

TERAPÉUTICA ARN



¡Nuevo!

Inmunoensayos Lumit™ Rápidos y Sin Lavados

Una alternativa a los ensayos ELISA

- Utiliza protocolos sencillos, del tipo añadir-mezclar-medir, para detectar una variedad de analitos en 0,5–2h
- Obtén una alta sensibilidad y rango dinámico, utilizando únicamente un luminómetro de placa, sin necesidad de otros instrumentos especializados
- Explora nuestro portfolio de ensayos puestos a punto para detectar citoquinas, activación de vías de señalización, reguladores metabólicos y más
- O bien construye tu propio inmunoensayo Lumit™ para detectar tu analito favorito

[promega.com/LumitImmunoassays](https://www.promega.com/LumitImmunoassays)



AF9GE891 1120GE891

© 2020, Promega Corporation. All Rights Reserved.
60676090. Part #GE891-ES.



Número 210 – DICIEMBRE 2021

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

C/ Ramiro de Maeztu, 9
28040 Madrid
Telf.: 627 814 415

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

Editor: Antonio Ferrer Montiel

Editor honorario: Joan J. Guinovart

Editor adjunto: Ana M^a. Mata

Consejo editorial: Isabel Varela Nieto, Inmaculada Yruela, Vicente Rubio, Federico Mayor-Menéndez, Félix Goñi, Miguel Ángel de la Rosa.

Director: Ismael Gaona Pérez

Secciones:

Referencias: Joaquim Ros

Educación Universitaria: Ángel Herráez

Reseñas de libros: Juli Peretó

Sociedad: Carmen Aragón

Redes sociales: María Mayán

Empresas: María Monsalve

Coordinación del número 210:

Lourdes Ruiz Desviat

Redactor jefe: José M. Valdés
chema@grupoicm.es

Diseño: Daniel Salmador
daniel@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

RNA TERAPÉUTICO

TRIBUNA

¡Año viejo, año nuevo! 4
Isabel Varela Nieto

EDITORIAL

Acerca de la reforma universitaria 5
Antonio Vicente Ferrer Montiel

DOSIER CIENTÍFICO

RNA Terapéutico 6
Lourdes Ruiz Desviat

Modulación génica terapéutica con oligonucleótidos antisentido 8
Ariadna Bargiela, Rubén Artero

Terapias basadas en oligonucleótidos antisentido para el tratamiento de distrofias hereditarias de la retina 13
Irene Vázquez-Domínguez, Alejandro Garanto

Colaboración en el desarrollo de oligonucleótidos terapéuticos: la red COST "DARTER" 18
Andrea López, Virginia Arechavala-Gomez

ENTREVISTA

José Manuel Pingarrón Carrazón 24
Secretario General de Universidades
Ismael Gaona

POLÍTICA CIENTÍFICA

La Ley Castells se resiste 30
Ismael Gaona

RESEÑAS

El baile de las locas (Victoria Mas) 34
Lorena Martínez

REFERENCIAS 36
Joaquim Ros

REPORTAJE

CerTest. Utilidad clínica de la carga viral en el manejo de infecciones víricas 39

EDUCACIÓN UNIVERSITARIA

Enseñanza activa, colaborativa y basada en evidencias 40
Marina Lasa y Néstor V. Torres

IN MEMÓRIAM

Dionisio Martín Zanca (1952-2021) 43
Elena Vecino

REDES SOCIALES

Finalizamos el año más activos que nunca 44
María Mayán

SOCIEDAD 46

¡AÑO VIEJO, AÑO NUEVO!

Diciembre 2021, difícil decidir si este año ha pasado muy deprisa o muy despacio. Han sucedido demasiadas cosas. La principal, gracias a las vacunas estamos controlando la pandemia y podemos estar orgullosos de que nuestros conciudadanos hayan optado de forma mayoritaria por vacunarse. La calidad y claridad de la información que han ofrecido muchos de nuestros investigadores y la mayoría de los medios no ha sido ajena a esta decisión colectiva. Así ha sido ampliamente reconocido y hemos visto premiados a algunos colegas muy queridos. Como todos los grandes comunicadores, saben de lo que hablan y reconocen no saber lo que no saben, habiendo transmitido confianza.

Es esperanzador comprobar lo que el esfuerzo colectivo y una sociedad educada científicamente pueden conseguir. La pandemia ha representado un paso adelante en la presencia de la investigación científica en los medios, así como en la relación sociedad-investigadores. “Ciencia para Todos” es el programa de divulgación y difusión científica de la SEBBM, que sumado a esta revista SEBBM y al renovado portal de Internet, cumplen, año tras año, el objetivo de ser una referencia y un motor para la cultura científica que está adquiriendo el peso social que le corresponde. En este año, hemos relanzado las redes sociales, renovado el sitio web (www.sebbm.es), retomado actividades presenciales y mantenido los seminarios *online*. No hemos parado.

El balance del año 2021 ha sido muy positivo para la SEBBM en muchos aspectos. El más importante, desde mi punto de vista, ha sido el aumento de la comunicación entre y con los socios por todas las vías antes citadas, acompañado del incremento impresionante en el número de socios jóvenes y muy jóvenes con el programa “SEBBM Estudiante”. Sin olvidar que el congreso virtual de Barcelona fue un tremendo éxito científico y de participación, como lo han sido las conferencias con la Fundación Ramón Areces y los *webinars*. Hemos concedido el primer premio a la mejor tesis doctoral en Bioquímica y Biología Molecular y lanzado la convocatoria para el segundo. Una apuesta decidida por los más jóvenes, que planeamos continuar y reforzar con el programa de mentorazgo y la creación de una sección junior con mayor participación en las actividades de la SEBBM. No solo hemos generado espacios para los más jóvenes, también para las empresas. Confiamos en que tanto nuestros socios patrocinadores como nuestros colegas empresarios tengan en la SEBBM su casa. En 2021, tampoco hemos olvidado nuestra historia, ni la calidad humana y científica de nuestros miembros más senior, con la creación de los *Cónsules Oro* y las sesiones RANF-SEBBM-FRA “Julio Rodríguez Villanueva”, presidente de la SEBBM desde 1968 a 1972, que arrancaron con una extraordinaria conferencia de Carlos



Isabel Varela Nieto
Presidenta SEBBM

Gancedo (disponible en *RANFtv*).

Acabamos el año con la ilusión de volver a vernos en un congreso presencial en Málaga. Será el 44º Congreso de la SEBBM, a celebrar del 6 al 9 de septiembre del 2022, en el que os esperamos. También con la buena noticia de que arrancaremos con las Conferencias Severo Ochoa, uno de los proyectos que veníamos acariciando desde hace unos años, conferencias monográficas fuera del congreso en colaboración con la Fundación Carmen y Severo Ochoa.

Sin embargo, no todo han sido buenas noticias en el año que termina. Hemos asistido con preocupación a la falta de comprensión política sobre la necesidad

de la investigación con animales de experimentación. Os remito al dossier sobre el tema que publicamos aquí. (<https://revista.sebbm.es/dossier.php>), y a los portales de transparencia animal (<https://cosce.org/acuerdo-de-transparencia/>) y de la EARA (<https://www.eara.eu/>), de cuya toma de posición se hizo eco la FEBS Network (https://network.febs.org/posts/does-the-recent-vote-by-meps-spell-an-end-to-the-use-of-animals-in-biomedical-research-in-europe?mc_cid=dcac9482df&mc_eid=e2b6d9fd29).

Por otro lado, en octubre pasado conocimos los presupuestos del Ministerio de Ciencia e Innovación para 2022. Los 3.843 millones de euros computados suponen un aumento del 19% respecto a los del 2021, debiendo esperarse al estudio de COSCE para conocer el detalle de su distribución. La investigación básica no viene disfrutando de este incremento, son continuos los comentarios sobre que falta aplicabilidad, ¿quizá faltan financiación y estructuras adecuadas? Difícil será aplicar lo que no se genera, difícil generar sin inversiones ni infraestructuras, sin un interés sostenido en la investigación científica como generadora de conocimiento.

En este sentido, no es una buena noticia que la consideración de la asignatura de Bioquímica en los planes de estudio disminuya, ¡en el año de la Medicina basada en el ARN! Ni lo son las malas perspectivas para que la investigación en las universidades se considere un motivo de reducción de docencia o la de los investigadores sanitarios para ser incorporados a las plantillas de los hospitales. Tenemos demasiadas asimetrías estructurales como para poder entusiasmarnos con ese, positivo, 19%.

Se atribuye a un malagueño ilustre, Pablo Ruiz Picasso, la frase “La inspiración existe, pero tiene que encontrarte trabajando”, así nos encontrará en la SEBBM ¡Os esperamos en Málaga! ■

¡Muy Felices Navidades y un Próspero Año 2022!

ACERCA DE LA REFORMA UNIVERSITARIA

Si algo es deseable en un país es tener un sistema universitario de calidad, tanto a nivel docente, de generación de conocimiento y de traslación de éste a la sociedad. El bienestar social depende, y mucho, del avance del conocimiento y las universidades, que junto con los organismos de investigación, son fuentes esenciales del mismo. Las universidades son, además, las formadoras de las nuevas generaciones de profesionales que demanda la sociedad y que van a contribuir a su modernización y progreso. Tradicionalmente se ha considerado que las universidades eran meros centros académicos donde los profesores son docentes, marginando su formación y capacitación investigadora. Hoy entendemos que docencia e investigación son un binomio inseparable para un sistema universitario. Aquellas universidades que generan más conocimiento, i.e. que tienen programas de investigación más potentes, son la que forman profesionales más competentes y capacitados. Como resultado, su calidad queda indiscutiblemente reflejada en los rankings internacionales. No es de extrañar que sus programas formativos sean los más demandados. Indudablemente, todas las universidades deben tener como objetivo alcanzar la excelencia docente e investigadora, considerando que ambas se complementan y se retroalimentan. Resulta inconcebible una universidad sin investigación. En los últimos años, este tándem se ha complementado con un tercer factor, la traslación del conocimiento a la sociedad, como una responsabilidad social de las universidades para resolver problemas e incrementar el bienestar de nuestra sociedad. Se configura así el llamado modelo de la triple hélice, en el que la Universidad no solo forma en capacidades técnicas (*hard-skills*), sino que también en competencias complementarias (*soft-skills*) como transferencia y divulgación social. Esta visión transversal es la que comienza a configurar los indicadores de calidad de las universidades.

Para alcanzar la calidad en la universidad no basta con tener excelente docentes e investigadores, también se requiere un modelo de gobernanza adecuado, premiando la autonomía y dotada de los recursos necesarios para ejecutar planes de acción con hitos y entregables ambiciosos y realistas. En España, no cabe duda de que tenemos excelentes universidades, que aportan calidad formativa, investigadora y traslacional, pero también hay posibilidades de mejora para posicionarnos mejor en los rankings internacionales. Hay muchos aspectos a mejorar en nuestro sistema universitario. En mi opinión, en primer lugar, hay que dotar a las universidades de una gobernanza más profesionalizada, comprometida con el proyecto y dotada de la autonomía e independencia necesarias para poder ejecutar planes de acción con objetivos ambiciosos, y unos indicadores que permitan valorar su progreso a la excelencia.

En segundo lugar, es necesario establecer planes de



Antonio Vicente Ferrer Montiel

Editor de SEBBM

incorporación estable de talento a los centros universitarios que asegure la continuidad del sistema universitario y fortalezca su calidad. Los planes actuales están caracterizados por una inestabilidad y precariedad que desincentiva la vuelta de nuestros jóvenes con talento docente- investigador. Hemos de comprender que competimos con otros sistemas universitarios que ofrecen oportunidades más atractivas. Además, hay que añadir dos limitaciones adicionales de nuestro sistema de selección de talento: (i) depende exclusivamente de las necesidades docentes de las universidades, ignorando la función investigadora del profesorado.

Esto suele penalizar la incorporación de jóvenes investigadores con talento por falta de experiencia docente, fomentando la llamada endogamia, i.e. incorporar y estabilizar a jóvenes implicados principalmente en tareas docentes. Muchas han sido los intentos dirigidos a cambiar el sistema de selección del profesorado que han fracasado. Cabe recordar en este sentido la comisión nombrada en 2011 por el ministro de Educación, Cultura y Deporte, José Ignacio Wert, y coordinada por María Teresa Miras Portugal que preparó un excelente informe como recomendaciones muy sensatas tanto para la gobernanza como para la selección del profesorado universitario. Por desgracia, dicho informe nunca vio la luz...¿por qué será? Nuestro sistema universitario debe apostar de una vez por todas por incorporar la figura del docente investigador, no hay necesidad de que todos los profesores investiguen, ni que todos los investigadores tengan carga docente. Disponer de los mejores investigadores y profesores es una garantía de un sistema universitario de excelencia.

No quisiera terminar sin resaltar que todas estas reformas requieren de algo esencial para engrasar su funcionamiento, i.e. un presupuesto adecuado y estable que permita un desarrollo sostenible. Desgraciadamente, la inversión en educación e investigación ha sido tradicionalmente el blanco de nuestros gobernantes que, como he dicho en más de una ocasión, lo ha considerado un gasto. Confiamos que la crisis sanitaria, que todavía estamos pasando, ayude a cambiar esta percepción y se apueste por invertir en un sistema universitario fuerte. Cabe cierta esperanza con el anteproyecto de la Ley Orgánica del Sistema Universitario (LOSU) que ha presentado el Ministerio de Universidades. No obstante, no parece un documento consensuado, habiendo despertado muchos recelos en todos los estamentos universitarios. Confiamos que el borrador presentado sirva de base para abrir un diálogo serio que permita alcanzar acuerdos que aporten soluciones a las amenazas que tiene nuestro sistema universitario, y podamos generar una universidad de excelencia docente, investigadora y traslacional para las generaciones futuras. La oportunidad la tenemos en la puerta...¡no la desperdiciemos! ■

RNA terapéutico

Lourdes Ruiz Desviat

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa UAM-CSIC.

Departamento de Biología Molecular,

Universidad Autónoma de Madrid, CIBERER, IdiPaz

Indudablemente, el término RNA ha pasado a ser de dominio público en estos tiempos de pandemia, muchas personas son conscientes de que les han inyectado RNA como vacuna para el SARS-COV2. Sin embargo, incluso en el mundo científico, todas las posibilidades de uso del RNA como molécula terapéutica han sido en general desconocidas hasta hace poco, posiblemente por estar dirigidas mayoritariamente al tratamiento de enfermedades raras, aquellas con una incidencia menor de 1:2000 habitantes, según la definición de la UE.

Actualmente, el RNA ya no es considerado ese producto intermedio entre la transcripción y la traducción, sino como moléculas que pueden desarrollarse como fármacos potentes y eficaces para suprimir, activar, modular la expresión de cualquier gen resultando en procesos celulares específicos. Tradicionalmente, los fármacos (anticuerpos y pequeñas moléculas) se han diseñado para interaccionar con proteínas, y su desarrollo y aplicación han permitido grandes avances en el tratamiento de muchas enfermedades. Sin embargo, el número de proteínas diana potenciales es limitado, y muchos de estos fármacos presentan efectos secundarios debido a interacciones indeseadas. La ventaja del RNA como molécula terapéutica radica en que su síntesis química es extremadamente coste-efectiva, el diseño es fácil y generalmente preciso, dependiendo de la diana y de la aplicación (RNA interferencia-siRNA, microRNA, oligonucleótidos antisentido-AONs, aptámeros...), su alta especificidad y ausencia demostrada de efectos secundarios relevantes. Las modificaciones químicas que se introducen en el esqueleto azúcar-fosfato y en las bases nucleosídicas evitan la degradación por

nucleasas y la toxicidad, y mejoran la captación celular, limitaciones intrínsecas de la molécula en las etapas iniciales del desarrollo de las terapias basadas en el RNA. Hoy en día, el principal reto consiste en la vehiculización correcta del fármaco al órgano/tejido/célula diana, aunque en el caso de algunos órganos, como hígado, cerebro o el ojo, este problema ha sido resuelto satisfactoriamente.

A mediados de este año, había 431 programas de desarrollo de terapias RNA en el mundo, un 63% en el

estadio preclínico, 32% en fase I o II de ensayos clínicos, 3% en fase III y 5 fármacos a la espera de la decisión de las agencias reguladoras. Oncología destaca como la enfermedad diana más frecuente, seguida de neurología, cardiología, enfermedades metabólicas, enfermedades infecciosas, enfermedades musculoesqueléticas y oftalmología. El capital de mercado de compañías basadas en el desarrollo de AONs ha aumentado un 94,5% en los últimos

cinco años. Actualmente, el fármaco más exitoso comercialmente es *Nusinersen*, un AON con administración intratecal para el tratamiento de la atrofia muscular espinal, con ventas que superan los 4,5 billones de dólares en 2019. Otros fármacos desarrollados con éxito son *Patisiran*, un siRNA para el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina y *Eteplirsén*, un AON para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne.

Pero, datos de mercado aparte, lo más importante del RNA terapéutico radica en haber abierto la posibilidad de tratar enfermedades graves, muchas de ellas de alta morbilidad y mortalidad para las que no existía





cura o tratamiento eficaz. Mención especial se merecen las estrategias terapéuticas $n=1$, fármacos RNA diseñados y desarrollados para solo uno o para muy pocos pacientes, un ejemplo extremo de medicina personalizada, de los que ya se han aprobado varios por la FDA, estrategias que se están extendiendo en el entorno académico en colaboración con la industria. Y qué decir de las vacunas de RNA para la Covid-19, cuyo éxito en cuanto a la rapidez de su desarrollo y su efectividad ha disparado la investigación en vacunas tipo RNA para otras enfermedades infecciosas (malaria, infección por VIH, virus Zika...), así como para determinados tipos de tumores. Actualmente, hay 60 vacunas de tipo RNA en ensayos clínicos.

Agradezco a Antonio Vicente Ferrer, editor de la revista *SEBBM*, que haya seleccionado un tema tan actual para este dossier, y a los autores que han colaborado en el mismo, ilustrando con su visión experta las aplicaciones del RNA terapéutico y la importancia de la colaboración internacional en el avance de las mismas. El primer artículo, de Ariadna Bargiela y Rubén Artero, del Instituto de Biotecnología y Biomedicina de la Universidad de Valencia, describe las distintas estrategias para silenciar o para aumentar la expresión de genes, citando las compañías que, actualmente,

están trabajando en su desarrollo, incluida la empresa *spin-off* de la Universidad de Valencia ARTHEx Biotech en la que están implicados, enfocada al uso de antagomiRs para enfermedades neuromusculares como la distrofia miotónica tipo 1. El segundo artículo, de Irene Vázquez-Domínguez y Alejandro Garranto, del Radboud University Medical Center, Nijmegen (Países Bajos), trata sobre el uso de AONs para las distrofias de retina, una de las aplicaciones que más éxito están teniendo con ensayos ya en fase clínica para la amaurosis congénita de Leber o la retinitis pigmentaria. Finalmente, Andrea López y Virginia Arechavala-Gomez, del Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia, y esta última coordinadora de la Acción COST (*European Cooperation in Science and Technology*) CA17103-DARTER, enfocada a mejorar la distribución de los RNA terapéuticos, describen la importancia de esta red, que engloba a investigadores expertos en enfermedades específicas, en química de los AONs, en agentes de vehiculización de fármacos, así como clínicos, miembros de la industria farmacéutica y pacientes. Gracias a la puesta en común de protocolos y resultados, incluyendo los “negativos” que evitan duplicar esfuerzos, y a la formación de investigadores, se avanza en el conocimiento y en la aplicación clínica del RNA terapéutico. ■

Modulación génica terapéutica con oligonucleótidos antisentido

Ariadna Bargiela, Rubén Artero

Instituto de Biotecnología y Biomedicina de la Universidad de Valencia

INTRODUCCIÓN

Tenemos asumido que la expresión de los genes, junto con el ambiente, determina las características de los seres vivos. Este axioma de la biología molecular se extiende a los estados patológicos de modo que podemos decir que todas las enfermedades tienen su origen en una alteración en la homeostasis génica o, al menos, que todas podrían encontrar una solución o alivio si consiguiésemos controlar la expresión génica de un modo eficiente. En el caso de las enfermedades de base genética esto es evidente, pero incluso como resultado de infecciones, accidentes cardiovasculares o hasta traumatismos, es claro que conseguir controlar la expresión génica de manera precisa podría ofrecer terapias para patologías actualmente intratables. En condiciones patológicas como la isquemia, por ejemplo, se promueve el desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la capacidad del tejido afectado de eliminarlas mediante sistemas antioxidantes endógenos. Las ROS activan vías de señalización, que afectan al DNA y componentes celulares. Estas alteraciones conducen en última instancia a la muerte celular. Modular la respuesta a la hipoxia

mediante la inhibición de las vías activadas por ROS sería, por tanto, un tratamiento eficaz para limitar el daño tras isquemia en la retina, cerebro o corazón.

La estrategia terapéutica basada en modular la expresión génica endógena para aliviar una determinada situación patológica se denomina modulación génica terapéutica (MGT) y constituye un concepto de aplicación incluso más general en el desarrollo de terapias que la propia edición génica vía CRISPR. El problema, claro está, es con qué herramientas contamos para poner en práctica la MGT. Aunque regular la actividad de las proteínas mediante pequeñas moléculas resulta técnicamente menos complejo que actuar sobre los ácidos nucleicos, las estrategias desarrolladas en los últimos años hacen que sea ya posible modificar la expresión génica por medio de técnicas como el RNA de interferencia (RNAi) y oligonucleótidos antisentido (ASO, *antisense oligonucleotides*), que interactuando mediante complementariedad de secuencia con las dianas apropiadas consiguen reducir (o silenciar), o potenciar (o desreprimir), de forma precisa la expresión de transcritos diana concretos.



ESTRATEGIAS BASADAS EN RNA PARA SILENCIAR LA EXPRESIÓN

En el año 2001, Elbashir y Caplen describieron la existencia de RNAs de doble cadena con una longitud de 21-22 nucleótidos capaces de inducir el silenciamiento de RNAs concretos en células de mamíferos. Estos pequeños RNA de interferencia (siRNA) pronto se convirtieron en una herramienta ampliamente utilizada en el laboratorio ya que permitía de manera sencilla silenciar cualquier gen por medio de la utilización de, solamente, dos oligonucleótidos complementarios de secuencia definida. De este modo, resultaba posible silenciar genes codificantes para proteínas para las que no se dispone de inhibidores químicos

conocidos. Así fue como en el año 2003 se crearon las primeras empresas para explotar el potencial terapéutico del RNAi.

El RNAi utiliza siRNA y microRNAs (miRNA) con químicas naturales para regular la expresión génica. Los siRNA y miRNA regulan *in vivo* los niveles de proteína reconociendo de forma específica sus RNA codificantes. La enzima Dicer, una RNasa III, corta el RNA de doble cadena (dsRNA) y el RNA de horquilla corto (shRNA) en pequeñas moléculas de RNA bicatenario de entre 21 y 23 nucleótidos, denominados siRNA. Argonauta (Ago) se une y separa el siRNA bicatenario de modo que una cadena se utiliza para guiar el complejo proteico hacia su diana y la otra hebra es degradada. Una vez que la hebra guía del siRNA reconoce y se une específicamente al RNA diana con una secuencia complementaria, el mRNA diana es degradado. Un mecanismo similar ocurre con la regulación mediada por miRNA. Los precursores de miRNAs son procesados por Dicer para generar miRNA maduros. Posteriormente, son reconocidos por el complejo de Argonauta y conducidos a los transcritos diana a los que regulan. En este caso, el miRNA se une a una secuencia parcialmente complementaria normalmente localizada en el extremo 3'-UTR del transcrito promoviendo su destabilización para reducir su traducción. Desde una perspectiva terapéutica, los siRNAs y los miméticos de miRNAs (también conocidos como agomiRs) se pueden sintetizar químicamente para que sus dianas sean transcritos donde resida la causa de alguno de los síntomas de una patología, por ejemplo mRNAs codificantes para proteínas tóxicas o que se sobreexpresen en la enfermedad. De este modo, se reprime la expresión y se busca potencialmente aliviar los síntomas causados por su actividad. Las estrategias terapéuticas basadas en RNAi se han desarrollado para diferentes patologías, algunas ya se encuentran en ensayo clínico y unas pocas, ya han alcanzado la autorización de las agencias regulatorias, como *Patisiran* (comercializado como *Onpattro* por *Alnylam*), un siRNA terapéutico para la amiloidosis hereditaria por transtiretina.

El uso farmacológico de oligonucleótidos que desencadenan RNAi debe ser cuidadosamente optimizado en dos aspectos clave. Por un lado, para mejorar su estabilidad *in vivo*, los siRNAs y agomiRs terapéuticos son moléculas híbridas en las que mientras las cadenas guía mantienen químicas naturales para ser eficientemente reconocidas por las proteínas Ago endógenas, las cadenas pasajeras son portadoras de gran número de modificaciones artificiales en los enlaces internucleosídicos y la pentosa que previenen su degradación por RNasas. Por otro lado, la entrega de estas moléculas de RNA de doble cadena (dsRNAs) a las

células diana constituye un reto en sí mismo pues los dsRNAs son polianiones hidrofílicos que no se unen eficientemente a proteínas séricas y son rápidamente excretadas. Esto obliga a formular estas moléculas en nanopartículas lipídicas, o de otro tipo, o a modificarlas químicamente y conjugarlas con una molécula que interaccione con un receptor de membrana de elevada capacidad para su entrega eficiente al tejido diana. El ejemplo de mayor éxito es el uso de conjugados con GalNAC para su entrega a hepatocitos, que expresan fuertemente el receptor de asialoglucoproteínas, que es la estrategia utilizada por *Alnylam* para desarrollar *Govisiran* para el tratamiento de adultos con porfiria hepática aguda.

Otra estrategia represora son los ASO de cadena sencilla, que entran en la célula mediante endocitosis y se unen al mRNA diana en el citoplasma. De manera similar a lo que ocurre con las estrategias que desencadenan RNAi, los ASO bloquean la expresión génica, pero pueden hacerlo a través de diferentes mecanismos. Por un lado, está el bloqueo estérico de una secuencia con una función crítica para el mRNA como es un codón de inicio, la adición de la modificación CAP, o una secuencia reguladora del splicing alternativo para promover o impedir la inclusión de un exón. Por otro lado, está la posibilidad de desencadenar degradación específica de un transcrito activando el corte endonucleolítico por la RNasa H. De manera similar a lo que ocurre con los fármacos basados en RNAi, los tratamientos basados en ASO tienen grandes desafíos relacionados con la entrega a las células diana. Sin embargo, en este caso, al tratarse de moléculas intrínsecamente anfipáticas, parten de la ventaja de una unión eficiente a proteínas séricas, y a proteínas de la superficie celular e intracelular. Este hecho facilita su ingreso en la célula y distribución sistémica, lo que permite su uso clínico sin necesidad de ninguna formulación específica.

Por medio de modificaciones químicas en su estructura, se ha conseguido (y se está mejorando) optimizar los principales parámetros farmacocinéticos (lo que el cuerpo hace al fármaco: absorción, distribución, metabolismo, excreción) y farmacodinámicos (lo que el fármaco hace al cuerpo: actividad) de los oligonucleótidos terapéuticos. Por ejemplo, una modificación básica para prevenir el corte por endonucleasas y promover la distribución a través del torrente sanguíneo son los enlaces internucleosídicos de tipo fosforotioato (PS) en los que un oxígeno que no participa en los enlaces éster se sustituye por un azufre. En conjunción con esta modificación principal, se incorporan cambios químicos en la ribosa para hacer las moléculas de RNA resultantes más estables químicamente, por sustitución en el C2' dando 2'-O-metilo (2'-OMe) >>>

y 2'-O-metoxietilo (2'-MOE), y para mantener a la pentosa en una conformación endo para optimizar la afinidad en el reconocimiento de la complementariedad y la estabilidad de los híbridos, con modificaciones tales como locked nucleic acid (LNA) o *constrained Ethyl* (cEt). También son posibles los ASO basados en químicas mucho menos naturales como las basadas en morfolinos fosforodiamidados (PMO) y en ocasiones los ASO terapéuticos pueden estar conjugados a otras moléculas en 5' o 3'. Sin embargo, aunque una determinada combinación de estas modificaciones puede conducir a una molécula particularmente efectiva y poco tóxica cuando tiene que bloquear una secuencia crítica para la actividad de un mRNA, estas moléculas no son funcionales para desencadenar corte por RNasa H y se requiere una configuración específica para ello. Los ASO con estas características son los denominados *gapmers* y requieren una región central del DNA de al menos 10 nucleótidos flanqueados por ribonucleótidos modificados químicamente (entre 3 y 5 unidades) a ambos lados que protegen a la molécula de la degradación. De este modo, cuando un gapmer se une a su mRNA diana, se crea un híbrido DNA/RNA en la región central de la molécula que es reconocida por la RNasa H para su corte.

Algunos fármacos basados en ASO ya han sido aprobados para uso clínico por la Food and Drug Administration (FDA) americana, como *Casimersen*, *Eteplirsén*, *Golodirsén* y *Viltolarsén* para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne, donde provocan salto de exones, y *Nusinersén*, comercializado como *Spinraza*, para el tratamiento de la atrofia muscular espinal, donde promueve la inclusión del exon 7 en los transcritos de *SMN2* bloqueando un elemento silenciador del *splicing*.

POTENCIAL TERAPÉUTICO DEL RNA PARA AUMENTAR LA EXPRESIÓN

Mientras que las estrategias para silenciar la expresión génica mediante RNAi o RNasa H se conocen desde hace décadas, y se trata de procesos rápidos que directamente afectan la estabilidad de los transcritos diana (aunque también hay siRNAs que pueden regular a nivel de transcripción), los mecanismos que permiten aumentar la expresión génica mediante oligonucleótidos terapéuticos son relativamente recientes. El principal actor en este campo es el proceso del RNA de activación (RNAa), desencadenado por RNAs pequeños de activación (saRNAs), equivalentes a los siRNAs pero con unas dianas y mecanismo de acción diferente.

El RNAa se descubrió hacia 2006 cuando los investigadores diseñaron dsRNAs con secuencias complementarias a la región promotora del gen de E-cadherina, en células de mamífero y detectaron la activación

de la transcripción del mRNA del gen diana y de su expresión génica. Los saRNA son RNA pequeños no codificantes de 21 nucleótidos con una estructura y una composición química idéntica a la de los siRNA. Sin embargo, sus funciones biológicas son completamente opuestas. La diferencia clave entre ambos radica en el mecanismo de acción pues los saRNA directamente activan la transcripción induciendo modificaciones epigenéticas en el promotor diana. El saRNA citosólico se une específicamente a la proteína AGO2, a diferencia de los RNA que desencadenan interferencia, que pueden unirse a AGO1-4 para desarrollar su actividad. Para activar la transcripción, el complejo saRNA-AGO2 es transportado al núcleo, probablemente por la importina-8. Una vez en el núcleo, el complejo AGO2-saRNA recluta proteínas clave para el inicio de la transcripción, como la RNA helicasa A (RHA), la proteína CTR9 homóloga asociada a la RNA polimerasa (CTR9) y el factor 1 homólogo asociado a la RNA polimerasa II (PAF1) en el sitio del promotor diana.

La utilización de saRNA como terapia resulta muy atractiva no sólo por su mecanismo de activación génica, que permite efectos potentes y a largo plazo al actuar a nivel de la transcripción, sino también por su química y diseño. Al tratarse de un RNA pequeño, se puede sintetizar químicamente con facilidad y con un alto rendimiento. También se encuentran disponibles herramientas bioinformáticas para predecir secuencias de saRNA que actúan sobre promotores específicos para activar la transcripción. Sin embargo, al igual que ocurre con otras estrategias terapéuticas basadas en RNAi, al tratarse de RNAs de doble cadena la administración clínica requiere el uso de vectores lipídicos y todavía es necesario superar varios retos, entre ellos la posible activación de la respuesta inmunitaria innata, los efectos *off target* y la escasa estabilidad.

La empresa MiNA Therapeutics comenzó ya en 2006 el desarrollo de saRNAs (cuando todavía no se conocía prácticamente nada de cómo funcionaban los saRNAs) para potenciar la expresión del factor de transcripción *CEBPA* en pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) avanzado y en 2016 inició un ensayo clínico fase 1 con el fármaco MTL-CEBPA. Los resultados iniciales fueron prometedores, pero menos claros de lo inicialmente anticipado, y actualmente se sigue evaluando su aplicación en combinación con sorafenib en la misma indicación. Otras empresas han apostado por la explotación comercial del proceso del RNAa como por ejemplo la compañía Reactigen que está llevando a cabo la caracterización preclínica de una molécula para promover la expresión de *SMN2* como aproximación terapéutica para el tratamiento de atrofia muscular espinal.

Una alternativa a la activación directa de la expresión génica de un gen diana en una patología es desreprimir su expresión. Se estima que al menos el 70% de los transcritos humanos están sometidos a algún tipo de represión por miRNAs. Por lo tanto, utilizar ASO modificados químicamente cuya secuencia es complementaria a la del miRNA objetivo (conocidos como antagomiRs o antimiRs), ofrece una opción para potenciar la expresión génica por desrepresión. Los antagomiRs actúan, por tanto, como un señuelo que impide que el miRNA diana bloquee la expresión de sus dianas. Los antagomiRs se describieron por primera vez en 2005 en un estudio en el que la actividad de miR-16, miR-122, miR-192 y miR-194 fue inhibida en ratones utilizando un RNA modificado químicamente de cadena sencilla y con una secuencia complementaria a la de los miRNA.

El virus de la hepatitis C (VHC) fue una de las primeras indicaciones propuestas para la terapia basada en antagomiRs pues se sabe que miR-122 estimula la replicación y la traducción del genoma del VHC (de RNA) uniéndose a dos regiones adyacentes en su 5'UTR. La inhibición de miR-122 por antimiRs reduce significativamente el número de copias del VHC en células infectadas *in vitro* y en ratones, primates

y humanos. Una molécula candidata, miravirsén (15 nucleótidos con modificaciones PS y LNA), contra el VHC está siendo desarrollada por Santaris Pharma y se encuentra en ensayo clínico fase 2.

En el contexto de las enfermedades neuromusculares cabe destacar la distrofia miotónica tipo 1. Esta patología está causada por la expansión patológica del triplete CTG en 3'-UTR del gen DMPK que, en los transcritos DMPK portadores de las expansiones, genera unas horquillas de RNA capaces de secuestrar proteínas reguladoras del splicing alternativo, entre las que se encuentra MBNL1. De este modo, se reduce la disponibilidad de MBNL1 causando algunos de los síntomas más relevantes de la enfermedad. Se ha demostrado que la traducción de MBNL1 y de su parólogo MBNL2 está regulada por miR-218 y miR-23b. Actualmente, la empresa *spin-off* de la Universidad de Valencia ARTHEx Biotech está llevando a cabo el desarrollo preclínico regulatorio de antagomiRs contra miR-218 y miR-23b. De este modo, se inhibe la actividad represora de los miRNAs sobre los transcritos de MBNL1 y 2, desreprimiendo la traducción de las respectivas proteínas que aumentan su disponibilidad en la célula y revierten fenotipos característicos de la enfermedad tanto en cultivos de células musculares





humanas como en modelos murinos de la enfermedad. Se espera que estas moléculas inicien su ensayo en la clínica en 2023.

Una estrategia relacionada con esta última es la utilización de competidores de miRNAs conocidos como blockmiRs. Estas moléculas compiten con el miRNA por su secuencia diana en un mRNA concreto, impidiendo su efecto represivo de forma específica de transcrito. En 2007 se publicó el primer trabajo basado en esta aproximación en Danio rerio. Se utilizaron morfolidos complementarios a los sitios de unión de miR-430 en los transcritos *ift2* y *sqt*. Como resultado, los autores detectaron aumento de la expresión de las respectivas proteínas. Actualmente, la compañía Mirrx, en colaboración con Biolink, está trabajando en el desarrollo preclínico del blockmiR CD5-2. CD5-2 aumenta selectivamente la cadherina endotelial vascular al unirse a su mRNA inhibiendo así la regulación negativa mediada por miR-27a. De este modo, el CD5-2 se ha diseñado para utilizarse en combinación con inmunoterapias como los inhibidores de *checkpoints* y vacunas contra el cáncer.

De manera global, los blockmiRs y los antagomiRs se pueden plantear como estrategias complementarias. La primera resulta adecuada en casos en los que se busca impedir la unión de un miRNA a una o unas pocas dianas. Esta situación puede darse cuando la regulación de otras dianas por un miRNA concreto es beneficiosa o incluso necesaria para la homeostasis celular. Alternativamente, cuando un miRNA concreto está sobreexpresado en la condición patológica, resulta conveniente recurrir a un antagomiR para reducir la actividad global del miRNA.

Los ejemplos previos para implementar TGM anticipan que estamos al inicio de una revolución en el

desarrollo de terapias porque, fundamentalmente, a diferencia de las tradicionales pequeñas moléculas, los fármacos basados en oligonucleótidos ofrecen una plataforma común para afrontar cualquier mecanismo patogénico a través de ASO complementarios contra una secuencia crítica. Ser capaz de diseñar fármacos oligonucleotídicos abre, a su vez, la posibilidad de plantear tratamientos individualizados y su desarrollo en tiempos récord, como demuestran los apenas 9 meses que llevó pasar de la identificación de la mutación en el gen CLN7 responsable de la enfermedad de Batten en la niña Mila Makovec y el desarrollo del oligonucleótido Milasen. Desgraciadamente, Milasen no fue capaz de salvar la vida de Mila, pero sin duda la acumulación de conocimiento sobre la actividad de estas moléculas y de los métodos para su entrega efectiva en las células diana ofrecerá pronto nuevas opciones terapéuticas que sí salvarán la vida de futuras Milas. ■

PARA LEER MÁS

- Cerro-Herreros E, Sabater-Arcis M, Fernández-Costa JM, Moreno N, Pérez-Alonso M, Llamusi B, Artero R. "miR-23b and miR-218 silencing increase Muscleblind-like expression and alleviate myotonic dystrophy phenotypes in mammalian models". *Nat Commun.* 26 (2018).
- Kim J, Hu C, Moufawad C, Achkar E, Black LE, Douville J, et al. "Patient-Customized Oligonucleotide Therapy for a Rare Genetic Disease" *N Engl J Med.* 38 (2019).
- Kwok A, Raulf N, Habib N. "Developing small activating RNA as a therapeutic: current challenges and promises". *Ther Deliv.* 10 (2019) 151-64.
- Rizk M, Tüzmen S. "Update on the clinical utility of an RNA interference-based treatment: focus on Patisiran". *Pharmgenomics Pers Med.* 10 (2017).
- Sheikh O, Yokota T. "Assessing the Current State of Exon Skipping/Inclusion and Gene Therapies for Duchenne Muscular Dystrophy and Spinal Muscular Atrophy". *BioDrugs;* 35 (2021) 389-99.

Terapias basadas en oligonucleótidos antisentido para el tratamiento de distrofias hereditarias de la retina

Irene Vázquez-Domínguez¹, Alejandro Garanto².

¹Department of Human Genetics and Donders

Institute for Brain, Cognition and Behaviour,

Radboud University Medical Center, Nijmegen (Países Bajos).

²Department of Pediatrics, Department of Human Genetics,

Amalia Children's Hospital and Radboud Institute of Molecular

Life Sciences (RIMLS), Radboud University Medical Center, Nijmegen (Países Bajos).

1. DISTROFIAS HEREDITARIAS DE LA RETINA

El ojo es la ventana al mundo exterior y es uno de los órganos más complejos del cuerpo humano. Está constituido por diferentes tejidos como la córnea, el iris o el cristalino en la parte frontal y por la retina en la parte posterior. Esta última es un complejo tejido formado por millones de células neuronales sensibles a la luz o fotorreceptores, pero también contiene otras

células que ayudan a recibir, organizar y transmitir las diferentes señales, que son finalmente enviadas al cerebro a través del nervio óptico.

El ojo, como el cerebro, está protegido por una barrera; en este caso, la barrera hematorretiniana, que está formada por la membrana de Bruch y por el epitelio pigmentario de la retina (EPR), y se sitúa entre los fotorreceptores y la coroides (*Figura 1*).

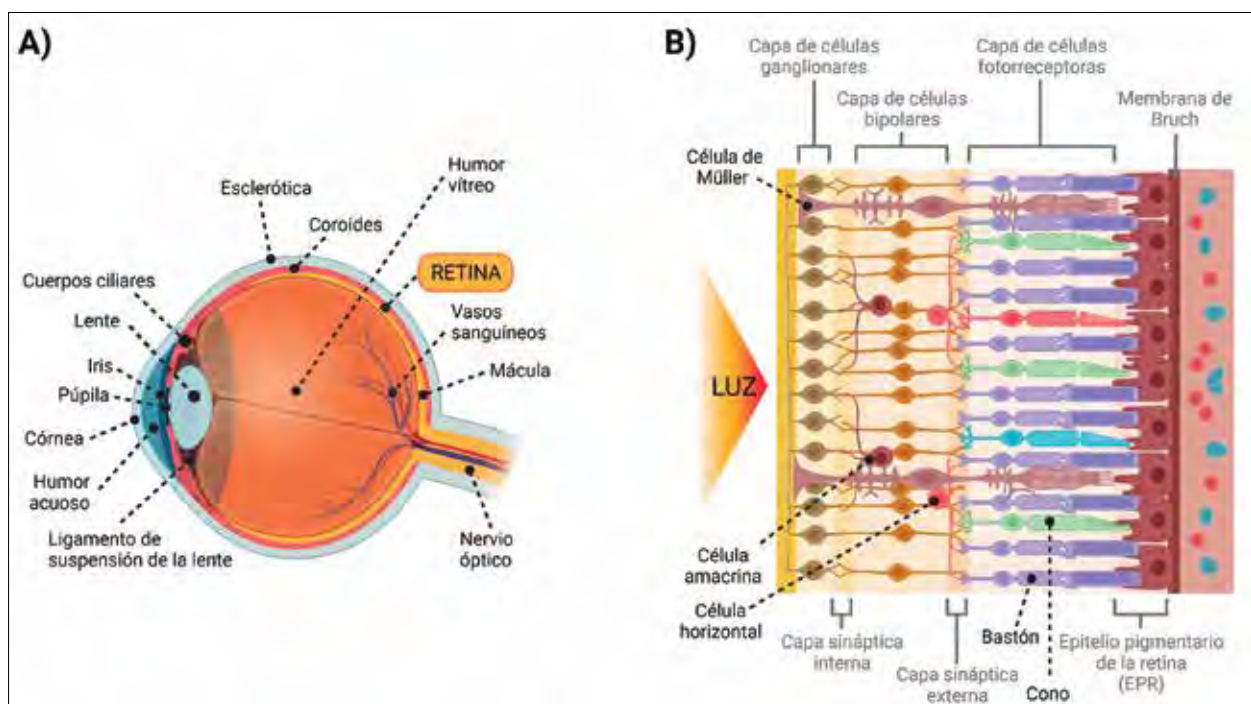


Figura 1

Estructura del ojo y de la retina. A) Esquema del ojo, donde la retina se localiza en la parte posterior (en amarillo). B) Estructura de la retina con los diferentes tipos celulares organizados en capas. Principalmente, los fotorreceptores (conos y bastones) y EPR son las células que degeneran progresivamente en las distrofias hereditarias de la retina (DHR). (*Figura creada usando BioRender.com*).

»» Las distrofias hereditarias de la retina (DHR) engloban a un conjunto heterogéneo de enfermedades genéticas en las que retina se degenera progresivamente, conllevando la pérdida de la visión. Estas distrofias afectan en torno a 1 de cada 3000 personas en todo el mundo. Actualmente, se han identificado variantes genéticas en más de 250 genes asociados con estas enfermedades. Principalmente, los fotorreceptores son las células más afectadas en esta patología, aunque también existen subtipos en los que otras células de la retina se ven igualmente afectados, como el EPR o las células bipolares. Finalmente, las DHR pueden presentar todos los tipos conocidos de herencia: autosómico dominante o recesivo, ligada al cromosoma X, así como asociados a herencia mitocondrial, o en casos aislados herencia digénica o disomía uniparental. A pesar de todos los esfuerzos para encontrar las causas genéticas de las DHR, alrededor del 30-35% de los pacientes aún no dispone de un diagnóstico genético firme.

2. TERAPIAS ACTUALES EN DHR

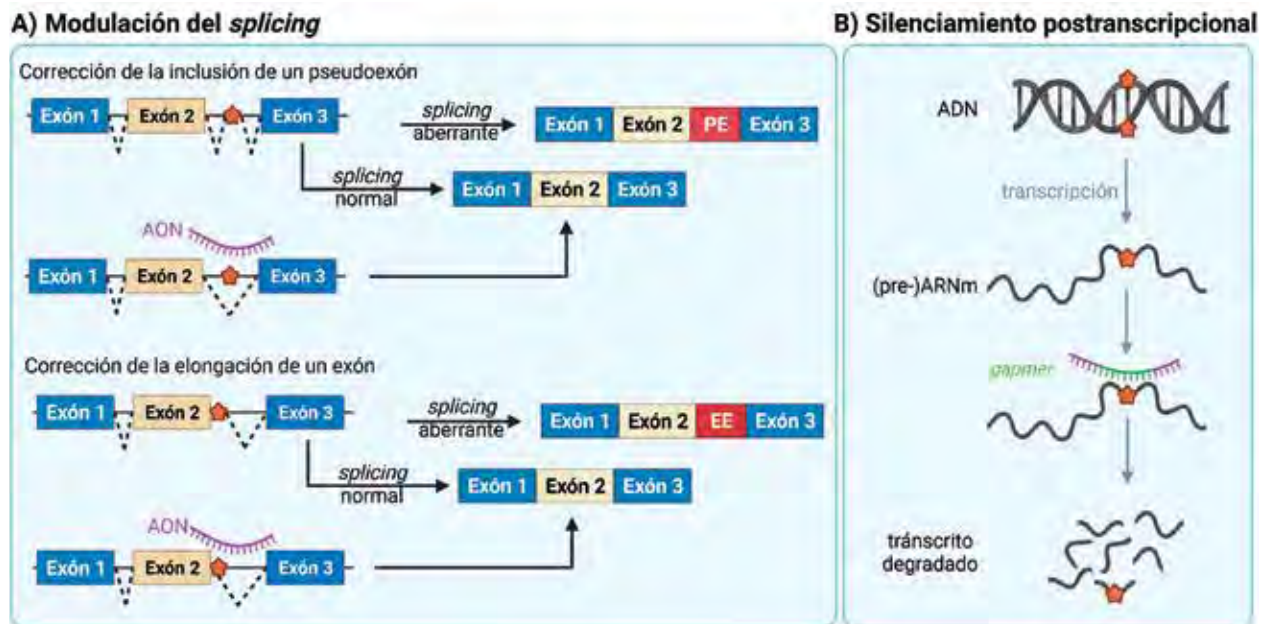
Desde el punto de vista terapéutico, el ojo puede considerarse como un órgano modelo para el tratamiento. En primer lugar es muy accesible, facilitando aproximaciones quirúrgicas relativamente sencillas para administraciones locales como la intravítrea (directamente en la cavidad intravítrea) y la subretiniana (directamente entre el espacio situado entre fotorreceptores y EPR). Además, la barrera hematorretiniana otorga al ojo de un entorno inmunitario privilegiado. Esto implica que si se introduce un antígeno extraño (como un vector viral), éste es generalmente bien tolerado y por tanto no se inducen respuestas inflamatorias graves. Asimismo, el riesgo de una difusión generalizada del vector administrado localmente es bajo, previniendo efectos sistémicos no deseados. Por otro lado, el tamaño del ojo y el hecho de que sus células no se dividan por ser de tipo neuronal, hace que pequeñas dosis de estos vectores consigan una respuesta terapéutica que se mantiene en el tiempo. Además, las DHR son progresivas, con lo que existe una ventana de posibilidades para la intervención. En ese caso, los exámenes oftalmológicos no son invasivos, facilitando la evaluación y reduciendo riesgos para el paciente.

Aunque algunos enfoques terapéuticos han obtenido resultados prometedores, aún existen muchos obstáculos que deben ser superados para poder conseguir una implementación amplia de los tratamientos actuales para estas patologías. Por ejemplo, la gran diversidad de variantes génicas dificulta considerablemente el desarrollo de un tratamiento común, dejando los tratamientos personalizados como única opción. Esto, a su vez, reduce la cantidad de pacientes que pueden ser tratados. Entre las terapias que abarcan a

un mayor número de pacientes se encuentran las terapias génicas de reemplazamiento. Estas se basan en vectores, principalmente virales, que llevan la copia correcta del gen mutado. Sin embargo, el tamaño de los principales genes implicados en el desarrollo de DHR excede la capacidad de estos vectores virales, como los vectores virales adenoasociados o AAVs, que son precisamente los preferidos para la administración retiniana pero sólo admiten un cargo de 4,7 kb. El primer tratamiento de reemplazamiento aprobado por la FDA y EMA para DHR es Luxturna. Esta terapia introduce una copia sana del gen *RPE65*, recuperando la funcionalidad proteica. La disfunción de *RPE65* es principalmente responsable de un subtipo de amaurosis congénita de Leber (LCA). A pesar de que las terapias de reemplazamiento han demostrado muy buenos resultados, en este artículo nos vamos a centrar en un tipo de terapia de ARN, cuyo uso se ha incrementado en la última década y ha resultado ser de gran utilidad para esos genes que exceden la capacidad máxima de los vectores.

3. TERAPIAS DEL ARN BASADAS EN OLIGONUCLEÓTIDOS ANTISENTIDO (AON)

Las terapias del ARN engloban todas las moléculas que actúan a nivel del ARN. La gran ventaja de estas aproximaciones es que no realizan cambios permanentes sobre el ADN y, se consideran más seguras, aunque la administración deba repetirse periódicamente para mantener el tratamiento durante la vida del paciente. En este artículo nos centraremos exclusivamente en los oligonucleótidos antisentido (AONs) de cadena simple. Éstos son pequeñas moléculas modificadas de ARN o de ADN complementarias a una región específica del (pre-)ARNm diana, permitiéndoles unirse a él e impedir o mejorar la unión de los distintos complejos ARN-proteína esenciales para el *splicing*, modificar de expresión mediante la degradación del (pre-)ARNm diana, o bloquear la traducción del ARNm. En nuestro laboratorio, empleamos los AONs para corregir defectos en el proceso de *splicing* que ocurren en torno al 15% de los casos de DHR. En el proceso de *splicing* las regiones no informativas (intrones) son eliminadas, dejando las regiones informativas (exones) juntas formando el ARNm que será posteriormente traducido a una proteína. Este proceso puede verse alterado por variantes genéticas. Normalmente, las variantes exónicas causan un salto de exón (el exón no se introduce en el ARNm final), la elongación del exón (la parte más inmediata del intrón es reconocida como exón y se incluye en el ARNm) y la retención del intrón (el intrón entre dos exones no se elimina). La mejora en técnicas de secuenciación masiva ha permitido identificar un alto número de variantes intrónicas causantes de DHR.

**Figura 2**

Representación esquemática de las terapias basadas en AONs aplicadas a las DHR. Se pueden discernir entre el uso para modular el *splicing* y las que generan un silenciamiento genético postranscripcional. PE: pseudoexón; EE: elongación de exón (Figura creada usando *BioRender.com*).

Estas variantes introducen generalmente nuevos sitios de *splicing* que promueven el reconocimiento de una parte del intrón como un exón, comúnmente llamados pseudoexones. En la gran mayoría de todos los casos mencionados, la pauta de lectura del ARNm se ve alterada, introduciendo codones de terminación prematuros, y a menudo son degradados por la célula disminuyendo dramáticamente la cantidad de proteína funcional. Afortunadamente, todos estos defectos pueden ser modulados usando AONs.

En un comienzo, los AONs eran sencillas moléculas de ARN antisentido que se administraban directamente sobre las células u organismos para investigación básica. Con los años, estas moléculas han sido optimizadas para su uso terapéutico, aumentando la absorción, biodistribución, afinidad y estabilidad, a la vez reduciendo su toxicidad. En la retina, estas moléculas pueden introducirse en las células sin necesidad de usar un vector transportador. Sin embargo, se requieren administraciones múltiples durante la vida del paciente. Métodos que emplean AAVs están siendo estudiados para así reducir la periodicidad de las inyecciones.

Nuestro grupo se ha centrado en corregir las mutaciones intrónicas que afectan el proceso de *splicing* (Figura 2A). La primera prueba de concepto fue realizada

para la mutación c.2991+1665A>G del gen *CEP290*. Ésta causa un subtipo de LCA por la inserción de un pseudoexón con un codón de stop prematuro. El uso de AONs permitió eliminar el pseudoexón aberrante y corregir el fenotipo celular de las células del paciente. Actualmente, este AON ha llegado a ensayos clínicos con resultados prometedores. El éxito de este trabajo nos llevó a expandir el uso de AONs para otros defectos de *splicing* en DHR.

El gen *ABCA4* es responsable de la enfermedad de Stargardt, que causa una degeneración precoz de la mácula (parte central de la retina) causando una pérdida de la visión central seguida de una pérdida progresiva de la visión periférica. Gracias a la secuenciación masiva del locus de *ABCA4* liderada por el Prof. Cremers, se ha identificado un gran número de variantes intrónicas que generan pseudoexones. Es importante mencionar que algunos de estos defectos son sólo detectados en la retina, y que gracias a la tecnología de células madre pluripotentes inducidas (iPSCs), hoy en día podemos generar fotorreceptores en cultivo para usarlos como modelo para estudios funcionales y evaluar moléculas terapéuticas, como los AONs. En varios estudios publicados por nuestro laboratorio se demuestra el gran potencial de los AONs para corregir defectos en el *splicing* causantes de la enfermedad de Stargardt. En total, más de 25 defec- >>>

>>> tos de *splicing* han podido ser corregidos usando AONs y actualmente estamos investigado cómo llevar estos AONs a la clínica. Además, tanto nuestro grupo como otros, han desarrollado ensayos preclínicos para distintos genes asociados con DHR como son *OPA1*, *CHM* o *USH2A*.

Los AONs también pueden ser diseñados para causar la degradación del (pre)mRNA (Figura 2B). En este caso, se denominan 'gapmer' y son moléculas híbridas de ADN y ARN que pueden activar la función de la ribonucleasa H1 intracelular (RNAseH1). La RNAseH1 reconoce los dúplex ARN-ADN y cataliza una escisión no específica de la hebra de ARN de dicho dúplex. La gran ventaja de este sistema es que una pequeña cantidad de AON es suficiente para inducir esta reacción catalítica. La eficiencia de los AON de tipo *gapmer* ya ha sido testada in vitro e in vivo en enfermedades de la retina. En 2015, Murray y colaboradores usaron un modelo de ratón para el gen de la rodopsina (*RHO*, p.Pro23Hys) expresado en bastones, junto con estos *gapmer* AONs. Sus resultados demostraron que la reducción del transcrito mutante conllevaba a una reducción de la degradación de los fotorreceptores, preservando, con ello, su función. Como se mencionará posteriormente, esta molécula está actualmente en un ensayo clínico de fase I/II. Más recientemente, el grupo de la Prof. De Baere usó *gapmers* para disminuir el transcrito patológico del gen *NR2E3*, que genera una variante autosómica dominante de retinitis pigmentaria.

4. ESTADO ACTUAL DE LAS TERAPIAS DEL ARN EN DHR

Curiosamente, en 1998 el primer AON aprobado por la FDA era para una enfermedad ocular, Formivirsen (o Vitravene), servía para tratar la retinitis por

citomegalovirus en pacientes cuyo sistema inmunitario estaba comprometido. Desde entonces, diversos ensayos clínicos en los que se emplean terapias del ARN para tratar diversas enfermedades asociadas al ojo han sido desarrollados, **y en particular para las DHR (Tabla 1)**. En DHR existen principalmente dos moléculas terapéuticas cuyos ensayos clínicos se encuentran más avanzados: QR-110 (o Sepofarsen) y QR-421a. QR-110 es el AON anteriormente indicado capaz de corregir la mutación c.2991+1655A>G en el gen *CEP290*. Esta mutación causa hasta el 15% de los casos de LCA en algunas poblaciones. Los resultados del ensayo clínico de fase I/II demostraron que la mayoría de los pacientes mejoró tras la administración de QR-110. Además, este estudio corroboró que los AONs son seguros y bien tolerados por el ojo humano. Actualmente esta molécula está en fase III. QR-421a, en cambio, ha sido diseñado para tratar el síndrome de Usher tipo 2a y retinosis pigmentaria no sindrómica debidas a la presencia de variantes patológicas en el exón 13 del gen *USH2A*. QR-421a emplea también un AON, pero en este caso, el mecanismo terapéutico consiste en la escisión del exón 13, para generar una proteína más pequeña, pero con actividad residual. Los primeros resultados publicados mediante una nota de prensa han confirmado una mejora de los pacientes. Recientemente, un ensayo clínico de fase II para QR-421a ha sido aprobado. Tanto QR-110 como QR-421a están siendo administrados a través de inyecciones intravítreas en el ojo con la designación de medicamento huérfano en los Estados Unidos y la Unión Europea, y de enfermedad pediátrica rara y de vía rápida de la FDA. Más recientemente, se ha aprobado un nuevo ensayo clínico empleando *gapmers* para la mutación con efecto dominante negativo p.Pro23Hys (P23H) del gen *RHO*. En particular, esta molécula está

Gen	Molécula terapéutica	Identificador	Estado	Tipo de ensayo clínico
CEP290	QR-110	NCT03140969	Completado	Fase I/II
		NCT03913130	Activo	Fase I/II
		NCT03913143	Activo	Fase II/III
		NCT04855045	Reclutando pacientes	Fase II/III
RHO	QR-1123	NCT04123626	Reclutando pacientes	Fase I/II
USH2A	QR-421a	NCT03780257	Activo	Fase I/II
		NCT05085964	Inscripción por invitación	Fase II

Tabla 1. Fuente: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home> (datos correspondientes a noviembre de 2021).



diseñada para degradar el transcrito de ARN mutado, sin alterar la copia correcta. Hasta ahora, todos los ensayos clínicos basados en AON para DHR están siendo realizados por la empresa biotecnológica neerlandesa Pro-QR (Leiden, Países Bajos). Sin embargo, a nivel preclínico, los AONs están demostrando resultados prometedores para una variedad más amplia de genes, y otras farmacéuticas están trabajando en llevar estos AONs a la clínica. Otras iniciativas como el Centro Neerlandés para Terapias de ARN (*Dutch Center for RNA Therapeutics*) o n-Lorem, tienen como objetivo usar AONs para corregir mutaciones ultra raras sin, desafortunadamente, interés comercial para las empresas farmacéuticas.

5. PERSPECTIVAS DE FUTURO

Como se ha observado en otros órganos, la eficacia, biodistribución y toxicidad pueden variar dependiendo de las modificaciones químicas del AON. Además, mejores modelos humanos son necesarios para poder evaluar la eficacia de estas moléculas con más rigurosidad. Nuestro grupo está investigando cómo dichas modificaciones alteran estos parámetros en la retina para optimizar el tratamiento mediante el uso de AONs. Actualmente, estamos desarrollando modelos celulares más complejos que permitan generar una retina en una placa usando la tecnología de órgano en un chip. A pesar de todo el progreso y el gran potencial demostrado, aún quedan muchas incógnitas por responder, no sólo a nivel molecular y bioquímico, sino también a nivel clínico. Por ejemplo, ¿cuál es el punto de no retorno de las DHR para determinar

el éxito de la terapia? ¿Cómo determinar el potencial terapéutico a largo plazo? ¿Puede el ojo aceptar/resistir las inyecciones periódicas cada 3-6 meses durante la vida restante del paciente? En cualquier caso, los AONs han demostrado ser moléculas de gran potencial para tratar las distrofias de retina. Su alta tolerancia y eficacia en el ojo, así como su baja toxicidad y fácil administración no hacen más que afianzar su futuro prometedor. ■

PARA LEER MÁS

- Albert, S, Garanto, A, et al. "Identification and Rescue of Splice Defects Caused by Two Neighboring Deep-Intronic *ABCA4* Mutations Underlying Stargardt Disease". *Am J Hum Genet* (2018) 102(4):517-27.
- Collin, R.W.J., Garanto, A. "Applications of antisense oligonucleotides for the treatment of inherited retinal diseases". *Curr Opin Ophthalmol* 28(3) (2017). 260-6.
- Dulla, K., et al., "Splice-Modulating Oligonucleotide QR-110 Restores CEP290 mRNA and Function in Human c.2991+1655A>G LCA10 Models". *Mol Ther Nucleic Acids* (2018). 12: p. 730-40.
- Hammond, S.M., et al. "Delivery of oligonucleotide-based therapeutics: challenges and opportunities". *EMBO Mol Med*, 13(4) (2021) e13243.
- Tomkiewicz, T.Z., et al. "Antisense Oligonucleotide-Based Rescue of Aberrant Splicing Defects Caused by 15 Pathogenic Variants in *ABCA4*". *Int J Mol Sci* 22(9) (2021) 4621.
- Vázquez-Domínguez, I, Garanto, A, Collin, R.W.J. "Molecular Therapies for Inherited Retinal Diseases-Current Standing, Opportunities and Challenges". *Genes* (Basel) 10(9) (2019) 654.

Colaboración en el desarrollo de oligonucleótidos terapéuticos: la red *COST* “DARTER”

Andrea López Martínez¹, Virginia Arechavala-Gomez^{1,2}.

¹ Neuromuscular Disorders, Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Barakaldo, España.

² Ikerbasque, Basque Foundation for Science, Bilbao, España.

LA LLEGADA DE LOS OLIGONUCLEÓTIDOS TERAPÉUTICOS

Cuando se habla del “diseño” de nuevos fármacos, pocos medicamentos se ajustan más a este concepto que los oligonucleótidos terapéuticos (ONs). Aunque muy pocos de este nuevo tipo de medicamentos hayan llegado a ser aprobados hasta el momento, la mayoría lo han hecho en los últimos años y el número en desarrollo aumenta cada año (*Tabla 1*). Otro factor importante es que, aunque hasta ahora se consideraban fundamentalmente opciones de tratamiento de enfermedades poco frecuentes, comienzan a considerarse para tratar desórdenes habituales, con lo que pronto dejarán de ser el objeto del trabajo de algunas

pequeñas empresas biotecnológicas para ser parte del porfolio de grandes empresas farmacéuticas.

Los ONs son pequeños fragmentos de ácido nucleico (DNA o RNA), capaces de unirse específicamente al RNA y modular su función. Esta capacidad abre la posibilidad de utilizarlos como medicamentos por medio de diversos mecanismos de acción. Estos mecanismos se pueden resumir en los descritos en la *Figura 1*: (1) *gapmers*, que degradan el mRNA por un mecanismo mediado por RNasa H, (2) aptámeros, que interactúan con proteínas valiéndose de la conformación 3D del oligonucleótido, (3) los oligonucleótidos antisentido (ASOs) que pueden actuar por

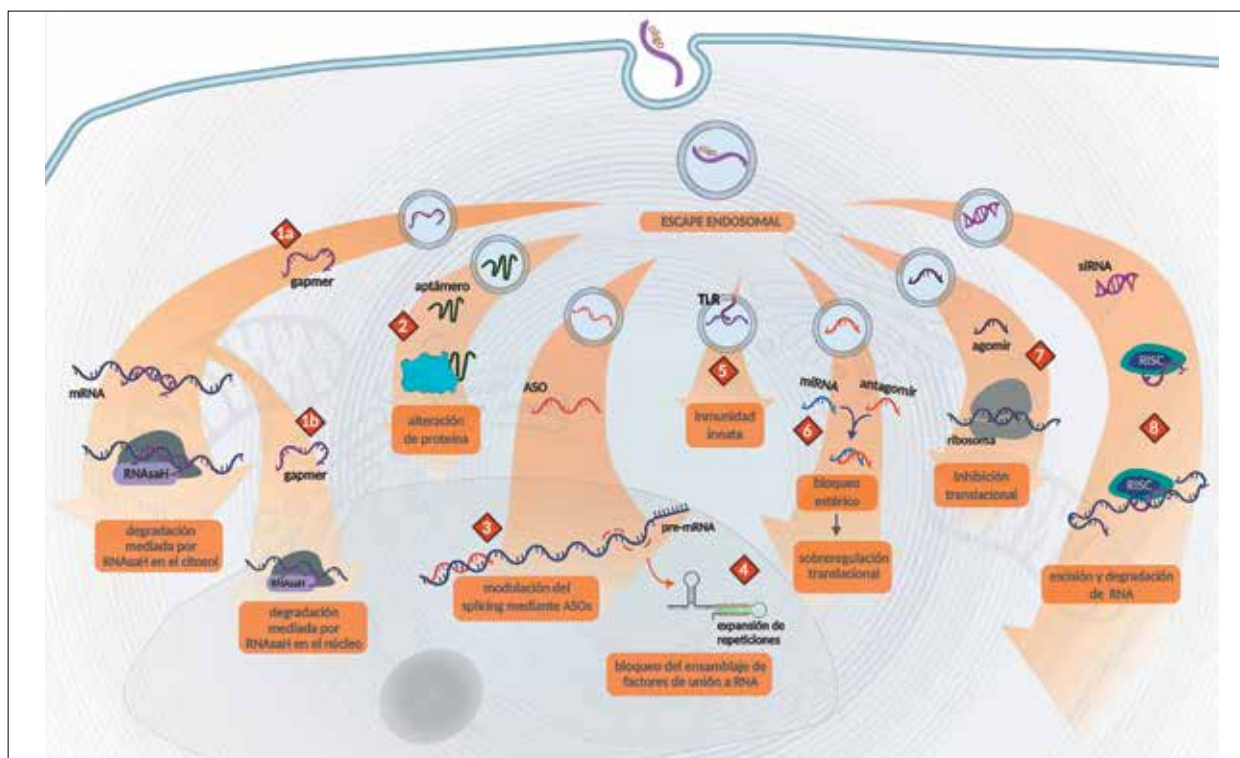


Figura 1

Mecanismos de acción y tipos de oligonucleótidos terapéuticos (ONs). Figura creada con *Biorender*.

AÑO	AGENCIA	MEDICAMENTO	PATOLOGÍA	VÍA DE ADMINISTRACIÓN
1988	FDA	Fomivirsen (Vitravene®)	Retinitis por citomegalovirus	Intravítrea
2004	FDA	Pegabtanib (Macugen®)	Degeneración macular asociada a la edad (DMAE)	Intravítrea
2013	FDA	Mipomersen (Kynamro®)	Hipercolesterolemia familiar homocigótica	Subcutánea
2016	FDA	Eteplirsen (Exondys 51®)	Distrofia muscular de Duchenne (DMD)	Infusión intravenosa
2018	FDA / EMA	Nurinersen (Spinraza®)	Atrofia muscular espinal (AME) o enfermedad de la neurona motora	Intratecal
	FDA / EMA	Inotersen (Tegsedi®)	Amiloidosis hereditaria mediada por transtiretina (AhTTR)	Subcutánea
	FDA	Patisiran (Onpattro®)	Amiloidosis hereditaria mediada por transtiretina (AhTTR)	Intravenosa
2019	FDA	Golodirsén (Vyondys 53™)	Distrofia muscular de Duchenne (DMD)	Infusión intravenosa
	EMA / FDA	Givosiran (Givlaari®)	Porfiria hepática aguda	Subcutánea
	FDA	Milasén	Batten's disease	Intratecal
	EMA	Volanesorsén (Waylivra®)	Hiperlipoproteinemia tipo I	Subcutánea
2020	FDA / PMDA	Viltolarsén (Viltepso®)	Distrofia muscular de Duchenne (DMD)	Infusión intravenosa
	EMA / FDA	Lumasiran (Oxlumo®)	Hiperooxaluria primaria	Subcutánea
	EMA	Inclisiran (Leqvio®)	Hipercolesterolemia primaria/Dislipemia mixta	Subcutánea
2021	FDA	Casimersén (Amondys 45™)	Distrofia muscular de Duchenne (DMD)	Infusión intravenosa

Tabla 1

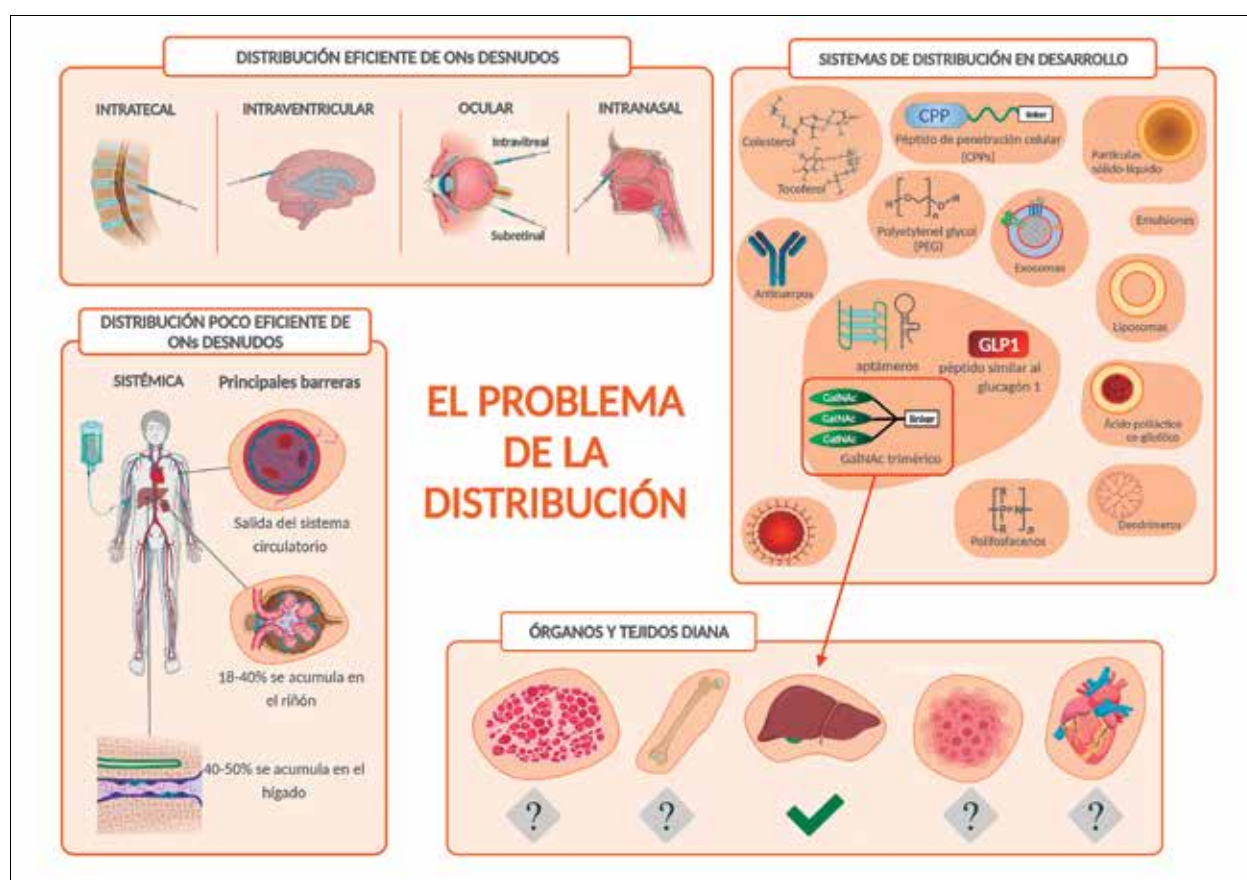
Listado de oligonucleótidos aprobados por la FDA y la EMA (Noviembre 2021).

el bloqueo estérico para modular el splicing nuclear o (4) bloquear el ensamblaje que factores de unión al RNA (5) oligonucleótidos con grupos CpG no metilados que activan la inmunidad innata activada por TLR, (6) microRNA y antagomirs, que pueden actuar por bloqueo estérico y sobreexpresión translocacional (7) agomirs que inhiben la traslación, y (8) por último los siRNA, RNAs de interferencia que actúan por medio de la degradación por el RISC.

LA DISTRIBUCIÓN AL TEJIDO DIANA: EL GRAN OBSTÁCULO DE LOS ONS

Aunque los ONS tienen un tamaño mucho menor que los compuestos de terapia o edición génica, son mucho más grandes que las llamadas “small molecules”.

Además, sus características químicas definen sus posibilidades para atravesar las diferentes barreras celulares y ser capaces de abandonar los endosomas para acceder a los compartimentos celulares en los que han de ejercitar su acción (*Figura 1*). Tras algunas grandes decepciones (ONS para salto del exón en distrofias musculares) y otras grandes alegrías en el desarrollo de este tipo de terapias (tratamiento de atrofia muscular espinal o de la amiloidosis mediada por transtiretina), es cada vez más evidente que en la mayoría de los casos resolver el problema de la distribución es vital para el éxito de estos compuestos: sólo en algunos casos es posible su uso de manera nativa, cuando es posible una administración “local” (en la retina o en el SNC, mediante inyección intratecal o intraven- >>>

**Figura 2**

Resumen de las estrategias y problemas en los sistemas de distribución de ONs. Figura creada con Biorender.

>>> tricular), como indica en la *Figura 2*. Sin embargo, para la mayoría de los tejidos esta no es una opción factible y por ello se han de desarrollar distintos vehículos y formulaciones que permitan atravesar estas barreras. Un caso de éxito es la combinación de los ONs con GalNAc: esta conjugación aumenta su paso a los hepatocitos de tal manera que ha permitido un giro de 180 grados en el desarrollo de nuevas terapias dirigidas a los hepatocitos. Mientras tanto, investigadores interesados en alcanzar otros tejidos “poco accesibles” como el tejido cardíaco, el músculo esquelético, el hueso o tumores trabajan para encontrar soluciones similares para estas otras dianas (*Figura 2*).

LAS REDES DE COLABORACIÓN EN EL DESARROLLO DE TERAPIAS DE OLIGONUCLEÓTIDOS

La colaboración ha sido una constante en el desarrollo de estas terapias de oligonucleótidos. De entre las muchas redes existentes, destacamos las acciones COST (*European Cooperation in Science and Technology*). La unión europea financia a través de las redes COST (conocidas como “Acciones COST”) actividades como la organización de congresos, las estancias

en otros laboratorios y cursos de formación a investigadores. COST hace públicas nuevas redes dos veces al año para invitar a la participación de cualquier investigador interesado, sin ser necesario ser parte del grupo que haya propuesto la red, e incentiva particularmente la participación de miembros de algunos países europeos, mujeres e investigadores jóvenes (<https://www.cost.eu/>).

Dos redes COST se han dedicado al desarrollo de ONs terapéuticos (www.exonskipping.eu 2013–2017 y www.antisense.erna.eu 2018–2022). Esta última, conocida como “DARTER” engloba tanto a investigadores con conocimientos en enfermedades específicas, como en química de los ONs o métodos de distribución de fármacos y provenientes de grupos académicos, clínicos, de industria farmacéutica e incluso pacientes (*Figura 3*). Su objetivo es avanzar en la mejora de la distribución de los ONs por medio del consenso, la publicación de protocolos comunes, la formación de investigadores en las técnicas y metodologías más adecuadas y compartiendo los resultados obtenidos, incluyendo los resultados “negativos” para evitar duplicar esfuerzos en vano.

GRUPOS DE TRABAJO DE LA RED DARTER

La red “DARTER” se organiza en cuatro grupos de trabajo (*Figura 3*) definidos según su objetivo específico dentro de la red. El primer grupo de trabajo se centra en las estrategias de distribución al tejido diana, tanto por medio de diversas formulaciones (como pueden ser las nanopartículas lipídicas) como conjugando los ONs con distintas moléculas que mejoren las características ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción) de los ONs. Su objetivo es crear consenso e identificar las áreas de conocimiento que requieren de mayor investigación y alinear los esfuerzos para optimizar la llegada de estos compuestos al tejido diana. Gracias a varias reuniones de trabajo y de la puesta en común de la experiencia de los miembros de la red, se ha publicado recientemente una revisión que refleja el estado del arte actual.

El segundo grupo de trabajo se encarga de examinar los modelos celulares o animales utilizados para la evaluación de la eficiencia de los ONs y de sus versiones formuladas o conjugadas. Su objetivo es evaluar la adecuación de cada modelo para realizar estudios de distribución y toxicidad de los ONs y sus vehículos, así como proponer protocolos consensuados para estas evaluaciones. Fruto de su trabajo, pronto se publicará un libro de métodos para facilitar el trabajo de investigación de nuevos grupos en esta área y se preparan publicaciones describiendo la metodología más utilizada para este estudio, tanto en modelos celulares como animales.

El tercer grupo está centrado en la evaluación de seguridad y toxicología de los ONs en sus versiones formuladas y conjugadas. Su objetivo es definir y poner en consenso las estrategias de formulación no sólo más eficaces sino también menos tóxicas. El grupo espera publicar una serie de criterios consensuados para tener en cuenta desde los estadios iniciales del desarrollo preclínico de los ONs, para poder identificar posibles efectos tóxicos lo antes posible en el desarrollo clínico de estos compuestos.

Por último, el cuarto grupo de trabajo se centra en la diseminación y comunicación entre los diferentes grupos de participantes para favorecer al máximo las oportunidades de trabajar en conjunto.

A lo largo del año se realizan diversas reuniones, congresos o cursos de formación para la presentar el trabajo realizado por parte de los distintos grupos de trabajo, así como para la formación de los participantes en distintos temas relevantes para la red. Debido a la situación excepcional surgida a debido a la pandemia de la Covid-19, las reuniones presenciales se han reducido a encuentros *online* y nuevas estrategias de comunicación entre participantes. A lo largo de los años 2020 y 2021 se han realizado reuniones y cursos *online* que han tenido muy buena acogida entre los participantes. Además, en marzo de 2021 se iniciaron una serie de seminarios mensuales de presentación de datos de investigación. Estos seminarios, coordinados por investigadores jóvenes de la red, fomentan la interacción entre participantes de distintos rangos y ramas dentro de la investigación de ONs. >>>

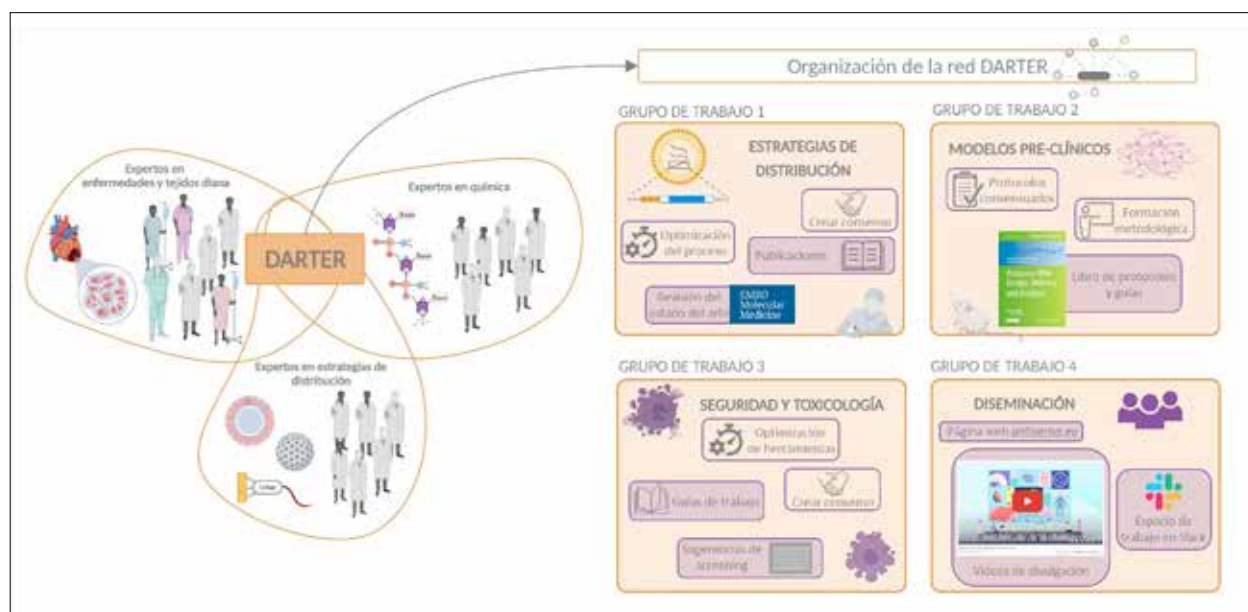


Figura 3

Organización de la red DARTER. Perfiles participantes y objetivos y tareas de los grupos de trabajo. Figura creada con *Biorender*.



»» Tanto en los seminarios como en los congresos organizados por la red, se potencia la comunicación de los mal llamados “resultados negativos”: aquellos en que no es posible reproducir algo ya publicado o los resultados no corroboran la hipótesis planteada. La idea de que compartir estos resultados es necesario para el buen avance científico es parte integral de la red y es un punto que la define. Por ello, no sólo se anima a que los miembros compartan esos resultados dentro de la red, si no que se les aconseja sobre cómo publicar estos resultados en revistas científicas: miembros de la red han editado y participado recientemente en un número especial de la revista *Nucleic Acids Therapeutics* dedicado exclusivamente a resultados negativos, en el que se han publicado artículos con resultados inconcluyentes o que no han tenido éxito.

En DARTER también se fomentan las colaboraciones con otros grupos y/o campos de conocimiento tanto intra-nacionales como internacionales y para ello COST ofrece financiación para la movilidad de personal dentro de la red en forma de estancias cortas, conocidas como Short Term Scientific Missions (STSMs), que permiten ir a aprender nuevas técnicas o realizar experimentos específicos durante un tiempo mínimo de una semana y máximo de seis meses en laboratorios de otros países. Estas visitas han sido en muchos casos el germen de colaboraciones que van más allá de las propuestas inicialmente. Es destacable, además, que pese a no ser posible financiar estas estancias entre grupos del mismo país, las actividades que se organizan hacen posible que también se potencien las colaboraciones entre grupos de investigación de un mismo país.

El creciente interés en las terapias de oligonucleótidos ha hecho que la red DARTER, que inicialmente incluía fundamentalmente a investigadores en enfermedades raras, químicos especialistas en ácidos nucleicos

y algunos pocos expertos en su distribución, sea ahora una extensa red de más de 380 investigadores de 31 países distintos con un objetivo común. Pese a que su periodo oficial termina en octubre del año 2022, el trabajo generado por la red será de utilidad mucho más allá de esta fecha y las colaboraciones establecidas han de ser un motor en el desarrollo clínico de muchas de estas nuevas terapias, que se postulan ya mucho más allá de las enfermedades raras que inicialmente impulsaron su desarrollo. ■

PARA LEER MÁS

- Arechavala-Gomez V, Aartsma-Rus A (2021). “Sharing “Negative” Results in Neuromuscular Research: A Positive Experience”. *J Neuromuscul Dis* 8(5): 765-7.
- Desviat LR, Mallebrera CJ, Vallejo-Illarramendi A, Mayan MD, Nogales-Gadea G, Arechavala-Gomez V (2019). “COST Actions: fostering collaborative research for rare diseases”; *Lancet Neurol* 18(11): 989-91.
- Echevarria L, Malerba A, Arechavala-Gomez V (2020). “Researcher’s Perceptions on Publishing “Negative” Results and Open Access”. *Nucleic Acid Ther*.
- Eilers W, Denti MA (2021). “Delivery of Antisense RNA Therapeutics: Turning Negative Results Into a Positive Development”. *Nucleic Acid Ther* 31(3): 183-4.
- Godfrey C, Desviat LR, Smedsrod B, Pietri-Rouxel F, Denti MA, Disterer P, Lorain S, Nogales-Gadea G, Sardone V, Anwar R, El Andaloussi S, Lehto T, Khoo B, Brolin C, van Roon-Mom WM, Goyenvallé A, Aartsma-Rus A, Arechavala-Gomez V (2017). “Delivery is key: lessons learnt from developing splice-switching antisense therapies”. *EMBO Mol Med* 9(5): 545-57.
- Hammond SM, Aartsma-Rus A, Alves S, Borgos SE, Buijsen RAM, Collin RWJ, Covello G, Denti MA, Desviat LR, Echevarria L, Foged C, Gaina G, Garanto A, Goyenvallé AT, Guzowska M, Holodnuka I, Jones DR, Krause S, Lehto T, Montolio M, Van Roon-Mom W, Arechavala-Gomez V (2021). “Delivery of oligonucleotide-based therapeutics: challenges and opportunities”. *EMBO Mol Med* 13(4): e13243.

Las ventajas del IncuSafe



Los Incubadores de CO₂ IncuSafe son reconocidos en todo el mundo por su alta calidad. Crear cultivos celulares con éxito requiere un Incubador con un alto nivel de precisión, seguridad y fácil de utilizar. El IncuSafe ofrece una amplia gama de incubadores para cultivo celular utilizando tecnología avanzada en control de CO₂ (y O₂ en algunos modelos) y temperatura sin precedentes para diferentes cultivos celulares. Los incubadores de CO₂ IncuSafe proporcionan rendimiento a largo plazo, siendo extremadamente confiables.

- Descontaminación activa
- Esterilización mediante ciclo de calor
- Tiempos de recuperación de CO₂ y O₂ excepcionales
- Protección germicida por InCu Safe
- Sensor de O₂ de Zirconia
- Sistema de camisa de aire y calor directo
- Sensor IR dual
- Eficaz Proceso de descontaminación por H₂O₂
- Lámpara UV patentada

José Manuel Pingarrón Carrazón

Secretario General de Universidades

“No podemos obligar a las universidades a ejercer su propia autonomía”

José Manuel Pingarrón es Secretario General de Universidades. Licenciado en Ciencias Químicas y Doctor en Ciencias por la Universidad Complutense de Madrid, es autor o coautor de más de 390 artículos científicos en revistas internacionales, 32 capítulos de libro, 2 libros de texto y 10 patentes de invención. Desde hace dos años, es la mano derecha del Ministro Castells y hoy es el encargado del desarrollo de la política universitaria en coordinación con el Consejo de Universidades y la coordinación de las relaciones con las comunidades autónomas en materia universitaria, a través de la Conferencia General de Política Universitaria.

Ismael Gaona

¿Ha habido un antes y un después en nuestra Universidad después de la Covid-19?

Sí claro, obviamente, ha habido un antes y un después de la Covid-19. Y hemos aprendido a hacer las cosas de otra manera. Desde aquí, tengo que agradecer públicamente a todo el personal de la universidad, al PDI, al PAS y a los estudiantes su comportamiento durante ese paso acelerado de la docencia presencial a la docencia virtual. Nadie nos lo esperábamos. Ese comportamiento ha sido, yo diría, muy notable en la gran mayoría de las ocasiones, con algún fallo como no podría ser de otra manera; pero en general, podemos estar todos satisfechos de cómo hemos afrontado esta situación nueva para todos. Además, nos hemos dado cuenta de la importancia que tiene la digitalización de nuestros procesos y el potencial de la enseñanza virtual.

¿Es el mayor reto al que se ha enfrentado desde que llegó al cargo en 2018?

Evidentemente, no me he enfrentado yo solo. Se han enfrentado las universidades. Desde aquí, lo único que podíamos hacer era procurar consensuar y no hemos podido hacer más porque las universidades tienen autonomía de funcionamiento y dependen, a su vez, de las comunidades autónomas, y estas tienen las competencias en materias de Sanidad. Por lo tanto, desde el Ministerio lo que hemos intentado hacer ha sido consensuar las diferentes recomendaciones para que se garantizaran las actividades académicas. Pero, en rea-

lidad, los retos los han afrontado las universidades, no el Ministerio.

En el Decálogo, propuesto por la Fundación COTEC, para cambiar la Universidad, se pone el foco en cómo nos afecta y afectará la revolución digital en la adquisición de conocimientos, y sugiere que la universidad debería someterse a cambios profundos para adaptarse a estos cambios, ¿comparte este sentimiento? ¿Cómo cree que será la universidad del futuro?

Creo que la universidad del futuro será eminentemente híbrida. La presencialidad en las universidades, y más en el sistema español, es una característica fundamental porque la enseñanza universitaria no es tan solo aprender las materias que corresponden, sino el contacto con compañeros y profesores. En fin, ese contacto social que marca más en las vidas que el mero aprendizaje de las materias. Luego la presencialidad tiene, por ello, un valor intrínseco que es, desde luego, muy importante. Pero lo que hemos aprendido de la pandemia, como he dicho antes, es que las herramientas digitales, la enseñanza virtual, pueden ser complementarias en muchas ocasiones porque tienen que ver con la mejor formación de los estudiantes. Y, desde luego, una enseñanza obvia, es que estas herramientas digitales, esta enseñanza virtual, son y serán en el futuro las herramientas fundamentales para lo que llamamos la formación permanente a lo largo de la vida no solo de los estudiantes, sino de toda la población en general.



Háblenos de la Ley Orgánica del Sistema Universitario (LOSU) de las respuestas a los retos que se nos avecinan. En líneas generales, díganos cuál es su espíritu y los elementos de mejora con respecto a la LOU.

La LOU es una Ley que (tenía) tiene 20 años y que tuvo su parte positiva, pues en la reforma de 2007 se adecuó al Espacio Europeo de Educación Superior (EEES), lo cual era un reto importante y que ya se ha afrontado. Pero es verdad que hay algunas debilidades en las universidades que queremos mejorar con esta LOSU. Por ejemplo, el capítulo de la autonomía universitaria. Queremos que las universidades se autoorganicen como ellas quieran, en facultades, departamentos, institutos, etcétera. Esto es muy importante, como también la organización de sus enseñanzas siempre y cuando, obviamente, tengan los requisitos mínimos de calidad que aseguran las agencias de Calidad.

Por otra parte es evidente que, durante la última década, ha habido una disminución en la financiación pública de las universidades. Mientras que en 2009 el gasto público fue de 10.500 millones de euros, en 2019 ha sido de 9.800 millones de euros. Y aunque ha habido un ligero aumento en estos dos últimos años, es cierto que en 2019 no habíamos alcanzado el nivel de financiación de 2009. En este sentido, todo el mundo está de acuerdo que hace falta mejorar este sistema de financiación. Y para

ello proponemos un modelo basado en tres vectores: financiación estructural, por objetivos y por necesidades singulares, que cada universidad deberá pactar con su comunidad autónoma.

El vector fundamental de financiación de esta Ley es una disposición que ya está aprobada y que dice que durante esta década habrá un pacto entre el Estado y las Comunidades Autónomas para alcanzar como mínimo el 5% del PIB en gasto público de Educación y de ahí, evidentemente, el porcentaje que le corresponda

“La Covid-19 nos ha puesto sobre la mesa la importancia de la enseñanza virtual en las universidades”

a la Educación Superior. Creemos que ésta es la senda, que nos llevará a un gasto asimilable a los países de nuestro entorno y reduciría la brecha existente, lo que nos permitiría acudir a financiar mucho de los retos de la LOSU y a las Universidades disponer de autonomía financiera. Luego, hay un tercer bloque que es intentar eliminar algunos de los problemas que tienen las plantillas de PDI, como el envejecimiento. Queremos que los profesores y profesoras se estabilicen >>>

»» bastante antes porque no tiene sentido que lo hagan con 50 años. No tiene sentido. Hay que rejuvenecer las plantillas. Y, por otro lado, hay que ofrecer una carrera académica clara, estable y perfectamente definida. Que todo el mundo sepa lo que tiene que hacer al entrar para estabilizarse al cabo de seis años, que es esa carrera que proponemos en la nueva Ley. Y atacar algunas bolsas de precariedad que existen en las Universidades españolas para darle una cierta equidad al sistema.

Hay voces críticas que, precisamente, apuntan a la insuficiencia de esta Ley Orgánica. ¿Qué puntos en común tiene, por ejemplo, con la Ley de la Ciencia, entendiendo que la Universidad es el principal nicho de investigación de nuestro país? ¿Cómo los PGE podrá mantener la tensión investigadora?

Efectivamente, en las Universidades se hace entre el 60 y el 70 por ciento de la producción científica del país. O sea, que somos un vector fundamental en la I+D+i del país. Y con el Ministerio de Ciencia, que digo siempre que es un ministerio hermano, hay una coordinación absoluta entre los dos ministros y entre los equipos ministeriales, de tal manera que nuestra carrera académica es perfectamente compatible con la carrera investigadora que está el Ministerio haciendo a través de la reforma de la Ley de la Ciencia. Tenemos reuniones quincenales para que no haya ningún tipo de problema. La coordinación es excelente como digo. Por otro lado, el aumento en el impacto presupuestario de la I+D+i en España es algo que está absolutamente diagnosticado desde hace mucho tiempo por todos los actores habidos y por haber. Claro que es necesario aumentar la inversión en I+D+i en España y, por tanto, también en las Universidades, que son un actor fundamental del sistema del conocimiento.

Ahora bien, lo que tienen que hacer los Presupuestos Generales del Estado es mantener en el tiempo esta tensión en el aumento en la inversión, como han hecho el resto de los países de nuestro

entorno. Evidentemente, habrá un pico provocado por los fondos europeos de recuperación, pero luego habrá que mantener el tono —quizá no en la misma intensidad porque será imposible— para que haya un crecimiento sostenido. Lo importante no es que haya un boom de inversión para luego bajar, sino que ésta se mantenga.

Ha comentado en alguna intervención que la Universidad debe dar respuesta a los retos de manera inmediata. ¿La burocracia puede matar este deseo?

Estamos intentando, precisamente, con la LOSU y con el Real Decreto 822/2021 de Organización de Enseñanzas

Universitarias, que ya está en vigor, reducir la burocracia al máximo. Es cierto que todos los procesos de verificación de la calidad de un título requieren una serie de pasos que están ya dados por las agencias de Calidad y que son los mismos pasos que establece el EEES. Es verdad que se pueden reducir, mucho y nos hemos comprometido a que la verificación de un título de grado se haga en un periodo máximo de seis meses y cuando sea una renovación de la acreditación se haga en un plazo de cuatro meses. De tal forma, que las universidades puedan responder a los retos de la sociedad con estos nuevos grados o con las modificaciones de los grados actuales en un tiempo razonable. Por otro lado, la formación permanente será extremadamente importante: la posibilidad de impartición de microcredenciales, la posibilidad de tener menciones duales, itinerarios abiertos, programas con innovación docente de tal manera que las Universidades respondan con prontitud a los retos de la sociedad.

El Personal Docente Investigador (PDI) disminuye, está muy envejecido, y trabaja donde ha hecho la tesis normalmente. Hábleme de movilidad, de facilidades. ¿Cree que se atajará la endogamia actual con más información, como la de un portal con un registro transparente de todas las plazas que ofertan las universidades o los institutos de investigación?

La gran mayoría del PDI no cambiaría su puesto de trabajo por un trabajo en otro sitio, porque, entre otras razones, es una profesión muy vocacional, y entre los que nos dedicamos a la investigación es muy vocacional y a la potencia que usted quiera. Es cierto que hay muchas mejoras que hacer. No tiene sentido que la edad media de los doctores sea de 42 años, no es lógico que la gente se establezca más cerca

de los 50 que de los 40 o que haya profesores que su único medio de vida es la enseñanza en la universidad y cobren un salario de 500 euros por dar 180 horas de clase. Ese tipo de situaciones

sin lógica nos han venido dadas por todas las crisis que hemos concatenado y que han hecho que los recursos hayan disminuido año tras año en vez de aumentar como ha ocurrido en otros sitios.

Si somos capaces de darle esa carrera académica, bien establecida, con normas claras, donde todo el mundo sepa cómo y qué tiene que hacer, donde las comisiones de contratación no estén tan excesivamente perfiladas por los departamentos, donde haya una mayoría de miembros externos de la universidad que aporte una cierta garantía, que los concursos se hagan como deben hacerse, creo que la suma de todo esto generará confianza en la sociedad

“Tendremos que mantener el tono de la inversión en educación después de Los fondos de recuperación”

“En poco tiempo, el techo de cristal se habrá roto”

En la nueva LOSU lo que decimos es que en todos los procesos se debe de acudir, en la medida de lo posible, en la paridad que marca la ley, en todos los órganos colegiados, en todas las comisiones de selección. Y cuando uno ve las estadísticas de acreditación de ANECA es que esto ha cambiado y ya hay más mujeres acreditadas que hombres. Y esto es imparable. En la LOSU lo que proveemos es que en las comisiones de selección y órganos multipersonales exista este criterio de paridad. Estoy convencido de que en poco tiempo este techo se habrá roto, por que es imparable.

sobre cómo elegimos a nuestro profesorado. Dicho esto, me gustaría detenerme en el asunto de la endogamia, porque creo que hay cosas que se confunden. Y le pongo este ejemplo: imagínese que en mi grupo tengo a una persona que ha acabado una tesis doctoral en mi grupo. La acaba y se va dos o tres años a Estados Unidos y allí aplica a una plaza, por ejemplo, del Programa Ramón y Cajal. La obtiene y se vuelve a la universidad. Al final, por los criterios de contabilización, este señor está siendo profesor en la misma universidad donde leyó la tesis. ¿Usted cree que es esto endogamia? Pues yo creo que no.

El informe CYD para 2020-2021 subraya en el capítulo de la autonomía universitaria que no todas las universidades españolas tienen la misma manera de hacer frente a sus opciones estratégicas y de modelo de aportación de valor. ¿Tiene contemplada la futura LOSU este escenario?

Precisamente, y como ya he dicho antes, una de las razones fundamentales de la LOSU es aumentar el grado de autonomía de las universidades. Y no quiero que esto sirva de crítica, pero es que incluso con la ley actual las universidades ya tienen margen suficiente para ejercer su autonomía en muchas de las ocasiones. Pero hay que ejercerla. Y esto supone periodos y procesos de negociación con la comunidad universitaria muchas veces complicada. En ningún sitio, por ejemplo, se dice que los estatutos no puedan proponer algunas de las medidas que actualmente nos piden que pongamos en la ley. Eso, incluso con la LOU se puede hacer. Pero bueno, para reforzar esa autonomía se dice en la LOSU que serán los estatutos y, por tanto, el claustro, que es quien hace los >>>





»» estatutos, los responsables de la autoorganización de las universidades.

Es decir, ¿autonomía?, por supuesto que sí. ¿Autonomía financiera? Por supuesto que sí, y dentro del marco normativo en el que estamos. Las universidades están financiadas por las comunidades autónomas y lo que se establece en la LOSU es un marco general para ese tipo de financiación (que tiene que venir obligatoriamente por las comunidades autónomas), porque es así nuestra división competencial: el estado pone el marco general, las comunidades autónomas los desarrollan y las universidades tienen autonomía para, una vez pactado con las comunidades autónomas, desarrollar sus políticas.

Pero, por ejemplo, las universidades tienen dentro de los recursos materiales que poseen autonomía para diseñar sus políticas de PDI. Y no todas las universidades han tenido una misma política de PDI, ni todos los equipos rectorales la tienen. Hay una parte de autonomía que ya la tienen y la pueden ejercer. Y, como digo, el vector transversal de la ley es que las universidades puedan ejercer su autonomía sin obligarles a que la ejerzan. Eso lo tienen que hacer ellas.

El peso o protagonismo de las asignaturas de Bioquímica y Biología Molecular en los grados universitarios. La opinión general entre los bioquímicos y biólogos moleculares es que van perdiendo protagonismo en los grados en favor de asignaturas cada vez más específicas ¿Cómo se ve esta tendencia desde la secretaría general? ¿Considera que hemos de ir a una formación cada vez más especializada en detrimento de una formación más integral consolidada por asignaturas troncales?

Esto es un claro ejemplo de la autonomía que hablábamos. Y lo que decimos es que los grados tienen que ser generalistas y los másteres especializantes. Eso es lo único que decimos. Y a partir de ahí, cada universidad tiene autonomía para el diseño de sus planes de estudio que, obviamente, deben pasar, para su aprobación, por el control de la agencia de Calidad correspondiente. Nosotros no podemos decirle a una universidad como debe ser el plan de estudio de Bioquímica, porque eso es responsabilidad de cada universidad; y son los decanatos, las facultades correspondientes, quienes diseñan

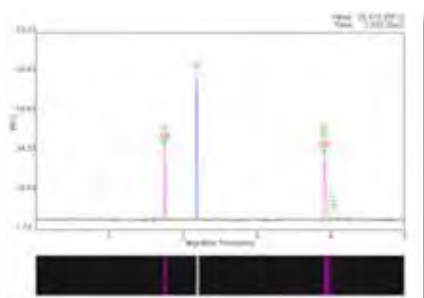
esos planes de estudio. Luego esos planes los aprueban los consejos de gobierno de la Universiada y, una vez aprobados, pasan a la agencia de Calidad para ver si se adecuan a lo que se demanda en los principios del EEES. Cuando la agencia de Calidad informa favorablemente, lo que hace el ministerio es decir: lo acuerdo y lo pasa en título oficial. Pero nosotros no nos inmiscuimos en absoluto en la competencia exclusiva de la universidad del diseño de sus planes de estudio. Eso es autonomía universitaria. Si una universidad decide hacer unos planes de estudio de una manera, y otra universidad lo hace de otra, es su responsabilidad y su competencia. Por lo tanto, jamás entraremos a decir cómo tienen que ser los planes de estudio. Insisto en lo dicho antes; los grados son generalistas y los másteres son especializantes. A partir de ahí, qué asignaturas vayan y en qué orden, esto corresponde únicamente a la universidad y al control de la agencia de Calidad.

Se están cada vez más estimulando los programas de captación de talento nacionales (Ramón y Cajal o Ramón de la Cierva) e internacionales europeos (Marie Curie) para incorporar Personal Investigador de Excelencia. Aunque estos programas tienen un elevado éxito, nos encontramos con el problema de que la estabilización de estos investigadores en nuestro sistema universitario pasa por una justificación docente, quedando su talento investigador relegado a segundo término a la hora de su estabilización, ¿Cuándo se considerará que la universidad necesita dotarse de buenos docentes y de buenos investigadores? ¿Para cuándo la figura del investigador universitario?

Esperemos que sea desde ya, porque una de las cosas que digo cuando explico la LOSU es que queremos que haya PDI: personal que imparta docencia y haga investigación, que no solo haya personal docente o personal investigador. En este sentido, una de las cuestiones que mantenemos en la LOSU y que contempla la Ley de la Ciencia es esa reserva del 15% de las plazas de profesorado permanente para aquellos investigadores que provienen de programas de excelencia autonómicos, nacionales e internacionales.

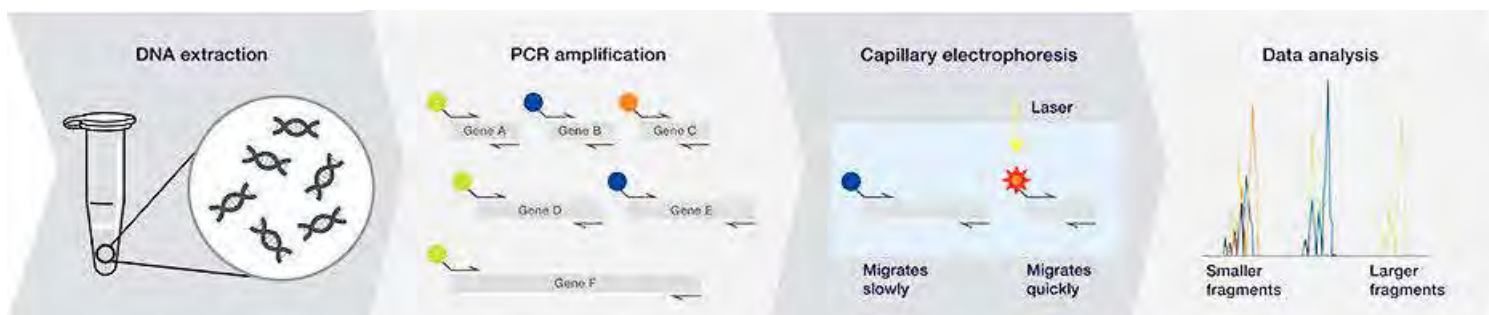
Bio-Analizadores de Fragmentos Q-Sep1 y Qsep100

Diseñados para un QC confiable y optimizar
resultados en sus aplicaciones - workflows



Librerías NGS
Producto de PCR
cfDNA HMW-DNA gDNA
Proteínas RNA total

La nueva generación de Instrumentos Analíticos para Biomoléculas:
Electroforesis Capilar en Gel con detección por Fluorescencia



Bi^optic

Ensuring high quality for downstream applications

CONTROLTECNICA

La Ley Castells... ¡se resiste!

La futura Ley Orgánica del Sistema Universitario (LOSU) no cuenta con todos los respaldos esperados. Los rectores de las Universidades Públicas, estudiantes, sindicatos, etc, consideran que el texto está muy lejos de la modernización tan ansiada de la institución. El Ministerio intenta pulir aún más las diferencias en su contenido, pero el problema, según entienden los afectados, seguirá latente. Su titular, Manuel Castells, asegura que el texto llegará al Congreso con el mayor consenso posible.

Ismael Gaona



Palitos a las ruedas de la futura Ley Orgánica del Sistema Universitario (LOSU) que, pese a llegar en un momento en el que es necesario afrontar los nuevos retos de la sociedad del conocimiento y, a la vez, superar los efectos de la crisis económica de 2008 provocados por las limitaciones presupuestarias y las tasas de reposición (SIC, Moncloa), no termina de convencer a rectores, estudiantes y personal académico. La denominada Ley Castells parece que no ha tenido la respuesta unánime que se esperaba y desde que se presentara el Anteproyecto de Ley en Consejo de Ministros a finales de agosto, las reticencias hacia el texto normativo han ido en aumento porque según entienden los afectados “esta nueva Ley no va a zanjar de una vez por todas el problema de modernización que arrastra la Universidad Española”. ¿Y cuáles han sido los dos últimos portazos a la Ley? Pues el protagonizado por los rectores a través de la CRUE, y el de los propios estudiantes. El ministro Castells, prolijo en declaraciones y apariciones

públicas, ya ha anticipado que la LOSU llegará al Congreso con “el máximo consenso posible”.

PORTAZO DE LA CRUE

La futura LOSU se ha presentado como la herramienta normativa que pondrá fin a la precariedad o la falta de innovación, y mejorará la gobernanza en las Universidades y, precisamente, los primeros responsables de las instituciones académicas, los rectores, han sido los últimos en ponerles voz a las carencias de un texto que, según el presidente de la CRUE, José Carlos Gómez Villamandos, les ha llegado poco afinado. Sí, afinado, y al parecer poco consistente con el que supuestamente se maneja desde el Ministerio, según ha llegado a comentar el rector de la UIB, Jaume Carot.



EL MINISTRO MANUEL CASTELLS INSISTE EN QUE “LA LOSU LLEGARÁ AL CONGRESO CON EL MÁXIMO CONSENSO POSIBLE”

En la última reunión de la CRUE con el ministro, el propio Gómez Villamandos subrayó que el órgano de coordinación de los rectores de

las universidades públicas españolas se negaba a emitir un informe preceptivo para aprobar la Ley dado que “el proyecto de la LOSU no es lo suficientemente innovador para el nivel de transformación socioeconómica que requiere España”.

En concreto, el presidente de la CRUE planteó posponer la elaboración del informe preceptivo, pues el anteproyecto de Ley ha sufrido varias modificaciones sustanciales desde su aprobación por el Consejo de Ministros en agosto, sobre todo en lo que se refiere al capítulo de gobernanza. “No se puede emitir un informe sobre algo que no se tiene”, ha llegado a afirmar el propio Carot en una entrevista concedida a la agencia de noticias Europa Press días después de la reunión, en la que Gómez Villamandos fue el único rector que hizo uso del turno de palabra en la reunión del Consejo.

Villamandos agradeció a Castells la convocatoria del Consejo de Universidades, pero le ha mostrado la “frustración” de los rectores ante un texto supuestamente reformador que esperaban con “optimismo e ilusión” y que ahora ven que “no es lo suficientemente innovador para el nivel de transformación socioeconómica que requiere España”.

Para Villamandos, “la necesidad de mayor autonomía y financiación para internacionalizar, modernizar y hacer más competitivas a las universidades no ha sido abordada con decisión”. “Las universidades podemos y queremos ser más eficaces y eficientes, y cuentan con unas comunidades dispuestas a afrontar retos. Pero para ello es necesario contar con una mayor autonomía académica y de políticas de personal, así como una financiación adecuada, que garantice la suficiencia financiera de cada universidad,



algo que debe quedar recogido en el articulado de la ley”, ha valorado el presidente de la CRUE.

“Echamos de menos que no se incorporen a la ley los nuevos retos sociales que las universidades hemos venido asumiendo, como el emprendimiento, la mejora de la empleabilidad, la sostenibilidad o la atención al despoblamiento”, ha comentado Gómez Villamandos, también rector de la Universidad de Córdoba.

Entre tanto, los rectores no se han quedado de brazos cruzados. Por ejemplo, los máximos responsables de las Universidades catalanas rechazaron de pleno el texto de la norma porque, lejos de dar alas a las universidades públicas, les pone palos a las ruedas por su “exceso de reglamentación”.

Consideran que ni aporta flexibilidad y autonomía como los rectores habían solicitado ni deja libertad en aspectos en los que el sistema universitario catalán había avanzado, como los grados de tres años o la contratación de personal por la vía laboral. Por ello han hecho llegar al ministro Castells un documento en el que piden una ley de bases que cree un marco de actuación, y deje mayor autonomía a las universidades. Sobre el texto del documento remitido, concretamente, por la Asociación Catalana de Universidades Públicas (ACUP), el propio Castells ha comentado >>>





>>> que “tras analizarlo vimos que el 90% de lo solicitado está ya en la ley”.

Tampoco está dispuesta a quedarse de perfil la Universidad de Sevilla, que, a través de su rector, Miguel Ángel Castro, espera aprobar una declaración en el claustro mediante la cual se defienda la autonomía de este órgano de gobierno (formado por 300 personas), una reivindicación que incluye la potestad de seguir eligiendo al máximo representante universitaria.

ESTUDIANTES EN LA CALLE

Las asociaciones estudiantiles que acuden a las reuniones (CREUP y CEUNE) fueron los últimos agentes del sistema universitario que se echaron a la calle (al menos hasta el cierre de esta edición), un día después de que la Comisión de Universidades del Congreso aprobara el proyecto de Ley de Convivencia Universitaria (LCU), tras el pacto alcanzado entre ERC, PSOE, PNV y Podemos, por la que se elimina la mediación como método prioritario para resolver los conflictos. La queja, tanto por parte de los estudiantes como de los rectores, es que la norma aprobada cambia sustancialmente lo acordado tras meses de negociaciones.



LOS ESTUDIANTES SE
ECHAN A LA CALLE
PARA PROTESTAR POR
LOS CAMBIOS DE LA
LEY DE CONVIVENCIA
UNIVERSITARIA

La comunidad educativa apostaba por una ley que priorizara la mediación en lugar de por un modelo sancionador que no mejora el reglamento de 1954, a pesar de que el ministro de Universidades insiste en que se deroga una norma franquista de 1954 y permite que los conflictos se resuelvan

conforme a los principios democráticos. Como acto de protesta, las concentraciones y paros se desarrollaron en veinte ciudades de doce comunidades autónomas, en donde “más de un 50 % del estudiantado ha seguido la huelga y las protestas han rondado entre las 40 y las 400 personas, con la excepción de Sevilla en las que han sido unas 2.000 personas”, según la CREUP. “Estamos satisfechos con las movilizaciones, sobre todo con la poca antelación que hemos tenido para trabajar. Nos planteábamos esto como un inicio simbólico de un ciclo de protestas y vamos a continuar si la situación sigue como hasta ahora”, ha añadido. Efectivamente, “el estudiantado ha hablado y ha salido a la calle para reclamar que se les escuche y tengan en cuenta”, tal y como ha señalado la vicesecretaria del CEUNE, Laura

Alcaide. “Nos hemos movilizado para mostrar nuestro rechazo al contenido de la LCU y la LOSU, porque sin el estudiantado no hay universidad”.

Los estudiantes llevan “mucho tiempo” reclamando una “nueva perspectiva que no deje de lado a su estudiantado”

en la LOSU. Para los estudiantes, la LCU, que era un proyecto consensuado con los sectores de la comunidad universitaria, ha sufrido “una gran modificación en el Congreso” que “repercute en los mecanismos de medicación comunes para las universidades españolas, posibilitando que puedan generarse desigualdades entre universidades y mermando los derechos del estudiantado”.

Durante las manifestaciones, las primeras que se convocan contra Castells, los universitarios han exhibido grandes pancartas en las que se podía leer *En defensa de la universidad que nos merecemos*, *Por una universidad pública, democrática y de calidad*, *Por la universidad que queremos* o *No a la LOSU, no a la LCU*. Por ello, la vicesecretaria del CEUNE espera que el poder legislativo decida “cambiar el rumbo” de ambas reformas. “De lo contrario, continuaremos reclamando y mostrando nuestro desacuerdo en todos los foros que nos sean posibles”, advierte. Pero además de la LCU, los estudiantes denunciaron que la LOSU no servirá para mejorar la participa-

ción del colectivo en los órganos de gobierno, por lo que reclaman que su representación sea de al menos un 30% de los miembros o que las elecciones a rector o decano sean por sufragio universal, sin aplicarse ponderaciones. También es objeto de críticas el hecho de que no garantice el acceso a la educación superior –solicitan que las tasas sean gratuitas al menos en el primer curso o que las becas no incluyan requisitos de rendimiento académico– y reclaman mejoras en términos de docencia como una evaluación continua real, formación en determinadas metodologías como requisito o una mayor regulación de las prácticas externas. Sin olvidar la eliminación de la tasa de reposición para facilitar la carrera del profesorado y evitar la temporalidad.

Por su parte, el sindicato CSIF ha expresado también su preocupación por los “cambios inaceptables” introducidos en la futura LCU y advierte de que las enmiendas “dinamitarán” la posibilidad de un marco común para el sistema universitario en España. ■



REIVINDICAR LA LOCURA

Sería cuanto menos interesante realizar un estudio sobre por qué siempre, desde bien pequeños, tendemos a ocultar lo que no nos gusta. Los niños juegan con las muñecas más bonitas, se quieren vestir con los disfraces más brillantes. Los adultos eligen coches rápidos, eficientes, nuevos. La sociedad presume de personas inteligentes, guapas, productivas y, sobre todo, hombres: hombres inteligentes, guapos, productivos y cuerdos, sobre todo cuerdos. Y es que sería el culmen de las cosas interesantes estudiar por qué las histéricas, trastornadas, depresivas, traumadas y locas en general han quedado excluidas hasta tal punto que ni la historia las quiere en su jardín. Pero recordemos que todos somos quienes hacemos la historia y que, a veces, hay quien se acuerda de nosotras y nos saca a pasear para simplemente reivindicar nuestra existencia. La existencia de las locas y, en el pasado, de los bailes que las locas ofrecían.

Victoria Mas, filóloga francesa de ascendencia española nacida en Le Chesnay, publicaba en 2019 *El baile de las locas*, una novela que veía la luz cuando la escritora pensaba en abandonar el mundo literario y, desde aquí, damos gracias por tan importante y reivindicativa obra donde se cuenta la realidad vivida por tantas y tantas mujeres a lo largo de la historia por su condición social: mujeres pobres, con experiencias traumáticas, tachadas finalmente como locas y encerradas en una cruel cárcel que se maquillaba —y, de hecho, se maquilla— como «hospital psiquiátrico».

La obra se desarrolla en La Salpêtrière, un hospital construido en el siglo XVII en una esplanada parisina en la que se situaba un polvorín. Durante el siglo XIX sirvió de hospital de salud mental, alojando a mujeres de baja clase social, pero también a mujeres de la burguesía que molestaban, encerradas por sus maridos, padres o hermanos. En la actualidad, este centro sigue en funcionamiento como uno de los principales hospitales de la capital francesa.

La Salpêtrière fue, y es, tan apreciado debido en parte a los profesionales que por sus muros pasaron, siendo el más destacado Jean-Martin Charcot, el gran neurólogo que es reconocido por muchos por sus investigaciones en el campo de la psiquiatría y los trastornos mentales. De hecho, Charcot es uno de los personajes de esta historia.

A lo largo del libro, conocemos a las diferentes integrantes de la novela, su historia, el porqué de su encierro, sus ambiciones. En primer lugar, conocemos a Eugénie, la hija de una familia burguesa que es encerrada por su propio padre por decir ver a los espíritus; Thérèse, la más veterana,



acostumbrada al encierro, a la vida en La Salpêtrière; Louise, la favorita de Charcot y otros especialistas, víctima de abusos y con gran experiencia en las demostraciones ofrecidas por los médicos sobre hipnosis; por último, Geneviève, enfermera, admiradora de Charcot, fría, distante, una simple enfermera que sufre una tremenda evolución conforme vamos avanzando en el transcurso de la historia, cayendo en la cuenta del significado de ser enfermera y no médico, cayendo en la cuenta de su verdadera posición social.

En Pascua, todas las locas disfrazadas celebran el baile de Media Cuaresma, un momento especial para todas ellas — por razones diferentes — y en el cual se muestran ante la alta burguesía que es invitada al hospital, un acto importante en el París del XIX que da nombre a la novela de Mas y que pone de manifiesto uno de los mensajes más importantes del libro: la locura tiene clase y las locas pobres son mayoría y sirven de espectáculo a todos esos ricos que dudan de si esas enfermas son personas o, simplemente, animales.

A la obra pueden asignársele múltiples papeles, pero uno a destacar desde la perspectiva científica es nuestro deber de recordar que la ciencia es una extensión social y, por tanto, es el reflejo de la sociedad, sociedad que ha utilizado a muchas personas en nombre del avance científico y de las cuales debemos decir su nombre y recordar su posición y no volver a cometer los errores que la psiquiatría —como muchas otras ciencias— cometió. Ser críticos, plantearnos la salud mental, de dónde vienen nuestros problemas y observar la posibilidad de que una sociedad deshumanizada pueda hacernos tanto daño que acabe enloqueciéndonos.

Victoria Mas lanza esta obra como un cóctel molotov que alcanza todo y a todos, sembrando en el lector las semillas de tantos y tantos pensamientos, de reflexiones profundas sobre la vida de las mujeres en el siglo XIX, aportando una visión muy diferente a la de Conan Doyle o Flaubert, narrando la memoria de todas nosotras, dando a los lectores la piel de los personajes para que se sientan partícipes de ese baile, para que gocen —o sientan vergüenza— de lo que acaecía en el pasado en esas instituciones, para despertar la conciencia y la memoria, una obra literaria —y científica— para reivindicar la locura.

Lorena Martínez España

Máster en Bioinformática
Universitat de València



genes



an Open Access Journal by MDPI

Editor-in-Chief

Prof. Dr. J. Peter W. Young
Department of Biology,
University of York, Heslington,
York YO10 5DD, UK

Message from the Journal

Starting in 2010, the journal is now well established and recognised. Why not consider *Genes* for your next genetics paper?

Most Viewed Articles in *Genes* in the Last 6 Months

Next-Generation Digital Histopathology of the Tumor Microenvironment

Genes 2021, 12(4), 538; <https://doi.org/10.3390/genes12040538>



No Time to Age: Uncoupling Aging from Chronological Time

Genes 2021, 12(5), 611; <https://doi.org/10.3390/genes12050611>



Improved Models of Coalescence Ages of Y-DNA Haplogroups

Genes 2021, 12(6), 862; <https://doi.org/10.3390/genes12060862>



Author Benefits

 **Open Access** free for readers, with article processing charges (APC) paid by authors or their institutions

 **High Visibility** indexed within Scopus, SCIE (Web of Science), PubMed, MEDLINE, PMC, Embase, AGRIOLA, and many other databases

 **Journal Rank** JCR - Q2 (*Genetics & Heredity*) / CiteScore - Q2 (*Genetics*)



www.mdpi.com



Genes Editorial Office
MDPI
St. Alban-Anlage 66
4052 Basel
Switzerland

Tel: +41 61 683 77 34
Fax: +41 61 302 89 18
✉ genes@mdpi.com
► www.mdpi.com/journal/genes
🐦 @Genes_MDPI

UN MECANISMO RÁPIDO PARA LA AUTORREPARACIÓN MUSCULAR INDEPENDIENTE DE LAS CÉLULAS MADRE

Se sabía que el músculo se regenera a través de un proceso complejo que implica varios pasos y depende de las células madre. Ahora, un nuevo estudio publicado en *Science* y que está liderado por investigadores de la Universitat Pompeu Fabra/Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares y el Instituto de Medicina Molecular (iMM, Portugal) y en colaboración con INCLIVA, se describe un nuevo mecanismo para la reparación muscular después de un daño fisiológico; este proceso es autónomo de las fibras musculares y es independiente de las células madre musculares, las cuales intervienen en la reparación de lesiones musculares severas. En el artículo

se demuestra que el daño promueve la reordenación y migración de los mionúcleos hacia el sitio de la lesión. Este proceso está mediado por calcio activando CDC42 y, a su vez, fosfoquinasa C, proteínas clave



en señalización del proceso de migración ya que la inhibición de una de ellas reduce el proceso migratorio de los núcleos; a nivel funcional también se demuestra la participa-

ción de los microtúbulos y dineína para dicha migración. Por tanto, el desplazamiento de los núcleos se erige como un mecanismo para suministrar de forma rápida y localizada los mRNAs de las proteínas que se acumulan en la zona dañada como HSp27 o filamina C, o de las α -actinina y NMIIB que servirán para reparar los sarcómeros dañados. Asimismo, en el artículo también se hace patente la implicación de las mitocondrias tanto en el sellado de la lesión como en la posterior reconstrucción muscular. Este nuevo mecanismo abre el camino hacia una comprensión más amplia de la reparación muscular en procesos fisiológicos y patológicos. ■

William Roman, Helena Pinheiro, Mafalda R Pimentel, Jessica Segalés, Luis M Oliveira, Esther García-Domínguez, Mari Carmen Gómez-Cabrera, Antonio L Serrano, Edgar R Gomes, Pura Muñoz-Cánoves. 2021. Muscle repair after physiological damage relies on nuclear migration for cellular reconstruction. *Science*. 374(6565):355-359. doi: 10.1126/science.abe5620. Epub 2021 Oct 14.

SUMOILACIÓN *VERSUS* UBIQUITINACIÓN EN EL COMPLEJO REPLICATIVO DEL DNA

La coenzima Q (CoQ) es el equilibrio entre sumoilación y ubiquitinación en el complejo replicativo del DNA ejerce un papel importante en la función de dicho complejo, de tal modo que las horquillas de replicación activas presentan mayores niveles de SUMO y menores de ubiquitina que otras zonas de los cromosomas. El anterior equilibrio está regulado por la desubiquitinasa USP7. Por otra parte, VCP (CDC48) es una segregasa que libera proteínas modificadas a partir de complejos en diferentes localizaciones celulares, y cuya especificidad de sustrato viene determinada por los cofactores a los que se puede unir, entre ellos FAF1. Este trabajo, en el que intervienen de

modo relevante sendos grupos del CNIO y del CIBERSO, relaciona la función de USP7 con VCP/FAF1 a nivel del complejo replicativo del DNA. Dicha relación es caracterizada por los autores a partir de estudios iniciales tanto en *C. elegans*

Sumoilación y ubiquitinación son esenciales en el control temporal de la replicación del DNA, en tanto que la actuación coordinada de USP7 y VCP es necesaria para tal control

como en células de mamífero que demuestran el carácter sintético letal que tiene la ausencia simultánea (por métodos genéticos o farmacológicos) de las funciones de USP7 y VCP. Subsiguientes aproximaciones

experimentales permiten a los autores demostrar que la sumoilación y la ubiquitinación de los componentes del replisoma están coordinadas, y que FAF1, al reconocer las proteínas del complejo replicativo que están a la vez sumoiladas y ubiquitinadas, permite dirigir VCP al replisoma para extraerlas de éste una vez las mismas han cumplido su función replicativa, en tanto que USP7 sería un modulador del nivel de ubiquitinación de las mismas. En resumen, sumoilación y ubiquitinación son esenciales en el control temporal de la replicación del DNA, en tanto que la actuación coordinada de USP7 y VCP es necesaria para tal control, mediante un mecanismo que está conservado evolutivamente. ■

André Franz, Pablo Valledor, Patricia Ubieta-Capella, Domenic Pilger, Antonio Galarreta, Vanesa Lafarga, Alejandro Fernández-Llorente, Guillermo de la Vega-Barranco, Fabian den Brave, Thorsten Hoppe, Óscar Fernández-Capetillo, Emilio Lecona. 2021. USP7 and VCP FAF1 define the SUMO/Ubiquitin landscape at the DNA replication fork. *Cell Rep*. 37(2):109819. doi: 10.1016/j.

EL PAPEL DEL NAD⁺ EN LA PSORIASIS ABRE UNA VÍA PARA SU TRATAMIENTO

La psoriasis es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica no contagiosa con una prevalencia del 0,1% al 3%. Aunque no suele ser mortal, es recidivante e invalidante, afectando a la salud física y mental. Se desconoce su etiología, pero agentes externos desencadenan inflamación en el epitelio genéticamente predispuesto. Investigadores del Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria-Arixaca y de la Universidad de Murcia dirigidos por Victoriano Mulero, han desentrañado los mecanismos moleculares de la relación, ya conocida, entre el NAD⁺ y la inflamación. La mayoría de los tejidos de mamíferos dependen de la nicotinamida (NAM) para mantener la reserva de NAD⁺ a

través de la vía de rescate, donde la enzima limitante es la nicotinamida fosforribosiltransferasa (Nampt), que utiliza NAM como sustrato. Demuestran que la inhibición genética y farmacológica de Nampt reduce el estrés

La inhibición genética y farmacológica de Nampt reduce el estrés oxidativo, la inflamación y el daño del ADN de los queratinocitos, la hiperproliferación y la muerte celular

oxidativo, la inflamación y el daño del ADN de los queratinocitos, la hiperproliferación y la muerte celular en modelos de pez cebra de inflamación crónica de la piel, mientras que estos efectos se revierten con la adición de NAD⁺. Uno de los principales enzi-

mas que requieren NAD⁺ es Parp1, una poli (ADP-Ribosa) polimerasa nuclear, cuya función principal es la reparación del DNA. La hiperactivación de Parp1 en respuesta al daño del ADN inducido por ROS, y sostenida por el NAD⁺ derivado del exceso de Nampt, junto con la translocación nuclear del factor 1 inductor de apoptosis (AIFM1) media la inflamación a través de la muerte celular dependiente de Parp1 (parthanatos) en modelos preclínicos de psoriasis de pez cebra y modelos 3D organotípicos de piel de pacientes de psoriasis. Todo ello apunta a NAMPT, PARP1 y AIFM1 como nuevas dianas terapéuticas para tratar la psoriasis y otros trastornos inflamatorios de la piel. ■

NAMPT-derived NAD⁺ fuels PARP1 to promote skin inflammation through parthanatos cell death. Martínez-Morcillo FJ, Cantón-Sandoval J, Martínez-Navarro FJ, Cabas I, Martínez-Vicente I, Armistead J, Hatzold J, López-Muñoz A, Martínez-Menchón T, Corbalán-Vélez R, Lacal J, Hammerschmidt M, García-Borrón JC, García-Ayala A, Cayuela ML, Pérez-Oliva AB, García-Moreno D, Mulero V. (2021) PLOS Biol. Nov 8; 19(11):e3001455. doi: 10.1371/journal.pbio.3001455

NEUROINFLAMACIÓN: SFRP1 MODULA LA COMUNICACIÓN ASTROCITO-MICROGLÍA

En muchas enfermedades neurodegenerativas se observa neuroinflamación, lo que provoca disfunción de la comunicación neurona-microglia-astrocito, aumentando el daño neuronal. El grupo liderado por Paola Bovolenta, del CBM Severo Ochoa-UAM, en colaboración con otros investigadores nacionales e internacionales, indaga en los componentes, poco conocidos, que median esta comunicación. En este artículo publicado en EMBO Reports, utilizando modelos de neuroinflamación aguda y crónica de ratón demuestran que SFRP1 (secreted frizzled-related protein 1) es un mediador de la comunicación

astrocito-microglia que subyace en la inflamación del sistema nervioso central. SFRP1, que deriva principalmente de los astrocitos, es capaz de activar las células microgliales y amplificar su

SFRP1 (secreted frizzled-related protein 1) es un mediador de la comunicación astrocito-microglia que subyace en la inflamación del sistema nervioso central

respuesta hacia un estado inflamatorio crónico. SFRP1 fomenta la sobreexpresión de dianas de los factores de transcripción HIFs (hypoxia-induced factors) y en menor medida de NF-κB (nuclear factor-kappa B). La per-

sistencia de SFRP1 es, sin embargo, perniciosa ya que sostiene un estado inflamatorio. Aunque los mecanismos moleculares precisos que subyacen a la activación de SFRP1-HIF son todavía una cuestión abierta, la inactivación de SFRP1 reduce significativamente la neuroinflamación asociada a la encefalomiелitis autoinmune experimental. Por tanto, la inactivación de SFRP1 puede representar un arma terapéutica para tratar enfermedades neurodegenerativas, así como otras patologías crónicas asociadas a inflamación como la artritis reumatoide, uropatías o enfisema pulmonar, donde también se observa sobreexpresión de SFRP1. ■

SFRP1 modulates astrocyte-to-microglia crosstalk in acute and chronic neuroinflammation Rueda-Carrasco J, Martín-Bermejo MJ, Pereyra G, Mateo MI, Borroto A, Brosseon F, Kummer MP, Schwartz S, López-Atalaya JP, Alarcon B, Esteve P, Heneka MT, Bovolenta P. (2021) EMBO Rep. 2021 Nov 4; 22(11):e51696. doi: 10.15252/embr.202051696.

Sty1 INHIBE TEMPORALMENTE A LA GTPasa Cdc42 DESEQUILIBRANDO SU REGULACIÓN POR GEFs Y GAPs

La familia de proteínas GTPasas Rho interviene en el establecimiento y mantenimiento de zonas de crecimiento polarizado en células eucariotas. Mediante redes bioquímicas complejas, esta familia de proteínas controla procesos fundamentales de la biología celular, como el crecimiento, el movimiento y la división celular. La proteína más relevante de esta familia es Cdc42. Por otro lado, las células están dotadas de mecanismos para hacer frente a posibles situaciones de estrés. Estos mecanismos son controlados por rutas de MAP quinasas. Cuando las condiciones ambientales no son favorables, las células tienden a disminuir o parar su crecimiento.

Utilizando *Schizosaccharomyces pombe* como sistema modelo, el grupo dirigido por Elena Hidalgo y José Ayté de la Universitat Pompeu Fabra, en colaboración con el grupo de Pilar Pérez en la Universidad de Salaman-

En condiciones de estrés Sty1 altera el equilibrio entre los activadores e inhibidores de Cdc42, una proteína cuya actividad depende de su unión a GTP

ca, ha determinado los mecanismos moleculares por los que una vez activada la MAP quinasa Sty1 por estrés oxidativo, inhibe a Cdc42 en los polos de las células. Concretamente, los investigadores describen cómo en condiciones de estrés Sty1 altera

el equilibrio entre los activadores e inhibidores de Cdc42, una proteína cuya actividad depende de su unión a GTP. Sty1 no solo afecta a un regulador de Cdc42 sino que impacta sobre varios de ellos, inactivando una GEF y activando una GAP, lo que fomenta que la inhibición del crecimiento sea robusta. Los resultados también sugieren que Sty1 regula la actividad Cdc42 incluso en ausencia de estrés, condicionando el tamaño celular. Estas proteínas están conservadas desde las levaduras a los mamíferos, sugiriendo que los mecanismos básicos de inhibición del crecimiento polarizado en respuesta a condiciones de estrés puedan haberse mantenido a lo largo de la evolución. ■

Salat-Canela C, Carmona M, Martín-García R, Pérez P, Ayté J, Hidalgo E. (2021). Stress-dependent inhibition of polarized cell growth through unbalancing the GEF/GAP regulation of Cdc42. *Cell Reports*. 37:109951. DOI 10.1016/j.celrep.2021.109951.

EL FACTOR HIF1α DETERMINA LA INFLAMACIÓN MEDIADA POR MACRÓFAGOS EN EL TEJIDO ADIPOSO PARDO

La inflamación mediada por macrófagos desempeña un importante papel en la disfunción del metabolismo de la glucosa en condiciones de obesidad y en la diabetes de tipo 2. El presente estudio, realizado mayoritariamente en el Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols bajo la dirección de Ángela Valverde, aborda el rol del factor inducido por hipoxia HIF1α en la respuesta proinflamatoria por macrófagos en el tejido adiposo pardo (cuya relevancia fisiológica en personas adultas está evidenciada), así como el papel del fármaco antidiabético metformina en la reducción de dicha inflamación. El trabajo correlaciona estudios in vi-

tro y en ratones obesos para demostrar que la activación de macrófagos induce una respuesta proinflamatoria en el tejido adiposo pardo que resulta a su vez en la activación de HIF1α

La activación de macrófagos induce una respuesta proinflamatoria en el tejido adiposo pardo que resulta a su vez en la activación de HIF1α

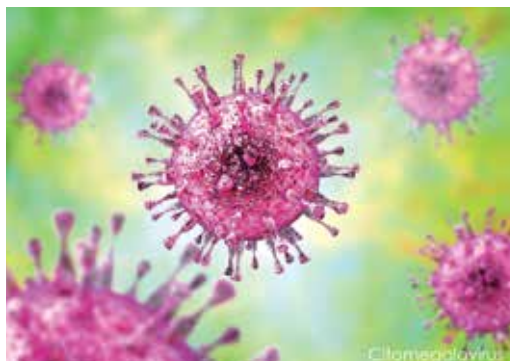
incluso en condiciones de normoxia. Ello provoca defectos en la señalización por insulina y en el transporte de glucosa en adipocitos pardos, así como defectos en la respuesta β-adrenérgica. La metformina es capaz de revertir tales efectos, al inducir la degradación de HIF1α vía proteaso-

ma en los macrófagos activados, debido a la inhibición del complejo mitocondrial I y la consiguiente reducción en el consumo mitocondrial de oxígeno, en un mecanismo que es independiente de la generación de ROS en mitocondrias. La reducción de los niveles de HIF1α en los macrófagos resulta en la restauración de la señalización por insulina y del transporte de glucosa en los adipocitos, en el contexto del tejido adiposo pardo infiltrado por macrófagos activados. En resumen, el trabajo evidencia la interrelación entre la activación de macrófagos en la respuesta proinflamatoria y el tejido adiposo pardo, así como arroja luz sobre el mecanismo terapéutico de la metformina. ■

Nuria Pescador, Vera Francisco, Patricia Vázquez, Eva María Esquinas, Cristina González-Páramos, M Pilar Valdecantos, Irma García-Martínez, Andrés A Urrutia, Laura Ruiz, Carmen Escalona-Garrido, Marc Foretz, Benoit Viollet, Miguel Ángel Fernández-Moreno, Alfonso L Calle-Pascual, María Jesús Obregón, Julián Aragonés, Ángela M Valverde. 2021. Metformin reduces macrophage HIF1α-dependent proinflammatory signaling to restore brown adipocyte function in vitro. *Redox Biology*. 48, 102171. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102171.

Utilidad clínica de la carga viral en el manejo de infecciones víricas

La cuantificación y monitorización de la carga viral (CV) en sangre o plasma es una herramienta determinante en la confirmación de infecciones víricas activas causadas por determinados virus. Este diagnóstico clínico permite evaluar la respuesta o eficacia del tratamiento aplicado para tratar la enfermedad.



Al inicio de la infección la CV en sangre suele ser reducida y, en esos momentos, un tratamiento de choque puede ser clave para evitar el desarrollo de la enfermedad. A medida que avanza la infección, la CV en el organismo aumenta y, por tanto, el éxito del tratamiento puede verse comprometido. Por ello, en casos de infección reciente, es vital conocer la CV en plasma. Cuando la infección se encuentra en un estado avanzado, el uso de la PCR cuantitativa permite conocer la respuesta al tratamiento. Si es efectivo, la CV irá disminuyendo con el tiempo, o al menos, no aumentará. Por el contrario, un aumento de virus en sangre es indicativo de que el tratamiento no está siendo efectivo y alerta de la necesidad de cambiar la terapia. Por tanto, la monitorización de la CV se emplea para el pronóstico de la enfermedad, para guiar la terapia preventiva, para evaluar la eficacia y la duración del tratamiento y para indicar el riesgo de recaída clínica. Las pruebas de carga viral han demostrado ser de gran utilidad clínica en el manejo de virus como el citomegalovirus, el virus JC, el virus BK, el virus de Epstein-Barr y los virus de la hepatitis B y C en receptores de trasplantes de órganos sólidos.

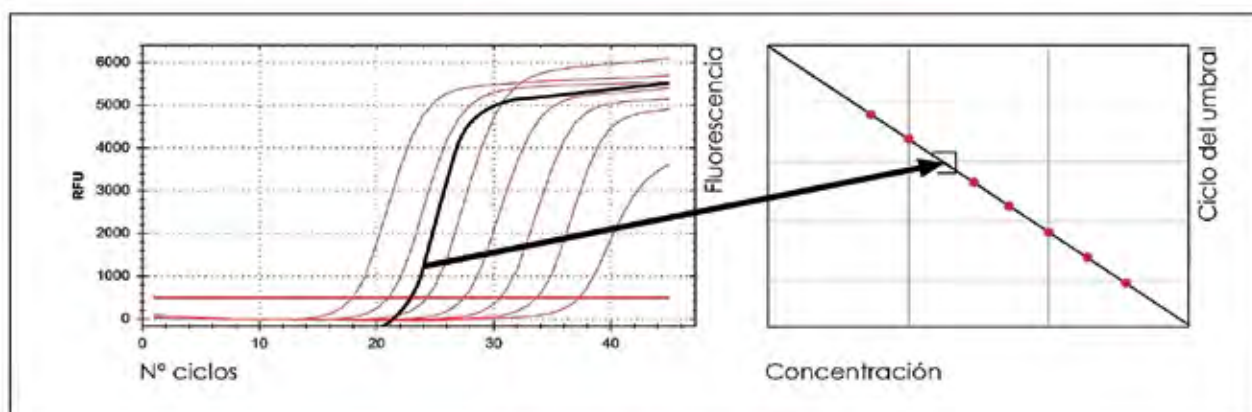
La cuantificación de la CV se puede realizar con diferentes ensayos moleculares y, aunque los resultados suelen expresarse por unidades internacionales/mililitro, la variabilidad intrínseca de éstos puede dar lugar a resultados de CV dispares en un mismo paciente. Por tanto, este resultado es específico del ensayo y de la institución que lo lleva a cabo. Esto supone una limitación en la

estandarización de umbrales de CV según indicaciones clínicas. Para abordar esta limitación, la Organización Mundial de la Salud lanzó el primer estándar internacional para la cuantificación de los virus mencionados anteriormente. La disponibilidad de este estándar debería ayudar a generar umbrales de carga viral comparables entre los centros y ampliamente aplicables para diferentes aplicaciones clínicas.

Siguiendo las directrices de la OMS, y con el objetivo principal de la notificación e interpretación uniformes de la carga viral, CerTest Biotec se ha sumergido en el desarrollo de ensayos de PCR en tiempo real con un amplio rango dinámico de cuantificación, con elevada sensibilidad, especificidad y reproducibilidad, y con características operacionales mejoradas con respecto a otros ensayos disponibles anteriormente.

De este modo, los ensayos *VIASURE BK virus Real Time PCR Detection Kit*, *VIASURE Citomegalovirus Real Time PCR Detection Kit*, *VIASURE Epstein-Barr virus Real Time PCR Detection Kit* serán herramientas de diagnóstico clínico internacionales para el manejo de infecciones víricas.

Estos kits están diseñados para la detección, cuantificación y monitorización de la carga viral de los microorganismos citados anteriormente mediante PCR a tiempo real, donde tiene lugar la transcripción reversa seguida de una amplificación de la secuencia diana específica empleando oligonucleótidos específicos y una sonda marcada con fluorescencia. A su vez, los kits incluyen un control positivo sintético cuantitativo. Todos los reactivos y controles necesarios para llevar a cabo la PCR y la cuantificación se encuentran en un formato estabilizado y listo para usar en el laboratorio, lo que hace que el manejo operacional sea lo más simple posible y fácil de ser estandarizado. ♦



Estándares de cuantificación

Resultados y conclusiones del Grupo de Educación de la SEBBM

Enseñanza activa, colaborativa y basada en evidencias

Marina Lasa

Universidad Autónoma de Madrid
Coordinadora del Grupo de Educación de la SEBBM

Néstor V. Torres Darias

Universidad de La Laguna (Tenerife)

La reunión anual del Grupo de Educación de la SEBBM tuvo lugar el 19 de julio de 2021 en el marco del 43º Congreso de la SEBBM. El evento se desarrolló de modo virtual dadas las restricciones de movilidad impuestas por la pandemia de la Covid-19. A la misma, asistió un numeroso grupo de docentes, no solo de bioquímica, sino también de otras disciplinas relacionadas, junto a otros participantes en el congreso motivados por la mejora de la enseñanza en el campo de las biociencias moleculares.

La sesión se inició con unas palabras de bienvenida de Néstor Torres, coordinador del Grupo de Educación de la SEBBM, a los ponentes y participantes. El coordinador se refirió en su intervención a la importancia y reconocimientos crecientes que están cobrando los nuevos planteamientos docentes, basados en una concepción del proceso de enseñanza y aprendizaje más centrado en el alumnado que en el profesor. Manifestó que es desde esta perspectiva desde la que se habían seleccionado las ponencias presentadas en la reunión. Terminó haciendo votos para que la misma estuviera a la altura de las expectativas y el interés demostrado por los asistentes, y para que sirviera para mostrar y reflexionar sobre este tipo de abordajes educativos.

“MOLECULAR GAMES”: UNA APP PARA LA DOCENCIA DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR

La primera intervención corrió a cargo de Josep Saura, de la Universitat de Barcelona-IDIBAPS, quien presentó una práctica docente desarrollada desde el curso 2016/17 en el marco de la asignatura “Biología Molecular”, del primer curso de los grados de Medicina y de Ingeniería Biomédica. El Dr. Saura inició su intervención aludiendo a la motivación de esta innovación educativa. Fueron las evidencias acumuladas en cursos anteriores las que pusieron de manifiesto la necesidad de plantear la formación por medio de actividades que fomentasen el aprendizaje autónomo y que, a la vez, sirvieran para estimular el trabajo continuado y el interés y la motivación de los estudiantes por la materia.



Con este objetivo en mente, el equipo docente diseñó una herramienta, “Molecular Games”, basada en los recursos y técnicas de gamificación. Por medio de ellas, los estudiantes contestan a preguntas, basándose en los conocimientos que han adquirido previamente, proceso en el que se ven ayudados por una serie de pistas. Provisto de estos recursos, el estudiante debe resolver una serie de pruebas encadenadas que se van desplegando en el campus virtual con periodicidad semanal a lo largo del curso.

En una segunda fase, el equipo del profesor Saura desarrolló una *App* que permite la resolución de este tipo de pruebas, si bien con una dinámica diferente. En la *App*, los estudiantes, en grupos de dos o tres, resuelven todas las pruebas en una sola sesión de 45 a 60 minutos de duración, que se puede desarrollar presencialmente o no. Estas sesiones pueden continuar con otra de discusión en cada grupo. Se trata de una *App* libre y gratuita y, por tanto, está al alcance de cualquier persona que esté interesada en la misma¹.

Como cualquier innovación, la educativa debe venir avalada por evidencias de su efectividad. En este apartado, ya en la última parte de la presentación, se expusieron los valores de los indicadores que se emplearon para medir el grado de consecución de los objetivos docentes, las mejoras en los resultados del aprendizaje y el nivel de satisfacción de los estudiantes con la experiencia. Los resultados permiten concluir que la actividad “Molecular Games” desarrollada en el campus virtual, contribuyó significativamente a estimular el aprendizaje autónomo y continuado del alumnado, mientras que la *App* resultó más indicada y conveniente para una docencia no presencial.

COMBINACIÓN DE METODOLOGÍAS DE APRENDIZAJE AUTÓNOMO Y APRENDIZAJE COOPERATIVO PARA EL ANÁLISIS CRÍTICO DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

La profesora María José Calzada, del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, centró su exposición en la propuesta metodológica que viene desplegando en colaboración con docentes

del Departamento de Bioquímica en la asignatura de Máster “Análisis crítico de la literatura científica”.

El objetivo formativo más importante de esta asignatura es el desarrollo de habilidades que capaciten a los estudiantes para analizar críticamente y valorar la calidad de publicaciones científicas del ámbito de las biociencias, así como para redactar comunicaciones científicas.

Para ello, se plantea un programa de trabajo en equipo basado en la realización de proyectos. El programa se inicia con dos sesiones en la que se presentan pautas generales a tener en cuenta a la hora de redactar un artículo científico. Se llama la atención especialmente sobre las diferencias entre los aspectos científicos, técnicos y formales, aquellos que son determinantes en los procesos de revisión por pares.

A partir de ese momento, los estudiantes, organizados en equipos de tres a cuatro miembros, analizan, con el acompañamiento de los profesores, los artículos que se les asignan semanalmente.

El trabajo de cada equipo se inicia con la lectura individual del artículo y la elaboración de un resumen del mismo. Se pasa, después, a la discusión del artículo en cada grupo, que da como resultado un análisis crítico grupal, que, finalmente, es expuesto al resto de grupos. La calidad de las presentaciones es una de las evidencias

que son objeto de evaluación, si bien no la única. A la calificación obtenida de la presentación (la misma para todos los miembros del equipo), se suma la calificación asociada a la discusión que se genera y que varía de un estudiante a otro, en función de la calidad de la misma. Para concluir, se realiza una prueba final individual oral, en la que cada estudiante hace su análisis crítico de un artículo científico.

La experiencia y los resultados obtenidos con la aplicación de esta metodología muestran que es eficaz para desarrollar la capacidad de análisis de la bibliografía científica en general. Pero, además, contribuye a la formación del alumnado en competencias transversales tan relevantes como el trabajo en equipo. En este sentido, la mayoría de los estudiantes declaran que su paso por la asignatura les ha servido para tomar conciencia de que el éxito del equipo depende, tanto del trabajo individual, como de la capacidad de cada miembro de trabajar en equipo.



LA ENSEÑANZA Y EL APRENDIZAJE EN TIEMPOS DE LA COVID-19. LECCIONES APRENDIDAS Y VISIÓN DEL FUTURO

La última ponencia corrió a cargo de los autores de este artículo y consistió en trazar las líneas generales de una reflexión sobre la necesidad de adaptar nuestro modelo de docencia universitaria a las condiciones de no presencialidad impuesta por la Covid-19.

Néstor Torres destacó el hecho de que la Covid-19 ha supuesto un “test de estrés” para el sistema universitario que ha puesto de manifiesto muchas de las limitaciones del modelo docente profesor-céntrico predominante aún en nuestras universidades. La alternativa es un cambio a una concepción de la docencia centrada en el alumnado, en la línea de los dos ejemplos de buenas prácticas que se acababan de exponer. Sin embargo, para que este cambio

sea posible, se requiere de la acción coordinada de todos los agentes implicados: de profesores y estudiantes, pero también de los equipos de dirección de las Universidades. Es, por tanto, responsabilidad de estos facilitar oportunidades de formación (continuada) para el profesorado y el personal de apoyo e impulsar el reconocimiento a la genuina innovación docente. Las instituciones deben desplegar las tecnologías de la información y

la comunicación al servicio del modelo de enseñanza centrado en el alumnado y digitalizar la gestión académica, de manera que se libere al profesorado de tareas con escaso valor añadido.

A continuación, Marina Lasa ilustró, con un caso práctico, cómo se pudo superar ese “test de estrés” en el caso de la asignatura “Metabolismo” del primer curso del Grado de Nutrición Humana y Dietética. La propuesta docente que se venía desarrollando se apoya en la participación activa del alumnado y en el trabajo autónomo de éste. En cada uno de los bloques didácticos en que se divide la asignatura, los estudiantes han de ir completando una serie de actividades no presenciales, que van asociadas a clases presenciales de resolución en grupo. Al final de cada bloque, se hace una tutoría grupal, así como un control con su resolución, todos ellos presenciales. El curso se completa con un examen final presencial². Durante la pandemia (curso 2019/20), las actividades no presenciales se mantuvieron sin cambios, mientras que las presenciales pasaron a realizarse en línea. En el curso 2020/21, >>>



» se utilizó un sistema mixto de presencialidad, en el que los controles y el examen final se realizaron en aula. La comparación de los resultados académicos obtenidos durante los dos cursos de la pandemia con los de cursos anteriores puso de manifiesto que no se vieron afectados significativamente, ni en la distribución ni en la media de las calificaciones. Por último, se destacó la importancia de que las pruebas evaluativas fueran presenciales y la necesidad de mantener el interés y la atención de los estudiantes por las actividades en línea como uno de los factores que influyen en el rendimiento.

EL DEBATE

El debate que siguió se centró en la importancia de la coordinación docente como medio para evitar la sobrecarga de trabajo a los estudiantes. También se destacó que el modelo participativo exige más tiempo de preparación al docente y al alumnado, frente al modelo basado en las clases magistrales. Se hizo mención sobre la importancia de la evaluación continua y se valoró la posibilidad de que ésta no requiera pruebas periódicas, sobre todo en el caso de asignaturas de los últimos cursos de grado y en las de máster; la madurez alcanzada en estos niveles justificaría esta posibilidad. Por último, se planteó la necesidad de revisar la forma de los exámenes. Los asistentes coincidieron en que éstos deben servir para evaluar las competencias relacionadas con la capacidad de análisis y razonamiento y no tanto la mera retención de información.

OTRAS COMUNICACIONES

La sesión del Grupo de Educación se completó con la presentación virtual de comunicaciones en forma de póster, a la que se presentaron más de una decena de comunicaciones centradas en la implementación de metodologías de enseñanza activa.

Entre estas, destacaron algunas comunicaciones que describieron casos de aprendizaje basado en la resolución de problemas; de coevaluación de prácticas de laboratorio, metodologías de aprendizaje colaborativo aplicado a la generación de energía en la fosforilación oxidativa, así como propuestas de creación de vídeos interactivos aplicados a la enseñanza en aula invertida.

CONCLUSIONES

Se hizo evidente a lo largo de la sesión la convicción entre los asistentes de la necesidad de avanzar en la implantación de metodologías activas en la enseñanza y el aprendizaje.

Sin embargo, esta tarea requiere un ejercicio de reflexión sobre la práctica docente que aún resulta extraño en muchos ámbitos. En este sentido, es necesario encontrar y aplicar adecuadamente la estrategia más apropiada en cada caso, en función de la asignatura, el título y el perfil del alumnado. Para esta reflexión, las sesiones como las que organiza el Grupo de Educación de la SEBBM son agentes eficaces. Estos encuentros, que, a partir de ahora, estarán organizados por Marina Lasa, que sustituye a Néstor Torres en la coordinación del mismo, permiten la toma de conciencia gradual de la importancia del cambio pedagógico para impulsar la innovación educativa en las Biociencias.

La Covid-19 nos ha obligado a todos a salir de nuestra “zona de confort”, también en lo que a la docencia se refiere. En este sentido vemos una oportunidad para acelerar un cambio de concepción de la docencia, que ya era inevitable, pero que ahora está más cerca que antes de la pandemia. ■

REFERENCIAS

1. <https://play.google.com/store/apps/details?id=edu.ub.molgames>.
2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23483652/>

ADIÓS A DIONISIO MARTÍN ZANCA (1952-2021)

Elena Vecino

Catedrática de Biología Celular

Universidad del País Vasco

El pasado día 5 de septiembre nos dejó mi querido maestro y amigo Dionisio Martín Zanca. Me gustaría compartir con aquellos investigadores que no lo llegaron a conocer quién era Dionisio. En él confluían cualidades excepcionales que suelen ser muy raras entre los científicos, las de compartir su tiempo y su sabiduría sin ningún tipo de filtro. En la sociedad competitiva en la que vivimos el tiempo es oro y solamente personas como Dionisio lo compartía sin medida. Recuerdo las colas, sí colas, a la puerta de su pequeño despacho en la Universidad de Salamanca para plan-

tearle todo tipo de consultas relacionadas con técnicas, metodologías, bibliográficas, contactos etc. Dionisio era una fuente inagotable de conocimiento que compartía con todo aquel que se acercara a su despacho. No he conocido a ningún científico, y conozco cientos, que fuera tan generoso. Era además muy humilde, así que quien no conociera la relevancia de su trabajo, nunca lo adivinaría por su comportamiento. Cuando explico a mis alumnos que Rita Levi-Montalcini recibió el premio Nobel por el descubrimiento del NGF me enorgullece añadir, que, durante muchos años, no se sabía cuál era su receptor hasta que el investigador Dionisio Martín-Zanca descubrió que su receptor era TrkA.

Conocí a Dionisio a mi regreso a Salamanca tras mi estancia post-doctoral y cuando aún era una inexperta Profesora Ayudante y me había enterado de que estaba en Salamanca a través del Prof. Constantino Sotelo, quien, en una entrevista en París, me dijo que, si estaba interesada en las neurotrofinas, debería contactar con él a mi regreso a la Universidad de Salamanca. Agradezco profundamente aquella recomendación, porque en cuanto acudí al despacho de

Dionisio, me acogió como colaboradora al instante. Nos unían, además del interés por las Neurotrofinas, nuestros orígenes zamoranos. De la colaboración durante 5 años publicamos varios artículos y en el proceso de colaboración aprendí lo exhaustivo y meticuloso que era con la investigación, a veces agotador, pero no hay nada como aprender lo que es la perfección. De Dionisio aprendí también lo importante que era conocer la ciencia que hacen los que tenemos alrededor; de los seminarios que él organizaba los viernes antes de comer, primero con investigadores de los distintos

laboratorios y disciplinas de la Universidad de Salamanca y después de fuera, aprendí la importancia de la interdisciplinariedad.

A pesar de la distancia continuamos nuestra amistad y me encantaba que aceptara impartir alguna clase metodológica a mis alumnos del grado en Bioquímica. Su profundo conocimiento era tan apreciado por los estudiantes que en una ocasión una alumna escribió al final de su hoja de examen que quería dar las gracias a Dionisio porque le había inspirado para dedicar-

se a la investigación. Ser inspirador es una virtud solo al alcance de los buenos maestros. Y Dionisio lo era. Me gusta pensar que, aunque nos ha dejado, siempre perdurará entre nosotros a través de sus descubrimientos en relación con TrkA, p75 o p53, que algunos tratamientos como la cura del cáncer o de ciertas enfermedades neurodegenerativas tendrán algo de la semilla que él sembró, aunque su espíritu libre siempre lo mantuviera alejado de organismos, nombramientos y esquemas burocráticos que tal vez lo hubieran alejado de su auténtica conexión con su verdadera vocación: LA CIENCIA. Se nos ha ido una buena persona sabia, pero seguirá en nuestra memoria. ■



Redes Sociales. Finalizamos el año más activos que nunca



María Mayán

INIBIC. Vocal Junta Directiva SEBBM. Cónsules, redes sociales y web.

Finalizamos el año 2021 más activos que nunca. La SEBBM se ha modernizado a pasos de gigante. Seguimos creciendo en redes sociales y a pesar de la pandemia y las limitaciones en el aforo hemos podido disfrutar con éxito del trabajo y de los resultados de nuestros socios y socias en los *webinars* de Grupos Científicos, en las Conferencias Científicas Magallanes-Elcano, en los *Elevator Pitch* o en las sesiones conjuntas con la Real Academia Nacional de Farmacia. Los eventos se han organizado mayoritariamente online a través de nuestro canal de *YouTube*, pero también de forma presencial siguiendo las recomendaciones de aforo limitado y el uso de mascarilla en interiores.

Los *Elevator Pitch* nos llevaron durante los meses de septiembre, octubre y noviembre a Extremadura con José Manuel Fuentes y Patricia Gómez Suaga, a Cantabria con Fernando Calvo y Laura Quevedo, y a Zaragoza con Patricia Sancho y Laura Asín. Si os los habéis perdido, os animamos a visitarlos en el canal de *YouTube* de la SEBBM. Entre los *webinars* organizados por la coordinadora de Grupos Científicos Maz Orzáez nos gustaría destacar el del “Grupo de Radicales

Libres y Estrés Oxidativo”, coordinado por Susana Cadenas (CBM-CSIC/UAM), donde conocimos los últimos avances del grupo de David Sebastián en el IRB en Barcelona (disponible en nuestro canal *YouTube*).

Una vez más insistimos en que no os olvidéis de visitar las secciones “Acércate a nuestros científicos”. Las últimas entrevistas y artículos han despertado gran interés. En ellos Nuria Casals Ferré nos explica el papel del metabolismo de los azúcares y en especial el papel del *malonin-CoA* en la función motora y en el correcto funcionamiento de nuestro cerebro. Fernando Monje-Casas nos muestra que los centros organizadores de microtúbulos son capaces de distribuir moléculas y orgánulos celulares de forma diferencial durante la división celular, y los





defectos en estos mecanismos podrían estar asociados al cáncer o los procesos neurodegenerativos. Por otra parte, Carlos Fernández Tornero indaga en detalles moleculares del estado de latencia conocido como quiescencia y en cómo nuestras células modifican la actividad de la RNA polimerasa I o de los ribosomas durante esta hibernación para sobrevivir.

En el concurso de la “Pinacoteca de la Ciencia” seguimos recibiendo imágenes como la de Antonio Reifs del CIC nanoGUNE que representa una proteína sufriendo un máximo de tensión antes de llegar a un proceso de desdoblamiento. Maravillosa.

En la sección Mujer y Ciencia de la SEBBM están disponibles las entrevistas de Beatriz Herguedas Francés, Isabel Mérida de San Román, María Yáñez Mó y Verónica Torrano Moya. No os perdáis la oportunidad de conocer un poco mejor a nuestras científicas. Desde la sección de redes agradecemos a ASEBIO la colaboración con los grupos de Emprendimiento, y Mujer y Ciencia de la SEBBM, así como el reportaje sobre ambos grupos publicado en su página web y redes sociales.

El martes 30 de noviembre entregamos en el CIB-‘Margarita Salas’ (CSIC) en Madrid el primer Premio SEBBM a la Mejor Tesis Doctoral en Bioquímica y Biología Molecular. Celebramos con gran entusiasmo el premio muy merecido de Jordi Pujols Pujol de la Universidad Autónoma de Madrid y los dos accesit. Durante las últimas semanas hemos tenido el placer de celebrar y felicitar a Inmaculada Yruela por su tuit ganador en el I Concurso

#MicropoemasCSIC, a José Antonio López Guerrero y Margarita del Val por el premio CSIC-FBBVA de Comunicación Científica, a la empresa Certest Biotec por el reconocimiento con distinción especial en los Premios Aragón Investiga 2021, a Xosé Bustelo por ser elegido miembro de la Real Academia de Farmacia de Galicia, y a dos grandes referentes, a Ángela Nieto, distinguida con el Premio Internacional ‘La Mujer y la Ciencia’ que otorgan La

Fundación L’Oréal y la UNESCO, y a Marisol Soengas por el Premio “Carmen y Servero Ochoa” 2021 en Biología Molecular.

Quiero terminar este artículo haciendo referencia al concurso del Grupo Científico Mujer y Ciencia SEBBM “dibuja a una persona que se dedica a la ciencia y ponle un nombre” que organiza María José Sánchez Barrena (IQFR-CSIC) con el fin de acercar la ciencia a los más pequeños y proporcionarles referentes que les sirvan para erradicar los estereotipos de género. Os animamos a que enviéis esta información a los

colegios de educación primaria y animéis a vuestros niños y niñas a participar. La información sobre el concurso la tenéis disponible en nuestra página web que sigue recibiendo ¡más de 70.000 visitas al mes!

No os olvidéis que en el 2022 nos vemos en el próximo congreso de la SEBBM de forma presencial en Málaga. Este será el último artículo del año y después de una pandemia aminorada a una velocidad histórica gracias a la ciencia, me gustaría finalizarlo con una frase de Irène Joliot-Curie “la ciencia es el fundamento de todo progreso, que mejora la vida humana y alivia el sufrimiento”. Os deseo un 2022 tranquilo, feliz y cargado de mucha ciencia. ■



1. Reportaje ASEBIO sobre el grupo Mujer y Ciencia de la SEBBM.
2. Elevator Pitch organizado junto a Fernando Calvo & Laura Quevedo del Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria.
3. Ángela Nieto. Premio Internacional ‘La Mujer y la Ciencia’. Fundación L’Oréal y UNESCO.

Los Premios Fronteras reivindican el conocimiento responsable ante los desafíos globales

Premios Fronteras del Conocimiento BBVA 2021

Los galardones de la Fundación BBVA, dotados con 400.000 euros cada uno, se entregaron el pasado 21 de septiembre a 35 figuras de la ciencia, el arte y las humanidades. Ningún nobel ha recibido después el Premio Fronteras del Conocimiento, pero 15 de los 136 ganadores del Fronteras han sido galardonados más tarde con el Nobel. Alrededor de uno de cada diez. Si se mantiene la tradición, tres futuros nobeles estuvieron en septiembre en Bilbao para recoger sus premios Fronteras, unos premios otorgados por la Fundación BBVA y dotados con 400.000 euros en cada una de sus ocho categorías. La doble ceremonia de las ediciones XIII y XII —unidas por la pandemia— reconoció a 35 figuras de la ciencia, el arte y las humanidades. El presidente de la fundación, Carlos Torres Vila, fue contundente: “La humanidad no ha tenido nunca tanta responsabilidad como ahora. Las acciones apoyadas en el conocimiento que tomemos hoy pueden transformar para siempre nuestro planeta”.

La gala se celebró en el Palacio Euskalduna de Bilbao, la ciudad donde, según escribió el pensador alemán Max Weber en 1897, se desplegó “con pujanza inaudita el más moderno de los capitalismos”. Los premios Fronteras muestran el camino hacia otra economía, desligada de la contaminante herencia del primer capitalismo. Los químicos Paul Alivisatos, de la Universidad de California en Berkeley (EEUU), y Michael Grätzel, de la Escuela Politécnica Federal de Lausana (Suiza), recibieron el Fronteras en Ciencias Básicas por el desarrollo de nuevos nanomateriales con aplicaciones en energía solar. “Tal vez el mayor desafío para nuestra sociedad global sea descubrir formas de sustituir los combustibles fósiles, que lenta pero inevitablemente desaparecen”, ha proclamado Grätzel en su discurso de aceptación.

Los ecólogos Sandra Díaz, de la Universidad Nacional de Córdoba (Argentina); Sandra Lavorel, del Laboratorio de Ecología Alpina de Grenoble (Francia); y Mark Westoby, de la Universidad Macquarie (Australia), fueron galardonados en la categoría de Ecología y Biología de la Conservación por catalogar las características de las plantas en todo el planeta. “Hoy las iniciativas científicas ya no son procesos solitarios de unos pocos individuos prominentes. Involucran colectivos, a veces cientos de personas, trabajando por una visión común”, afirmó Díaz.

El bioquímico David Julius, de la Universidad de California en San Francisco (Estados Unidos), y el biólogo molecular Ardem Patapoutian, del Instituto Scripps (Estados Unidos), se han impuesto en la categoría de Biología y Biomedicina por “identificar los receptores que nos permiten percibir la temperatura, el dolor y la presión”, según señaló el jurado. “Mi grupo empezó a trabajar por amor a la ciencia pura, pero también estamos descubriendo repercusiones médicas inesperadas de nuestra investigación básica en áreas como el dolor, la hipertensión, la aterosclerosis y la osteoporosis”, señaló Patapoutian.

Los Fronteras del Conocimiento dedican una categoría al Cambio Climático. En esta última edición, los ganadores han sido el economista Neil Adger, de la Universidad de Exeter (Reino Unido), el geógrafo Ian Burton, de la Universidad de Toronto (Canadá), y la también geógrafa Karen O'Brien, de la Universidad de Oslo (Noruega). Los tres han ayudado a cambiar el paradigma de la lucha contra el calentamiento global, antes centrada en la reducción de emisiones de CO₂ y ahora reforzada con las medidas de adaptación a los impactos ineludibles. “El cambio climático es mucho



más que un problema medioambiental. Es, sin duda, un problema social y un problema humano, y por ello necesitamos enfoques más amplios y profundos para comprenderlo y hacerle frente”, ha defendido O’Brien. El Premio Fronteras en Tecnologías de la Información y la Comunicación ha sido para los estadounidenses John Hennessy, de la Universidad de Stanford, y David Patterson, de la Universidad de California en Berkeley, por fundar una nueva disciplina científica: la arquitectura de los ordenadores, el diseño del cerebro de las máquinas. En Música y Ópera, el galardonado ha sido el compositor húngaro Peter Eötvös. En Humanidades, ha sido reconocido el historiador de la ciencia Gerard Holton, de la Universidad de Harvard

(Estados Unidos). Finalmente, los economistas Ben Bernanke, Mark Gertler, Nobuhiro Kiyotaki y John Moore han recibido el Premio Fronteras en la categoría de Economía, por establecer la interrelación entre los mercados financieros y la economía real.

Rosa Menéndez, presidenta del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), enumeró en Bilbao algunos de los grandes retos globales: pandemias, cambio climático y conservación de la biodiversidad. “Los avances científicos necesarios para identificar y abordar estos retos nacen de la curiosidad, de la creatividad y también de la entrega de personas como los premiados, a las que hoy agradecemos este esfuerzo”, destacó Menéndez.

La SEBBM participó en la Noche Europea de los Investigadores de Madrid y Galicia 2021

La SEBBM participó en la duodécima edición de La Noche Europea de los Investigadores 2021 que tuvo lugar los días 24 y 25 del pasado mes de septiembre. La iniciativa, coordinada por la Fundación para el Conocimiento madri+d y financiada por la Unión Europea dentro del Programa Horizonte 2020, se realizó simultáneamente en más de 350 ciudades europeas con el objetivo común de acercar la investigación científica a los ciudadanos. Como novedad, las actividades SEBBM se rea-



lizaron en dos sedes, Madrid y A Coruña. En Madrid, con el lema «Las plantas, nuestras grandes aliadas en el camino hacia el Green Deal Europeo», la Dra. Pilar Cubas, investigadora del Centro Nacional de Biotecnología (CNB / CSIC) de Madrid, habló de “Los superpoderes

de las plantas”, cómo las plantas controlan su arquitectura y cómo este control puede mejorar la producción de especies de interés agronómico. Posteriormente, se realizaron unos talleres sencillos on-line donde aprendimos a extraer los pigmentos vegetales de las plantas, conocimos sus propiedades y usamos los pigmentos de la hoja de col lombarda como indicador de pH. También conocimos el significado de “masa madre” y la importancia del proceso de la fermentación en la alimentación.

En Galicia, las actividades se celebraron bajo la denominación «G-Night» y el lema «Conciencias creativas». La iniciativa fue coordinada por la Universidade de Vigo (UVigo) y la SEBBM formó parte de ella entre otras universidades, institutos tecnológicos y de investigación.



Itinerancias SEBBM-Instituto Cervantes

El pasado mes de octubre, después del parón por la pandemia Covid-19, se retomó la colaboración con el Instituto Cervantes llevando, de manera presencial, los talleres de divulgación científica de la SEBBM a sus sedes europeas. El 1 de octubre los miembros de la comisión de divulgación SEBBM, José Manuel Bautista, Ana Cuenda, Amalia Díez e Inmaculada



Yruela se desplazaron a la sede de Bremen para realizar el taller “Descubre tu ADN” dentro del programa “Talleres de Ciencia para Escolares”, en colaboración con el museo de ciencias Universum Bremen. Así mismo, el 21 de octubre estudiantes de la República Checa participaron en los talleres “Tus genes en una botella” realizados en la sede del Instituto Cervantes de Praga.

I Premio SEBBM a la Mejor Tesis Doctoral en Bioquímica y Biología Molecular



El pasado 25 de octubre se resolvió la convocatoria del I Premio SEBBM a la Mejor Tesis Doctoral en Bioquímica y Biología Molecular, en reconocimiento a los trabajos de iniciación a la carrera investigadora. El jurado, formado por la Comisión de Admisiones de la SEBBM, ha concedido un primer premio y dos accésit en esta edición.

El primer premio SEBBM a la Mejor Tesis Doctoral en Bioquímica y Biología Molecular ha sido para Jordi Pujols Pujol por la tesis *Connection between protein disorder, folding and aggregation: Physiological and Pathological implications*, realizada en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular - Instituto de Biotecnología y Biomedicina

de la Universidad Autónoma de Barcelona. Los accésits han sido para Sofía Rodríguez Gallardo, por la tesis *Role of lipids in protein sorting from the endoplasmic reticulum*, realizada en el Departamento de Biología Celular-Facultad de Biología de la Universidad de Sevilla, y para Esperanza Rivera de Torre por la tesis *Structural and functional characterization of venom pore-forming proteins*, realizada en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular - Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid. La entrega de los premios ha tenido lugar el 30 de noviembre en el Centro de Investigaciones Biológicas “Margarita Salas”- CSIC.

Premio Princesa de Asturias de Investigación Científica y Técnica 2021



El año 2020 se inició con el arranque de una pandemia que cambió la vida cotidiana y la economía mundiales, y se cerró con una demostración extraordinaria de la capacidad de la ciencia para hacer frente al problema, con las primeras vacunas contra el coronavirus SARS-CoV-2, causante de la pandemia de la Covid-19.

Katalin Karikó, Drew Weissman, Philip Felgner, Ugur Şahin, Özlem Türeci, Derrick Rossi y Sarah Gilbert, de forma independiente, han contribuido al desarrollo de alguna de las vacunas aprobadas hasta la fecha, todas ellas basadas en diferentes estrategias, que tienen la proteína S como blanco común. Es una proteína presente en la superficie del virus que facilita su unión y entrada a las células. Philip Felgner es pionero en la utilización de microarrays de proteínas para entender de forma detallada cómo

responde el sistema inmunitario a diferentes microorganismos infecciosos e identificar los mejores antígenos para usar en las vacunas y en pruebas diagnósticas. Además, en 1985 descubrió y desarrolló la tecnología de lipofección, estrategia que consiste en la introducción de material genético en un liposoma para que pueda ser transportado e introducirse en las células. Esta tecnología está presente en las nanopartículas lipídicas que sirven como vehículo de administración de las vacunas de ARN mensajero (ARNm) frente a la Covid-19. Por otra parte, Katalin Karikó, pionera en el estudio de las posibilidades terapéuticas de esta molécula, es considerada la madre de este tipo de vacunas. Junto al inmunólogo Drew Weissman, comenzó a trabajar en las vacunas basadas en ARNm y vieron que esta molécula provocaba fuertes reacciones inflamatorias porque el sistema inmunitario la detectaba como intrusa. Ambos lograron introducir pequeños cambios en la estructura del ARN para que estas reacciones no tuvieran lugar. Este avance sentó las bases

para el uso de terapias de ARN y sus resultados sirvieron a Ugur Şahin y Özlem Türeci (BioNTech) y Derrick Rossi (Moderna) para el desarrollo de las vacunas basadas en ARNm que actualmente han sido aprobadas contra la Covid-19 y cuyo uso se puede extender a diferentes áreas de la medicina como el cáncer, las enfermedades autoinmunitarias o la regeneración de tejidos. Finalmente, la vacunóloga Sarah Gilbert ha sido otra de las personas que han trabajado para conseguir una vacuna frente al SARS-CoV-2. Su vacuna, otra de las aprobadas por las autoridades europeas hasta ahora (Oxford/AstraZeneca) está basada en un adenovirus que se utiliza como vector para introducir en las células el ADN que codifica la proteína S, estimulando así la respuesta inmunitaria.



Miguel Ángel de la Rosa, expresidente de la SEBBM, elegido Secretario General de FEBS

Miguel Ángel de la Rosa Acosta, expresidente de la SEBBM, ha sido elegido Secretario General-electo de FEBS. Actualmente es Socio de Honor y miembro del comité editorial de la Revista SEBBM, donde fue editor-jefe durante varios años. Ocupa el cargo de catedrático de Bioquímica y Biología Molecular en la Universidad de Sevilla, es académico de número y vicepresidente de la Real Academia Sevillana de Ciencias, académico ordinario de la Academia Europea, y miembro de la Academia de Ciencias de la Región de Murcia.

Socios de Honor de la SEBBM 2021

La Comisión de Admisiones de la SEBBM, presidida por el profesor Félix M. Goñi, ha nombrado este año “Socios de Honor” a M^a de la Luz Cárdenas Cerda, Athel Cornish-Bowden, José M^a Medina Jiménez y Rafael Pardo Avellaneda en reconocimiento a la labor que cada uno de ellos ha desarrollado para la promoción de la investigación, el fomento de la transferencia de conocimiento, el impulso a los jóvenes científicos, la expansión internacional de la ciencia española, y la difusión y divulgación en la sociedad española de aspectos científicos de interés público que contribuyen a que la ciencia tenga un papel cada vez más relevante en nuestro país.

● **M^a Luz Cárdenas.** Ha destacado por sus contribuciones al estudio de las hexoquinasas, la biología de los sistemas multienzimáticos y la regulación metabólica. En 1993 fue nombrada “Profesor Hermann Niemeyer” en la Facultad de Ciencias, de Santiago de Chile, es miembro de la Academia Chilena de Ciencias y en 2016 recibió el Premio Tito Ureta de la Sociedad de Bioquímica y Biología Molecular de Chile (SBBMCh). La Dra. Cárdenas está vinculada al *Laboratoire de Bioénergétique et Ingénierie des Protéines* en el *Centre National de Recherche Scientifique* (CNRS) de Marsella (Francia). Como socia de la SEBBM ha promovido la colaboración con la Sociedad Chilena de Bioquímica.

● **Athel Cornish-Bowden.** Investigador reconocido y referente por sus trabajos en la cinética enzimática, el control metabólico y el origen de la vida. Es autor de numerosos libros de texto, entre ellos *Fundamentals of Enzyme Kinetics*, *Biochemical Evolution: the Pursuit of Perfection* o *Basic Mathematics for Biochemists*. Es especialmente conocida su introducción del diagrama directo-lineal para estimar los parámetros cinéticos de la actividad enzimática. El Dr. Cornish-Bowden está vinculado al *Laboratoire de Bioénergétique et Ingénierie des Protéines* del *Centre National de*



Recherche Scientifique (CNRS) en Marsella (Francia). Como socio de la SEBBM ha contribuido de manera constante a promover los valores de la sociedad.

● **José M^a Medina Jiménez.** Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Salamanca desde 1981 y experto en la “Neurobioquímica del desarrollo”, campo en el que ha formado una prestigiosa y numerosa escuela de científicos. Es miembro del Consejo Científico de la Fundación Ramón Areces, de la Real Academia de Doctores de España, de la Real Academia Nacional de Farmacia de España, de la Real Academia de Medicina, de la Academia de Farmacia de Castilla y León, y miembro de la Academia Nacional de Medicina de México. Ha recibido los premios Reina Sofía de Investigación sobre la Prevención de Deficiencias (1992), a la Trayectoria Científica del Instituto Danone (2004) y “María de Maeztu” de la Universidad de Salamanca a la Excelencia Científica (2008).

● **Rafael Pardo Avellaneda.** Profesor de Investigación en el Instituto de Economía y Geografía del CSIC (1996-2000) y catedrático de Sociología de las Organizaciones en la Universidad Pública de Navarra (1993-1996). Fue profesor visitante en la Universidad de Stanford (1997-98) y becario Fulbright en el *Massachusetts Institute of Technology* (MIT) (1986-88). Sus publicaciones versan sobre la metodología y la estadística en ciencias sociales y el análisis socioeconómico de la ciencia y la innovación. Actualmente es miembro del Comité Científico Asesor del CSIC (2010-presente) y director de la Fundación BBVA (2000-presente) donde promueve la colaboración con la SEBBM en temas emergentes en Biomedicina y Salud.

El nombramiento de los cuatro Socios de Honor fue ratificado en la reunión de la Asamblea General de la SEBBM, celebrada durante el 43º Congreso de la Sociedad celebrado *online* (Barcelona, 19-22 de julio 2021).

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

Con un crecimiento continuado neto de 50 socios al año, que se traduce en más de 3.000 socios actuales, 19 grupos científicos y 700 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**



*Porque son de los nuestros**

Más información sobre la figura
de socio protector en: sebbm@sebbm.es
o llamando al **+34 627 814 415**

* Serán socios protectores aquellas entidades que quieran contribuir al sostenimiento y desarrollo de la SEBBM y sean aceptadas como tales. Tendrán derecho a voto en las asambleas, pero no podrán ser elegibles para cargos directivos.



Accelerate Your Research

Spin the smart way with your new Centrifuge 5910 Ri

Centrifuge 5910 Ri combines high capacity and performance in a compact footprint with an ergonomic design. It comes with an intuitive VisioNize® touch interface and an advanced temperature management system.

Discover excellent versatility with 10 different rotors and our universal rotor concept.

Find out more: www.eppendorf.com/accelerate-your-research



www.eppendorf.com

Eppendorf®, the Eppendorf Brand Design and VisioNize® are registered trademarks of Eppendorf SE, Hamburg, Germany. All rights reserved, including graphics and images. Copyright © 2021 by Eppendorf SE.

