones de incremento del PIB que hace el propio Gobierno", y que ese incremento representa "una disminución del peso de la I+D+I" en la economía española. De seguir esta senda, lamenta la organización, se dará "una continuación de la disminución" de los indicadores de inversión en I+D+I que presenta España durante los últimos años.

Un segundo aspecto que critica el documento de COSCE es la reducción de la cuantía en forma de fondos no financieros (subvenciones) que caen un 2,36% o, lo que es lo mismo, pierden 63,19 millones de euros. En cambio, los fondos financieros (créditos) aumentan 147,37 millones de euros. Las cifras desveladas ponen de relieve que la llamada Investigación Civil aumenta un 2,63%, mientras que la Investigación Militar cae un 28,02%.

La interpretación de los datos, obviamente, puede depender del color del cristal al través de que se miren. De Nó y Molero emplean el cristal de los euros constantes, en el que anticipan una tasa de inflación

del 1,5% para 2017. El resultado, ciertamente, es desalentador: la comparativa de la PG46 entre 2016 y 2017 arroja un descenso del 0,38%. O sea, que en términos de "poder adquisitivo" el sistema español de I+D+I a cargo de los Presupuestos Generales del Estado pierde fuelle.

EL ANÁLISIS EN INDICADORES

Desde que estalló la crisis, la inversión global en I+D+I se ha reducido del 1,39% del PIB de 2010 al 1,22% en 2015. En términos absolutos, según datos ofrecidos por el INE, se ha pasado de 14.588 millones de euros de 2010 a los 13.172 millones de euros en 2015.

En lo que refiere a la PG46, resulta de especial interés el Capítulo 7 (subvenciones externas). Los presupuestos recién aprobados prevén una cifra de 1.212 millones de euros, muy lejos del máximo histórico alcanzado en 2008, cuando se asignaron 2.485 millones de euros. Quedan, eso sí, ligeramente por encima de los del año del "gran tijeretazo", 2012, cuando este capítulo pasó de los 1.745 millones de Euros a los exiguos 1.093 millones de Euros.

EN EL CAPÍTULO 7, SOBRE SUBVENCIONES EXTERNAS, LOS PRESUPUESTOS PREVÉN UNA CIFRA DE 1.212 MILLONES DE EUROS, MUY LEJOS DEL MÁXIMO HISTÓRICO ALCANZADO EN 2008, CUANDO SE ASIGNARON 2.485 MILLONES DE EUROS.

La conclusión, si es que hay alguna, es que parece haberse frenado la sangría de la financiación del sistema español de ciencia, tecnología e innovación. La "operación tijeretazo", los grandes recortes presupuestarios, parecen haber quedado atrás.

El estado del enfermo, sin embargo, sigue siendo más que delicado. Las pérdidas acumuladas en los peores años de la crisis no se han revertido, por lo que sigue "faltando sangre" para recuperar músculo. La incertidumbre sobre si las pérdidas habrán ocasionado lesiones graves en el sistema persisten. La tan ansiada Agencia Estatal de Investigación, que va a contar con presupuesto propio por primera vez, está por ver si es una cura, aunque sea parcial o es, como ya ha ocurrido con organismos precedentes sobre los que se basaba la organización y financiación del sistema, un mero paliativo. El tiempo dirá.

De paternidad, susceptibilidad y otras individualidades

UNA AYUDA PARA APRENDER DIAGNÓSTICO GENÉTICO Y MEDICINA MOLECULAR

En esta entrega presentamos un laboratorio virtual de acceso libre que, aunque ya veterano, se ha actualizado y ampliado este año con nuevos tipos de experimentos enfocados al análisis de varios polimorfismos genéticos.

INTRODUCCIÓN

Cada vez en mayor medida, las pruebas analíticas realizadas sobre el material genético forman parte esencial del diagnóstico de algunas enfermedades, de la valoración de la propensión a otras o de su pronóstico (lo que habitualmente se denomina "factores de riesgo"), así como de la elección de fármacos en función de su eficacia prevista para un individuo concreto ("medicina personalizada" y "medicina de precisión"). La importancia de iniciar a los estudiantes en este tipo de pruebas como parte de su formación es, pues, indudable. Sin embargo, a menudo las oportunidades de abordarlas en un laboratorio docente resultan escasas.

Queremos en este artículo presentar una aproximación que podrá utilizarse para que los alumnos se familiaricen con estos abordajes y con las técnicas de laboratorio implicadas, más allá de una descripción teórica; antes bien, a través de la realización de prácticas virtuales pero realistas, que permiten un diseño flexible del experimento y proporcionan un resultado en consonancia con las operaciones realizadas.

DESCRIPCIÓN

El laboratorio virtual "Cibertorio" es una aplicación disponible como página web[1]. Puede utilizarse sin más requisitos que un navegador de internet, tanto desde un ordenador como empleando una tableta (el navegador debe ser compatible con *HTML5* y tener activado el uso de *JavaScript*). Se trata de un *software* de acceso libre y gratuito, bajo licencia *GNU GPL*[2].

En este laboratorio se pueden realizar experimentos con muestras simuladas de DNA, tanto de referencia (controles) como de pacientes (problemas). Dichas muestras se pueden someter a tres técnicas de análisis: digestión con enzimas de restricción, PCR y electroforesis.

1. FRAGMENTACIÓN CON ENZIMAS DE RESTRICCIÓN

Las muestras de DNA pueden someterse a una digestión con enzimas de restricción, disponiéndose en el catálogo previo al laboratorio de 81 enzimas diferentes así como de una disolución tampón 10x adecuada para el desarrollo de la reacción enzimática de fragmentación del DNA en secuencias específicas. Una posterior separación electroforética permitirá no solo analizar la acción de las enzimas, sino completar ensayos del tipo RFLP (*restriction fragment length polymorphism*, polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción).

1.a. Hemoglobina S, drepanocitosis, anemia de células falciformes

Para plantear un diagnóstico clínico mediante ensayo de RFLP se dispone de muestras del gen de globina beta silvestre (β^A) y de su variante β^S responsable de la drepanocitosis y la anemia de células falciformes. El grupo de muestras incluye como referencia dos de individuos homocigóticos β^A,β^A y β^S,β^S, junto con cuatro de pacientes cuyo genotipo debe averiguarse con el ensayo.

1.b. Pruebas forenses

Por otro lado, puede hacerse un ensayo similar con un contexto no clínico sino legal, forense o policial, con una muestra de DNA obtenida de la escena de un delito y cinco muestras de sospechosos.

2. PCR

También es posible plantear experimentos en los que las muestras de DNA se utilizan en reacciones de PCR. Se dispone de varias familias de oligonucleótidos cebadores con secuencias específicas para amplificar diversos alelos de los respectivos polimorfismos. Tras la reacción de PCR gracias a una mezcla adecuada de nucleótidos, polimerasa similar a Taq y medio tamponado, se analizará el tamaño de los amplicones resultantes empleando la electroforesis. Es posible realizar una PCR múltiplex; es decir, amplificar cada muestra en un solo tubo simultáneamente con los cebadores de distintos marcadores. De nuevo, planteamos algunos experimentos de enfoque clínico y otros de interés diverso como aplicaciones prácticas de la amplificación.

Nota:
Este artículo se ha publicado previamente con el título "Iniciación al diagnóstico genético: una aproximación a la medicina molecular" en la revista *RIECS 2* (1), 22-27, www.riecs.es ©2017 J. C. Diez y A. Herráez, licencia CC-by.

2.a. Diagnóstico genético de celiaquía
El diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad celíaca son complejos pero incluyen como uno de los indicios el análisis del genotipo en los genes *HLA DQA1* y *HLA DQB1*. Se dispone en este laboratorio de cebadores que amplifican los alelos más comunes de estos genes polimórficos (*DQA1 *01.01*, *03.01* y *05.01*, *DQB1 *03.02* y *05.01*) así como de muestras de DNA de 6 pacientes para diagnosticar en ellos los haplotipos DQ2 y DQ8 asociados a la aparición de celiaquía. Cada uno de los amplicones posee un tamaño característico que se identificará, en su caso, en la electroforesis.

2.b. Polimorfismo CYP450 y respuesta a fármacos
Es bien conocido el papel de la familia de enzimas citocromo P450 en el metabolismo de numerosos fármacos y de xenobióticos, así como la diferente eficacia de tales fármacos dependiendo de las formas polimórficas de estas enzimas que presenta cada individuo. El laboratorio ofrece un grupo de muestras de DNA correspondiente al gen *CYP2C9* de 6 pacientes, junto con cebadores de PCR para amplificar los principales alelos de este gen polimórfico (*CYP2C9 *2*, *3*, *4*, *5* y *6*).

2.c. Análisis de adulteración en productos lácteos
La mezcla de leche de distintas especies puede detectarse también empleando ensayos de PCR que aprovechan secuencias únicas de cada especie. Otro de los experimentos que se pueden diseñar en este laboratorio aprovecha, pues, cebadores PCR específicos para secuencias del DNA mitocondrial de vaca (*Bos taurus*), oveja (*Ovis aries*) y cabra (*Capra hircus*). Las muestras de DNA proporcionadas corresponden a 3 mezclas problema donde la leche de cabra puede estar adulterada con oveja o vaca. Se incluyen como referencia muestras puras de DNA de las 3 especies.

2.d. Ensayo de paternidad
En este ensayo se trata de evaluar la posible paternidad de varios candidatos, por comparación de su DNA con los del bebé y la madre. Para ilustrar este ejemplo de pruebas de identidad genética se hace uso de 6 marcadores STR polimórficos, subconjunto de los incluidos en CODIS (base de datos empleada por el FBI), y un marcador AMEL adicional como control ligado al sexo. Tras realizar la PCR múltiplex con los 7 marcadores se comparan los perfiles de bandas en el gel de electroforesis para averiguar quién de entre los presuntos progenitores puede ser el padre.

ES POSIBLE plantear experimentos en los que las muestras de DNA se utilizan en reacciones de PCR. Se dispone de varias familias de oligonucleótidos cebadores con secuencias para amplificar diversos alelos de los respectivos polimorfismos.

3. ELECTROFORESIS EN GEL

A partir de las mezclas resultantes de la reacción del DNA, bien con enzimas de restricción o bien mediante PCR, el laboratorio simula la separación electroforética en gel. Se dispone de geles (de agarosa y poliacrila- ›››

›››› mida) con dos porosidades o grados de reticulación diferentes. Las muestras se detectan simulando su tinción con un compuesto intercalante fluorescente, del tipo del bromuro de etidio, que se observa bajo luz ultravioleta. El análisis de la distribución de bandas y su comparación con patrones de tamaño (escalera de DNA) permite la interpretación del experimento y la obtención de conclusiones con respecto a las muestras problema analizadas.

EL VERDADERO VALOR del laboratorio virtual está en la posiblidad de diseñar libremente los experimentos dejando espacio para que el estudiante explore sus efectos.

4. DESARROLLO DE UN EXPERIMENTO

Un experimento típico consta de las etapas siguientes:

1. Obtención de los reactivos necesarios: se presenta una simulación de compañía proveedora de muestras y reactivos, con un catálogo en línea, la descripción de los productos y del instrumental y un formulario de pedido para la compra de los reactivos. El usuario deberá elegir un grupo de muestras de DNA, dependiendo del tipo de experimento que pretenda realizar; cabe mencionar que las muestras problema se cambian en cada pedido. A continuación debe elegir las enzimas o cebadores, entre aquellos compatibles con ese tipo de experimento.

Figura 1a

Figura 1. Laboratorio de preparación del experimento.
(1a) En la mitad izquierda se encuentran los reactivos y las muestras de DNA. En la derecha, los tubos de ensayo en los que se han de preparar las mezclas. La micropipeta de volumen variable se maneja empleando el ratón (el dedo o puntero en los dispositivos táctiles). La reacción, dependiendo del experimento elegido, consiste en una digestión con enzimas de restricción o en una amplificación por PCR. **(1b)** Incubación de las mezclas de reacción, en este caso realizando una PCR.

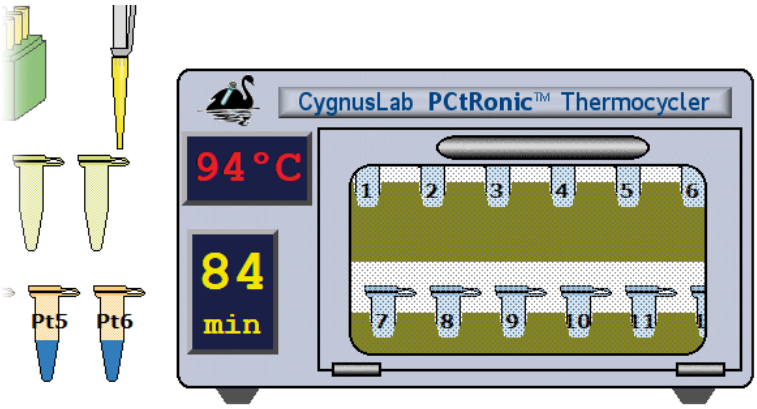


figura 1b

2. Acceso al laboratorio, donde se dispondrá de las muestras y reactivos adquiridos anteriormente, junto al material habitual: tubos Eppendorf, micropipeta automática, incubador termostatizado o termociclador, según el caso (*figura 1a*).

3. Preparación por el usuario de las mezclas de reacción, según su propio diseño experimental. Se continúa con una etapa de incubación en la que tendrá lugar la fragmentación por restricción o bien la amplificación PCR (*figura 1b*).

4. Paso al laboratorio de electroforesis (*figura 2*). Las muestras se transfieren automáticamente desde el laboratorio anterior. El usuario selecciona el tipo de gel, las condiciones de la corriente eléctrica, carga las muestras y da comienzo a la separación. Tras unos segundos se dispone del resultado para poderlo analizar críticamente (*figuras 3 y 4*).

Se ofrecen algunos guiones de trabajo como ejemplo, en especial para aquellos usuarios menos experimentados. Cada profesor podrá diseñar para sus alumnos experimentos adaptados al programa docente de su asignatura en concreto. No obstante, el verdadero valor del laboratorio virtual está en la posibilidad de diseñar libremente los experimentos, dejando espacio para que el estudiante explore el efecto de alterar condiciones, cantidades, combinar las enzimas o cebadores, analizar nuevas muestras... Tal exploración puede ser muy significativa para una buena asimilación de los conceptos científicos de diagnóstico y metodológicos

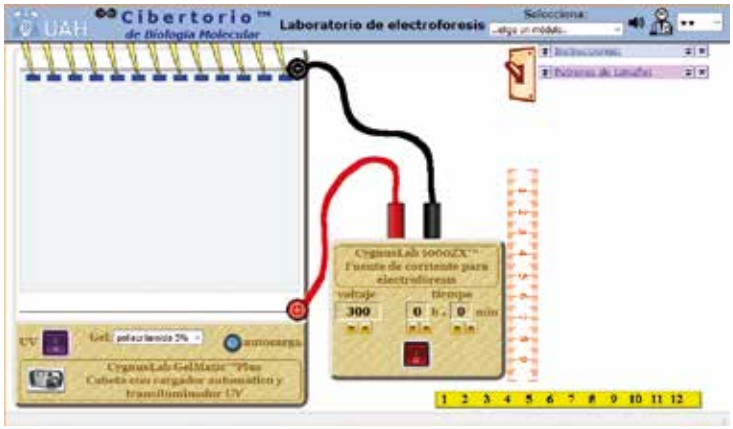


Figura 2. Laboratorio de electroforesis.
Un pulsador permite cargar las muestras en los pocillos del gel. Los interruptores controlan la luz ultravioleta (transiluminador acoplado a la cubeta de electroforesis), la luz de la habitación (que debe apagarse para ver la emisión de fluorescencia) y la conexión de corriente eléctrica a los electrodos de la cubeta.

Figura 3. Resultados en el laboratorio de electroforesis.
En este caso se ensayaron 6 pacientes para el polimorfismo CYP450. Los resultados muestran que sus genotipos son *CYP2C9 *3, *5, *1, *2, *6, *2*, por el análisis de las bandas que se observan por la "emisión fluorescente" del gel de electroforesis.

Figura 4. Resultados en el laboratorio de electroforesis
En este caso con la prueba de paternidad. A la derecha se ha insertado la "fotografía" tomada del gel usando la cámara integrada en la cubeta (imagen que el experimentador puede guardar). A partir del análisis de las bandas obtenidas se deduce que el único posible padre es el tercer candidato. (Orden de las muestras, de izquierda a derecha: madre, hija, varones 1, 2, 3 y 4, patrones de tamaño).

subyacentes y para entrenar las competencias de diseño experimental, observación y análisis de resultados propias de un investigador.

DISCUSIÓN

Las limitaciones inherentes al uso de determinadas muestras, técnicas e instrumentación en un laboratorio docente no deberían impedir que los estudiantes reciban una formación completa y actualizada, en el caso que nos ocupa respecto a los métodos de diagnóstico molecular y genético. El uso de simulaciones puede llenar ese vacío formativo y es particularmente conveniente que aquellas constituyan verdaderos laboratorios virtuales, donde el experimentador tenga cierta libertad para diseñar el experimento, su realización sea lo más realista posible y los resultados obtenidos dependan de las operaciones realmente llevadas a cabo por el usuario. Es decir, no estamos hablando de animaciones o vídeos que siempre progresan del mismo modo y donde el resultado siempre es el correcto o esperado (aunque estos también tengan cierto valor formativo).

>>>

La herramienta presentada en este artículo permite la inclusión de estas prácticas virtuales o prácticas *in silico* en el currículo y, con ello, introducir a los alumnos en el conocimiento, esencial para su futuro profesional, de algunos de los métodos modernos de análisis del genoma, con aplicaciones diagnósticas así como en otros ámbitos profesionales (pruebas de identidad, análisis de alimentos...) Con su uso los estudiantes podrán asimismo conseguir en buena medida las mismas competencias que en un "laboratorio húmedo" convencional. ■

José C. Diez y Ángel Herráez
Bioquímica y Biología Molecular.
Dep. de Biología de Sistemas.
Universidad de Alcalá.

ABREVIATURAS

AMEL: amelogenina.
CODIS: *Combined DNA Index System*, Sistemas de Índice Combinado de DNA, la base nacional de Estados Unidos con datos de perfiles genéticos, creada y mantenida por el FBI.
PCR: *polymerase chain reaction*, reacción en cadena de la polimerasa.
RFLP: *restriction fragment length polymorphism*, polimorfismo en la longitud de fragmentos de restricción.
STR: *short tandem repeats*, repeticiones cortas en tándem; un tipo de marcador genético polimórfico.

REFERENCIAS

1. «Cibertorio», laboratorio virtual de biología molecular. Disponible en línea: http://biomodel.uah.es/lab/cibertorio/ (acceso en 5 julio 2017).
2. Licencia Pública GNU (GNU Public License). Disponible en línea: https://www.gnu.org/copyleft/gpl.html Descripción en https://es.wikipedia.org/wiki/GNU_General_Public_License (acceso en 5 julio 2017).

Nota final:
Agradecemos el apoyo y las aportaciones de nuestra compañera Ana Isabel García Pérez, quien durante años ha utilizado de forma entusiasta este laboratorio con sus alumnos y, por ello, aportó a menudo ideas para mejorarlo.

mTORC1 INDUCE LA SÍNTESIS DE POLIAMINAS EN CÁNCER DE PRÓSTATA

Aunque se conocía que la activación de la vía PTEN-PI3K-mTORC1 consolida el cambio metabólico que sostiene la proliferación tumoral, se desconocía totalmente su mecanismo de acción. En este artículo publicado en *Nature*, un extenso grupo de investigadores liderados por el investigador Ikerbasque Arkaitz Carracedo de CIC BioGUNE/Universidad del País Vasco, utilizando técnicas metabolómicas y aproximaciones genéticas y farmacológicas, describen mTORC1 como un activador del metabolismo de las poliaminas (putrescina, espermidina, espermina) y sus derivados, importantes en oncogenicidad. El mecanismo implica el aumento de estabilidad de la enzima S-adenosil metionina decarboxilasa (AMD1), que convierte S-adenosil metionina (SAM) en SAM decarboxilada (dcSAM), un precursor de las poliaminas. Tanto AMD1 como dcSAM y la producción de poliaminas están aumentadas en ratones condicionales *knockout* para Pten en el epitelio prostático ($Pten^{pc-/-}$) y biopsias humanas de cáncer de próstata. Además, la manipulación genética o farmacológica de AMD1 determina la agresividad de las células tumorales, aumentándola (al sobreexpresarla) o reduciéndola (al silenciar o inhibirla). La regulación de la actividad de AMD1 está regulada por mTORC1. Así, la activación de mTORC1 en ratones $Pten^{pc-/-}$, o en biopsias de pacientes con cáncer de próstata se asocia a mayor abundancia y actividad de AMD1. De modo coherente, el tratamiento de células, ratones o pacientes con

cáncer con rapamicina o análogos (inhibidores de mTORC1), se asocia a la reducción de la actividad y/o niveles de AMD1. Por tanto, este estudio proporciona una visión más comprensiva de cómo las alteraciones oncogénicas coordinan un programa metabólico que sustenta el crecimiento tumoral, y sugiere que AMD1 podría ser una interesante diana terapéutica en estos tumores.

Zabala Letona A, Arruabarrena Aristorena A, Martín Martín N, Fernández Ruiz S, et al. mTORC1-dependent AMD1 regulation sustains polyamine metabolism in prostate cáncer. *Nature*. 2017 Jul 6; 547(7661):109-113.

LA INESTABILIDAD GENÓMICA Y LOS *R LOOPS*

Los *R loops* (bucles R), formados por híbridos de DNA-RNA y la hebra sencilla de DNA desplazada, se forman esporádicamente en muchas zonas de los genomas y en algunos casos han adquirido funciones fisiológicas, pero son también una fuente de estrés replicativo e inestabilidad genética. Por ello, las células disponen de diferentes mecanismos para evitar que se acumulen *R loops*. Para entender en qué se diferencian los *R loops* benignos de los malignos, el grupo liderado por A. Aguilera (CABIMER-Sevilla), ha cribado dos colecciones de mutantes de *Saccharomyces* de las histonas H3 y H4 y ha identificado mutantes que acumulan altas tasas de *R loops* sin producir inestabilidad. Solo cuando las células expresan la desaminasa de citidina humana AID, que ataca la cadena sencilla de DNA de los *R loops*, se produce inestabilidad. Curiosamente, el tamaño de los *R loops* en estos mutantes de histonas es similar al de los mutantes del complejo THO y del gen homólogo de la senataxina humana, Sen1, ambos con una fuerte inestabilidad genética asociada a *R loops*. Sin embargo, a diferencia de estos, en los mutantes de histonas no hay hiper-fosforilación de la serina 10 de H3, una característica observada previamente por este grupo en los mutantes de THO y senataxina. En cambio, las mutaciones de las histonas H3 y H4 identificadas suprimen la inestabilidad de los mutantes de THO y Sen1. Los autores concluyen que los *R loops* por sí solos no son malignos, sino que requieren un segundo paso, que incluye la fosforilación de la Ser10 histona H3. El estudio aporta una nueva visión sobre el origen de la inestabilidad genética y abre nuevas líneas de investigación para entender el papel de la cromatina en la estabilidad de los RNAs.

> El estudio aporta una nueva visión sobre el origen de la inestabilidad genética y abre nuevas líneas para entender el papel de la cromatina en la estabilidad de los RNAs.

García Pichardo D, Cañas JC, García Rubio ML, Gómez González B, Rondón AG, Aguilera A. 2017. Histone Mutants Separate R Loop Formation from Genome Instability Induction. *Mol Cell*. 66:597-609.

NUEVOS EFECTOS SUPRESORES DE LA PROTEÍNA NOX4 EN EL CÁNCER DE HÍGADO

La diseminación de las células tumorales, necesaria para que un tumor metastatice, es frecuentemente explicada por fenómenos de transición epitelio-mesénquima que confieren a la célula mayor capacidad migratoria. Sin embargo, no es el único mecanismo que puede facilitar la migración de una célula tumoral. Los fenómenos de transición epitelio-ameboide, menos explorados, alcanzan cada vez mas relevancia. El movimiento ameboide, relacionado con la contractilidad de las células, está regulado por la familia de proteínas Rho. En este trabajo, codirigido por los grupos de Victoria Sanz-Moreno en el King's College de Londres e Isabel Fabregat en el IDIBELL, Barcelona, se describe la transición epitelio-ameboide como uno de los mecanismos utilizados por células de carcinoma hepatocellular (HCC) para metastatizar. Se proporciona evidencia de que un miembro de la familia de las NADPH oxidasas, NOX4, regula negativamente este proceso, a través de su capacidad de regular la expresión de *Rho* y *Cdc42* y con ello la contractilidad de la actomiosina. El trabajo tiene interés traslacional, ya que se ha observado que un porcentaje significativo de pacientes de HCC muestran deleciones en *NOX4*. Además, una baja expresión de *NOX4*, combinada con alta expresión de *RhoC* o *Cdc42*, se asocia a peor pronóstico. En resumen, este trabajo describe, por primera vez, la transición epitelio-ameboide como un mecanismo de migración y diseminación de células tumorales hepáticas y propone una nueva función para NOX4 en el hígado, como un supresor de la metástasis tumoral a través de sus efectos inhibidores de dicha transición.

> Este trabajo describe la transición epitelio-ameboide como un mecanismo de migración y diseminación de células tumorales hepáticas y propone una nueva función para NOX4 en el hígado.

Crosas Molist E, Bertrán E, Rodríguez-Hernández I, Herraiz C, Cantelli G, Fabra A, Sanz Moreno V, Fabregat I, 2017. The NADPH oxidase NOX4 represses epithelial to amoeboid transition and efficient tumour dissemination. *Oncogene* 36:3002-14.

UN DÉFICIT DE GLUCOGENINA CAUSA UNA ACUMULACIÓN DE GLUCÓGENO

Se considera que la síntesis de glucógeno está mediada por la acción de dos enzimas, la glucogenina y la glucógeno sintasa (GS). La glucogenina es una glucosiltransferasa que cataliza la adición de 10-20 residuos de glucosa a sí misma. El subsiguiente alargamiento de la cadena lo realiza la GS. La interacción entre la GS y la glucogenina se considera esencial para la síntesis de glucógeno. Los investigadores del IRB Barcelona del grupo de Joan Guinovart han generado un modelo de ratón knockout de glucogenina (Gyg KO) esperando que no pudiera sintetizar glucógeno. Sin embargo, los animales Gyg KO presentaban niveles normales de glucógeno en el hígado e incluso cantidades superiores a los ratones control en músculo estriado. Además el glucógeno sintetizado en ausencia de glucogenina no poseía ninguna proteína unida covalentemente y tenía el mismo nivel de ramificación del glucógeno normal, al contrario de otras patologías con acúmulo excesivo de glucógeno, por ejemplo la enfermedad de Lafora. Además, en ausencia de glucogenina, las partículas de glucógeno tienen un tamaño unas 3 veces superior al polisacárido ordinario. Las conclusiones importantes de este trabajo son: 1) la excesiva acumulación de glucógeno determina un cambio metabólico con una reducción del gasto energético y una alteración de la respiración mitocondrial en las fibras musculares oxidativas (tipo I), que se vuelven más glucolíticas; 2) a pesar de los niveles más altos de glucógeno muscular los animales Gyg KO presentan menor resistencia al ejercicio. Es interesante destacar que este es un fenotipo similar al de los pacientes de la recientemente descrita glucogenosis tipo XV (GSD XV) resultante de la pérdida del gen de la glucogenina-1 y presentan acumulación de glucógeno y debilidad muscular.

> La excesiva acumulación de glucógeno determina un cambio metabólico con una reducción del gasto energético y una alteración de la respiración mitocondrial.

Testoni G, Durán J, García Rocha M, Vilaplana F, Serrano AL, Sebastián D, López Soldado I, Sullivan MA, Slebe F, Vilaseca M, Muñoz Cánoves P, Guinovart JJ. 2017. Lack of Glycogenin Causes Glycogen Accumulation and Muscle Function Impairment. *Cell Metab.* 26: 256-266.

MUSASHI1 Y CPEB1 COOPERAN EN LA REGULACIÓN DE LA TRADUCCIÓN DE LOS ARNm

Musashi-1 (Msi1) es una proteína que reconoce motivos específicos de ARNm, y está implicada en la regulación/edición postranscripcional. Msi1 es un marcador de células madre que controla el equilibrio entre la autorenovación y la diferenciación terminal. Aunque en este contexto se propuso que actuaba como represor de la traducción, trabajos posteriores identificaron una posible función activadora, a través de la elongación de la cola de poli(A) de los ARN maternos durante la meiosis, una función atribuida en exclusiva a las proteínas CPEB. Las CPEBs forman con el CPSF el mecanismo mejor caracterizado en la regulación de la poliadenilación de los ARN. El artículo publicado en *Nature Structural and Molecular Biology*, investigadores del IRB de Barcelona liderados por Raúl Méndez y Laure Weill (Université Paris Descartes/INSERM) demuestran que Msi1 modula la actividad de las CPEBs estableciendo patrones secuenciales de activación durante las dos divisiones meióticas. La presencia de motivos reconocidos por Msi1 (MBE) y por CPEB (CPE) en algunos ARNm sugería que de algún modo estas proteínas cooperaban en la regulación de estos ARNm. En este trabajo se demuestra que, en ovocitos de Xenopus, la unión de Msi1 al ARN, i) regula temporalmente y cuantitativamente la poliadenilación inducida por la unión de CPEB1 y ii) induce un cambio de conformación en la estructura secundaria del ARN y una variación de la accesibilidad del CPE por CPEB1. Todo ello resulta en un cambio en la jerarquía de los CPE, que finalmente permite un nivel de regulación de la poliadenilación hasta ahora desconocido. Asimismo, análisis genómicos permiten a los autores deducir que la cooperación Msi1-CPEB podría ser un mecanismo general de regulación de la poliadenilación de los ARN.

> Análisis genómicos permiten a los autores deducir que la cooperación Msi1-CPEB podría ser un mecanismo general de regulación de la poliadenilación de los ARN.

Weill L, Belloc E, Castellazzi CL, Méndez R, 2017. Musashi 1 regulates the timing and extent of meiotic mRNA translational activation by promoting the use of specific CPEs. *Nat Struct Mol Biol.* 24:672-81.

LOS CAMBIOS MECANOQUÍMICOS DE LA TITINA CONDICIONAN LA FISIOLOGÍA MUSCULAR EN LA EVOLUCIÓN DE LAS ESPECIES

La estructura muscular basada en sarcómeros está bien conservada entre los vertebrados. Sin embargo, una explicación del porqué la fisiología muscular en los vertebrados es muy diversa y su evolución no se había dado hasta ahora. El grupo del CIC nanoGUNE de San Sebastián, liderados por Raúl Pérez Jiménez en colaboración con investigadores del CNIC y de la Universidad de São João del-Rei, Brasil, ha estudiado la evolución mecanoquímica de titina, una proteína de unos 3500 kDa, responsable de la elasticidad de los filamentos musculares aplicando técnicas de espectroscopia de fuerza (smFS). Mediante análisis filogenéticos ASR (*Ancestral Sequence Reconstruction*) los autores han podido reconstruir secuencias de un fragmento de titina de varias especies extintas de saurópsidos, tetrápodos y mamíferos y expresarlas en el laboratorio. Los resultados indican que la estabilidad mecánica y los puentes disulfuro son elementos clave para explicar la dirección evolutiva de las propiedades mecánicas de titina. Además, de estos estudios se deriva una correlación entre el tipo de titina y la fisiología muscular. Por ejemplo, los dominios de titina estudiados son más estables en pájaros actuales en relación con sus ancestros mientras que en mamíferos los cambios ocurridos son mucho más drásticos y afectan a una menor estabilidad mecánica y menor contenido de puentes disulfuro. Por otra parte, estas propiedades se pueden correlacionar con la envergadura del animal de tal manera que las propiedades de la titina correlacionan con los estudios alométricos de diversas especies animales. Finalmente, los autores sugieren que serán necesarios experimentos de cinética de plegamiento de dominios antiguos y modernos para obtener una comprensión completa de los parámetros moleculares que conectan la evolución de la titina y la fisiología muscular.

> Serán necesarios experimentos de cinética de plegamiento de dominios antiguos y modernos para conocer los parámetros moleculares que conectan la evolución de la titina y la fisiología muscular.

Manteca A, Schönfelder J, Alonso Caballero A, Fertin MJ, Barruetabeña N, Faria BF, Herrero Galán E, Alegre Cebollada J, De Sancho D, Pérez Jiménez R. 2017. Mechanochemical evolution of the giant muscle protein titin as inferred from resurrected proteins. *Nat Struct Mol Biol. 24:652-57.*

Barcelona, un congreso XL

Itziar Alkorta

El próximo mes de octubre, entre los días 23 y 26, celebraremos en Barcelona el cuadragésimo congreso de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular. La SEBBM, con su fundación en 1963, no solo es una sociedad madura, sino experimentada y referente de sociedades científicas españolas e incluso europeas. A lo largo de estos años la actividad más importante que se ha repetido periódicamente ha sido la celebración de su congreso anual que este año cumple su cuarenta edición.

El cuarenta es un número asociado a la madurez y por lo tanto irremediablemente unido al cuestionamiento vital, a la reflexión, al balance de lo hecho, pero también a los nuevos propósitos, iniciativas y aventuras en las que embarcarse. Indudablemente, lo más importante de este camino vital son los compañeros de viaje. En el caso de la SEBBM, uno de los compañeros más fieles han sido nuestras entidades colaboradoras que, año tras año, han apoyado la celebración de nuestros congresos. Sin duda, este cuarenta cumpleaños no hubiera sido posible sin la colaboración y el apoyo continuado de nuestros socios protectores, y sin las entidades que anualmente patrocinan las conferencias plenarias, los seminarios y que apoyan la investigación joven con los distintos premios de investigación del congreso. Pero en particular, la exposición comercial es un elemento imprescindible del congreso que, junto con el ansiado café, enriquece los descansos entre sesiones científicas maratonianas.

Este año cumplimos cuarenta y vamos a celebrarlo con un congreso XL junto con la Sociedad Francesa de Bioquímica y Biología Molecular (SFBBM) y la Sociedad Portuguesa de Bioquímica (SPB). Esta unión y la ayuda económica de la Federación de Sociedades de Bioquímica Europeas (FEBS) han dado lugar al nombre FEBS3+ para el evento. El programa científico también es XL, ¡pero esto no es una novedad para la SEBBM! Por último, tanto la ciudad que es XL en el mapa turístico internacional, como la Fira de Barcelona, en donde disponemos de un espacio XL para todas las empresas que quieran acompañarnos, hacen de este un evento ineludible. Por ello disponemos de una amplia variedad de opciones de patrocinio y exposición y desde luego estamos abiertos, como siempre, a las sugerencias que nuestros colaboradores quieran hacernos en este sentido para adaptarnos a sus necesidades.

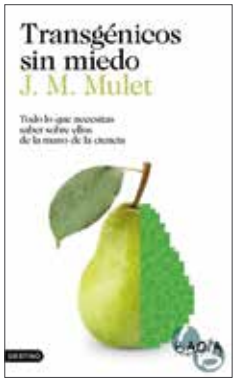
Toda la información sobre opciones de patrocinio y las categorías de exhibición está en nuestra página web y debéis consultarla lo antes posible para no quedaros sin la oportunidad de participar en este XL Congreso de la SEBBM. ¡Os esperamos! ■

XL Congreso de SEBBM
http://febs3.barcelona2017.org/
Enlaces para patrocinio del Congreso
http://febs3.barcelona2017.org/index.asp?item=2479
E.mail: sponsors@febs3.barcelona2017.org

MULET MA NON TROPPO

Transgénicos sin miedo. Todo lo que necesitas saber sobre ellos de la mano de la ciencia

José Miguel Mulet ha publicado su sexto libro (el primero "Los productos naturales, ¡vaya timo!" es de 2011) y en el momento de aparecer este comentario ya va por la segunda edición. Se trata de un alegato a favor de la biotecnología basada en las técnicas de DNA recombinante. Iba a escribir "un alegato más" pero en realidad el texto lleva el sello inconfundible de este profesor de la Universidad Politécnica de València e investigador del Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas (CSIC-UPV) –Mulet, JM para los amigos. Ese toque sarcástico tan característico de JM, sazona todo el libro. Confieso que soy poco entusiasta de la moda de explicar la ciencia con humor, pero reconozco que, superado este escollo, el texto se lee bien.



Transgénicos sin miedo.
J. M. Mulet
Ed. Destino, Barcelona (2017)
287 p.

El libro, cuya lectura recomiendo, tiene dos partes. En la primera, tras un breve recorrido por la historia de la domesticación de plantas y animales para su uso como alimentos, el autor explica qué son y para qué sirven los transgénicos. La segunda parte se centra en los aspectos sociológicos, económicos y (geo)políticos de la biotecnología con transgénicos. JM se recrea en la paradoja de que Europa fue la cuna de la tecnología del DNA recombinante aplicada a las plantas y, sin embargo, no ha sido posible disfrutar plenamente de sus aplicaciones agrícolas debido al éxito de la presión ecologista sobre los políticos europeos –esos "pigmeos" de los que hablaba Tony Judt. El último capítulo está dedicado a las tecnologías de edición de genomas basadas en el sistema CRISPR-Cas. Aquí hay una invitación a la reflexión –en especial, los que tenemos responsabilidades docentes en biotecnología o biomedicina– acerca de cómo la tecnología desborda los marcos mentales y legales hasta el punto de hacer obsoletos e inservibles los argumentos que se usaron hace muy pocos años en contra de los transgénicos. Pero no nos engañemos, las ideologías que sacralizan lo vivo (las de izquierdas y las de derechas) no se van a agotar con esto, ni renunciarán a su batalla basada en ignorar los datos científicos. Sería deseable que otras tecnologías emergentes, como las prometidas por la biología sintética, aprendieran de los errores –por acción u omisión– cometidos por la comunidad científica desde Asilomar que, al menos en el ámbito de la comunicación y divulgación, han sido muchos.

¿He dicho errores de omisión? Esto me lleva a una opinión personal suscitada por la lectura de Mulet al tiempo que se celebraba en la UIMP de Santander un interesante seminario sobre el papel de las Universidades y sus Unidades de Cultura Científica en la divulgación del conocimiento ("Divulgación y Cultura Científica: Diálogo Universidad-Sociedad" dirigido por Ignacio López-Goñi y Juan Ignacio Pérez Iglesias) y que seguí por Twitter. Mulet es profesor de universidad y, además de las obligaciones del cargo, lleva una actividad frenética de divulgación que no es "solo" publicar un libro al año. Su presencia mediática es muy notable, mantiene un blog y es un tuitero empedernido –algunos de sus hilos no son aptos para pusilánimes. Tengo muy claro que no todo el mundo puede (ni debe) ser un JM –y soy consciente de que sus atrevimientos y provocaciones pueden generar anticuerpos–, pero no puedo dejar de preguntarme cuál ha de ser el papel de los científicos y los profesores universitarios en la difusión social de la ciencia. En el seminario de la UIMP se destacó que tanto la ley de universidades como la de la ciencia establecen que tenemos una misión en esa difusión. Docencia, investigación, gestión, divulgación... me imagino las caras de mis colegas de departamento, pero creo que el compromiso, personal e institucional, ha de ser creciente. No todos tenemos la vocación, ni la preparación, para salir a la palestra. Sin embargo, de un modo u otro, hemos de tratar de aportar nuestro granito de arena. Es cierto que ayudaría que las instituciones lo fomentaran y valoraran. Pero la urgencia de algunos retos a los que nos enfrentamos (¿qué planeta "sufrirán" nuestros nietos?) es un imperativo ético que no podemos soslayar. No me esperaré al cambio de actitud ajeno –ni a que mi universidad modifique sus infames baremos–, por eso me animo cada día a explicar lo que sabemos. Tenemos tantos frentes abiertos: creacionistas, negacionistas del cambio climático, antivacunas y propagadores de pseudoterapias, antitransgénicos, y, lo peor, la multitud de analfabetos científicos con responsabilidades políticas que ni saben ni se dejan asesorar –nada más llegar al cargo, Jean Claude Juncker destituyó fulminantemente a la consejera científica de la Comisión Europea Anne Glover; Donald Trump ha vaciado la Oficina de Ciencia de la Casa Blanca.

No tengo ninguna duda de que todavía falta mucho por saber del universo y de nosotros, que la ciencia no se apagará, pero negar o renunciar a lo que ya sabemos es una perversidad monstruosa e indigna. ■

Juli Peretó
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular
(Universitat de València)
Instituto de Biología Integrativa de Sistemas I²SysBio
(Universitat de València-CSIC)

La SEBBM participará en la Noche Europea de los Investigadores 2017 y la Semana de la Ciencia de Madrid

Conferencia-taller "Un universo microbiano dentro de nosotros"

Viernes, 29 de septiembre

La SEBBM y el Círculo de Bellas Artes de Madrid participarán en La Noche Europea de los Investigadores de Madrid 2017, iniciativa que se lleva a cabo anualmente de manera simultánea en 300 ciudades de toda Europa, y que en la Comunidad de Madrid coordina la Fundación para el Conocimiento madri+d, con el objetivo común de acercar la investigación científica a los ciudadanos.

La actividad se abrirá con una conferencia a cargo del Dr. César Nombela, Catedrático de Microbiología de la Universidad Complutense de Madrid y Rector de la Universidad Menéndez Pelayo. Con él hablaremos de la importancia de la microbiota intestinal -comúnmente conocida como "flora intestinal"-, el conjunto de organismos bacterianos concentrados en nuestro intestino que nos ayuda a digerir los alimentos y contribuye a nuestro sistema inmunitario.

Lugar de celebración: Círculo de Bellas Artes de Madrid.
(C/ Alcalá, 42. 28014 Madrid).
Horario: de 19:00 h a 21:30 h.
Cómo reservar: para el taller es necesario reservar plaza a partir del 18 de septiembre, escribiendo al e-mail: sebbm.web@gmail.com, indicando nombre, apellidos y tfno. de contacto. El taller está pensado para mayores de 12 años.
Más información en:
www.sebbm.es
www.circulobellasartes.com

MUY IMPORTANTE: los participantes inscritos al taller deberán llegar al Círculo de Bellas Artes antes de las 18,30 h. para recoger su inscripción, de lo contrario perderán la reserva.

Posteriormente, se organizará un taller (tipo práctica de laboratorio) en el que los participantes podrán realizar experimentos sencillos con alimentos probióticos como el kéfir o el yogur enriquecido, la lactosa de la leche y la masa madre con la que se cocina el pan. Los asistentes podrían llevarse cada uno un poquito de masa madre y seguir cultivándola en sus casas.

La conferencia a cargo del Dr. Nombela es de entrada libre hasta completar aforo. Para el taller es necesario reservar plaza, a partir del 18 de septiembre. Aun así, los asistentes a la conferencia sin plaza para el taller podrán, si lo desean, quedarse a observar las prácticas.

Conferencia "Transparencia en el uso de animales de laboratorio"

Domingo, 12 de noviembre

La investigación con animales ha sido esencial para comprender el funcionamiento de los organismos y pilar fundamental del progreso científico, médico y veterinario. En esta conferencia, el Dr. Lluís Montoliu (Centro Nacional de Biotecnología, Madrid. Investigador Científico del CSIC y del CIBERER-ISCIII) analizará los beneficios del uso reglado de modelos animales en investigación científica, por su papel fundamental para mejorar la salud tanto humana como animal. También se abordarán cuestiones como la regulación a nivel europeo de la investigación con animales de laboratorio, y las posibles consideraciones éticas que conlleva esta práctica. Esta conferencia se enmarca dentro de la programación de la Semana de la Ciencia de Madrid y se organiza en colaboración con el Museo Nacional de Ciencias Naturales.

Lugar de celebración:
Museo Nacional de Ciencias Naturales
C/ José Gutiérrez Abascal, 2 - 28006 Madrid
Horario: de 12:30 a 13:30 h.
Conferencia de entrada libre hasta completar el aforo.
Más información en:
www.sebbm.es / www.mncn.csic.es

Mesa redonda sobre "Enfermedades tropicales en América"

Miércoles, 15 de noviembre

Esta actividad se organiza en colaboración con Casa de América, con motivo también de la Semana de la Ciencia de Madrid. Según la Organización Mundial de la Salud, las enfermedades tropicales son aquellas que ocurren únicamente, o principalmente, en los trópicos. Hasta hace poco la malaria, el dengue, el ébola o el zika, eran enfermedades desconocidas en muchos países, pero en la actualidad el aumento de los flujos migratorios, bien por placer o por necesidad, ha hecho que su incidencia se haya visto incrementada en países donde estaban erradicadas. En esta mesa redonda, conoceremos de la mano de expertos en el tema el impacto actual que las enfermedades tropicales están teniendo en países desarrollados y las iniciativas que se están llevando a cabo para combatirlas.

Lugar de celebración: :
Casa de América
Plaza Cibeles, s/n.
28014 - Madrid.
Horario:
De 18:30 a 20:00 h.
Mesa redonda de entrada libre hasta completar aforo.
Más información en:
www.sebbm.es
www.casamerica.es

Conferencia taller "Un bioquímico en la cocina: las moléculas que nos comemos"

Jueves, 16 de noviembre

Abriremos la actividad con la conferencia "¿Con cuántos sentidos comemos?", a cargo de Mayte Villalba (Catedrática de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad Complutense de Madrid), quien nos explicará cómo los sentidos de la vista, el gusto, el olfato y el tacto (incluso el oído) nos permiten reconocer, seleccionar y disfrutar de los nutrientes adecuados y evitar los dañinos. Le seguirá el taller "Las moléculas que nos comemos" (tipo práctica de laboratorio) en el que los participantes podrán realizar experimentos sencillos con alimentos básicos de la cesta de la compra: el huevo, la leche, las verduras y el yogur. La actividad está enmarcada también en la programación de la Semana de la Ciencia y se organiza en colaboración con la Concejalía de Cultura del Ayuntamiento de San Fernando de Henares.

Lugar de celebración:
Centro Cultural Gabriel Celaya.
Plaza de Fernando VI, s/n.
28830 San Fernando de Henares, Madrid.
Horario: de 18:30 a 20:30 h.
Actividad de entrada libre hasta completar aforo.
Más información en:
www.sebbm.es
www.ayto-sanfernando.com

Varios miembros de la SEBBM, entre el personal investigador del CSIC homenajeado por los premios recibidos en 2016-2017

El pasado día 5 de julio, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) homenajeó al personal investigador de la entidad, o vinculado a la misma, que hubiera recibido diferentes premios o distinciones de otras instituciones de prestigio en reconocimiento a sus méritos científicos durante el curso académico 2016-2017.

Entre los cien investigadores premiados se encontraban varios miembros de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM): la Dra. Ángela Martínez Valverde (Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols"), Premio del Consejo General de Colegios Farmacéuticos otorgado por la Real Academia Nacional de Farmacia en su Concurso Científico de 2016; el Dr. José Antonio López Guerrero (Universidad Autónoma de Madrid, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa), Premio Especial del Jurado en el Concurso "Ciencia en Acción" 2016; el Dr. Bernardo Herradón (Instituto de Química Orgánica General), Placa de Honor 2016 de la Asociación Española de Científicos e Insignia de Oro y Brillante 2016 de la Asociación de Químicos de Madrid; la Dra. Ángela Nieto (Instituto de Neurociencias), Premio Íñigo Álvarez de Toledo de Investigación Básica 2016; y la Dra. Isabel Varela-Nieto (Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols"), que recibió el Premio FIAPAS en su apartado de Investigación en Deficiencias Auditivas 2016.

El presidente del CSIC, Emilio Lora-Tamayo, y la secretaria de Estado de Investigación, Desarrollo e Innovación, Carmen Vela, fueron los encargados de abrir y clausurar el acto, celebrado en el salón de actos de la sede central del CSIC en Madrid.

Encuentros con la Ciencia recibe el Premio de Divulgación Científica José María Savirón 2017

El ciclo *Encuentros con la Ciencia* de Málaga ha recibido el Premio José María Savirón a la Trayectoria en Divulgación Científica en su IX edición "por un esfuerzo sostenido durante 14 años para hacer accesible la ciencia de vanguardia, implicar a los científicos en la difusión de la ciencia y concienciar a los ciudadanos de su relevancia de cara al progreso".

Encuentros con la Ciencia tiene por objetivo acercar la ciencia a la Sociedad de la mano de los propios investigadores. Realiza actividades de acercamiento a la ciencia tanto al público general como al público juvenil e infantil. Entre las actividades organizadas en estos 14 años destacan más de 100 conferencias científicas, talleres de ciencia en diferentes colegios e institutos, exposiciones, itinerarios didácticos, cursos de actualización científica orientados al profesorado de enseñanza media, etcétera.

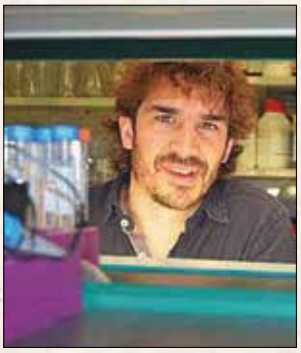
La SEBBM patrocina este ciclo desde su décima edición. Además, uno de sus coordinadores, el Dr. Enrique Viguera Mínguez, profesor titular del Área de Genética de la Universidad de Málaga, es también miembro de la Comisión de Divulgación Científica de la SEBBM.

Encuentros con la Ciencia ha compartido el premio en su categoría con Rafael Bachiller, director del Observatorio Astronómico Nacional, con una dilatada trayectoria en la divulgación de la astronomía, tanto desde la institución que dirige como a través de sus numerosos artículos en medios de comunicación.

El Premio Savirón de Divulgación Científica se concede anualmente desde 2005. Está organizado por la Sección Territorial en Aragón de la Real Sociedad Española de Química, la Sección Aragonesa de la Real Sociedad Española de Física, la Real Sociedad Matemática Española, los Colegios Oficiales de Químicos, de Geólogos y de Físicos en Aragón, la Fundación Zaragoza Ciudad del Conocimiento, la Real Academia de Ciencias de Zaragoza, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas en Aragón, la Cátedra de Divulgación Científica José María Savirón de la Universidad de Zaragoza, en la que colaboran el Gobierno de Aragón y el Ayuntamiento de Zaragoza, y la Facultad de Ciencias de la Universidad de Zaragoza.

Premios de Investigación SEBBM 2017

En su afán por premiar la labor de investigación de sus socios más jóvenes, la SEBBM convoca anualmente seis Premios de Investigación



ORIOL GALLEGO

LLUC MOSTEIRO

FERNANDO G. OSORIO

ANTONIO CHAVES

PREMIO JOVEN INVESTIGADOR SEBBM-BIOTOOLS

Oriol Gallego

Este premio tiene como objetivo reconocer la labor relevante de un bioquímico/a joven y está subvencionado con 2.500 euros. Este año, el galardonado ha sido Oriol Gallego, quien actualmente se encuentra trabajando como "Visiting Group Leader" en la *Cell Biology and Biophysics Unit del European Molecular Biology Laboratory* (EMBL), en Heidelberg, Alemania. Durante el Congreso de la SEBBM, el premiado ofrecerá la conferencia titulada *Ingeniería celular para implementar la biología estructural en células vivas*.

PREMIOS FISHER SCIENTIFIC

Lluc Mosteiro
Fernando G. Osorio (Accésit)

Estos galardones constan de un premio de 1.000 euros al mejor artículo científico publicado por un socio joven, así como un accésit de 500 euros.

El premio al mejor artículo se ha otorgado a la Dra. Lluc Mosteiro, del Grupo de Supresión Tumoral del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid. Durante el Congreso la Dra. Mosteiro impartirá la conferencia titulada *La reprogramación celular en organismos adultos y su conexión con el daño tisular.*

El accésit en esta ocasión ha sido para el Dr. Fernando G. Osorio, del Departamento de Bioquímica de la Universidad de Oviedo. La conferencia que ofrecerá se titula *La pérdida del regulador de la proteostasis AIRAPL causa transformación mieloide.*

PREMIO JOSÉ TORMO

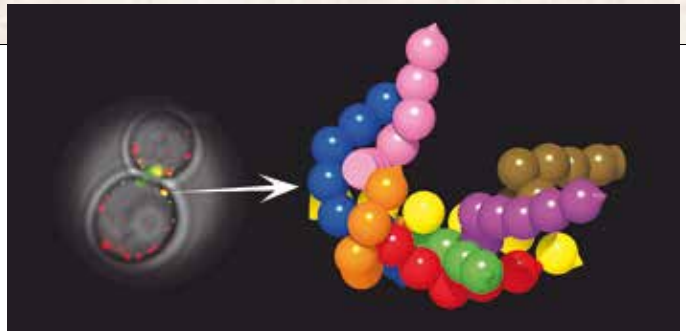
Antonio Chaves

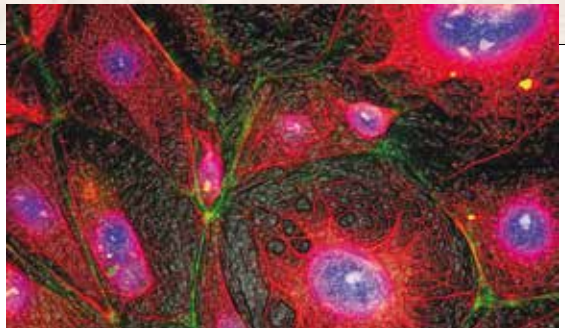
En colaboración con Bruker Española se ofrece un premio de 1.000 euros a un joven investigador, por un trabajo publicado durante el bienio 2016-2017 en cualquiera de las disciplinas que engloba la biología estructural. Este año, el ganador ha sido el Dr. Antonio Chaves, del Departamento de Cristalografía y Biología Estructural, Instituto de Química Física Rocasolano IQFR (CSIC), de Madrid. Durante el congreso, el Dr. Chaves ofrecerá la conferencia *Las fenotiazinas regulan la función sináptica interfiriendo en la formación del complejo NCS-1/Ric8a: Un nuevo enfoque para el síndrome X frágil.*

ADEMÁS...

La SEBBM convoca el Premio Margarita Lorenzo, patrocinado por la Fundación Lilly. Este premio está subvencionado con 2.000 euros y reconoce el mejor trabajo presentado al Congreso Anual de la SEBBM por jóvenes investigadores en el ámbito temático de la "Diabetes, obesidad y regulación metabólica". El nombre del premiado/a se dará a conocer próximamente.

La SEBBM convoca también los Premios Roche, que consisten en un premio de 600 euros y dos accésit de 200 euros para las mejores comunicaciones en panel del congreso de la SEBBM, y el "Premio Eppendorf a la mejor imagen científica", entre las 12 imágenes publicadas entre julio de 2016 y junio de 2017 en la sección "Pinacoteca de la Ciencia" de la web de la SEBBM. La resolución de ambos premios se dará a conocer públicamente durante la jornada de clausura del congreso.





Ingeniería celular para implementar la biología estructural en células vivas

Oriol Gallego
Premio Joven Investigador SEBBM Biotools

Determinar cómo se organizan las macromoléculas para ejecutar funciones celulares es imprescindible para entender su mecanismo de acción. La caracterización cuantitativa y a escala atómica de grandes complejos proteicos purificados es fundamental, pero en la célula los complejos proteicos no actúan de forma aislada. Para entender su mecanismo de acción de forma íntegra, debemos incorporar estudios de biología estructural en células vivas.

En exocitosis, distintos complejos proteicos y membranas biológicas interaccionan para fusionar la vesícula de secreción con la membrana plasmática. A pesar de su importancia, el mecanismo molecular que ejecuta la exocitosis sigue siendo desconocido. El complejo encargado de fijar las vesículas a la membrana plasmática se denomina exocisto y está compuesto de ocho subunidades. Hemos usado el sistema de heterodimerización inducida por rapamicina para diseñar células de levadura portadoras de plataformas de anclaje a las que podemos reclutar el exocisto. Inducir el reclutamiento del exocisto a estas plataformas de anclaje nos permite controlar su orientación en el plano ecuatorial de la célula. Mediante nanoscopía en células vivas, hemos medido la distancia entre cada una de las subunidades y la plataforma de anclaje, de forma que esta actúa como marco de referencia espacial. En colaboración con los grupos del Dr. Marko Kaksonen (Universidad de Ginebra) y el Dr. Damien Devos (CABD, Sevilla), hemos reconstruido la arquitectura 3D del exocisto unido a la vesícula. Las subunidades del exocisto presentan una conformación alargada que les permite entrelazarse mediante numerosas interacciones por uno de sus extremos. Las subunidades Sec10 y Sec15 unen la vesícula mediante su otro extremo libre que sobresale del complejo. Nuestras medidas sugieren que unas 15 copias del exocisto se organizan para formar una estructura mayor en forma de anillo de 100 nm de diámetro. Así, la vesícula y la membrana plasmática establecen contacto a través del agujero central del anillo que las mantiene unidas.

También hemos diseñado células donde cuantificar las dinámicas de ensamblaje de complejos macromoleculares transitorios por microscopía de fluorescencia. Por ejemplo, en colaboración con los grupos del Dr. Carlos Fernández-Tornero (CIB-CSIC, Madrid) y la Dra. Olga Calvo (IBFG-CSIC, Salamanca), hemos descubierto un nuevo mecanismo de inactivación de la ARN Polimerasa I por dimerización. Siguiendo los cambios en los niveles de las formas activa e inactiva de la ARN Polimerasa I en respuesta a la falta de nutrientes, hemos observado que mientras los niveles del complejo activo bajan rápidamente y de forma exponencial, los niveles de dímero inactivo se incrementan más lentamente y siguiendo un comportamiento sigmoideo. Este es un nuevo mecanismo para inhibir la síntesis de ribosomas cuando la célula no dispone de nutrientes para crecer.

REFERENCIAS

Picco A, Irastorza-Azcarate I, Specht T, Böke D, Pazos I, Rivier-Cordey A-S, Devos DP, Kaksonen M and Gallego O. (2017). The In Vivo Architecture of the Exocyst Provides Structural Basis for Exocytosis. *Cell* 168, 400–412.e418.

Torreira E, Louro JA, Pazos I, González-Polo N, Gil-Carton D, Durán AG, Tosi S, Gallego O, Calvo O and Fernández-Tornero C. (2017). The dynamic assembly of distinct RNA polymerase I complexes modulates rDNA transcription. *Elife* 6.

AFILIACION

Oriol Gallego
Cell Biology and Biophysics Unit, European Molecular Biology Laboratory (EMBL), Meyerhofstrasse 1, 69117 Heidelberg, Alemania.

Simposio en honor de Israel Pecht, socio de honor de la SEBBM, por su 80 aniversario

El pasado 29 de junio, el Instituto Weizmann de Ciencias de Rehovot celebró el ochenta cumpleaños de Israel Pecht, anterior secretario general de FEBS (2008-2016), con un simposio científico en el que participaron más de un centenar de antiguos colegas, discípulos y compañeros venidos de todas partes del mundo. La noche anterior, el presidente del Instituto Weizmann, Daniel Zajfman, ofreció una cena en su residencia a los asistentes, a los que se unió un buen número de familiares y amigos. Israel Pecht recibió la medalla de Socio de Honor de la SEBBM en el congreso IUBMB/FEBS/SEBBM de 2012 celebrado en Sevilla.

Miguel Ángel de la Rosa, Israel Pecht y Daniel Zajfman (de izquierda a derecha)

Juan Lerma, secretario general de FENS

Juan Lerma, profesor de Investigación del CSIC, en el Instituto de Neurociencias del CSIC y la Universidad Miguel Hernández de Elche ha sido elegido secretario general de la Federación Europea de Sociedades de Neurociencia (FENS), que representa actualmente 42 sociedades nacionales europeas con cerca de 23.000 científicos de 32 países. FENS promueve la excelencia en investigación neurocientífica y facilita el intercambio y la creación de redes entre los neurocientíficos en el espacio europeo de investigación. Además, FENS publica la revista *European Journal of Neuroscience* con el objetivo de avanzar en la comprensión del sistema nervioso en salud y enfermedad, mejorando el diagnóstico y tratamiento de los trastornos cerebrales.

ÁNGELA NIETO, MIEMBRO DEL COMITÉ CIENTÍFICO TÉCNICO DE LA AEI

Ángela Nieto, profesora de Investigación del CSIC y jefe del departamento de Neurobiología del Desarrollo, en el Instituto de Neurociencias del CSIC y la Universidad Miguel Hernández de Elche, ha sido nombrada miembro del comité científico técnico de la Agencia Estatal de Investigación (AEI), de la Secretaría de Estado de Investigación, Desarrollo e Innovación. La Dra. Nieto es miembro de la Organización Europea de Biología Molecular (EMBO) y de la Academia Europea; premio de investigación Carmen y Severo Ochoa en 2004 y premio Jaime I de Investigación Básica en 2009. Compagina su trabajo en investigación biomédica con otros cargos en prestigiosas instituciones de investigación nacional e internacional. Además, la Dra. Nieto acaba de ser elegida presidenta de la Sociedad Internacional de Biología del Desarrollo, en Singapur. ■

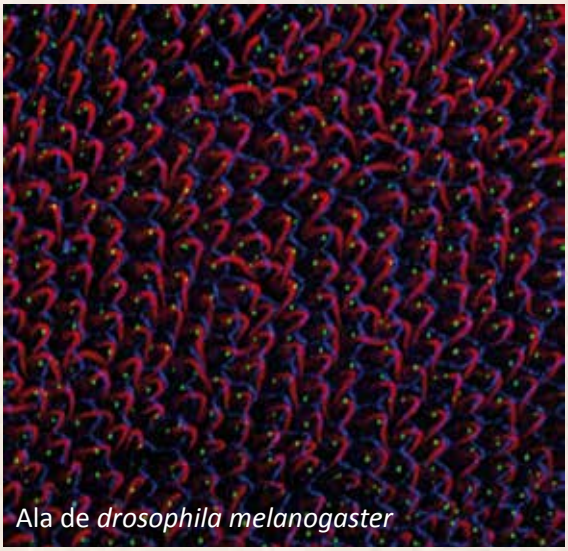
Camino de los 2000 seguidores en *Twitter*

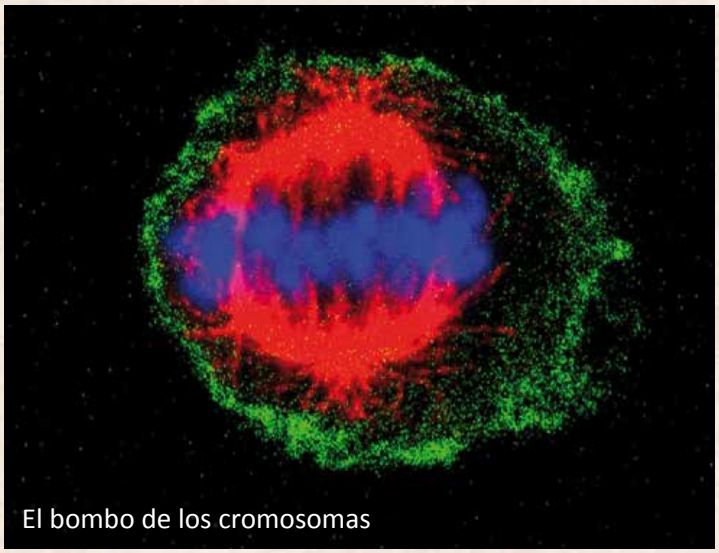
SEBBM Divulgación ha conseguido superar este mes los 1900 seguidores en *Twitter* (*https://twitter.com/SEBBMDivulga*), mientras que en nuestro perfil de *Facebook* (*https://www.facebook.com/sebbm.divulgacion/*) superamos ya los 2500 "Me gusta".

Queremos agradeceros vuestra participación y *feed-back*, e invitaros a seguir colaborando con nosotros. Recordad que a través de estos perfiles sociales podéis hacernos llegar vuestros comentarios y sugerencias: información sobre actividades de divulgación científica, convocatorias de ayudas y premios, reseñas y noticias de interés, etcétera.

Reordaros que también podéis enviarnos información de noticias de actualidad científica y/o eventos de carácter divulgativo directamente a nuestro buzón de correo: *sebbm.web@gmail.com*, para que las publiquemos en la sección "Sala de Prensa" de la web: *www.sebbm.es/web/es/noticias-en-portada/sala-prensa*.

También os animamos a comentar los artículos que publicamos mensualmente en las secciones "Acércate a nuestros científicos" y "Rincón del profesor de Ciencias". Podéis exponernos vuestras dudas y preguntas, o proponer nuevos temas para artículos futuros. Nos interesa vuestra opinión, así que no dejéis de participar.


Ala de *drosophila melanogaster*


El bombo de los cromosomas

El 1 de octubre se abrirá la votación *online* para elegir a la mejor imagen científica del año en el concurso "Pinacoteca de la Ciencia", patrocinado por Eppendorf

El próximo 1 de octubre se abrirá la votación *online* para elegir la mejor imagen científica del año entre las 12 imágenes publicadas entre julio de 2016 y junio de 2017 en la sección "Pinacoteca de la Ciencia" de nuestra web.

El periodo de votaciones *online* permanecerá abierto hasta el 22 de octubre. Posteriormente, se añadirá un periodo de votación presencial durante la realización del XL Congreso de la SEBBM (Barcelona, 23-26 de octubre), para que los asistentes al mismo puedan votar también por su imagen favorita. Las votaciones *online* se sumarán a las recibidas durante el congreso y un jurado seleccionará la foto ganadora de entre las tres más votadas. La compañía Eppendorf, patrocinadora del concurso, premiará al autor de la mejor imagen con una ayuda de 600 euros para subvencionar su inscripción al XL Congreso de la SEBBM así como sus gastos de viaje y alojamiento. El premio finalmente será entregado durante la jornada de clausura del congreso.

Próximos eventos internacionales en Bioquímica y Biología Molecular

1st FEBS3+ Joint Meeting of the French-Portuguese-Spanish Biochemical and Molecular Biology Societies
Fira de Barcelona, España
23-26 de octubre de 2017
Contacto: Antonio Zorzano, presidente del Comité Ejecutivo.
Web: http://febs3.barcelona2017.org/

ExpoQuimia 2017. Encuentro Internacional de la Química y X Congreso Mundial de Ingeniería Química
Barcelona, España
Exposición: 2-6 de octubre de 2017.
Congreso: 1-5 de octubre 2017
Bajo el lema "Ingeniería Química en un mundo global: una herramienta para la cooperación y el desarrollo", el congreso abordará una amplia temática que va desde el desarrollo de nuevos productos y procesos, la gestión integral de recursos o la salud hasta la energía o la bioingeniería.
El X Congreso Mundial de Ingeniería Química está formado por el Consejo Mundial de Ingeniería Química (WCEC), la Federación Europea de Ingeniería Bioquímica (EFCE) y la Sociedad Europea de Ciencias de la Ingeniería Química.
Más información.
Secretaría técnica:
wcce10@wcce10.org
Congreso: www.wcce10.org
Feria: www.expoquimia.com

Mitochondria in life, death and disease (FEBS)
Selva di Fasano, Italia.
9–13 de octubre de 2017
Fecha límite: 31 de julio de 2017.
Organizador: Dr. Palmiro Cantatore.
El curso se ocupará de una serie de áreas de investigación sobre la función básica de las mitocondrias, así como los nuevos papeles que desempeñan estos orgánulos en el contexto de la fisiología celular en sistemas complejos unicelulares y multicelulares.
www.meetings.embo.org/event/17-mitochondria.

6th Iberian Congress on Prions
Córdoba, España
26-27 de octubre de 2017.
El VI Congreso Ibérico sobre Priones está organizado este año por el Laboratorio del Prion del Centro de Investigación en Sanidad Animal (CISA-INIA) y tendrá lugar en la Universidad de Córdoba. El objetivo principal de las conferencias será debatir las últimas investigaciones que se están llevando a cabo en las enfermedades causadas por priones y el campo más amplio de las enfermedades neurodegenerativas. Un punto importante del encuentro será examinar los puntos en común y las diferencias entre las patologías de priones y otras neurodegeneraciones, como la enfermedad de Alzheimer.
Secretaría técnica: PIC Congresos
info@proyectosycongresos.com
www.piccongresos.com

Workshop "Understanding the Beneficial Role of the Microbiota in Animals and Plants"
Baeza, España
9-11 de octubre de 2017.
Universidad Internacional de Andalucía
Workshops.Biomed@unia.es
www.unia.es

CATABOLITOS

42ND FEBS CONGRESS

FROM MOLECULES TO CELLS AND BACK

10-14 September, 2017 | Jerusalem, Israel

SAVE THE DATE

www.febscongress.org

The biggest biochemical and molecular biology gathering in Europe | Over 120 lectures by leading scientists from Europe and elsewhere | Two talks in each parallel session selected from abstracts | Poster sessions | Early bird sessions | Educational and social activities

Key Dates:

- Abstract Submission Opening
  January 3, 2017
- Abstract Submission Closing
  May 8, 2017
- Early Registration Closing
  June 1, 2017

For More Information, Visit The FEBS 2017 Website: **www.febscongress.org**

La **SEBBM** contribuye al progreso de la Ciencia

Con un crecimiento continuado neto de 50 socios al año, que se traduce en más de 3.500 socios actuales, 20 grupos científicos y 1.000 inscritos a cada uno de nuestros congresos, promovemos la sociedad basada en el conocimiento

Pero no estamos solos...

LOS SOCIOS PROTECTORES CONTRIBUYEN AL PROGRESO DE LA **SEBBM**

asebio · BIO-RAD · CONTROLTECNICA · eppendorf

Fisher Scientific (Part of Thermo Fisher Scientific) · MEDINA · gsk GlaxoSmithKline · MERCK MILLIPORE · PanReac AppliChem (ITW Reagents)

Promega · Roche · SIGMA Life Science · VIAJES El Corte Inglés · WALDNER

*Porque son de los nuestros**

* "Serán socios protectores aquellas entidades que quieran contribuir al sostenimiento y desarrollo de la SEBBM y sean aceptadas como tales. Tendrán categoría de socios, podran participar y votar en las asambleas generales y recibir la misma información y publicaciones que los socios ordinarios (...)".

Más información sobre la figura de socio protector en:
sebbm@sebbm.es o llamando al **91 561 33 81**

SEBBM
Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular