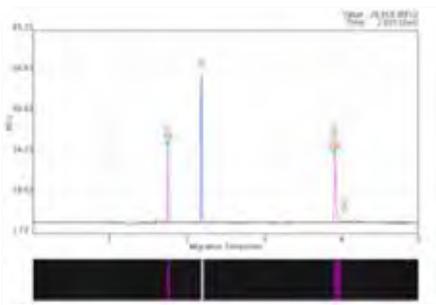


# BIORRITMOS



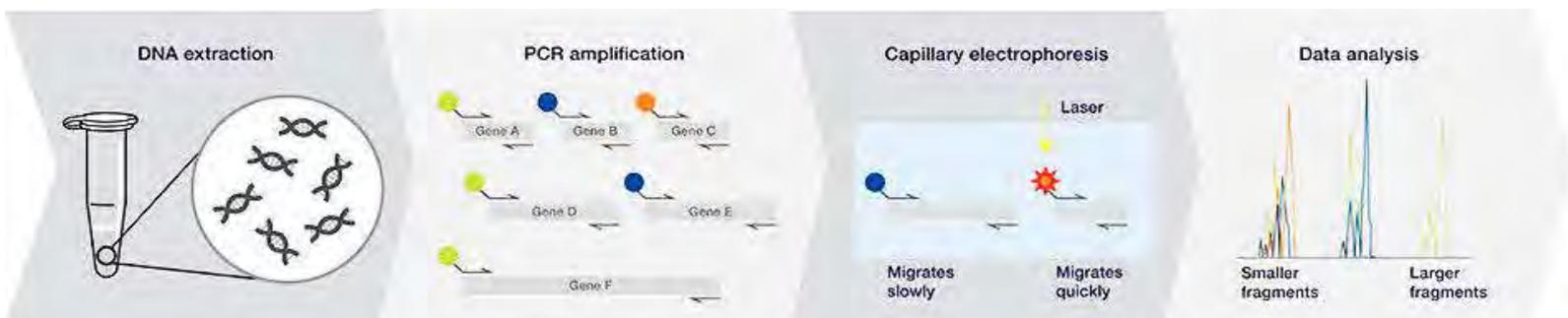
# Bio-Analizadores de Fragmentos Q-Sep1 y Qsep100

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



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

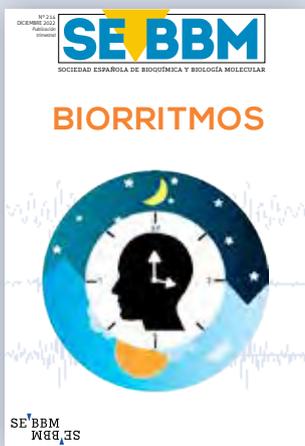
La nueva generación de Instrumentos Analíticos para Biomoléculas:  
Electroforesis Capilar en Gel con detección por Fluorescencia



Bi**o**ptic

Ensuring high quality for downstream applications

CONTROLTECNICA



## Número 214 – DICIEMBRE 2022

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](mailto:sebbm@sebbm.es)  
<http://www.sebbm.es>

**Editor:** Antonio Ferrer Montiel

**Editor honorario:** Joan J. Guinovart

**Editor adjunto:** Ana M<sup>a</sup>. 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 214:**

Antonia Tomás-Loba

**Redactor jefe:** José M. Valdés

[chema@grupoicm.es](mailto:chema@grupoicm.es)

**Diseño:** Daniel Salmador

[daniel@grupoicm.es](mailto: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](http://www.grupoicm.es)

e-mail: [sebbm@grupoicm.es](mailto:sebbm@grupoicm.es)

ISSN: 1696-473X

**Depósito legal:** M-13490-2016

Impreso en España

**Edición digital:** [www.sebbm.es/revista](http://www.sebbm.es/revista)

## SUMARIO

### BIORRITMOS

#### TRIBUNA

¡Ya es diciembre! Reflexiones sobre el 2022 y objetivos para el 2023 ..... 4

Isabel Varela Nieto

#### EDITORIAL

La formación científica ..... 5

Antonio Vicente Ferrer Montiel

#### DOSIER CIENTÍFICO

El arte de la *ritmicidad* ..... 6

Antonia Tomás-Loba

El sueño: el cuarto pilar de la salud ..... 8

Juan Antonio Madrid, Antonia Tomás-Loba, María Ángeles Rol

El organismo modelo *Caenorhabditis elegans* en la investigación en cronobiología .. 13

María Olmedo

Actividad y sueño: un ciclo diario y un ritmo circadiano ..... 16

Sara Bernárdez Noya

#### ACTUALIDAD

Análisis de los estereotipos de género en ciencia a través del concurso "Dibuja una persona que se dedique a la ciencia y ponle un nombre" ..... 20

Grupo Científico "Mujer y Ciencia" de la SEBBM

#### POLÍTICA CIENTÍFICA

LOSU, 800 enmiendas, 176 votos ..... 22

Ismael Gaona

#### ENTREVISTA

Raquel Yotti ..... 26

Secretaría General de Investigación. Ministerio de Ciencia e Innovación

Ismael Gaona

#### EDUCACIÓN UNIVERSITARIA

Reflexiones y conclusiones del Simposio Hispano-Luso de Educación en el contexto del 44 Congreso de la SEBBM ..... 30

Marina Lasá

#### REFERENCIAS

Joaquim Ros ..... 34

#### RESEÑA

Algo nuevo en los cielos (Antonio Martínez Ron) ..... 37

Anna Mateu

#### IN MEMORIAM

César Nombela Cano (1946-2022) ..... 38

Concha Gil

#### ACTUALIDAD CIENTÍFICA

El 44º Congreso SEBBM, un regreso a la presencialidad tras la pandemia ..... 40

Ganadores del Premio Nobel de Química 2022 ..... 42

Ganador del Premio Nobel de Medicina y Fisiología 2022 ..... 44

#### SOCIEDAD

Noticias de actualidad de la SEBBM ..... 46

## ¡YA ES DICIEMBRE! REFLEXIONES SOBRE EL 2022 Y OBJETIVOS PARA EL 2023

Un año más termina. En estos días decimos adiós al 2022. Sin embargo, no ha sido un año más. Para la SEBBM ha significado la vuelta a disfrutar de un congreso presencial magnífico. Nuestro renovado agradecimiento a los organizadores, Enrique Viguera y Miguel Ángel Medina, y a todo su equipo. Ha sido difícil la organización y ha sido extraordinaria la energía transmitida en Málaga, ¡muchas gracias!

Os esperamos en Zaragoza en septiembre de 2023. Toda la información podéis encontrarla en nuestra web <https://sebbm.es>, tanto la del pasado congreso como la del próximo.

Queremos volver a veros y repetir la inigualable experiencia que se genera aunando un gran nivel científico, un entorno creativo y el “networking SEBBM”. Málaga nos trajo también la renovación de la mitad de la junta y la elección del futuro presidente, que conocéis bien porque es Antonio Ferrer y tiene su columna aquí, al lado. En dos años comprobareis que hemos elegido muy bien. Las despedidas ya las hice en tribunas anteriores, siempre es un ¡Hasta luego!, y corresponde dar la bienvenida más calurosa a Antonio (presidente electo), a Irene Díaz Moreno (vicepresidenta), Guadalupe Sabio (congresos, premios y eventos) y Raúl Estévez (mentoría y comunicación). Encontrareis la información en <https://sebbm.es/quienes-somos/junta-directiva/>.

Antonio conducirá el 60 aniversario e Irene las relaciones internacionales; mientras que Guada y Raúl tienen algunos retos importantes por delante, como son mejorar y mantener las actividades de la SEBBM, mejorar la comunicación con todas nuestras herramientas y poner en marcha un programa más amplio de mentoría, ¡Bienvenidos! Os integráis en un equipo excelente con Lluís Montoliu como secretario científico responsable de redes y divulgación, José García Pichel un tesorero impecable, María Monsalve, que lleva empresas de forma magistral, Sara García Linares, impresionante en el área de jóvenes poniendo en marcha la Sección Junior SEBBM, Mar Orzáez, pilotando magníficamente los grupos y sus actividades, nuestros pilares, y María Mayan, que está ya empezando a pensar en el congreso del 2024 en A Coruña, además de todo lo que ya llevaba y ya conocéis, huracán Mayan. No olvidemos a nuestra secretaria administrativa, María del Mar Rodríguez, pieza maestra en el funcionamiento de la sociedad.

Sobre la web, quiero informaros de que se ha completado la renovación básica. Os recomiendo la sección de ofertas de empleo, la agenda y todas las demás secciones, para las que esperamos vuestras contribuciones. Tendrá una zona de Intranet solo para socios y que estará a vuestra disposición.



**Isabel Varela Nieto**

Presidenta SEBBM

Paciencia con los problemillas mientras rematamos los últimos ajustes, que somos 3.772 usuarios y tener alguno es inevitable. La web es un proyecto dinámico, que siempre pide más, pero lo vamos acabando, tendremos módulos propios para votaciones y para los congresos. Esto nos da independencia, economía y rapidez para informaros. Voy quemando etapas en la presidencia, tengo dos años por delante y se van cumpliendo objetivos gracias a todo el equipo.

Importa resaltarlo, porque es un esfuerzo siempre colectivo y sostenido en el tiempo. El año próximo celebraremos el 60 aniversario de la Fundación de la

SEBBM, gracias a los colegas que a lo largo de tantos años han trabajado por una SEBBM comprometida con la ciencia y con construir una sociedad mejor. El año próximo, uno de los hitos será la primera Conferencia Severo Ochoa (junio, Salamanca), entre otras actividades que tenemos planeadas y esperamos disfrutéis y, sobre todo, que participéis.

El año 2022 nos deja una nueva Ley de la Ciencia, publicamos una entrevista muy interesante con la Secretaria General de Investigación, la Dra. Raquel Yotti, a la que agradezco su amabilidad en atendernos.

Por mi parte, quiero destacar muy positivamente que la nueva ley ofrece novedosas perspectivas para la contratación y la carrera profesional. Chocamos sin embargo en la aplicación de las leyes con una estructura administrativa con aspectos rancios difíciles de sortear. Por ejemplo, los trámites para incorporar investigadores extracomunitarios chocan frontalmente con los plazos dados desde la AEI para hacerlo. Esto se suma a la convalidación de títulos, la acreditación... ¿buscamos así la excelencia?

Es un importante avance el reducir la precariedad de los investigadores y tecnólogos. Tenemos que aspirar a que los contratos y los salarios sean acordes al nivel de formación. Con ello podremos contribuir a construir un país independiente tecnológicamente, culto científicamente y más competitivo económicamente. El valor de las profesiones viene marcado por dos factores fundamentalmente, el salario y las perspectivas, y en la nuestra queda mucho por hacer. Hay una crisis general de vocaciones investigadoras y no se resolverá sin darnos el valor que merecemos. Pedimos una consideración equivalente a la que nuestra profesión tiene en los países con los que nos queremos comparar. Nuestro deseo para 2023 es que la investigación sea una prioridad política, con acciones acompañando al discurso.

Diciembre 2022, es el momento de parar un poquito y de celebrar las fiestas navideñas. Con todo mi agradecimiento por la confianza que habéis puesto en mí, os deseo todo lo mejor en lo profesional y en lo personal para el 2023. ■

## LA FORMACIÓN CIENTÍFICA

El progreso científico se sustenta en dos pilares esenciales. Por una parte, el desarrollo de proyectos que generen el conocimiento necesario para aumentar el bienestar social y, por otra, la formación de las futuras generaciones de investigadores provistos de las capacidades y competencias indispensables para abordar con éxito los desafíos emergentes. El primer pilar lo he comentado en ocasiones anteriores, resaltando que es fundamental fomentar la ciencia de excelencia para obtener resultados de alto impacto que avancen significativamente nuestro conocimiento, y aporten soluciones innovadoras que aumenten la

prosperidad y sostenibilidad de nuestra sociedad. Para ello se requiere una política científica adecuada, tanto en el apoyo a programas de I+D+i estables y correctamente financiados, como en el número de instrumentos para canalizar los fondos asignados. Aunque sea recurrente decirlo, invertir en ciencia es un activo que aumenta la riqueza, en su amplia definición, del país ...nunca ha sido un gasto. Como tampoco es un gasto la inversión en educación, que es esencial para generar sociedades preparadas, responsables, sostenibles, resilientes y justas.

En este contexto, la formación de tercer grado es la etapa educativa que prepara las generaciones futuras de investigadores. Los estudiantes, tras una formación base adquirida en los grados y másteres, llegan a la formación doctoral para conseguir las habilidades y competencias científicas que les permitan aplicar de forma profesional, competitiva, responsable y ética el método científico para abordar problemas de la sociedad. Tradicionalmente, y como ejemplo mi generación, la formación científica se sustentó en la adquisición de las capacidades científicas-tecnológicas de una disciplina o área de conocimiento para abordar profesionalmente las actividades relacionadas en un proyecto. Así, el bioquímico adquiría competencias en la bioquímica y la biología molecular, el genético en la genética, el químico en la química, y así con el resto de las disciplinas. Era una formación investigadora fundada principalmente en la generación y divulgación del conocimiento en foros científicos, con la intención de difundir el avance conseguido, así como de someterlo al escrutinio de la comunidad científica. Este tipo de formación ha basado las trayectorias profesionales de los investigadores en el impacto científico de sus publicaciones (medido por número y métricas), así como en su capacidad de liderazgo (autor de correspondencia e investigador principal). En otras palabras, una formación y carrera profesional basada, principalmente, en el descubrimiento científico, e infravalorando el desarrollo de las aplicaciones de dicho conocimiento, i.e. la invención... me recuerda a las famosas palabras de D. Miguel de Unamuno "que inventen otros",... nosotros descubrimos...



**Antonio Vicente Ferrer Montiel**

Editor de SEBBM

Afortunadamente, en consonancia con la evolución social, la formación doctoral ha ido progresando en los últimos años, con el objetivo de adaptarse gradualmente a los desafíos socio-económicos y aportar las soluciones científico-técnicas innovadoras que demanda la sociedad. Así, la formación doctoral incluye, a mi entender de forma acertada, la adquisición de las capacidades transversales o blandas que son necesarias para abordar problemas complejos que requieren de equipos interdisciplinarios, intersectoriales e internacionales, y para trasladar o transferir el conocimiento generado a la sociedad. Las competencias transversales o blandas capacitan a las futuras

generaciones de investigadores con un pensamiento creativo, crítico, compartido, divulgativo y social. Esta preparación conjunta y equilibrada resulta imprescindible para que los futuros investigadores sepan desenvolverse en un entorno compartido y trabajar en equipo, con el fin de investigar en la frontera del conocimiento y de transformarlo en productos y servicios útiles que incrementen la prosperidad social. En el entorno presente, solucionar los retos sociales requiere una visión multiángulo que incremente el pensamiento creativo como base para aplicar un abordaje multidimensional a los complejos desafíos actuales.

Cada vez es más evidente que para nuestra sociedad ya no basta sólo con descubrir y difundir el descubrimiento en los foros científicos, también demanda su transformación y transferencia... exige inventar y solucionar. Llegados a este punto, nos podríamos preguntar ¿Qué es más importante, descubrir o inventar? En mi opinión, descubrimiento e invento son un tándem inseparable y necesario, donde los dos son igual de importantes. Sin conocimiento de calidad, sin ciencia de excelencia, no hay nada que inventar; y sin invento, el conocimiento pierde parte, si no toda, su excelencia. Por tanto, hay que fomentar y valorar ambos. No debería sorprendernos que la evaluación de las trayectorias científicas deba progresivamente incorporar la valoración de las actividades transversales (impacto social y económico), que complemente la valoración de las actividades técnicas (impacto científico) para un pleno reconocimiento de la excelencia en la carrera investigadora, tanto de los investigadores como de sus centros. Si a las futuras generaciones les estamos formando en habilidades duras y blandas, no tiene sentido valorar sus trayectorias investigadoras sólo por el impacto científico de sus publicaciones, también hemos de poner en valor las actividades que aumenten el impacto social de sus hallazgos. La valoración del impacto social y económico de los investigadores no significa devaluar o infravalorar el impacto científico, sino reconocer el esfuerzo por trasladarlo a la sociedad en forma de soluciones... considerémoslo en la evaluación de la carrera investigadora de nuestros jóvenes... ■

# El arte de la *ritmicidad*

Antonia Tomás-Loba

Unidad de Ritmo Circadiano y Cáncer. Laboratorio de Cronobiología.

IMIB-Universidad de Murcia

*... todo lo arrastra y pierde este incansable  
hilo sutil de arena numerosa.*

El *Reloj de Arena*

J.L. Borges

“No he de salvarme yo... de este tiempo circular, del eterno volteo del reloj de arena”.

Georgia O’Keeffe sabía bien de la belleza de las flores, quizá sin comprender su por qué más fundamental. Después de la efímera belleza de una flor hay un fruto que podremos comer. La belleza está íntimamente ligada a la supervivencia, a la colectiva, porque no podemos soslayar más nuestra pertenencia al grupo de la vida que somos, al ecosistema donde cada minúscula o mayúscula forma de vida es imprescindible para la hormesis de la existencia.

Las flores, los latidos cardíacos, las constelaciones, la sucesión del día y la noche, todos con patrones rítmicos, a veces simétricos y otras de proporciones áureas, son parte de lo mismo, de una contraposición al caos y la entropía a la que vamos a velocidades insospechadas. Los patrones rítmicos en nuestra vida nos proporcionan la capacidad de anteponernos y prepararnos a lo que va a suceder, es la ley de la certeza frente a la de la incertidumbre. Si bien es cierto que una dosis de incertidumbre es necesaria para evolucionar, mutar y probar nuevas formas y modos para futuros cambios, vivir cada día sin saber qué va a ocurrir es energéticamente muy costoso y podría llevarnos a la enfermedad. De ahí que vivir de una manera arrítmica, sin horarios establecidos, rompe nuestros relojes internos que tan bien se sincronizan con el reloj ecosistémico. Por eso, lo rítmico nos parece bello, porque es sano, calmado y evolutivamente ventajoso. Belleza y supervivencia son parte de un mismo lienzo.

El arte también ha sabido de esto, de cuán sano y bello son los patrones. Ha sabido de una manera inconsciente y evolutiva. Esa belleza que reside en lo rítmico, en lo predecible, habita en nuestro sistema límbico y quedó aprehendida como cordón umbilical inquebrantable a nuestro núcleo caudado, amígdala e hipocampo. La búsqueda de la belleza a través del arte, es la historia del arte, una oda a la repetición, a la simetría que trasciende de ese cordón nutricio cargado de pigmentos y de genes

por la supervivencia. Lo mismo ocurre con los patrones simétricos, los fractales o la proporción de Fibonacci. Proporción y evolución se dan la mano. La simetría es un síntoma de salud genética y, sin saber de genes, *El hombre de Vitruvio* es un ejemplo. Pero no solo da Vinci se dejaba llevar por su inconsciente en búsqueda de lo rítmico, simétrico y bello, Jackson Pollock en su época de *dip and splash* sin darse cuenta, creaba fractales mientras sobrevolaba sus obras. Y entre medias de la simetría de Leonardo y los fractales de Pollock, grandes pintores, escultores, creadores de espacios y de palabras rítmicas, las de la música de la gramática, y mayúsculos músicos, los literatos del sonido, han llenado de patrones nuestra existencia para hacerla más bella en su incansable transitar por la incertidumbre de la supervivencia.

El mundo acelular también tiende al orden y a la simetría. Solo basta con ver los cristales que conforman un mineral cuyas diferentes caras tienen ángulos constantes. Esta ley de la invariabilidad de los ángulos es, en efecto, una manifestación de la simetría con la que se ordenan los átomos. El tiempo acelular también tiende a lo rítmico. Una declaración de ello son los ritmos circadianos o los que se suceden con otro tiempo como los ciclos lunares, las estaciones o el tiempo circular de los estoicos de Zenón de Citio, donde todo vuelve a sucederse. La palingenesis biológica es saludable y una constante en nuestro organismo. Para ello, la evolución ha tejido con gran mimo una horología molecular, un bello patrón de genes, que se expresan dependiendo de la hora del día y que conforman nuestros relojes. Ellos nos dicen la hora del día y activan todas las respuestas biológicas necesarias para extraer el mayor beneficio de nuestro entorno. Las células son, por tanto, cómplices de la invención del tiempo y de su medición para, así, calcular el ritmo de la naturaleza. Hoy sucede que no vivimos acordes con nuestros relojes internos, rompemos constantemente la tendencia natural de seguir los cambios externos por la masiva transformación tecnológica a la que estamos sometidos. Por ello, enfermamos. La obesidad, las enfermedades cardiovasculares y psiquiátricas o el cáncer, se acentúan en presencia de esta ruptura temporal o cronodisrupción.

Los ritmos son bellos, ya nos lo dice el arte, ya lo marcan nuestras células. Quizá debamos escuchar con más devoción nuestra armonía interior para vivir con más belleza el tiempo circular del que ya hablaba García Márquez. ■



# 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](http://www.eppendorf.com/accelerate-your-research)



[www.eppendorf.com](http://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.



# El sueño: el cuarto pilar de la salud

Juan Antonio Madrid; Antonia Tomás-Loba; María Ángeles Rol

Laboratorio de Cronobiología. Unidad de Ritmos Circadianos y Cáncer.  
Universidad de Murcia. IMIB-Pascual Parrilla. CIBERFES (ISCIII).

Cuando pensamos en aquello que podemos hacer para mantener un buen estado de salud física y mental a lo largo de nuestra vida, nos surgen inmediatamente una serie de hábitos como evitar los tóxicos, el cuidado de la alimentación y la actividad física. Sin embargo, el sueño no suele aparecer como uno de los pilares fundamentales de la salud. A lo sumo, nos quejamos de encontrarnos mal por haber pasado una mala noche, pero no asociamos la calidad del sueño al hecho de desarrollar determinadas enfermedades. El coste de dormir mal es mucho mayor de lo que mucha gente piensa: puede tener profundas consecuencias para nuestra salud a largo plazo.

Numerosos estudios epidemiológicos y de laboratorio muestran que las personas que de forma continuada no duermen lo suficiente, o que su sueño no es reparador, tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades crónicas como trastornos de memoria,

enfermedades neurodegenerativas, diabetes, cáncer, enfermedad cardiovascular, trastornos afectivos e inmunodepresión, entre otras.

## ¿CÓMO ES UN SUEÑO NORMAL?

Existen dos tipos de sueño que se designan por la presencia o ausencia de movimientos oculares rápidos: el sueño REM (de *Rapid Eye Movement*) y el sueño NREM (de *Non Rapid Eye Movement*). Este último consta de tres fases, que se caracterizan por un aumento progresivo de la profundidad del sueño, y que se denominan N1, N2 y N3.

La etapa N3 que también se conoce como sueño de ondas lentas (SWS, *Slow Wave Sleep*), es el tipo de sueño más reparador y típicamente ocurre durante el primer tercio de la noche. Por el contrario, el sueño REM aumenta conforme avanza la noche. Un ciclo de sueño normal dura aproximadamente 90 a 120

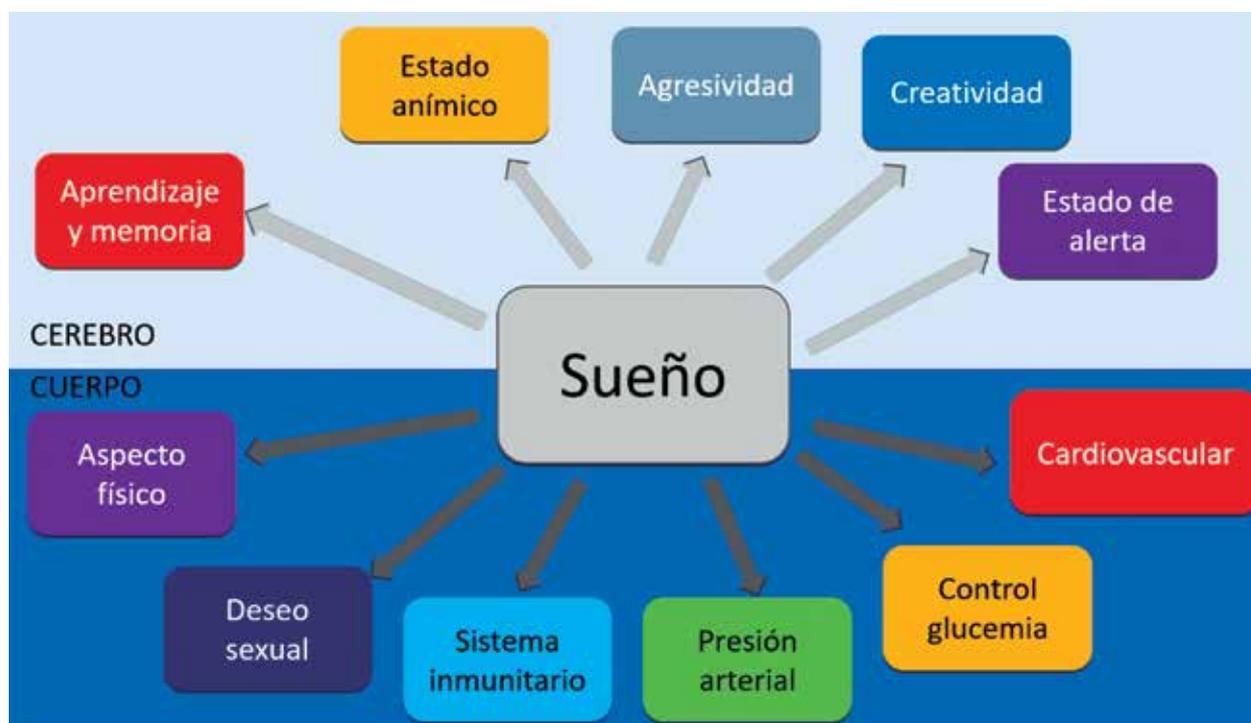
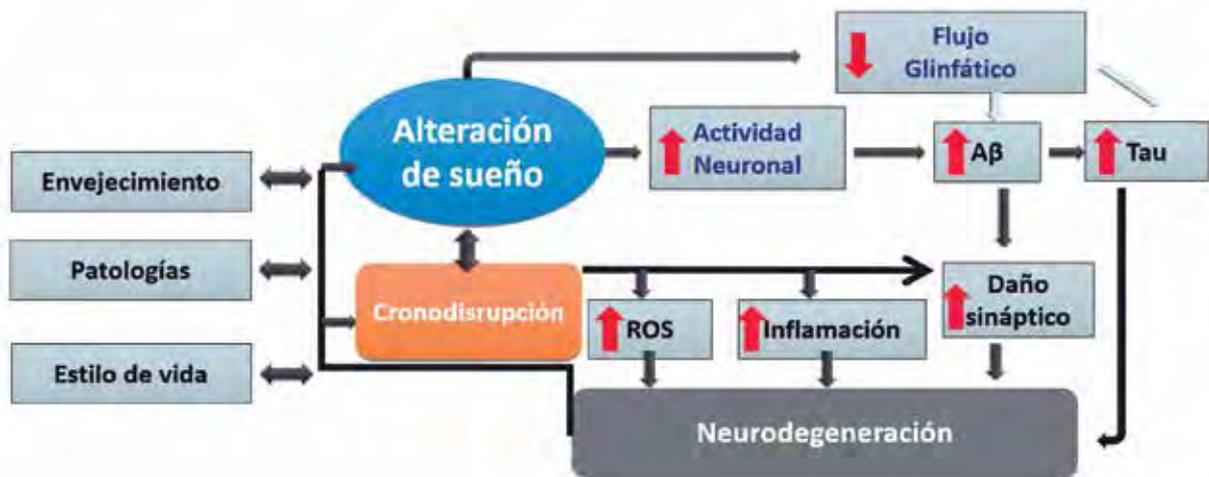


Figura 1

La falta de sueño afecta a un gran número de funciones, tanto cerebrales como del resto del cuerpo. En realidad, no hay campo de la fisiología humana que no se vea perjudicado por la privación de sueño. Adaptado de J.A. Madrid. 2022. *Cronobiología: una guía para descubrir tu reloj biológico*. Plataforma Editorial.



**Figura 2**

La privación o fragmentación del sueño puede deberse al envejecimiento, a ciertas enfermedades, estilo de vida, cronodisrupción o neurodegeneración. Esta privación de sueño provoca una mayor actividad neuronal, lo que conduce a un aumento de los depósitos de beta amiloide y tau. La vigilia también aumenta la activación simpática, inhibiendo la función del sistema glinfático. Esto produce una disminución de la eliminación de proteínas patógenas (como Amiloide-β, tau o alfa-sinucleína). La pérdida de sueño y la cronodisrupción también promueven el estrés oxidativo, la inflamación y el daño sináptico. Estos factores agravan la neurodegeneración, que a su vez causa más cronodisrupción y alteraciones del sueño. Redibujado de Erik S. Musiek and David M. Holtzman. *Science*. 2016. 25; 354(6315): 1004–1008.

min e incluye secuencialmente las etapas N1, N2, N3 y REM, así como pequeños despertares que generalmente no recordamos, y nos permiten, por ejemplo, taparnos/destaparnos o cambiar de posición. Durante una noche completa de sueño se suceden 4 ó 5 ciclos de sueño.

El sueño REM y NREM difieren en cuanto a los cambios fisiológicos que ocurren en el cuerpo y en relación con la actividad cerebral. Así, durante el sueño NREM, el ritmo electroencefalográfico se enlentece y la frecuencia cardíaca, la presión arterial, el flujo sanguíneo al cerebro, el consumo de glucosa y la respiración se reducen en comparación con los periodos de vigilia. Por el contrario, durante el sueño REM, estos procesos aumentan con respecto al sueño NREM. Esta es la fase del sueño en la que suceden las ensoñaciones vívidas.

El ritmo de sueño-vigilia es el ritmo circadiano (ritmo de 24 horas) que más afecta a la vida humana. El principal regulador del mismo es el núcleo supraquiasmático (SCN) que recibe información directa de las células ganglionares intrínsecamente fotosensibles de la retina y a su vez regula la síntesis de melatonina en la glándula pineal. Esta neurohormona, conocida como la hormona de la oscuridad, ayuda a sincronizar las distintas variables fisiológicas y comunica a todo el cuerpo que ha llegado la noche, favoreciendo los procesos reparadores como el sueño y el ayuno.

Cuando la privación de sueño se cronifica, en individuos predispuestos o en pacientes que ya sufren una enfermedad, se observa un aumento en la incidencia y una aceleración en la evolución de numerosas patologías. A continuación, se detallarán algunas de las más frecuentes.

### ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS. SISTEMA GLINFÁTICO

Uno de los últimos descubrimientos sobre la función del sueño en el sistema nervioso central fue el de la activación del sistema glinfático, un sistema especializado en la limpieza cerebral. Descubierto en 2012, el sistema glinfático (sistema de transporte linfático dependiente de la glía) actúa como un mecanismo macroscópico de eliminación de desechos. Está formado por una red paravascular dependiente de células gliales que elimina proteínas solubles y metabolitos del sistema nervioso central, utilizando para ello la apertura de canales de aquaporina de los astrocitos.

Durante el sueño natural, los niveles de noradrenalina disminuyen, lo que lleva a una expansión del espacio extracelular del cerebro; como consecuencia de ello se produce una disminución de la resistencia al flujo de fluidos y, por tanto, un aumento del aclaramiento intersticial de solutos. El sistema glinfático se activa durante el sueño NREM y, especialmente, durante la fase N3 o sueño de ondas lentas. >>>



**Figura 3**

Efectos de la privación de sueño sobre el metabolismo. La falta de sueño o el sueño superficial promueve un aumento de peso como consecuencia de una mayor ingesta y un menor gasto metabólico. Además, el aumento del cortisol y la actividad simpática promueven una mayor resistencia a la insulina y una menor tolerancia a la glucosa con lo que aumenta el riesgo de diabetes tipo 2 y de síndrome metabólico. Modificado de Garaulet et al. 2010. *Int. Obes* 34:1667-83.

»» Su importancia es tal, que una sola noche de privación de sueño se asocia a un incremento de los depósitos de beta-amiloide alrededor de hipocampo. Dado que los agregados de proteína beta-amiloide y tau están fuertemente asociados con la formación de placas y ovillos neurofibrilares en el cerebro y con la enfermedad de Alzheimer, es muy probable que las alteraciones de sueño que preceden y acompañan a estas patologías reduzcan el aclaramiento glinfático de estos agregados proteicos. Es más, que el aclaramiento glinfático alterado se ha relacionado con otras enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Huntington.

Desafortunadamente, si exceptuamos la mejora de la calidad del sueño, aún queda mucho para que dispongamos de estrategias para manipular la actividad glinfática en humanos. Sin embargo, han comenzado a surgir investigaciones sobre los efectos beneficiosos de ciertos cambios en los estilos de vida como el ejercicio físico, los cambios en la postura corporal, el consumo de omega 3, el control del estrés crónico, el ayuno intermitente y la reducción del consumo de alcohol.

### RELACIÓN DEL SUEÑO CON LAS ALTERACIONES METABÓLICAS

La falta de sueño se ha relacionado con una alta probabilidad de aumento de peso, desarrollo de diabetes tipo 2 y de síndrome metabólico.

Las personas que habitualmente duermen menos de seis horas por noche tienen muchas más probabilidades de tener un índice de masa corporal más elevado que aquellas que duermen entre 7 y 8 horas. En la actualidad la privación de sueño se considera un factor de riesgo para la obesidad tan importante como el sedentarismo y el exceso de ingesta calórica.

Son varios los mecanismos que se alteran con la privación de sueño. Así, durante el sueño se secretan hormonas que ayudan a controlar el apetito, el metabolismo energético y el de la glucosa. Por ejemplo, la falta de sueño conduce a un aumento en la producción de cortisol, a menudo conocida como la “hormona del estrés”. Dormir mal también se asocia con aumentos en la secreción de insulina después de una comida, lo que promueve el almacenamiento de grasa y el aumento de peso, y constituye, además, un factor de riesgo para la diabetes. Por otro lado, también se asocia con niveles más bajos de leptina, la hormona de la saciedad, así como niveles más altos de ghrelina, una hormona que estimula el apetito. Además, al pasar más tiempo despiertos, aumenta la oportunidad de comer y con ello la ingesta de alimento, lo que unido a la disminución del gasto energético como consecuencia del cansancio que produce la falta de sueño, favorece el sobrepeso y la obesidad.

Además, la fragmentación del sueño y su carácter no reparador, como ocurre en la apnea obstructiva

de sueño, eleva el cortisol y las catecolaminas, lo que conduce a un aumento de la resistencia a la insulina, peor tolerancia a la glucosa y un mayor riesgo de diabetes tipo 2.

En pacientes con un sueño normal, pero de corta duración, la privación de sueño puede conducir a la diabetes tipo 2. Basta con restringir unos pocos días el sueño de 8 a 4 horas para que aparezcan hiperglucemias en respuesta a las comidas y, especialmente, durante la noche. Esto explicaría los resultados de numerosos estudios epidemiológicos que muestran que los adultos que habitualmente duermen menos de cinco horas por noche tienen un riesgo mayor de padecer o desarrollar diabetes.

### ENFERMEDAD CARDÍACA E HIPERTENSIÓN

La presión arterial también está sometida a un ritmo circadiano, que se caracteriza por un descenso nocturno y dos picos, uno a media mañana y otro al final de la tarde. Con independencia de que la persona sea normo- o hipertensa, el patrón saludable de presión arterial es aquel en el que la presión arterial durante el sueño se reduce entre un 10 y un 20 % con respecto a los valores diurnos (patrón dipper o reductor). Reducciones menores del 10% (patrón no dipper o no reductor) o incluso elevaciones durante el sueño (patrón riser) se asocian a un mayor riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular. Este patrón circadiano de presión arterial está muy influido por la calidad y duración del sueño.

Diferentes estudios han encontrado que una sola noche de sueño insuficiente en pacientes hipertensos puede causar un aumento de presión arterial durante el día siguiente. Este efecto puede ayudar a explicar la correlación entre la falta de sueño y las enfermedades cardiovasculares y los accidentes cerebrovasculares. Por ejemplo, un estudio encontró que dormir muy poco (menos de seis horas) o demasiado (más de nueve horas) aumentaba el riesgo de enfermedad coronaria en las mujeres. Del mismo modo, en una muestra de 700.000 personas, en la que se registró el sueño mediante actigrafía y el que se controlaron numerosos factores de confusión, la duración de sueño por encima de 9 horas o por debajo de 6 horas también se correlacionó con un riesgo elevado de hipertensión.

También existe un amplio consenso entre la relación de la apnea obstructiva del sueño y la enfermedad cardíaca. Las personas que tienen apnea obstructiva de sueño normalmente experimentan múltiples despertares cada noche como resultado del cierre de sus vías respiratorias cuando se duermen. Asociados

a estos episodios de apnea e hipoxia se producen descargas simpáticas, aumentos bruscos de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca. Con el tiempo, estos eventos pueden conducir a la elevación crónica de la presión arterial, que es un factor de riesgo de sufrir eventos cerebrovasculares. Afortunadamente, cuando se trata la apnea del sueño, la presión arterial suele bajar.

### CÁNCER

La cronodisrupción y la privación del sueño han demostrado que aceleran la aparición de tumores y pueden aumentar el riesgo de ciertos tipos de cáncer. Estudios experimentales en ratones arrítmicos, generados mediante lesión electrolítica de los NSQ, muestran que la cronodisrupción induce un crecimiento tumoral acelerado.

En cuanto a las evidencias clínicas, es conocido que el trabajo nocturno se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer. De acuerdo con los datos proporcionados por el Health Study en el que se realizó un seguimiento de 78.586 enfermeras, las mujeres que trabajaron más de 15 años en turnos en los que incluían noches tenían 35% más de riesgo de sufrir cáncer colorrectal que las que nunca trabajaron en turnos rotatorios.

Además del trabajo nocturno, los trastornos de sueño también se asocian a un mayor riesgo de desarrollar tumores. Al comparar la incidencia de cáncer en pacientes con importantes alteraciones de sueño en un estudio de casos y controles, se detectó que el riesgo de cáncer de mama aumentó un 73% en pacientes con insomnio, un 176 % en pacientes con parasomnias y un 110% en el caso de pacientes con apnea obstructiva de sueño. Además, en pacientes con apnea también hubo un mayor riesgo de cáncer nasal y de cáncer de próstata.

Los mecanismos responsables de la carcinogénesis asociada a la cronodisrupción no están claros, y gran parte del trabajo se ha centrado en la exposición a la luz nocturna y la consecuente disminución de la melatonina. Se ha sugerido que la inhibición de melatonina puede ser en parte mediadora entre los efectos de la exposición a luz nocturna y el mayor riesgo de cáncer. La melatonina entre otras propiedades actúa como un potente eliminador de radicales libres, promueve la reparación del ADN y la inhibición del crecimiento tumoral.

### OTROS EFECTOS DE LA PRIVACIÓN DE SUEÑO

Dado que una sola noche de insomnio puede hacer que las personas se vuelvan irritables y malhumoradas al >>>



día siguiente, es concebible que la insuficiencia crónica de sueño pueda provocar trastornos del estado de ánimo a largo plazo. Los problemas crónicos del sueño se han correlacionado con la depresión, la ansiedad y la angustia mental. Así, por ejemplo, los sujetos que dormían cuatro horas y media por noche informaron sentirse más estresados, tristes, malhumorados y mentalmente agotados. En otro estudio, los sujetos que dormían cuatro horas por noche mostraron niveles decrecientes de optimismo y sociabilidad en función de los días de sueño insuficiente. Todos los síntomas mejoraron cuando los sujetos volvieron a un tiempo de sueño normal.

Otra de las alteraciones bien documentadas de la privación de sueño es la afectación del sistema inmunitario. Es por ello por lo que la producción de anticuerpos frente a una vacuna, como por ejemplo la gripe, disminuye en personas que han dormido cuatro horas antes de la inyección frente a aquellas que han tenido la oportunidad de dormir durante 8 horas. Además, las sustancias producidas por el sistema inmunitario para ayudar a combatir las infecciones también provocan fatiga y somnolencia. De hecho, la investigación en animales sugiere que aquellos que muestran un sueño más profundo después de ser infectados experimentalmente tienen una mayor probabilidad de sobrevivir.

### CONCLUSIÓN FINAL

Como se acaba de mostrar, los problemas para dormir pueden afectar el riesgo de desarrollar determinadas enfermedades, pero también es cierto que algunas

patologías pueden alterar la duración y profundidad del sueño.

Sin embargo, a pesar del elevado porcentaje de la población que sufre de algún tipo de trastorno del sueño, la mayoría de las personas no mencionan sus problemas para dormir a sus médicos, y la mayoría de los médicos no necesariamente preguntan por ellos. Esta falta generalizada de conciencia sobre el impacto de los problemas del sueño puede tener graves consecuencias para la salud pública. ■

### PARA LEER MÁS

- Abbott SM, Videnovic A. Chronic sleep disturbance and neural injury: links to neuro-degenerative disease. *Nat Sci Sleep*. 2016;8:55-61.
- Fang HF, Miao NF, Chen CD, Sithole T, Chung MH. Risk of Cancer in Patients with Insomnia, Parasomnia, and Obstructive Sleep Apnea: A Nationwide Nested Case-Control Study. *J Cancer*. 2015;6(11):1140-7.
- Garaulet M, Madrid JA. Chronobiological aspects of nutrition, metabolic syndrome and obesity. *Adv Drug Deliv Rev*. 2010;62(9-10):967-78.
- Madrid-Navarro CJ et al. Disruption of Circadian Rhythms and Delirium, Sleep Impairment and Sepsis in Critically ill Patients. Potential Therapeutic Implications for Increased Light-Dark Contrast and Melatonin Therapy in an ICU Environment. *Curr Pharm Des*. 2015;21(24):3453-68.
- Medic G, Wille M, Hemels ME. Short- and long-term health consequences of sleep disruption. *Nat Sci Sleep*. 2017;9:151-61.
- Reddy OC, van der Werf YD. The Sleeping Brain: Harnessing the Power of the Glymphatic System through Lifestyle Choices. *Brain Sci*. 2020;10(11):868.

# El organismo modelo *Caenorhabditis elegans* en la investigación en cronobiología

**María Olmedo**

Departamento de Genética, Universidad de Sevilla.

Los relojes circadianos se encuentran en organismos desde bacterias a humanos, facilitando la organización temporal de los procesos biológicos acomodada a la alternancia de luz/oscuridad que tiene lugar cada día. Dado su nivel de conservación, especialmente como proceso biológico, el enfoque comparativo se ha utilizado con gran éxito en el campo de la cronobiología para identificar los componentes y mecanismos relevantes en el control de los ritmos circadianos. Modelos invertebrados como *Drosophila melanogaster* o microorganismos como *Neurospora crassa* y *Synechococcus elongatus*, entre otros, han contribuido a la comprensión de los ritmos circadianos a nivel molecular desde la década de 1970. Sin embargo, otros organismos modelo se han ido incorporando de forma más tardía al campo de la cronobiología. Tal es el caso del gusano *Caenorhabditis elegans*, organismo modelo fundamental en campos como la biología de desarrollo, la neurobiología y el estudio del envejecimiento.

## C. ELEGANS COMO ORGANISMO MODELO

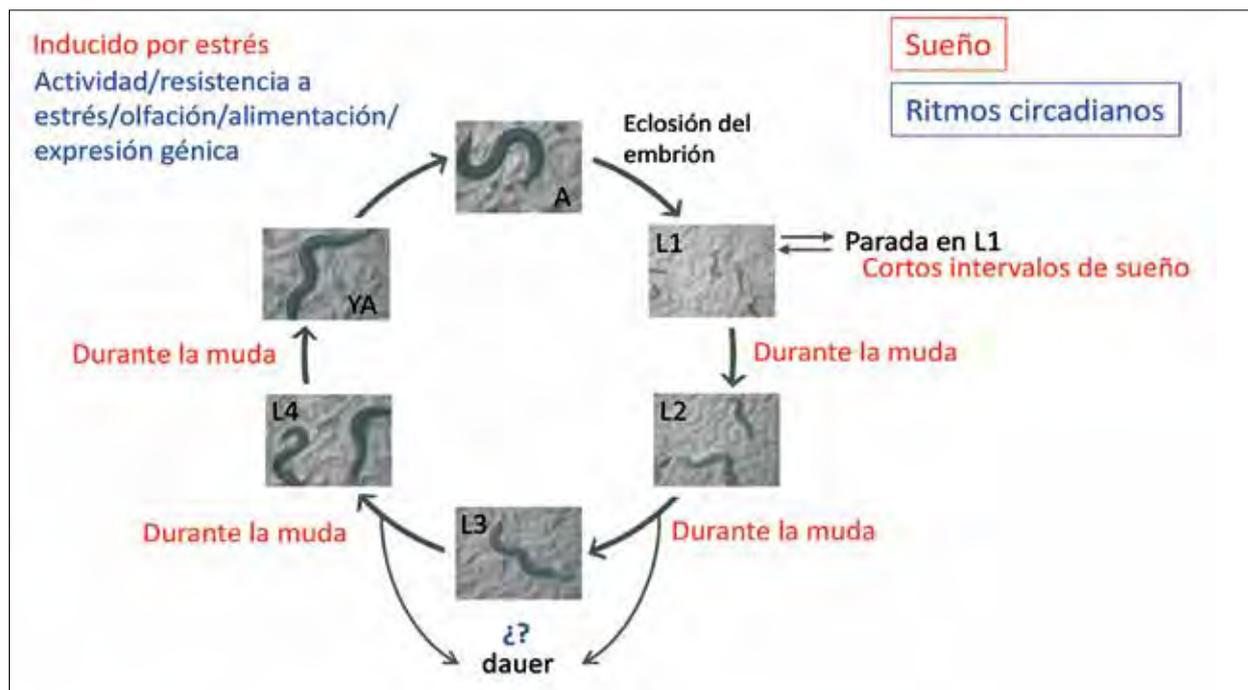
*C. elegans* es un pequeño nematodo de aproximadamente 1 mm de longitud en su etapa adulta, que en la naturaleza se encuentra creciendo en materia orgánica en descomposición. Ciertas características clave han contribuido a su establecimiento como organismo modelo. Su periodo de desarrollo desde el embrión al adulto dura tres días aproximadamente, en los que *C. elegans* completa el desarrollo embrionario y el postembrionario, compuesto de cuatro estadios larvario (L1-L4). Además, *C. elegans* tiene un patrón de divisiones somáticas estereotípico. Esta característica, junto con su transparencia, permitieron trazar el linaje de cada una de las 959 células somáticas del organismo

adulto. Entre las células somáticas, 302 son neuronas, de las que se han trazado sus conexiones. Tras alcanzar el estado adulto, *C. elegans* vive durante aproximadamente tres semanas en condiciones estándar de laboratorio, haciéndolo también un modelo muy práctico en estudios de envejecimiento.

Aparte de las ventajas obvias de incorporar al campo de la cronobiología un modelo manejable, susceptible de manipulación genética, y que cuenta con numerosos recursos para la comunidad investigadora, hay ciertos procesos del nematodo que han atraído la atención de investigadores interesados en los ritmos biológicos. Por un lado, el proceso de desarrollo posembriionario tiene un carácter marcadamente repetitivo. En cada uno de los estadios larvarios (L1-L4) se produce una alternancia entre un estado de actividad/alimentación y otro de sueño/inanición. Estos dos procesos corresponden respectivamente a periodos de intermuda y de muda. Durante la muda se genera una nueva cutícula, y al final de esta, la larva se libera de la cutícula antigua (ecdysis). Al mismo tiempo, durante la muda, las larvas entran en un estado de quiescencia y dejan de alimentarse. Este estado muestra paralelismos con el sueño de vertebrados y dura aproximadamente un 25% del estadio larvario, recordando a la organización temporal del sueño/vigilia en mamíferos. Además, durante el desarrollo larvario, unos 3700 genes (aproximadamente el 20% del genoma de *C. elegans*) muestra un patrón de expresión oscilatoria. Uno de los genes que oscila es *lin-42*, el homólogo de *period*, gen de ritmo circadiano de *Drosophila*. Finalmente, la progresión del desarrollo larvario está controlada genéticamente y las cuatro fases tienen una duración similar, aumentando los paralelismos con >>>



Imagen 1. *Caenorhabditis elegans*.



**Figura 1**

Esquema representativo del ciclo de vida de *C. elegans* en el que se indican las distintas fases en las que se han reportado procesos de sueño (en rojo) o ritmos circadianos (en azul). YA indica adulto joven y A indica adulto.

>>> los ritmos circadianos. Así, tanto el intervalo de sueño como las oscilaciones en la expresión génica están acopladas al proceso de muda de la cutícula, controlado por un reloj endógeno, y muestran una fase fija dentro del ciclo completo que representa el estadio larvario. Sin embargo, el desarrollo larvario carece de al menos una de las propiedades clave del reloj de los sistemas circadianos. La duración de los ciclos del desarrollo larvario varía con la temperatura, mientras que una característica fundamental de los ritmos circadianos es que el periodo de las oscilaciones permanece relativamente constante en un rango fisiológico de temperaturas. Por esta razón, los estudios de ritmos circadianos en *C. elegans*, generalmente se han estudiado fuera del proceso de desarrollo.

### RITMOS CIRCADIANOS EN *C. ELEGANS*

Una de las aproximaciones clásicas para la identificación de componentes del reloj circadiano en distintos organismos ha sido la búsqueda de genes homólogos a los genes de reloj circadiano en *Drosophila* o mamíferos. Los homólogos en *C. elegans* de PER y CLOCK/BMAL1, son respectivamente LIN-42 y AHA-1, pero estas proteínas funcionan fundamentalmente en el desarrollo postembrionario. Si *C. elegans* tiene un reloj circadiano basado en proteínas distintas a las de otros organismos, la opción más inmediata para identificar los componentes de dicho reloj sería realizar escrutinios de genética

directa. Para ello, es fundamental tener fenotipos que sean robustos, preferiblemente a nivel de individuo, y ensayos de alto rendimiento que permitan el análisis de un alto número de gusanos en paralelo.

A pesar de la falta de conocimiento sobre el mecanismo del reloj circadiano, se han descrito abundantes características rítmicas en *C. elegans*. Para analizar ritmos circadianos en cualquier organismo, primero hay que sincronizar el reloj circadiano. En mamíferos, la luz es la señal más importante para la sincronización. La luz es transmitida al núcleo supraquiasmático, que marca el ritmo a los tejidos periféricos. Los ciclos de temperatura también sincronizan el reloj circadiano de mamíferos y *Drosophila*. Debido a que *C. elegans* es capaz de responder tanto a la luz como a la temperatura, diversos estudios han utilizado ciclos de luz/oscuridad, ciclos de temperatura, o combinaciones de ambos para provocar el encarrilamiento del reloj circadiano de los nematodos.

Las oscilaciones en la actividad locomotora son un importante indicador de ritmos circadianos, y se usan de forma rutinaria en mamíferos y *Drosophila*. Esta fue también la primera aproximación exitosa en la búsqueda de ritmos circadianos en *C. elegans*. En 2002, se publicó el primer hallazgo de ritmicidad en la actividad locomotora tras encarrilamiento con ciclos de luz/oscuridad. El análisis se hizo también en

condiciones de curso libre, en este caso en oscuridad continua. Junto a este artículo, se publicó otro en el que se informó de la presencia de ritmos en la resistencia al estrés osmótico en larvas paradas en L1. Este estado se caracteriza por la ausencia de desarrollo, ya que provienen de embriones que han eclosionado en ausencia de comida. Resulta interesante que este es un estado en el que se ha demostrado un papel fisiológico del sueño de *C. elegans*, ya que su supresión durante la parada en L1 lleva a una reducción de la supervivencia de las larvas. El patrón de sueño en L1 es ultradiano, con varios intervalos de sueño por hora.

Tras estos primeros indicios, el grupo de Diego Golombek, en la Universidad Nacional de Quilmes, realizó un esfuerzo importante para automatizar las labores de análisis de la actividad locomotora. Realizando protocolos de encarrilamiento con ciclos de luz y ciclos de temperatura, reportaron ritmicidad en dichas condiciones, así como en condiciones constantes tras el encarrilamiento. El mismo grupo, demostró ritmos circadianos en la alimentación y ritmos diarios, que no se mantenían en condiciones de curso libre, en el consumo de oxígeno y en la síntesis de melatonina. Una característica de los relojes circadianos es que provocan oscilaciones en la expresión génica de forma global. También en *C. elegans*, la expresión de un gran grupo de genes muestra patrones de regulación por ciclos de luz, temperatura, y también oscilaciones circadianas en condiciones constantes. Con estos antecedentes, en 2012 informamos de ritmos circadianos en la olfacción, fenómeno anteriormente conservado en *Drosophila* y en ratones, así como en la abundancia de una proteína involucrada en el proceso, y en la hiperoxidación de peroxiredoxinas, un marcador conservado de ritmo circadiano. Todos estos hallazgos fueron esperanzadores, pero tras más de una década de trabajo por parte de varios grupos, todavía carecíamos de ensayos de alto rendimiento para abordar el estudio de los ritmos circadianos de forma automatizada.

En 2016, de nuevo el grupo de Diego Golombek, publicó un valioso método basado en el uso de reporteros de bioluminiscencia. El análisis de expresión génica mediante bioluminiscencia también es un método ampliamente utilizado en cronobiología. Este método les permitió mostrar ritmos en ciclos de luz y temperatura y en condiciones constantes. Además, demostraron que el periodo estaba compensado para los cambios en temperatura, y que la fase durante el encarrilamiento se podía reajustar. Finalmente, este método permitió demostrar que la mutación de genes codificantes de proteínas involucradas en la recepción de señales de luz y temperatura daba lugar a una importante pérdida de ritmicidad en las poblaciones

analizadas. Lo que es más importante, este método automatizado, abre la puerta a la realización de escrutinios genéticos o de ARN de interferencia para identificar los componentes del elusivo reloj circadiano de *C. elegans*.

Un problema por afrontar sigue siendo la aparente variabilidad entre individuos. Quizás la falta de ritmos robustos podría reflejar cierta prescindibilidad de este proceso en las condiciones en las que se suele analizar. En el campo de la cronobiología, a menudo surgía la duda sobre qué ventajas adaptativas ofrecería un reloj circadiano a un organismo que se encontraba en el suelo. La investigación de poblaciones naturales por parte del equipo de Marie-Anne Félix (Institut de Biologie de l'École Normale Supérieure, Paris) han contribuido a comprender mejor la ecología de *C. elegans*, que en la actualidad ya no se describe como un nematodo del suelo, al encontrarse fundamentalmente en materia orgánica como flores, frutas y tallos en estado de descomposición. Es interesante, que en estas investigaciones también ha evidenciado que *C. elegans* en la naturaleza se encuentra fundamentalmente en estados de resistencia como son las larvas dauer, un estadio alternativo al L3 que aparece en respuesta a condiciones adversas, o los gusanos parados en L1. Estos estados podrían ser aquellos en los que sea más relevante la adaptación a los ciclos diurnos, y así, el mecanismo del reloj circadiano podría ser más robusto en estas formas de vida. ■

#### PARA LEER MÁS

- Corsi AK, Wightman B, Chalfie M. "A Transparent window into biology: A primer on *Caenorhabditis elegans*". Worm-Book. (2015) 18:1-31.
- Goya ME, Romanowski A, Caldart CS, Bénard CY, Golombek DA. "Circadian rhythms identified in *Caenorhabditis elegans* by *in vivo* long-term monitoring of a bioluminescent reporter". Proc Natl Acad Sci USA (2016) 113(48):E7837-E7845.
- Olmedo M, Mero M, Geibel M. "Sleeping Beauty? Developmental Timing, Sleep, and the Circadian Clock in *Caenorhabditis elegans*". Adv Genet. (2017) 97:43-80.
- Olmedo M, O'Neill JS, Edgar RS, Valekunja UK, Reddy AB, Mero M. "Circadian regulation of olfaction and an evolutionarily conserved, nontranscriptional marker in *Caenorhabditis elegans*". Proc Natl Acad Sci USA. (2012) 109(50):20479-84.
- Trojanowski NF, Raizen DM. "Call it Worm Sleep". Trends Neurosci. (2016) 39(2):54-62.
- Van Der Linden AM, Beverly M, Kadener S, Rodriguez J, Wasserman S, Rosbash M, Sengupta P. "Genome-wide analysis of light- and temperature-entrained circadian transcripts in *Caenorhabditis elegans*". PLoS Biol. (2010) 8(10):e1000503.

# Actividad y sueño: un ciclo diario y un ritmo circadiano

Sara Bernárdez Noya

Chronobiology and Sleep Institute, Perelman School of Medicine,  
University of Pennsylvania, United States.

Circadiano, diario, ciclo de 24 horas, controlado por el reloj... Los términos pueden ser confusos. Algunos significan lo mismo, otros tienen implicaciones diferentes y hablar de ciclos de sueño y actividad puede ayudarnos a clarificar tales sutilezas.

Prácticamente todos los animales duermen y el sueño en todos ellos comparte ciertas características: quiescencia, respuesta reducida a estímulos externos y un umbral de excitación más elevado que aquel de cuando simplemente están relajados. Una cualidad que a menudo se omite a pesar de ser ubicua es que ocurre cada día. De hecho, es uno de los comportamientos diarios más evidentes.

Este ritmo tiene particularidades en función de la especie que observemos. Por ejemplo, animales diurnos como los humanos, duermen durante la noche. Lo mismo ocurre en el caso de la mosca de la fruta (*Drosophila*), un organismo que ha proporcionado grandes avances en la investigación básica sobre el sueño. Otro de los modelos más utilizados, el ratón, es nocturno, es decir, duerme durante el día. También son particulares la duración y distribución de los episodios de sueño. Los humanos consolidamos nuestro sueño en un solo episodio donde se identifican principalmente dos estados que se suceden alternativamente: el sueño REM (de sus siglas en inglés “rapid eye movement”) y el sueño NREM (en contraposición “non-rapid eye movement”). En la mosca, estos estados todavía no se han encontrado, aunque estudios recientes sugieren que podrían existir fases equivalentes. En roedores, REM y NREM sí están presentes y con características muy similares a las de los humanos, no obstante, su sueño es fragmentado. Los ratones presentan episodios de sueño distribuidos a lo largo de las 24 h, siendo los episodios de sueño diurnos los más duraderos y profundos.

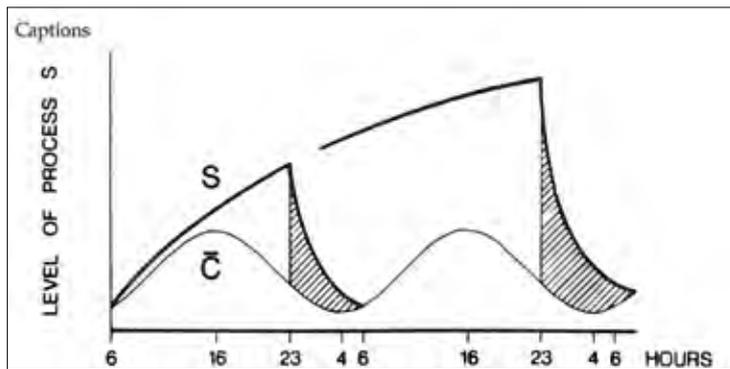
Con esta información en nuestras manos podemos afirmar que el sueño es un comportamiento diario. Para decir que es circadiano necesitamos conocer un poco más sobre su naturaleza.

Desde el siglo 18, la expresión “ritmo circadiano” se utilizó para referirse no solo a ritmos diarios sino a aquellos que además persisten en ausencia de señales como por

ejemplo ritmos de luz o temperatura. Y hubo que esperar más de un siglo para confirmar que el sueño es de hecho un ritmo circadiano.

Hasta los 80 se creía que el principal motor de la periodicidad del sueño era una causa homeostática. Una persona estaría despierta hasta que el cansancio fuese tal que el sueño apareciese. Ese cansancio sería un reflejo de una necesidad interna por la actividad de las horas desde el despertar. Retomando la discusión semántica, los ciclos de sueño y actividad serían ciclos diarios, de 24 horas, pero no necesariamente circadianos. Estudios de polisomnografía a lo largo de múltiples días obtenidos en humanos, donde no tenían acceso a señales temporales, revelaron que el momento de quedarse dormido y también el momento en el que el sueño REM ocurría era siempre el mismo, independientemente de la actividad previa de dichos sujetos. Tales estudios correlacionaron diferentes características del sueño con parámetros circadianos como la temperatura corporal y demostraron que la probabilidad de quedarse dormido o de entrar en sueño REM era máxima cuando la temperatura corporal era mínima. Habían demostrado que hay un momento ideal para dormirse que se repite cada 24 horas y que es independiente de señales externas o de la necesidad de acostarse. Todo ello contribuyó a que el sueño se consolidase con un comportamiento circadiano.

Si el sueño sigue un patrón circadiano, el estado complementario debe serlo también. De hecho, el análisis de patrones de actividad en *Drosophila* fue el ensayo utilizado para estudiar ritmos circadianos por los investigadores galardonados con el premio Nobel en 2017. Primero describieron los ritmos de actividad de la mosca que se caracterizan por mostrar dos picos que anticipan las transiciones entre el día y la noche. Curiosamente, cuando se mantienen en condiciones constantes de luz, es decir, se eliminan las señales externas, únicamente uno de los picos se mantiene y repite con un ritmo de aproximadamente 24h. Al escrutar este periodo en un panel de mutagénesis, se encontró que la mayoría de las modificaciones genéticas se atribuían a unos pocos genes. Entre ellos *per* (*period* = periodo), *tim* (*timeless* = sin tiempo), *cry* (*cryptochrome* = criptocromo) y *cyc* (*cycle* = ciclo) pasaron a formar los componentes principales



**Figura 1**

Representación clásica del modelo de dos procesos. En el se muestran el Proceso S y C. El proceso S, depende en la cantidad de sueño que se haya experimentado previamente. Se incrementa con el tiempo de vigilia y reduce exponencialmente durante el sueño. El proceso C, como toda oscilación circadiana, se ajusta a una función coseno. Esta tendencia no se ve afectada por cuanto sueño se haya experimentado anteriormente, y su ajuste a la hora del día se ha estimado en experimentos en humanos (ver Para leer más Borbely 1982). Para visualizar mejor la teoría detrás de este modelo, el proceso C se representa como su función negativa. La tendencia a dormirse es la suma de S y C, que en la figura está representada por el área rayada y se encuadra entre las 11 de la noche y las 6 de la mañana. (modificado de Borbely, 1982).

del reloj circadiano de la mosca y simultáneamente (o casi) se identificaron también en mamíferos (per = per, tim = cry, clock = clock, cycle = Bmal1). Este fue el principio de la expansión de la investigación en ritmos circadianos.

### INTEGRANDO EL RELOJ EN EL CUADRO DEL SUEÑO

La prueba más evidente de que el reloj controla los ciclos de sueño viene de la mano de mutaciones en los principales componentes del reloj. La caracterización del sueño en mutantes de tales genes es todavía una tarea incompleta, sin embargo, los ejemplos de los que disponemos ponen en evidencia que el reloj es una parte esencial para entender el sueño.

Ratones que carecen de las dos isoformas del gen cry, de las dos isoformas de per, o bmal1 carecen de ritmos de actividad y sueño, pero también presentan una distribución anormal de NREM y REM. Esta descripción es superficial y al ahondar en detalles se encuentra que las alteraciones son muy particulares para cada modelo y se sabe poco o nada de tales diferencias.

Para dificultar aún más la situación, el desarrollo exponencial de técnicas de manipulación genética ha permitido en los últimos años la eliminación y re inserción de tales genes en tejidos específicos y en momentos específicos del desarrollo. Por ejemplo, la re inserción de bmal1 en el músculo de ratones que

carecían de tal gen es suficiente para restaurar los déficits en la duración, pero no los ritmos de sueño. Este es solo un ejemplo de muchos y refleja el cambio de perspectiva de interés en el cerebro hacia otros tejidos periféricos, un cambio que se ha extendido en todos los ámbitos de la investigación sobre ritmos circadianos y sueño.

### UN MARCO PARA ENTENDER LOS RITMOS DEL SUEÑO: EL MODELO DE DOS PROCESOS

Nuestro entendimiento de la intensidad y temporalidad del sueño se suele explicar utilizando el modelo de dos procesos. En dicho modelo, el sueño se mide como impulso de dormir o tendencia a quedarse dormido. Este impulso se controla por dos fuerzas: el proceso S (homeostático) y el proceso C (circadiano). Según el proceso homeostático, nos quedamos dormidos al estar despiertos independientemente del momento del día. Gracias al proceso C, durante la primera parte del ciclo de 24 h, hay una fuerza que se opone a tal tendencia y como consecuencia el sueño solo se manifiesta en la segunda parte del día (*Figura 1*).

En los años 80, investigaciones en roedores evidenciaron que ambos procesos existen y que son independientes. En aquel momento se sabía que el proceso C depende en gran medida del núcleo supraquiasmático (SCN, de sus siglas en inglés), un agregado de neuronas en la base del cerebro que funciona como un director de orquesta para coordinar los relojes circadianos presentes en cada célula del organismo. Sin las órdenes del SCN, cada reloj marca una hora aleatoria y los ritmos circadianos no son aparentes. En el caso del sueño, el SCN es la región del cerebro que representa el proceso C.

Lesiones en las conexiones del SCN con otras áreas cerebrales supondría eliminar la coordinación de los ciclos de sueño y vigilia y por tanto perturbar su ritmicidad. Esto fue lo que se demostró. Roedores nocturnos y diurnos tras ser intervenidos para lesionar las conexiones de sus SCNs experimentaron alteraciones en la regulación circadiana de los ritmos de sueño. En estos mismos experimentos donde se dañaron las conexiones entre el proceso C con el resto del cerebro también se evaluó la integridad del proceso S. Para ello, se sometió a los animales a una privación de sueño. En estos experimentos la fuerza del proceso S se incrementa y la inducción del sueño aparece, aunque el proceso C se oponga. Aun sin las conexiones del SCN los animales respondieron igualmente a la privación de sueño indicando que el homeostato estaba intacto. >>>

Con el tiempo, más intervenciones fueron definiendo en detalle las interacciones entre C y S y a pesar de cierta independencia existe un “*crosstalk*” entre ambos. Por ejemplo, en humanos y ratones, el procedimiento de privación de sueño hace que se reduzca la magnitud de los cambios de fase inducidos por los ciclos de luz y oscuridad (como el “*jet lag*”), un cambio que depende del reloj. En la otra dirección, cómo el proceso C cambia el proceso S, tenemos todos los ejemplos descritos anteriormente acerca de los defectos en la intensidad y cantidad de sueño que presentan los diferentes modelos animales con mutaciones o deleciones en los genes del reloj.

A pesar de los esfuerzos para entender la influencia mutua entre la fuerza circadiana y homeostática en el sueño y la medida en la que cada una de ellas modifica otros aspectos de nuestra biología, estamos muy lejos de comprenderlo y puede que haya una razón que esté complicando el escenario. Aunque tenemos un reloj molecular capaz de explicar las oscilaciones circadianas y un coordinador (el SCN), todavía no se han identificado componentes o estructuras similares para el homeostato.

### EN BUSCA DEL HOMEOSTATO

El homeostato debe ser un sistema que durante la vigilia lleva cuenta de la duración y la intensidad de la actividad. Siendo reduccionistas y pensando en el cerebro, el homeostato debería percibir señales de comunicación o subproductos del metabolismo de las neuronas y otras células. No se sabe si tales señales existen, cómo interaccionan o cómo se transmiten a áreas cerebrales específicas que sean importantes para a posteriori iniciar el sueño.

¿Son estas señales manifestadas como cambios en la expresión génica? ¿Son medibles a través del RNA mensajero (mRNA), de la producción de sus proteínas o modificaciones postraduccionales en ellas? ¿Siguen la misma trayectoria que el incremento en el sueño o cambian repentinamente una vez que se ha cruzado un umbral de cansancio?

Responder a estas cuestiones no es sencillo, debido a que el proceso homeostático cambia con el tiempo y cómo predice el modelo de dos procesos, lo hace al mismo tiempo que la fuerza circadiana. Esto incrementa la posibilidad de confundir las señales del homeostato con los cambios de derivados del reloj. Una estrategia para evitar tal confusión ha sido mantener uno de los procesos constantes, por ejemplo, comparar diferentes tiempos circadianos donde la necesidad de sueño es la misma. En roedores esto se ha conseguido realizando privaciones de sueño de la misma duración, pero comenzando y terminando a diferentes horas del día. En tales experimentos, al medir la actividad cortical de los ratones

se observó que realizando 4 o 6 horas de privación de sueño a cualquier hora del ciclo circadiano la fuerza homeostática se eleva hasta el mismo nivel. A lo largo de este protocolo se pueden medir y comparar parámetros en animales que había con o sin privación de sueño, es decir con mayor o menor presión homeostática, pero ambos en el mismo tiempo circadiano. Otros diseños, en lugar de realizar privaciones, ponen a los animales en ciclos de luz y oscuridad que son menores de 24 horas. Con esto se consigue que el reloj mantenga la cuenta del tiempo, pero su comportamiento de sueño y actividad se ajusta a los ciclos de luz. En días consecutivos de tales ciclos se podrían obtener mediciones donde los animales tendrían el mismo tiempo circadiano interno pero la cantidad de sueño acumulado sería diferente. Esto se asemeja mucho a la de-sincronía forzada empleada en humanos con la que se describió por primera vez la característica circadiana del sueño REM.

Otras alternativas emplean modelos genéticos que tienen una necesidad homeostática mayor. Estos modelos son especialmente interesantes y el mecanismo y consecuencias de tales modificaciones son en sí cuestiones intrínsecamente complejas. ¿Por qué un organismo no reduce su necesidad de dormir por mucho que duerma? ¿Qué señales están alteradas que confunden al homeostato? ¿O es que tienen su homeostato afectado? Analizando los proteomas y fosforilaciones de miles de péptidos en los cerebros de dichos ratones, se ha visto que la mayoría de las alteraciones se encuentran en componentes de las sinapsis, encargadas de la liberación de neurotransmisores y de la plasticidad neuronal. Lo interesante es que los estudios que emplearon privaciones de sueño encontraron también que las sinapsis son regiones donde se acumulan cambios muy evidentes.

Aunque nuestro conocimiento acerca de los mecanismos moleculares que dan cuenta de la necesidad de dormir es incompleto, un mensaje claro de estos últimos estudios es que las sinapsis neuronales son un buen lugar para empezar a buscar al homeostato. ■

### PARA LEER MÁS

- Artículo en revista: Allada Ravi, Jerome M Siegel. Unearthing the phylogenetic roots of sleep. *Current biology*: CB vol. 18,15 (2008): R670-R679. doi:10.1016/j.cub.2008.06.033
- Artículo en revista: Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Human neurobiology* vol. 1,3 (1982): 195-204.
- Artículo en revista: Czeisler, C A et al. Human sleep: its duration and organization depend on its circadian phase. *Science* (New York, N.Y.) vol. 210,4475 (1980): 1264-7. doi:10.1126/science.7434029
- Artículo en revista: Scammell, Thomas E et al. Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep. *Neuron* vol. 93,4 (2017): 747-65.

# Cell-based assays on microplate readers

Cellular microplate assays are popular tools in life science. They enable studying cellular events that cannot be analyzed in isolated cell components. Monitoring such cellular processes over time expands the output of an experiment as it allows comparing time and extent of a biological reaction and as it prevents to miss the time point of reaction. Here, the microplate format is advantageous since various conditions can be analyzed in parallel.

Recording cell-based assays in microplates requires specific characteristics of assays as well as of the measurement equipment. Obviously, a suitable microplate reader needs to be able to read the detection mode determined by the assay, for cellular assays these are predominantly fluorescence intensity, luminescence, absorbance, time-resolved fluorescence or combinations thereof. The opportunity to measure from either top or bottom of the microplate is desired to measure adherent cells and may circumvent disturbances of the measurement by cell culture medium components or condensation. An absolute requirement is the possibility to control atmosphere and temperature within the measurement chamber of the microplate reader. In order to keep human cell lines viable for the

duration of the experiment, they need to be incubated at 37 °C and at a CO<sub>2</sub> concentration of 5 % to maintain the physiologic pH provided by a bicarbonate buffer. Since the oxygen available in human tissues is typically below ambient, it is further recommended to run real-time cellular assays at defined oxygen conditions and thereby mimic physiologic conditions. Furthermore, assay components must not be cytotoxic and should not interfere with the analyzed process itself. The method must be stable for the time of analysis and at temperatures of 37 °C, the temperature human and other mammalian cells are mostly cultured at. If the cellular reaction is reported by a change in fluorescence, the fluorophore needs to be resistant to bleaching and ideally emits light rather in the red range of the visible spectrum in order to be distinguishable from cellular autofluorescence.

Nowadays, there is a huge range of cell-based assays available which was optimized for microplate measurement. The following two applications serve as examples of methods which are widely employed as internal controls in cell-based research.

## Determination of transfection efficiency

Transfection experiments are frequently used in cell-based studies. Typically, the success of a transfection is determined microscopically using fluorescent reporter proteins. However, microplate readers are equally suited for this purpose and offer further advantages such as the quantitative, fast, and automatic determination of transfection efficiency.

For this purpose, HeLa cells were transfected with the genetic sequences for GFP and mcherry and mixed in increasing ratios with WT-HeLa cells without fluorescent reporter and read on a fluorescence microplate reader. The results in fig. 1 and 2 confirm a linear relationship between the percentage of GFP+/mcherry+ HeLas (= transfection efficiency) and the measured signal for GFP or mcherry fluorescence with high accuracy ( $R^2 = 0,9997$  and  $0,9998$ ) and precision (%CV = 10.5 and 5.2) while Hoechst-staining was used as reference for total cell counts. This experimental approach allowed to reliably detect cells expressing a fluorescent marker down to ~600 cells/well in a 96-well plate.

## Cell viability determination

The investigation of cell viability is another application which is frequently employed in cell-based research. This flexible method can be used in several ways, for example to screen for cytotoxic compounds, crucial in cancer related research, or to evaluate the condition of a cell culture. Cell viability is determined by different means, most often by the detection of metabolic activity in a cell culture.

For this purpose, there is a huge range of commercially available kits to choose from which utilize different detection modes. Multimode microplate readers offer the ideal measurement platform for these kits and can be used for the detection of all commonly used viability assays.

In comparison, these assays offer different limits of detection (LOD) which refer to the lowest number of living cells detectable in a sample. However, as depicted in figure 3, the LOD not only depends on the assay, but can also be influenced by the used plate type. While the luminescence- and fluorescence-based methods CellTiter Glo and Alamar Blue were better suited to detect lower cell counts in comparison to the absorbance-based MTT assay, best results for all three assays were achieved in 384-well plates.

Fig. 3: Comparison of viability assay kits in terms of their lower detection limit using HeLa cells.

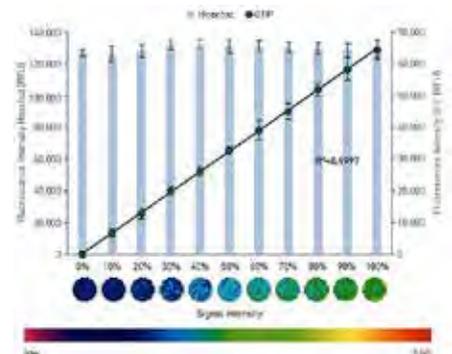
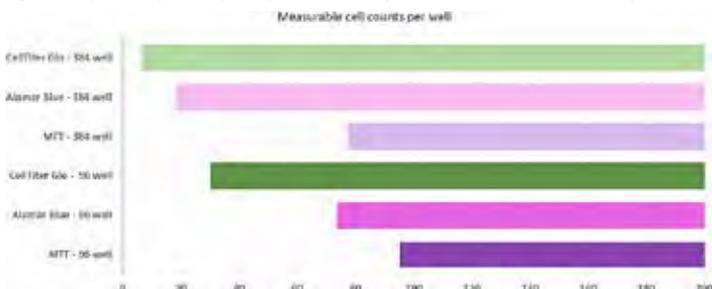


Fig. 1: Linear relationship of percentage of GFP+/mcherry+ HeLas (=transfection efficiency) and obtained GFP signal with matrix scan. Error bars refer to 8 replicates. Matrix scan example shown for one well each.

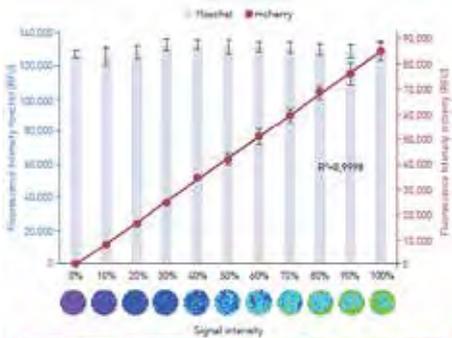


Fig. 2: Linear relationship of percentage of GFP+/mcherry+ HeLas (= transfection efficiency) and obtained mcherry signal with matrix scan. Error bars refer to 8 replicates. Matrix scan example shown for one well each.



# Análisis de los estereotipos de género en ciencia a través del concurso “Dibuja una persona que se dedique a la ciencia y ponle un nombre”

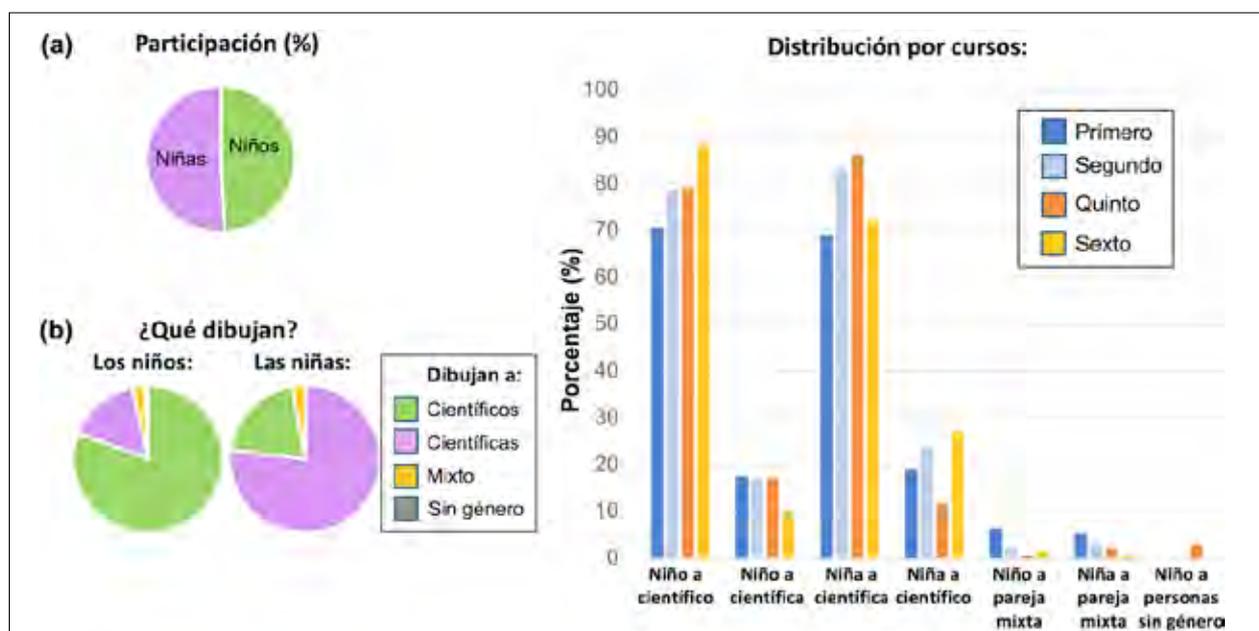
El Grupo Científico Mujer y Ciencia de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM) ha organizado un concurso de dibujo para estudiar en España la percepción que los niños tienen sobre la mujer en la ciencia y estudiar los estereotipos y roles de género. Se han recibido un total de 1.129 dibujos. Se han concedido dos premios y un accésit por nivel. Se desconocía el género del autor cuando se evaluaron los dibujos.

## Grupo Científico “Mujer y Ciencia” de la SEBBM

Este concurso está inspirado en un estudio llevado a cabo en Estados Unidos por Miller et al. (2018), en donde se analizaron 20.860 dibujos realizados por estudiantes de 5 a 18 años a lo largo de las últimas cinco décadas. En los años 60 y 70, menos del 1% de los estudiantes dibujaban a mujeres científicas. La falta de referentes femeninos en los medios en aquellos años transmitía a los niños y niñas la idea de que la ciencia era algo que fundamentalmente hacen los hombres. En las últimas décadas, y de manera progresiva, los estereotipos han disminuido porque ha habido un incremento en el acceso de las mujeres a la carrera científica y por la mayor visibilidad de las

mismas en los medios. Así, en 2016, un 36% de niños y niñas dibujaban a mujeres científicas. Por otro lado, los resultados pusieron en evidencia que los estereotipos de género en la ciencia se aprenden con la edad, aún persisten y son más acusados conforme los niños se hacen mayores. A partir de los 10-11 años las niñas comienzan a dibujar más a científicos que a científicas, y a los 16 años, la relación pasa a ser de 3 a 1.

Teniendo este estudio como referencia, nos propusimos analizar los estereotipos de género en los primeros (1º y 2º) y últimos (5º y 6º) cursos de la Educación Primaria en España. Se organizó un concurso de dibujo en



**Análisis de los resultados:** a) Participación global de niños y niñas. (b) Análisis en el grupo de los niños (izquierda) y de las niñas (derecha) del tipo de dibujo que realizan. (c) Mismo análisis realizado en (b) pero por curso (1º, 2º, 5º y 6º de Primaria).

donde los niños y niñas debían pintar a una persona que se dedicara a la ciencia y darle un nombre. Se recomendó evitar expresiones tales como “dibuja a un científico”, con el fin de no contribuir inintencionadamente al sesgo. Dicho concurso se anunció a través de las redes y la web de la SEBBM, invitando a los colegios a participar de manera voluntaria. El concurso se cerró el 31 de enero de 2022 con el fin de evitar el “contagio” por actividades del 11 de febrero, Día Internacional de la Mujer y la Niña en la Ciencia, en donde un buen número de científicas se acercan a los colegios de toda España para proporcionar referentes y visibilizar a la mujer en la Ciencia (<https://11defebrero.org/>). Se han recibido un total de 1.129 dibujos de más de 20 colegios. Se han concedido 2 premios y 1 accésit por nivel, y se ha premiado fundamentalmente la calidad del dibujo, la originalidad y la capacidad para capturar la actividad científica.

Las conclusiones a las que llegamos son:

- A las edades testadas, las niñas tienen mayor capacidad que los niños a la hora de dibujar y transmitir a través de sus trazos, de ahí que los galardonados hayan sido en su mayoría niñas. Se ha de puntualizar que se desconocía el género del autor cuando se evaluaron los dibujos.
- En general, tanto los niños como las niñas se imaginan a ellos mismos en la profesión. Teniendo en cuenta todos los niveles, las niñas dibujan mayoritariamente a científicas (78%) y los niños, a científicos (79%).
- En 1º de Primaria, los niños tienen una visión más colectiva de la carrera científica y pintan a parejas mixtas de científico y científica (6%). Los dibujos de parejas mixtas decrecen con la edad: el 1% en 6º.
- Un número de niños dibujan a mujeres científicas (15%), lo que sugiere que la labor de visibilización de las científicas en España está siendo efectiva.
- Aún sigue ocurriendo que un mayor porcentaje de niñas dibujan a científicos (20%), en relación al número de niños que dibujan a científicas (15%).
- En 6º curso se observa un crecimiento muy significativo en los estereotipos de género, es el curso donde se observa cierto retroceso. No solo los niños dibujan en mayor grado a científicos (79%), sino que es el curso donde las chicas dibujan a más científicos (27%).

### RESULTADOS MUY POSITIVOS, MOSTRANDO BASTANTE SALUD EN LO QUE A SESGO DE GÉNERO SE REFIERE A LAS EDADES ESTUDIADAS

Nuestra percepción es que el ensayo no ha sido totalmente ciego y, a pesar de haberse realizado antes del 11 de febrero, un buen número de colegios que han concursado han manifestado que los estereotipos



de género en carreras STEM es una cuestión que les preocupa y ocupa. Es un tema que trabajan en clase. Así, por ejemplo, las estadísticas en 5º curso están ciertamente “adulteradas” y muestran menor sesgo. La razón reside en que hubo un curso en que todos los niños y niñas dibujaron a científicas, poniendo de manifiesto que la profesora les habló de esta cuestión. Es interesante destacar también que en 6º curso ha habido dos colegios en donde el sesgo de género es clarísimo (casi todos los niños y niñas dibujaron a científicos), pero se ha compensado en cierta medida con buenos resultados de otros colegios participantes. Así, los resultados no han sido homogéneos y sobre todo en 6º curso. Estos ejemplos ponen de manifiesto la importante labor del profesorado para erradicar los estereotipos de género. Así, pensamos que los planes de estudio y los libros de texto tendrían que dotar de material a los docentes para trabajar estos aspectos. Somos conscientes, por los contactos que hemos tenido con los colegios participantes, que el concurso de dibujo ha tenido muy buena acogida y ha supuesto una herramienta para tratar estas cuestiones en clase.

El grupo de Mujer y Ciencia de la SEBBM se creó con el objetivo de establecer un punto de encuentro y compartir iniciativas que contribuyan a mejorar la visibilidad y las contribuciones de la mujer en la ciencia, así como hacernos conscientes de los sesgos de género y barreras que penalizan el avance de la carrera investigadora. ■

### CONTACTO

**María José Sánchez Barrena.**

Instituto de Química Física “Rocasolano”, CSIC.

Grupo Mujer y Ciencia SEBBM

Email: [xmjose@iqfr.csic.es](mailto:xmjose@iqfr.csic.es)

### REFERENCIA

David I. Miller, Kyle M. Nolla, Alice H. Eagly and David H. Uttal. (2018) The Development of Children’s Gender-Science Stereotypes: A Meta-analysis of 5 Decades of U.S. Draw-A-Scientist Studies. *Child Development* 89(6), 1943-55.

# LOSU

## 800 ENMIENDAS, 176 VOTOS

El ministro de Universidades, Joan Subirats, confía en que la Ley Orgánica del Sistema Universitario vea la luz el próximo mes de marzo.

Ismael Gaona

Arrancó el curso universitario y no hubo discurso inaugural por parte de los rectores que no hiciera mención a la futura Ley Orgánica del Sistema Universitario (LOSU), cuyo proyecto de Ley fue aprobado por el Consejo de Ministros y que, a día de hoy, se encuentra en trámite parlamentario con unas 800 enmiendas en la mochila. No obstante, ha sido el ministro de Universidades, Joan Subirats, quien recientemente ha puesto fecha a su publicación en el BOE. “Nuestro objetivo sería que antes de final de año pueda ser aprobada en el Congreso de los Diputados. Luego pasaría al Senado, que debería empezar su tramitación en febrero. Si todo fuera como yo quisiera, podría quedar aprobada en marzo del 2023”, ha subrayado. El propio Subirats confía en que no haya problemas de última hora y ha reconocido públicamente que el principal reto es “conseguir 176 votos”.

Entretanto, siguen siendo numerosas las voces que se han ido sumando a la valoración del proyecto de Ley, algunas de ellas, como las del sindicato CSIF, dudando de su aplicación al considerar que los incrementos presupuestarios del Ministerio no son coherentes con la realidad. “El presupuesto del Ministerio de Universidades para 2023 alcanzaría los 442 millones de euros —incluyendo fondos europeos— lo que supone una variación del 2,6% respecto a 2022. Para CSIF las partidas son escasas e insuficientes y no cubren las necesidades del Sistema Universitario Español lo que denota la falta de interés o de voluntad política por la universidad española. Y esta situación no se arregla señalando que en el proyecto de LOSU se propone un futuro pacto Gobierno y Comunidades Autónomas para llegar al 1% del PIB”, han subrayado desde el sindicato.

La propia portavoz de Universidades del PP, María Jesús Moro, en un artículo publicado en Aula Mag-

na con el título *LOSU: ¿La Universidad que necesitamos?*, denuncia que “la falta de realismo de quienes la han diseñado comienza por su inexistente memoria económica, que solo cifra el impacto presupuestario de la reforma en 52,14 millones de euros. En esta misma publicación, el rector de la Universidad de Cádiz señalaba, en cambio, que “se necesitan 2.500 millones para ponerla en práctica. No sé si esta última es la cifra correcta, pero sí que la de 52,14 millones está muy lejos de los costes de la reforma para las universidades y las comunidades autónomas”. En este sentido, el propio ministro ya ha apuntado que para conseguir que la nueva norma funcione, “habrá que contemplar compensaciones presupuestarias a las comunidades autónomas para que nazca con una financiación adecuada”.

LA FUTURA LOSU TIENE  
POR OBJETIVO MODERNIZAR  
E INTRODUCIR UNA  
SERIE DE MEJORAS EN EL  
FUNCIONAMIENTO DE LAS  
UNIVERSIDADES ESPAÑOLAS

Los Consejos Sociales de las Universidades también se han pronunciado, precisamente, ante el propio ministro. En unas jornadas organizadas por el Consejo Social de la Universidad Pública de Navarra en colaboración con la Conferencia de Consejos Sociales, Miguel Ángel Acosta, secretario general de esta entidad, reprochó a Subirats que, “si bien la actual redacción del proyecto ha supuesto avances significativos respecto al anteproyecto”, hay cuestiones centrales en las que no se han producido progresos. Entre ellos citó la necesidad de establecer mecanismos para que los Consejos influyan más en el diseño de los títulos académicos. Sea como fuere, el proyecto sigue adelante, tras salvar tres enmiendas a la totalidad, y como así ha comentado el propio ministro. “Si uno ve qué apoyos ha tenido este Gobierno en los últimos tiempos, puede llegar a imaginar el tipo de composición mayoritaria que esperamos conseguir”, aseveró, para quien también resulta fundamental el consenso de las comunidades autónomas.



### EL RESUMEN DE LA LEY

La futura LOSU tiene por objetivo modernizar e introducir una serie de mejoras en el funcionamiento de las universidades españolas: consecución de una Universidad de calidad, accesible, equitativa e internacionalizada. Además, la LOSU busca conseguir una Universidad capaz de generar, desarrollar, difundir, transferir e intercambiar conocimiento al servicio de la sociedad y que contribuya al desarrollo económico sostenible. Por otra parte, también se pretende garantizar que los recursos humanos y financieros del sistema universitario sean adecuados y suficientes para el cumplimiento de las funciones que tiene encomendadas la Universidad.

**Eliminación de la precariedad.** Dignifica las condiciones laborales del profesorado asociado convirtiendo sus plazas temporales en indefinidas, medida de la que se beneficiarán más de 25.000 profesores asociados y que supondrá una reducción de la temporalidad del sistema universitario, pasando del 40% que fija la ley actual al 8%. Esta estabilización conlleva la mejora de las condiciones laborales del personal docente e investigador, garantizando derechos por antigüedad, derechos a complementos salariales y otros. Se incorporan otra serie de medidas para que el profesorado temporal pueda acceder y promocionar en la carrera académica, mediante el reconocimiento de su experiencia docente en algunos concursos a ayudante doctor o el fomento contratos

predoctorales para quienes quieran incorporarse a la carrera académica. Asimismo, se recupera el valor original de la figura de profesor asociado, limitando su docencia a un máximo de 120 horas lectivas. También se incorpora la figura del profesorado sustituto cuya finalidad exclusiva es la de sustituir al PDI con derecho a reserva de puesto de trabajo que suspenda temporalmente sus servicios. De esta manera, se evita que las universidades se vean obligadas a recurrir a otras figuras, como la del asociado.

■ **Gasto mínimo de un 1% del PIB.** La LOSU plantea el compromiso de un gasto mínimo del 1% del PIB, lo que supone un avance en relación a los datos actuales de gasto que rondan el 0,7% de media del PIB después de una década en que las universidades se han visto afectadas por los recortes y políticas de austeridad producidas por la anterior crisis económica de 2008. Este aumento va en la línea de lo ya acordado en la LOMLOE de un 5% del PIB de gasto en educación o el 1,25% que plantea la recién aprobada Ley de Ciencia.

■ **Formación a lo largo de la vida.** La LOSU hace que las universidades estén dirigidas a todas las edades para dar respuesta a las necesidades competenciales en la edad adulta y por el cambio demográfico previsto en los próximos años. Se determina que la formación a lo largo de la vida sea una función básica de la universidad. Se establecerán títulos >>>

»» propios de formación a lo largo de la vida mediante modalidades diversas, incluidas microcredenciales, microgrados y otros programas de corta duración, que podrán tener reconocimiento académico. Las administraciones públicas fomentarán programas de becas y ayudas a la formación a lo largo de la vida en el marco de las políticas de fomento de la movilidad internacional.

■ **Carrera académica:** La carrera académica cuenta con tres etapas en vez de las cuatro de la Ley Orgánica de Universidades (LOU): acceso, estabilización y promoción. Desde el inicio de los estudios de doctorado hasta la estabilización solo pasarán diez años, consiguiendo así un rejuvenecimiento de la plantilla universitaria. El acceso a la carrera se realizará con la figura del Ayudante Doctor, con un contrato de 6 años (en vez de los 5 de la LOU), eliminando la acreditación para esta figura al igual que se hace en el resto de los países europeos, y accediendo por concurso público. Con ello se avanza la edad de entrada y se permite también atraer talento internacional. Pasados estos 6 años se podrá alcanzar la estabilización a través de las figuras de Titular de Universidad o bien de Permanente Laboral, mediante la acreditación pertinente y un concurso público. La figura de promoción será la de Catedrático/a.

El texto ha querido poner énfasis en los aspectos relativos a los retornos a la sociedad incorporando nuevos principios para las evaluaciones al profesorado. Estas serán cualitativas y cuantitativas, tendrán en cuenta el acceso abierto de las publicaciones, el impacto territorial de las investigaciones, la pluralidad lingüística, la experiencia profesional, y las particularidades de cada disciplina académica. Además, y de cara a evitar diferentes dinámicas endogámicas, en todos los concursos públicos la universidad convocante estará en minoría y los miembros serán escogidos por sorteo.

■ **Internacionalización.** La LOSU se articula en el Espacio Europeo de Educación Superior y este marco está presente a lo largo de todo su articulado. La LOSU incorpora, por primera vez, un título dedicado a la internacionalización. Gobierno, CCAA y universidades elaborarán estrategias para internacionalizar el sistema universitario. Las alianzas universitarias europeas, euro regionales e internacionales se

refuerzan, con el impulso de títulos compartidos. En esta ley la movilidad internacional del estudiantado, del PDI y del PAS se convierte en una prioridad. Además, se agilizan los visados por estudios para atraer talento y, al finalizar los estudios universitarios de grado, máster o posgrado, se podrá optar a un visado de dos años para hacer prácticas o trabajar. La LOSU ha creado una nueva figura de “Profesorado Distinguido” cuya función es atraer profesorado de prestigio académico e investigador, tanto nacional como extranjero.

■ **Gobernanza y estructuras.** El nuevo texto plantea un modelo democrático en el que la elección de los representantes de los distintos sectores de la comunidad universitaria se realizará mediante sufragio, y contará con cuatro estructuras básicas: Claustro, Consejo de Gobierno, Consejo de Estudiantes y Consejo Social.

El Claustro será el órgano de máxima representación y participación de la comunidad universitaria, garantizando siempre un 25% de mínimo de representación del estudiantado, así como una representación del 51% para el personal docente e investigador funcionario y de la figura de permanente laboral. Además, se consolida el Consejo de Estudiantes en cada universidad.

■ **Más derechos:** En materia de género, para crear una universidad pública o privada, se deberán contar con planes de igualdad, medidas para eliminar la brecha salarial y protocolos frente a todo tipo de acoso. Por otra parte, las Unidades de Igualdad y las de Diversidad serán obligatorias y todos los órganos de las universidades y las comisiones de evaluación o selección de personal serán paritarios (mujeres y hombres). Además, en los concursos se podrán aplicar acciones positivas para contratar, en igualdad de condiciones de idoneidad, al sexo menor representado.

■ **Estudiantado:** Su participación en los órganos de gobierno de la universidad como el Claustro o los Consejos de Facultad o Departamento alcanza en la LOSU un mínimo del 25% cuando en la LOU no se asegura ningún porcentaje. También se fomenta su participación en la gestión de servicios universitarios, en el desarrollo de mentorías y tutorías, y en el conjunto de la vida universitaria. La lista de derechos al estudiantado que establece esta ley es extensa, destacando el derecho al paro académico entre ellos. ■



# FRAGMENTOS DE GEN gBLOCKS™

Diseñar, explorar, construir. Ir



**Ahorre costes de reactivos**



**Inicie su proyecto rápidamente**  
con un envío fiable



**Versátil** para una amplia gama  
de aplicaciones posteriores

Los fragmentos de gen gBlocks son fragmentos de ADN bicatenario de 125–3000 pb de longitud (Tabla 1). Sintetizados utilizando más de 30 años de conocimiento de fabricación líder en la industria, son el estándar de la industria en cuanto a fragmentos de genes de alta fidelidad y doble cadena, y están diseñados para lograr una construcción o modificación de genes asequible y fácil, así como aplicaciones tales como la investigación de anticuerpos, la edición del genoma mediada por CRISPR, los controles positivos de qPCR y más.

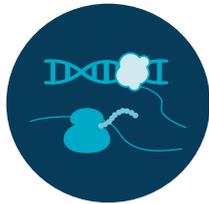
Los investigadores pueden utilizar fragmentos de gen gBlocks con una variedad de métodos de clonación, y no necesitan eliminar ningún conector universal antes de iniciar los experimentos.

## VERSÁTIL PARA UNA AMPLIA GAMA DE APLICACIONES

Controles de qPCR



Transcripción *in vitro*



Edición de CRISPR



Anticuerpos  
recombinantes



Sustrato enzimático



Construcción de  
genes



Tabla 1. Información del producto fragmentos de gen gBlocks

Tipo de producto	Fragmentos de ds DNA
Longitud	125–3000 bp
Producción	250–1000 ng
Tiempo de respuesta	
Tubos	2–8 días hábiles
Placas	10–15 días laborables
Pedido mínimo	
Tubos	Ninguno
Placas	24

> PARA OBTENER MÁS INFORMACIÓN, VISITE [WWW.IDTDNA.COM/gBLOCKS](http://WWW.IDTDNA.COM/gBLOCKS)

> [WWW.IDTDNA.COM](http://WWW.IDTDNA.COM)

Solo para uso en investigación. No debe utilizarse en procedimientos de diagnóstico.

# Raquel Yotti

Secretaria General de Investigación. Ministerio de Ciencia e Innovación

## “Necesitamos una red de universidades con altas capacidades científicas”

Raquel Yotti es investigadora clínica del Sistema Nacional de Salud, Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid y especialista en cardiología. Hasta su nombramiento como directora general del ISCIII, ocupaba el puesto de jefa de Sección de Cardiología Clínica en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM), y desempeñaba labores docentes como profesora asociada del Departamento Bioingeniería e Ingeniería Aeroespacial de la Universidad Carlos III de Madrid. A lo largo de 18 años simultaneó su actividad investigadora, asistencial y docente. **Ismael Gaona**

**Antes de ser nombrada Secretaria General de Investigación fue directora general del ISCIII, jefa de Sección de Cardiología Clínica. Valga el símil ¿Cómo late la ciencia en España? ¿Taquicardia, bradicardia o arritmia?**

A lo largo de los últimos años, he tenido la oportunidad de tomar el pulso a la ciencia desde las diferentes posiciones que usted menciona: como investigadora clínica en un hospital, como directora de un organismo público de investigación y, ahora, desde una posición de servicio público que está en el corazón de la política científica de España. Con todas estas miradas puedo afirmar que la ciencia en España tiene buena salud. Contamos con un enorme talento científico, con respaldo social y con los recursos económicos gracias a compromiso político de este Gobierno que ha priorizado la ciencia y la innovación en los fondos europeos del Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia. Gracias a la nueva Ley de la Ciencia contamos también con consenso para garantizar una inversión predecible y creciente en ciencia. Con estos ingredientes se está produciendo una aceleración saludable en ciencia; ahora aspiramos a mantener ese ritmo con la estabilidad necesaria.

**Ha cumplido un año al frente del cargo. ¿Díganos cómo ha sido este aniversario?**

Ha sido un año apasionante. Como parte del equipo de la Ministra Diana Morant, he tenido la extraordinaria oportunidad de contribuir a la construcción de lo que creo que serán los pilares de la modernización y el fortalecimiento del Sistema Español de Ciencia y Tecnología de la próxima década. Una tarea que tengo que decir que no se ha sustentado en mis propios conocimientos o habilidades, sino en la escucha y en el contacto cercano con cientos de investigadores que conocen

muy bien los problemas y que, además, tienen la capacidad para aportar parte de las soluciones. Nuestra labor ha consistido en escuchar, escribir, contrastar, trasladar. Así es como se han tejido los hilos para construir la nueva Ley de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación, una ley que nace con amplio consenso y que es fruto del trabajo compartido. En el proceso de elaboración, hemos construido muchos puentes: entre territorios, entre lo público y lo privado, y entre la ciencia y la innovación. Ahora, en la fase de materialización de las políticas, estos puentes están siendo imprescindibles para avanzar a la velocidad necesaria.

**Arrancamos el curso político con una nueva Ley de la Ciencia y Ley Orgánica del Sistema Universitario. Habla de más financiación y más oportunidades. ¿Considera que la LOSU y la Ley de la Ciencia van a paliar los déficits del sistema universitario y de I+D+i en España?**

La ley es un instrumento muy poderoso para generar cambio. También sabemos que la aplicación de marcos legislativos generales al ámbito científico, al no contemplar la singularidad de la actividad de investigación, pueden generar enormes dificultades e ineficiencias. Por todo ello, es crucial contar con una Ley de la Ciencia que aporte elementos muy concretos para apostar por el talento científico en España, para luchar contra la precariedad, para disminuir las cargas administrativas, para favorecer los procesos de innovación, para fomentar los entornos laborales diversos e inclusivos, o para garantizar, por primera vez en nuestro país, una inversión predecible y creciente en ciencia. Pero

sabemos que la letra impresa no es suficiente. Para transformar la realidad es necesario traducir las palabras en acciones concretas, de forma rápida y de forma muy exigente. La ley es necesaria, pero no

**“Gracias a la nueva Ley de la Ciencia contamos también con consenso político para garantizar una inversión predecible y creciente en ciencia”**



es suficiente. Es en esa tarea en la que estamos poniendo toda nuestra energía en este momento.

**Ha asegurado que en España somos muy buenos haciendo ciencia y publicando artículos, pero nos falta pasar de la idea al producto y al mercado. ¿Cómo se va a incentivar a la empresa para que se suba al carro de la innovación?**

Son momentos duros. Encadenamos una crisis sanitaria sin precedentes con una guerra que desestabiliza el orden mundial, una invasión unilateral de Ucrania que impacta profundamente en la economía y genera crisis energética. Pero si algo aprendimos de la crisis de 2008 es que la receta de la austeridad y la desinversión en I+D+I, conduce a perder oportunidades, dilapidar el talento y quedar rezagados para coger el tren de la innovación. No puede volver a ocurrir esto en nuestro país. Creo que todos, también las empresas, aprendimos la lección. Los empresarios de nuestro país se mueven en un contexto global, y saben que si no se suben al carro de la innovación van a perder competitividad. Es una cuestión de mercado. Desde el Estado, nos corresponde ayudarles fortaleciendo los instrumentos que tenemos a través del Centro de Desarrollo Tecnológico y de Innovación (CDTI), y también diseñando nuevos instrumentos de inversión directa en las empresas innovadoras y estratégicas, como los incluidos en los PERTES.

**España ocupa el puesto 16 de 27 en el ranking de innovación de la Unión Europea, idéntica posición que hace un año, según recoge el *European Innovation Scoreboard 2022*, publicado recientemente por la Comisión Europea. Avanzamos hacia la convergencia con la UE-27, pero**

**seguimos estando por debajo del promedio europeo. ¿Qué más tenemos que hacer para estar entre los países líderes?**

Esta es una de las grandes áreas de mejora que tiene nuestro país y estamos trabajando con gran intensidad; escuchando, analizando y atendiendo a las necesidades de I+D de nuestro sector productivo. A modo de ejemplo, citaba anteriormente la labor que se está realizando en el contexto de los PERTES: planes estratégicos de recuperación y transformación económica en los que la innovación actúa como palanca para generar riqueza y crecimiento económico. En definitiva, creo que hemos trazado un camino y lo estamos recorriendo con firmeza pero, sin duda, necesitamos un periodo de consolidación y maduración de las medidas que se están tomando. Por otro lado, en relación con EIS, siempre es necesario interpretar todos los índices con cautela, teniendo en cuenta sus limitaciones. Por ejemplo, los propios expertos que elaboran el EIS insisten en que, por cuestiones técnicas y metodológicas, no debe realizarse una comparación directa de los resultados en un año con respecto a los del año anterior. Esto es así, porque habitualmente se producen actualizaciones y revisiones de los datos, se incorporan datos de países que no los tenían disponibles con anterioridad, o incluso se incorporan nuevos países en el cálculo. En momentos de cambios acelerados esto puede distorsionar la imagen que dan de la realidad.

**Según reza el último informe *Ejecución presupuestaria de la I+D en el sector público Análisis de la Política 46 I+D+I+d* realizado por la Fundación COTEC y EY, los fondos europeos han impactado con fuerza en la apuesta española por el conocimiento. El sector público estatal dispuso en 2021 del mayor presupuesto de la historia para Investigación, Desarrollo, Innovación y Digitalización (I+D+I+d), un 76% más que en 2020, pero la tasa de ejecución fue del 61% (nueve puntos más que en 2020). ¿Por qué tenemos este tipo de problemas recurrentes?**

Al analizar la ejecución presupuestaria es importante tener en cuenta la naturaleza de los fondos que forman parte del presupuesto del Ministerio de Ciencia e Innovación. En los porcentajes que menciona se están incluyendo partidas que solo se pueden ejecutar en forma de préstamos. Es decir, se trata de fondos, que el beneficiario debe devolver transcurrido un periodo de tiempo. En volumen de fondos que puede ejecutarse a través de este tipo de ayudas reembolsables es limitado y, en todo caso, variable en función de factores financieros que no tienen relación con la ciencia. Si solo consideramos el presupuesto que puede utilizarse de forma directa "a fondo perdido" para sostener las estructuras de I+D, para dar ayudas y subvenciones públicas, la ejecución en el año 2021 fue de casi un 94%. Estos son los fondos que habitualmente necesitan los centros de I+D del sistema público de ciencia y que se han duplicado desde el año 2020, manteniendo en todo momento una ejecución superior al 90%. >>>

**Se ha firmado un acuerdo entre el ISCIII y la Fundación Alemana para la investigación, que excluye a otro organismo con una potente investigación biomédica. ¿Van a ser más inclusivas las convocatorias futuras del PERTE Salud? ¿Cómo visualiza la investigación biomédica fuera del entorno ISCIII?**

Con respecto a la primera afirmación, entiendo que se refiere al acuerdo firmado recientemente entre el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y la Fundación Alemana para la Investigación, una de las agencias financiadoras de la investigación más importantes de Europa. Este acuerdo forma parte de una alianza estratégica más amplia. De hecho, el año pasado, como presidenta de la Agencia Estatal de Investigación, ya tuve la oportunidad de firmar en Berlín el acuerdo entre la AEI y DFG. Ahora, la firma con el ISCIII, permite que DFG colabore con las dos entidades públicas estatales que financian ciencia biomédica en España, de forma inclusiva y colaborativa. Por otro lado, DFG ha tenido en el pasado acuerdos directos con CSIC, pero actualmente estaban inactivos. El vicepresidente de Relaciones Institucionales del CSIC participó en la visita de la directora del DFG y trasladamos el interés en explorar posibles áreas de colaboración. En relación con la segunda pregunta, las convocatorias del PERTE de Salud de Vanguardia se gestionan por varios ministerios (Ciencia e Innovación, Mincotur, Asuntos Económicos y Transformación digital, Educación, Sanidad), y cada una de ellas responde a objetivos definidos y van orientadas a distintos beneficiarios. En el caso del Ministerio de Ciencia e Innovación, las convocatorias se gestionan a través de Instituto de Salud Carlos III y el CDTI. Cabe señalar que en un proyecto estratégico de transformación económica muy enfocado en Sistema Nacional de Salud, algunas de las actuaciones que gestiona el ISCIII no se orientan a la generación de conocimiento, sino a la implementación en entornos sanitarios, incorporando criterios de inclusividad territorial y multidisciplinar. La investigación biomédica es, cada vez en mayor medida, multidisciplinar y multi-sectorial. Con las herramientas que tenemos, sobre todo la financiación directa de centros, institutos, y fundaciones dependientes de la Administración General del Estado, incluido el CSIC, y también las convocatorias de subvenciones que realizamos a través de la AEI y el ISCIII, creo que abarcamos un amplio espectro de necesidades que se complementan.

**Una pregunta que está en mente del 80% de los grupos de investigación nacionales, que reciben una financiación por proyecto trienal inferior a 150.000 euros es ¿por qué no se aumenta significativamente los fondos destinados a los Planes Nacionales? Siendo el Plan Nacional la financiación basal de la mayoría de los grupos en España, esta**

**sería una medida transversal y muy efectiva. Con la nueva normativa de contratación del personal investigador, de la obligación de publicar en abierto y de incluir una auditoría, se está pidiendo a los grupos hacer mucho más con los mismos recursos. ¿No resulta paradójico defender un plan fuerte de I+D+I pero con una financiación débil?**

A lo largo de los últimos dos años hemos incrementado de forma muy significativa el presupuesto de los organismos financiadores de ciencia. La Agencia Estatal de Investigación dispone de muchos más fondos para convocatorias de proyectos y financiación de recursos humanos. En 2022 el presupuesto de la AEI ha sido de más del doble del que tenía en 2020, y en 2023 se incrementa aún más; dispondrá de un 4,6% más de presupuesto pasando de 1.358 millones de euros a 1.420 millones de euros no financiero, alcanzando un máximo histórico. Con estos recursos, la AEI ha sacado convocatorias nuevas que han venido a reforzar las convocatorias habituales de proyectos y que están fortaleciendo a los grupos de investigación. Por ponerle tres ejemplos de estos incrementos de recursos de la AEI: se han destinado 80 millones de euros a dos convocatorias de prueba de concepto para proyectos financiados en la convocatoria llamada Plan Nacional. Por otro lado, se acaban de conceder 293 millones de euros en una convocatoria de investigación en transición verde y transformación digital y, por último, se han destinado 156 millones de euros a dos convocatorias de líneas estratégicas, que fomentan la colaboración público privada. Todo esto hasta ahora se ha podido realizar gracias a los fondos MRR, pero en 2023 la transferencia de fondos de presupuesto ordinario desde el MCIN se incrementa en 100 millones de euros (de 649 millones a 749 millones), lo que supone un incremento del 15% en esta aportación de fondos, situándonos en una senda de crecimiento consolidado. Si la pregunta

se refiere, no a todo el Plan Nacional sino específicamente a la convocatoria de proyectos de investigación de la AEI, podemos confirmar que en el marco del incremento presupuestario, el Ministerio está haciendo un

esfuerzo por fortalecer económicamente dicha convocatoria. Además, por primera vez se incluirá la financiación de los predoctorales en la misma convocatoria, de forma que no será necesario esperar un año para poder incorporar a este personal a los proyectos a través de una convocatoria propia y vamos a subir los costes indirectos de los proyectos del 21% al 25% sin bajar el presupuesto para costes directos, para que las entidades puedan hacer frente a los gastos estructurales.

**¿Cuáles son las perspectivas de inversión en personal de investigación? Desde contratados predoctorales asociados a proyectos hasta doctores y su estabilización ¿Cómo se va a fomentar la promoción y la consolidación del**

***“Si algo aprendimos de la crisis de 2008 es que la receta de la austeridad en I+D+I, conduce a perder oportunidades, dilapidar el talento y quedar rezagados”***



**personal investigador en los Centros Biosanitarios de Fundaciones y asociados a Hospitales? ¿Y en los CIBER?**

Esta pregunta podría ocuparnos una entrevista completa, porque la prioridad del Ministerio de Ciencia e Innovación es el personal de investigación. Pondré solo cuatro ejemplos, tratando de esquematizar lo más posible.

En lo que tienen que ver con las plantillas estables de los OPIS, por tercer año consecutivo, la ciencia se considerará sector prioritario a efectos de empleo público, al igual que el personal sanitario y el educativo. Esto quiere decir que la tasa de reposición para el personal científico y técnico volverá en organismos públicos y en universidades públicas, será del 120%, lo que significa que de cada 10 profesionales que se jubilan se incorporan 12 nuevos. De este modo se podrá abordar la necesidad de ampliar y rejuvenecer las plantillas de los centros. Ya está en marcha y seguirá en 2023 la incorporación de 1.983 plazas de investigadores y técnicos en OPIS, lo que supondrá renovar más del 12% de las plantillas y alcanzar un crecimiento gracias a las tasas de reposición expansivas del 110% en 2021 y el 120% en 2022 y 2023. En 2023 continuaremos reforzando las ayudas para la contratación de personal predoctoral y posdoctoral y mejorando sus condiciones. En total, convocaremos 3.850 contratos para jóvenes investigadores predoctorales. Por un lado, se convocarán 2.200 contratos predoctorales en la convocatoria habitual, y por otro, por primera vez, se integrará la convocatoria de predoctorales con la convocatoria de proyectos de investigación de la Agencia. Es una reclamación histórica de la comunidad científica para que se agilice la incorporación de los jóvenes investigadores vinculados a los proyectos de investigación. Estas dos convocatorias se abrirán en las próximas semanas y estarán dotadas con más de 220 millones de euros.

A lo largo de los últimos dos años hemos reforzado y rediseñado el programa Ramón y Cajal, con una oferta de plazas y unas condiciones salariales sin precedentes, también en el marco del PRTR se han incrementado las plazas en el programa Juan de la Cierva. En 2023, lanzaremos por primera vez la convocatoria de consolidación investigadora con 375 ayudas de hasta 200.000 euros a los profesionales que

se incorporen de forma estable a centros de investigación y universidades. En 2023 esta convocatoria tendrá continuidad y se invertirán 150 millones de euros en este programa. Este refuerzo presupuestario de la AEI, orientado a investigadores, nos permitirá tomar impulso para el rediseño de la carrera científica que hemos incluido en la Ley de la Ciencia. Por último, en 2023 continuaremos desarrollando el Plan de Atracción y Retención de Talento Científico e Innovador a España que se aprobó en Consejo de Ministros y presentó la Ministra Morant en junio de este año. Este plan incluye 30 medidas que se articulan en tres ejes estratégicos. En 2023, dedicaremos 40 millones de euros para lanzar desde la Agencia Estatal de Investigación convocatorias que nos permitan atraer investigadores de alto nivel a España.

**Tradicionalmente el papel de la Universidad era servir de motor para la generación de conocimiento. La Universidad de hoy ha priorizado los aspectos prácticos. ¿Cree que la Universidad debe recuperar el liderazgo intelectual para el progreso científico y social a largo plazo?**

El sistema español de ciencia tecnología e innovación necesita una red de universidades con altas capacidades científicas e innovadoras. Actualmente más del 60% de la ciencia en España se realiza en las universidades, pero existe espacio para continuar incrementado el liderazgo científico.

**Las Universidades estadounidenses y británicas copan los primeros puestos en el ranking de Shanghai, si bien el nivel medio formativo de las universidades en USA y Reino Unido es equivalente al español. ¿Cree necesario invertir más en las universidades españolas para que alcancen un nivel de excelencia y competitividad que permita disponer de Universidades de élite (<100 en el índice de Shanghai) para alcanzar un liderazgo equivalente a los países líderes?**

Sin duda. Es necesario invertir más en investigación en las universidades españolas y esto incluye programas de atracción de talento. Tenemos que diseñar cómo queremos que sea el relevo generacional al que se van a enfrentar nuestras universidades. En los próximos 10 años se jubilará más del 25% de los profesores titulares y catedráticos de universidad, también en el CSIC y resto de OPIS. Apostamos por un modelo en el que se garantice que estamos contratando a los mejores, también a los que se fueron y los que quieren venir.

**Los mejores expedientes en las Facultades de Ciencias ya no se incorporan a la Academia para hacer tesis doctorales ¿Qué medidas propone para incentivar el trabajo de investigación en los centros académicos que permita captar a este joven talento?**

En el marco del Plan de Atracción y Retención de Talento Científico e Innovador planteamos medidas que pueden permitir modificar esta tendencia. El primero incluye, precisamente, medidas orientadas a crear más oportunidades y mejores condiciones para el desarrollo de la carrera científica en universidades y organismos públicos de investigación, especialmente en la fase más precoz de la carrera, cuando se deben tomar este tipo de decisiones.

## Con la participación de SEBBM – SBP Sociedade Portuguesa de Bioquímica

# Reflexiones y conclusiones del Simposio Hispano-Luso de Educación en el contexto del 44º Congreso de la SEBBM

**Marina Lasa**

Universidad Autónoma de Madrid.

Coordinadora del Grupo de Educación de la SEBBM

La reunión anual del Grupo de Educación tuvo lugar el 6 de septiembre de 2022 en el marco del 44º Congreso de la SEBBM, en un formato de simposio colaborativo entre las Sociedades de Bioquímica de España y Portugal, con el fin de intercambiar experiencias y abordajes docentes entre ambos países que nos permitieran establecer una discusión encaminada a fomentar el aprendizaje activo de nuestros estudiantes.

### ¿CÓMO PODEMOS DISEÑAR UNA EDUCACIÓN BASADA EN LA INVESTIGACIÓN EN BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR EN LA POSPANDEMIA?

La primera intervención corrió a cargo del Dr. Manuel João Costa, de la Universidade do Minho (Portugal), como representante de la Sociedade Portuguesa de Bioquímica, que comenzó ilustrándonos acerca del estado de la docencia universitaria tras la COVID 19, que nos había impuesto adaptar nuestro modelo de enseñanza de manera abrupta e inesperada. Así, tras haber superado un período de adaptación rápida, argumentó que actualmente nos encontramos en una etapa que denominó “fase emergente de nueva normalidad”, en la que el mundo digital, que tanto nos ha ayudado durante la pandemia, forma parte del futuro y debemos seguir investigando para mejorar nuestra docencia. En este sentido, resultó interesante su reflexión sobre la utilidad de “enfoques de aprendizaje mejorados

digitalmente”, aprovechando la accesibilidad a recursos virtuales que facilitan el aprendizaje individualizado. Por otro lado, se expusieron diferentes investigaciones que evidencian que la enseñanza de calidad se sustenta en el fomento de metodologías activas y de las relaciones interpersonales. De hecho, se ha demostrado que el empleo de abordajes educativos innovadores activa determinadas áreas cerebrales que contribuyen a la consecución exitosa de objetivos. Además, las universidades mejor posicionadas a nivel mundial son aquellas que potencian las relaciones sociales entre los diferentes colectivos implicados en el proceso de enseñanza y aprendizaje.

A continuación, el profesor Costa nos trasladó su visión de que deberíamos esforzarnos en buscar estrategias de motivación de nuestros estudiantes, para que se sientan parte de las instituciones, así como motivación de los docentes para que concilien el esfuerzo que requiere la implementación de metodologías activas. En esta línea de fomento de las interacciones personales como motor de motivación, se expusieron algunas iniciativas que están llevando a cabo desde la Universidade do Minho. La primera consiste en la organización de reuniones periódicas de docentes, en las que se comparten ideas y metodologías de aprendizaje en equipo. La segunda es una colaboración entre las sociedades de bioquímica portuguesa y brasileña, conocida como Tanto MAR, que no sólo es útil para la elaboración de repositorios y bases de datos disponibles para la comunidad docente, sino que también organiza reuniones de discusión de prácticas docentes innovadoras, en las que recientemente ha participado la SEBBM<sup>1</sup>.

### CONTRATO DE APRENDIZAJE, AULA INVERTIDA Y APRENDIZAJE BASADO EN CASOS/PROBLEMAS COMO HERRAMIENTAS DIDÁCTICAS PARA EL APRENDIZAJE COLABORATIVO DEL METABOLISMO Y SU REGULACIÓN

La segunda ponencia fue presentada por el profesor Miguel Ángel Medina, de la Universidad de Málaga, que nos mostró una actividad voluntaria para estudiantes de los Grados en Biología y en Bioquímica, centrada en estrategias de aprendizaje colaborativo y de aula invertida,





para la enseñanza de la regulación e integración del metabolismo, que generalmente es considerada por los estudiantes como difícil de aprender con las metodologías clásicas. La ponencia comenzó mencionando los objetivos principales de la actividad, que son reforzar conocimientos y entender las conexiones metabólicas de los órganos, además de aumentar la fidelización estudiantil, promoviendo la confianza en sus capacidades, impulsando el aprendizaje cooperativo y favoreciendo su creatividad. El profesor Medina nos explicó que esta actividad se implementa en etapas interconectadas, que implican el diseño inicial de los contenidos, la presentación de la actividad a los estudiantes, su trabajo grupal cooperativo, una clase de resolución de problemas y un examen. En cuanto a la dinámica seguida, los estudiantes interesados comienzan suscribiendo un “contrato de aprendizaje”, que consiste en su compromiso para realizar unas tareas en unos plazos determinados y presentarse al examen final. Las tareas son de índole variada, incluyendo actividades de repaso de conceptos básicos, resolución autónoma de problemas, así como tareas denominadas lúdico-creativas, diseñadas para desarrollar en entornos distendidos actividades basadas en el metabolismo. En este sentido, una de estas actividades consistió en el diseño de un programa radiofónico denominado La bicicleta de Krebs, en el que, a través de canciones y entrevistas, explicaban multitud de conceptos de bioquímica y metabolismo<sup>2</sup>.

Al final de su ponencia, el Dr. Medina nos comentó que, aunque los estudiantes declaran en una encuesta interna que deben trabajar más tiempo y más duramente, terminan muy satisfechos. Además, los docentes implicados en esta experiencia opinan que este método resulta muy ventajoso en muchos aspectos. Por ejemplo, el número de estudiantes que se presentan al examen final ha aumentado y, lo que es más importante, la tasa de éxito en el examen final es prácticamente el doble para aquellos estudiantes que cursan esta actividad en comparación con los que siguen la metodología tradicional. Para más

detalles, se pueden consultar dos artículos docentes del grupo basados en metodologías similares<sup>3,4</sup>.

#### APRENDIZAJE-SERVICIO EN CENTROS SOCIALES: ENSEÑANZA DIVULGATIVA BASADA EN PELÍCULAS PARA PROMOVER EL APRENDIZAJE DE LA BIOQUÍMICA CLÍNICA

En la tercera ponencia, la Dra. María Linares, de la Universidad Complutense de Madrid, nos presentó un modelo de enseñanza para el aprendizaje de las asignaturas de Bioquímica, Bioquímica Clínica y Biología Molecular, basándose en metodologías de aprendizaje-servicio, que no solamente están focalizadas en enseñar contenidos específicos de una disciplina, sino que también se emplean para atender las necesidades de la sociedad, concretamente en este caso, del personal de centros de atención a personas desfavorecidas. La Dra. Linares comenzó exponiendo la complejidad organizativa y de coordinación que supone la implementación de estas metodologías, ya que implican la participación de diversos colectivos: docentes universitarios y clínicos, doctorandos del área de Bioquímica y Biología Molecular, así como estudiantes de los Grados en Bioquímica, Farmacia y Medicina, que trabajan conjuntamente con instituciones sociales que atienden a personas desfavorecidas. En cuanto a la dinámica de implementación de esta actividad, en primer lugar se seleccionan los temas a desarrollar mediante juegos y hablando con los usuarios de los centros sociales para indagar acerca de la enfermedad sobre la que quieren profundizar. Seguidamente, mediante una selección de películas comerciales, cortometrajes o series, los estudiantes van aprendiendo bioquímica aplicada al área de la salud y preparan materiales divulgativos que utilizan en las sesiones-coloquio en los centros sociales, para exponer finalmente sus resultados en un mini-congreso con todos los colectivos implicados (para más detalles se puede consultar una publicación del grupo



sobre esta metodología aplicada a asignaturas del campo de la microbiología<sup>5</sup>.

La Dra. Linares concluyó su ponencia mostrando diferentes indicadores de calidad extraídos de las encuestas de satisfacción. Los resultados obtenidos demuestran que este abordaje es eficaz para la adquisición de competencias como la capacidad de análisis crítico, la resolución de problemas o el trabajo en equipo, así como la divulgación científica de la Bioquímica, cada vez más necesaria en nuestra sociedad. En opinión de la Dra. Linares, todo ello argumenta a favor del empleo de estrategias docentes similares para incrementar el aprendizaje cooperativo y la motivación de estudiantes y docentes.

#### DEBATE, RESUMEN Y CONCLUSIONES DEL SIMPOSIO

El debate establecido tras las ponencias fue muy enriquecedor, dando idea del gran interés suscitado entre la audiencia. Dicho diálogo se centró en la importancia de la coordinación docente, en el fomento de la participación en las encuestas de los colectivos implicados, así como en los mecanismos de evaluación de la contribución individual en los grupos de trabajo. Además, se concluyó que este tipo de estrategias docentes exigen más tiempo de preparación por parte de los profesores, por lo que sería deseable que las instituciones encontraran modelos de incentivación para aquellos que las implementan. Por último, el simposio finalizó con un resumen de las principales conclusiones, que se focalizaron en un compromiso firme para la implementación de métodos más participativos y activos, más o menos sofisticados, pero, sobre todo, motivantes, ya que hay muchas evidencias de que “cuando hay emoción, hay aprendizaje”. En este sentido, es esencial que los estudiantes no sean anónimos, sino que se sientan parte de las instituciones, involucrándose activamente y aumentando su motivación por el aprendizaje. Por otra parte, los docentes también debemos colaborar en diferentes foros de comunicación, compartiendo ideas y metodologías

para contribuir al proceso de aprendizaje activo. Para esta reflexión, las sesiones como las que organiza el Grupo de Educación de la SEBBM son agentes eficaces, ya que permiten la toma de conciencia de la importancia de la innovación educativa en las biociencias.

#### OTRAS COMUNICACIONES

El simposio se completó con la presentación de una decena de comunicaciones en forma de póster, describiendo métodos de enseñanza de asignaturas prácticas basados en: estrategias de gamificación mediante el uso de insignias de Moodle como elementos motivadores del trabajo autónomo de los estudiantes; metodologías de aula invertida, usando vídeos explicativos con preguntas incrustadas que deben ser contestadas para continuar la visualización; elaboración de informes de laboratorio basados en modelos de aprendizaje constructivistas y cooperativos; o diseño de un laboratorio virtual basado en el uso de datos empíricos, a partir de los cuales se completa un cuaderno con cálculos y ejercicios de aplicación y autoevaluación. Además, también se mostró una actividad basada en una dinámica de juegos con recompensas a los estudiantes con mejor puntuación con el fin de favorecer la asimilación motivadora de conceptos de las clases teóricas, así como una actividad que proponía incluir las artes como herramientas creativas para favorecer la enseñanza de las ciencias, mediante el uso del modelo STEAM y la creación de trabajos en formato cómic o audiovisual. ■

#### REFERENCIAS

1. <https://www.sbbq.org.br/noticia/tanto-mar>
2. <https://soundcloud.com/gradientedeprotonos/intro-noticiero>
3. <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.jchemed.1c01038>
4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32897596/>
5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8276174/>

# DIVERSA



Are you looking for a convenient and non-toxic delivery system to **advance your translational research**?



Do you need to deliver your candidate molecule to the intracellular compartment and **lack the know-how**?



Are you tired of **slow collaborations**?

---

## Choose the DIVTECH Kit that better suits your molecule

- **DIVTECH** FluoGreen Cell Uptake Kit
- **DIVTECH** FluoGreen Small Molecule Kit
- **DIVTECH** Small Molecule Kit
- **DIVTECH** FluoGreen Peptide Kit
- **DIVTECH** Peptide Kit
- **DIVTECH** FluoGreen Protein Kit
- **DIVTECH** Protein Kit
- **DIVTECH** FluoGreen Anionic Protein/Peptide Kit
- **DIVTECH** Anionic Protein/Peptide Kit



**& GET AN EXCLUSIVE DISCOUNT FOR YOUR FIRST ORDER**

**50% OFF!**

Order here: [sales@diversatechnologies.com](mailto:sales@diversatechnologies.com)

Your experts in drug delivery and pharmaceutical nanotechnology

## EL CITOCROMO C, PROTEÍNA PLEIOTRÓPICA EN RESPUESTA AL DAÑO EN EL ADN

En respuesta al daño en el ADN, el citocromo *c* permite que la mitocondria, interactúe con el núcleo, ya sea reparando el ácido nucleico, ya sea provocando la muerte de la célula, según la gravedad de la lesión. Así lo demuestran los estudios publicados en *Nature Structural and Molecular Biology* por el equipo liderado por I. Díaz-Moreno y M. A. De la Rosa (Universidad de Sevilla), en colaboración con otros grupos del CSIC y universidad en Barcelona, Madrid, Sevilla y Zaragoza. El citocromo *c* es una hemoproteína que en condiciones normales se localiza en la mitocondria pero que se libera al fluido intracelular e inicia el proceso de apoptosis cuando se produce un

daño prolongado e intenso. Sin embargo, los autores demuestran que el citocromo *c* se encuentra en el núcleo inmediatamente después de producirse el daño en el ADN y, antes de que



se localice en el citoplasma e inicie la apoptosis, aparece integrado en el nucleolo —un orgánulo sin membrana lipídica formado por separación de fase líquida (LLPS, del inglés *liquid-liquid phase separation*) que es esencial en procesos transcripcionales y reparación del material genético— tras

unirse a la nucleofosmina (NPM), una de las principales proteínas nucleolares. Hasta ahora, las proteínas con secuencias ricas en arginina eran los componentes típicos de los orgánulos libres de membrana. Sin embargo el artículo pone de manifiesto que las regiones ricas en lisina del citocromo *c* le permiten controlar el tráfico y disponibilidad de las proteínas nucleolares. El citocromo *c* emerge como una proteína pleiotrópica en respuesta a daño en el ADN que, si es leve y limitado en el tiempo, activa rutas de reparación del ADN dependientes de p53 en el nucleolo; si el daño es intenso y duradero, el citocromo *c* se traslada masivamente al citosol y conduce a la célula irremediablemente a su muerte. ■

González Arzola K, Díaz Quintana A, Bernardo García N, Martínez-Fábregas J, Rivero-Rodríguez F, Casado Combreras MA, Elena Real CA, Velázquez Cruz A, Gil Caballero S, Velázquez Campoy A, Szulc E, Gavilán MP, Ayala I, Arranz R, Ríos RM, Salvatella X, Valpuesta JM, Hermoso JA, De la Rosa MA, DíazMoreno I, 2022. Nucleus-translocated mitochondrial cytochrome c liberates nucleophosmin-sequestered ARF tumor suppressor by changing nucleolar liquid-liquid phase separation. *Nat Struct Mol Biol* (2022). <https://doi.org/10.1038/s41594-022-00842-3>.

## NOX4 Y SU PAPEL PROTECTOR EN EL DESARROLLO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

El cáncer de hígado es el sexto más frecuente en el mundo y el tercero con peor pronóstico. Aunque se han producido grandes progresos en los últimos años, aún se necesita avanzar en el conocimiento de los mecanismos moleculares de esta enfermedad y en el diseño de nuevas opciones terapéuticas. Un estudio realizado por el equipo de Isabel Fabregat, IDIBELL (Barcelona), publicado en la revista *Hepatology*, subraya la importancia de la NADPH Oxidasa NOX4 en el desarrollo del carcinoma hepatocelular. Utilizando cultivos celulares, ratones modificados genéticamente y muestras de tumores humanos, se ha conseguido identificar los

mecanismos moleculares regulados por NOX4 y su papel protector en la progresión tumoral. El trabajo se ha realizado en el contexto del consorcio CIBER, en colaboración con grupos de investigación del CIC bioGUNE (Bizkaia), CBM



Severo Ochoa/UAM (Madrid), IRB/UB (Barcelona) y University College Dublin (Irlanda). Cuando la expresión de NOX4 es baja, lo que se observa en un relevante número de pacientes, se reprograma el

metabolismo celular, aumentando la capacidad energética de la célula y favoreciendo su capacidad proliferativa e invasiva. En ausencia de NOX4 se aumenta la expresión de otros miembros de la familia, como NOX1 o NOX2, lo que provoca alteraciones en el equilibrio redox con aumento en la actividad de NRF2 y MYC, que son responsables de los cambios en la plasticidad mitocondrial y en la reprogramación del metabolismo oxidativo. El estudio abre nuevas oportunidades terapéuticas para la cohorte de pacientes con baja expresión de NOX4, que podrían ser tratados con fármacos dirigidos al metabolismo mitocondrial o inhibidores de NOX1/NOX2. ■

Peñuelas Haro I, Espinosa Sotelo R, Crosas Molist E, Herranz Iturbide M, Caballero Díaz D, Alay A, Solé X, Ramos E, Serrano T, Martínez Chantar ML, Knäus UG, Cuezva JM, Zorzano A, Bertran E, Fabregat I. The NADPH oxidase NOX4 regulates redox and metabolic homeostasis preventing HCC progression. *Hepatology*; 2022, Aug 3. doi: 10.1002/hep.32702.

## EL RECEPTOR DEL FRESCOR TRPM8 PROTEGE AL SEXO MASCULINO DEL DOLOR ASOCIADO A LA MIGRAÑA

La migraña es un dolor recurrente e incapacitante, más severo y frecuente en mujeres que en hombres. TRPA1 y TRPM8 son canales iónicos termosensibles relacionados con la fisiopatología de la migraña que se expresan en las neuronas que inervan las meninges. El equipo liderado por Antonio Ferrer Montiel (IDIBE, Universidad Miguel Hernández) ha publicado en *Nature Communications* un estudio sobre la implicación de TRPA1 y TRPM8 en un modelo de migraña en el ratón que presenta un dimorfismo sexual similar al humano. En el modelo, un tratamiento con nitroglicerina provoca una hipersensibilidad mecánica que es duradera en

hembras, pero desaparece rápidamente en machos. La delección de TRPA1 en ratones previene la sensibilización y la liberación neuronal de CGRP, un neurotransmisor



crucial en la migraña. Sin embargo, esta función primordial de TRPA1 ocurre en machos y hembras y no explica la diferencia entre sexos. En cambio, la delección de TRPM8 sí provoca un efecto dispar: los machos pierden la capacidad de recuperar la sensibilidad normal y se comportan

como hembras en ese aspecto, mientras que las hembras no varían su hipersensibilidad. La suplementación con testosterona exógena alivia la sensibilización en hembras y machos castrados wild-type pero no en ratones TRPM8 *knockout*. Experimentos posteriores de imagen de calcio y electrofisiología en células que expresan TRPM8 murino y humano confirman una interacción entre testosterona y TRPM8 que es independiente del receptor de andrógenos. Este trabajo sugiere una función protectora de TRPM8 que acorta la duración de la sensibilización y abre posibilidades terapéuticas adaptadas al sexo que mimeticen la acción de la testosterona sobre TRPM8. ■

Alarcón Alarcón D, Cabañero D, de Andrés López J, Nikolaeva Koleva M, Giorgi S, Fernández Ballester G, Fernández Carvajal A, Ferrer-Montiel A; 2022. TRPM8 contributes to sex dimorphism by promoting recovery of normal sensitivity in a mouse model of chronic migraine. *Nat Commun* .13(1):6304. doi: 10.1038/s41467-022-33835-3.

## LA HISTONA H1 PROTEGE AL GENOMA DE LA ACUMULACIÓN EXCESIVA DE RNAs NO CODIFICANTES EN CROMATINA

La histona H1 o histona linker es, después de las histonas que forman los nucleosomas, la proteína más abundante en la cromatina de células de mamíferos y su función estructural en la compactación de arrays de nucleosomas es conocida desde hace décadas. Además, la histona H1 es un versátil regulador transcripcional que puede reclutar tanto a activadores como a represores dependiendo del contexto genómico y tipo celular. En un trabajo reciente publicado en la revista *Cell Reports*, el equipo liderado por la Dra. María Gómez del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC/UAM), ha desvelado una inesperada función adicional de la histona H1: impedir la acumulación de

RNAs no codificantes en cromatina y su potencial toxicidad al generar conflictos con las horquillas de replicación que duplican el genoma. Cuando se reducen los niveles de



histona H1 en cromatina se recluta un mayor número de complejos de RNA polimerasa II activos que generan miles de RNAs no codificantes. Además, este exceso de RNAs no codificantes transcritos en presencia de niveles bajos de histona

H1 presentan menores niveles de la modificación posttranscripcional N(6)-metiladenosina (m6A), lo que incrementa su estabilidad y su acumulación en la cromatina, generando así estrés replicativo. Este trabajo pone de manifiesto una relación insospechada entre un componente estructural de la cromatina y las modificaciones post-transcripcionales de los RNAs, con importantes implicaciones tanto para la regulación génica como para el mantenimiento del genoma. Descifrar los mecanismos moleculares de esta vía reguladora podría ser relevante en escenarios patológicos de alteraciones de los niveles de histona H1, como ocurre en linfomas de células B y otros cánceres o en algunos síndromes del desarrollo. ■

Fernández Justel JM, Santa María C, Martín Virgala S, Ramesh S, Ferrera Lagoa A, Salinas Pena M, Isolser Alcaraz J, Maslon MM, Jordan A, Cáceres JF, Gómez M; 2022. Histone H1 regulates non-coding RNA turnover on chromatin in a m6A-dependent manner. *Cell Rep* 40, 111329. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111329>.

## NUEVOS PARADIGMAS EN EL PROCESO DE AGREGACIÓN

■  $\alpha$ -sinucleína y Tau son dos proteínas que, en condiciones patológicas, producen agregados amiloides y se acumulan en cuerpos de inclusión en el cerebro. Tradicionalmente se conocen por separado como biomarcadoras de las enfermedades de Parkinson y Alzheimer, respectivamente. Sin embargo, en las autopsias de algunos pacientes de estas enfermedades se ha visto que ambas proteínas están presentes formando co-agregados amiloides. Ello sugiere que estas neuropatías, lejos de originarse de forma aislada, forman parte de un espectro de patologías en el que la naturaleza de estos co-agregados estaría relacionada con los síntomas finales de cada paciente. Utilizando técnicas de microscopía y

espectroscopía avanzadas, el grupo de la Dra. Nunilo Cremades del Instituto de Biocomputación y Física de Sistemas Complejos (BiFi) de la Universidad de Zaragoza, en colaboración



con otros grupos de esta Universidad y del Instituto de Química-Física Rocasolano del CSIC, ha propuesto un mecanismo por el que estas dos proteínas son capaces de agregar juntas en el seno de un fenómeno fisiológico conocido como separación de fases líquido-líquido. Este proceso se produ-

ce cuando ciertas proteínas se separan de la fase acuosa en la que están disueltas y forman gotas separadas de la disolución. En este estudio se ha identificado la formación de co-agregados amiloides formados por  $\alpha$ -sinucleína y Tau en el interior de gotas proteicas y se han determinado los factores que gobiernan este proceso. El modelo de co-agregación amiloide propuesto permitirá entender mejor los mecanismos de separación de fases de proteínas y su transición hacia agregados tóxicos, al tiempo que abre una puerta a una exploración en conjunto de las distintas enfermedades neurodegenerativas para el desarrollo de herramientas de diagnóstico y tratamiento más eficaces. ■

Gracia P, Polanco D, Tarancón-Díez J, Serra I, Bracci M, Oroz J, Laurents DV, García I, Cremades N; 2022. Molecular mechanism for the synchronized electrostatic coacervation and co-aggregation of alpha-synuclein and tau. *Nat Commun.* 13, 4586. doi: 10.1038/s41467-022-32350-9.

## PAPEL DE P53 Y SULFIRREDOXINA/PEROXIRREDOXINA 3 EN LA NECROPTOSIS

■ La necroptosis es una de las formas de necrosis programada. En el trabajo realizado por el grupo del Prof. Juan Sastre del Departamento de Fisiología de la Universitat de València, en colaboración con M. Toledano (Université Paris-Saclay, CNRS, I2BC), se ha observado que tanto la peroxirredoxina 3 mitocondrial como la sulfirredoxina, enzima encargada de la reducción de las formas sulfínicas en las proteínas, juegan un papel crítico en la regulación la necroptosis, una de las formas de necrosis programada. Así, en un modelo de pancreatitis aguda en ratones han demostrado que la necroptosis en páncreas es dependiente de p53, que se transloca a la mitocondria

y además induce una pérdida de peroxirredoxina 3 y sulfirredoxina, con la consiguiente hiperoxidación de peroxirredoxina 3. Los ratones transgénicos deficientes



en sulfirredoxina con pancreatitis sufren una necroptosis en páncreas mucho más temprana, que se acompaña de hiperoxidación de peroxirredoxina 3 y translocación mitocondrial intensa de p53. Esta necroptosis se previene mediante la administración del antioxidante mitocondrial mito-TEMPO. Además, también se

observa necroptosis en condiciones basales en páncreas de ratones con obesidad inducida por dieta grasa, que se acompaña de niveles proteicos elevados de p53, así como de su translocación mitocondrial. Esta necroptosis pancreática asociada a la obesidad también es dependiente de p53, ya que los ratones obesos deficientes en p53 no muestran necroptosis en páncreas. Por tanto, estos resultados muestran que p53 induce necroptosis en inflamación y en obesidad a través de la generación de especies reactivas del oxígeno en las mitocondrias, al desencadenar la pérdida del sistema antioxidante mitocondrial sulfirredoxina/peroxirredoxina 3. ■

Rius Pérez S, Pérez S, Toledano MB, Sastre J. p53 drives necroptosis via downregulation of sulfiredoxin and peroxiredoxin 3. *Redox Biol;* 2022;56:102423.

# FASCINACIÓN POR EL CIELO

Seguramente una de las primeras preguntas que nos hicimos como seres humanos fue lo que era y qué había más allá de aquella cúpula celeste sobre nuestras cabezas. *Algo nuevo en los cielos*, el último libro de Antonio Martínez Ron, nace precisamente de las preguntas que surgen de esa mirada hacia el cielo. Una mirada que, en la actualidad, a menudo se encuentra constreñida por los edificios de las grandes ciudades, pero que cuando se ve liberada de las limitaciones urbanas redescubre un espacio fascinante: observamos animales que surcan el cielo, nos maravillamos con los fenómenos meteorológicos o descubrimos en él una ventana desde la que vislumbrar nuestra galaxia. Esto es precisamente lo que le ocurrió al autor, periodista científico con gran trayectoria y varios libros de divulgación a sus espaldas, cuando fue a vivir fuera de Madrid y quedó cautivado por el cielo de los suburbios. Allí fue donde nació ese libro; la historia de lo que descubrió es la recogida en esta obra exhaustiva, de 700 páginas, detrás de la cual se esconde un enorme esfuerzo de documentación y seis años de trabajo. Un libro que habla de ciencia, pero también de literatura y de arte, porque mirar al cielo es una actividad que ha inspirado —e inspira— a la humanidad en muchas facetas.

Así, intercalando narraciones históricas y relatos más periodísticos, Martínez Ron nos va contando la historia «del gran viaje de la humanidad por los océanos del aire», tal y como reza el subtítulo, y de cómo se profundizó en el conocimiento de ese medio. Pero también nos cuenta el viaje desde el patio de su casa hasta enviar una sonda a la estratosfera (Misión Estrato-Vallekas la llamó), pasando por sus conversaciones con fuentes científicas, meteorológicas o incluso cazadoras de tormentas, sin olvidar su primera ascensión en globo. De esta forma, el libro es un gran compendio divulgativo y, al mismo tiempo, una obra de aventuras del autor y de los personajes que recorren sus páginas. Personajes que se lanzaron a la exploración de los cielos antes incluso de inventarse los ingenios voladores y tuvieron que hacerlo de la única forma posible en aquella época: subiendo a las montañas y desplegando allí mismo sus laboratorios. Fue el caso de Horace-Bénédict de Saussure, que en el siglo XVIII transportó toda una serie de termómetros, barómetros, higrómetros y otros artefactos de medida hasta la cima del Mont-Blanc, a 4.810 metros de altitud (eso sí, acompañado de su mayordomo y de 18 guías, sin los cuales la hazaña no hubiera sido posible). Exploradores que se enfrentaban por primera vez a efectos



de la falta de oxígeno a grandes altitudes —lo que provocó no pocos accidentes tal y como recoge el libro (algunos con resultado de muerte)— y que lo desconocían todo del medio aéreo: ¿Hasta qué altitud se pueden encontrar seres vivos? ¿Cuál es la composición de las nubes? ¿De qué color es el cielo?

*Algo nuevo en los cielos* es un libro que contagia la emoción y el entusiasmo de quien aprende y descubre a lo largo del viaje, por lo que es fácil conectar con el autor durante la lectura, ya que nos hace partícipes de todo este proceso hasta el punto de compartir con nosotros parte de la documentación y bibliografía histórica mencionada en el libro (a la que se puede acceder a través de la página web de *Divulgameteo*). Todo esto, y la prosa y estilo del autor, hacen que sea fácil enfrentarse y engancharse a la lectura de estas 700 páginas, a pesar de contener una gran cantidad de información y datos. Seguramente, el entusiasmo del autor está detrás de esta abundancia de temas tratados, que podrían agobiar a los lectores si

no fuera por el estilo narrativo que predomina en el libro y que hace que nos enfrentemos al texto casi como si se tratara de una novela. Desde los inicios de la investigación atmosférica y el desarrollo de la meteorología, el libro repasa también la historia de la exploración de los cielos, las primeras ascensiones en globo, los inicios de la aviación (no faltan los hermanos Wright, pero tampoco otros míticos aviadores como Antoine de Saint-Exupéry) y, por supuesto, la exploración espacial. También transitan figuras clave de la historia de la ciencia como Charles Darwin, Francis Galton, Alexander von Humboldt o Benjamin Franklin; de la historia a secas, como Cristóbal Colón; o artistas y poetas, como Durero, Magritte o Federico García Lorca. La respuesta sobre qué tienen que ver todos estos personajes con el cielo la encontrarán en el libro.

Algunas de las reseñas que se han publicado sobre esta obra han destacado la dificultad de encuadrarla dentro de un único género, porque, como hemos visto, *Algo nuevo en los cielos* no es solo un libro de divulgación, sino también una obra de historia y de historia de la ciencia, una crónica de viajes y un libro de aventuras. Un texto escrito cuidadosamente, para disfrutar y saborear con calma. Y lo que está claro es que después de leerlo no podrá evitar mirar arriba y compartir con el autor la fascinación por los cielos.

**Anna Mateu**

Jefa de redacción de la revista *Mètode*  
Universitat de València

## CÉSAR NOMBELA CANO (1946-2022)

EXCELENTE MAESTRO, GRAN GESTOR DE LA CIENCIA Y AMIGO INCONDICIONAL

Concha Gil, en nombre de todos sus compañeros y discípulos del Departamento de Microbiología de la Facultad de Farmacia UCM.

El pasado 14 de octubre nos dejó el profesor Cesar Nombela, tras sufrir una grave enfermedad que llevó con una gran discreción y ejemplaridad. César Nombela nació el 6 de noviembre de 1946 en Carriches (Toledo). Estudió en el Instituto Ramiro de Maeztu donde forjó grandes amistades que mantuvo a lo largo de su vida. Se licenció en Farmacia y en Químicas en la Universidad Complutense de Madrid (UCM) en 1969. Realizó el doctorado en la Universidad de Salamanca bajo la dirección del Profesor Julio Rodríguez-Villanueva, con el que tuvo una estrecha e importante relación profesional y personal. Allí tuvo la fortuna de conocer a su mujer Nohelly Arrieta, pilar esencial en su vida y con la que tuvo tres hijos ejemplares. Posteriormente, entre 1972 y 1975, se trasladó a Estados Unidos para trabajar como becario postdoctoral en el laboratorio del premio Nobel de Medicina, Severo Ochoa, en la Universidad de Nueva York y en el Instituto Roche de Biología Molecular de Nueva Jersey. Severo Ochoa le nombró en su testamento presidente vitalicio de la Fundación Carmen y Severo Ochoa. La Fundación

convoca anualmente el Premio Carmen y Severo Ochoa de Investigación en Biología Molecular para reconocer la labor investigadora de científicos del campo de la Biología Molecular que desarrollen su trabajo en España.

Tras su regreso a España, obtuvo una plaza en el Instituto de Microbiología de Salamanca del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) en 1975. Posteriormente, en 1977 obtuvo una agregadura en la UCM donde empezó a impartir clases de Microbiología en la Facultad de Farmacia y a formar su grupo de investigación. En el año 1981 obtuvo una cátedra en el Departamento de Microbiología de la Facultad de Farmacia de la UCM, donde desarrolló la mayor parte de su carrera académica. Supo rodearse de buenos discípulos a los que inculcó la curiosidad científica, el esfuerzo, la responsabilidad y la importancia que tiene la investigación para ser un buen profesor universitario, con el objetivo siempre puesto en el bien de la sociedad. Consiguió numerosos proyectos nacionales e internacionales además de colaboraciones con la





1995. Profesores, becarios y colaboradores en torno al profesor César Nombela en la biblioteca del Departamento de Microbiología II de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

industria, gracias a los cuales pudo equipar de forma más que adecuada el Departamento de Microbiología e impulsar enormemente la investigación de su grupo, del que siempre estuvo muy orgulloso, y supo potenciar las diferentes cualidades de cada uno de sus integrantes.

Su investigación inicialmente se centró en el estudio de la pared celular de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* como diana de nuevos agentes antifúngicos. El descubrimiento y secuenciación del gen de la MAP kinasa Slt2 y el estudio de dicha proteína de gran relevancia en la respuesta a estrés de la pared celular abrió una línea de investigación muy importante en el campo de la señalización celular. Sus estudios pioneros en genética y biología molecular de la levadura patógena oportunista *Candida albicans* le permitieron abrir otra notable línea de investigación para estudiar la interacción de *C. albicans* con el organismo humano durante el proceso infeccioso.

Fue consciente de la importancia de la tecnología para el avance de la investigación y promovió la creación en la UCM de los Centros de Apoyo a la Investigación de Citometría de flujo y de Genómica y Proteómica. La Unidad de Genómica se creó en 1990, en gran parte debido a la necesidad de disponer de técnicas de secuenciación para participar en el Proyecto Europeo de secuenciación del genoma de *S. cerevisiae*, primer organismo eucariota secuenciado. En el año 2001 se incorporó la tecnología proteómica, siendo este servicio pionero en España y sirviendo de apoyo a muchos proyectos de investigación.

En el año 1996 fue nombrado presidente del CSIC, puesto que desempeñó durante cuatro años. También en este periodo supo rodearse de un gran equipo. Trabajó sin descanso para mejorar la investigación y consiguió numerosas plazas para incorporar a jóvenes investigadores a pesar de las restricciones económicas. Estaba muy satisfecho de ello y muchos investigadores del CSIC han afirmado públicamente que fue un excelente presidente.

A pesar de su gran dedicación a dicha institución, siempre tenía un momento para las personas de su grupo que íbamos a contarle nuestros avances en las diferentes líneas de investigación. Tenía una gran capacidad para seguir estando al día en todos los temas y aportar nuevas ideas y fuentes de financiación.

Fue elegido Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia en 2007, institución a la que también dedicó todo su esfuerzo con la organización de sesiones de la más alta calidad científica.

En 2012 fue nombrado Rector de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo y de nuevo se rodeó de grandes profesionales. Realizó un trabajo ingente para buscar financiación pública y privada y poder llevar a cabo una gran cantidad de cursos de altísimo nivel. También es importante destacar su labor para promover la enseñanza de la lengua española. En el Palacio de la Magdalena supo crear una atmósfera especial donde se fusionaban los grandes avances en investigación y las manifestaciones más actuales de las artes. Los miembros de su grupo seguimos manteniendo una estrecha relación con él. Siempre estaba a nuestra disposición para asesorarnos y ayudarnos en todo lo que estuviera en sus manos.

En 2018 volvió a la universidad hasta su jubilación como emérito, tras lo cual siguió apoyando a nuestro departamento y manteniendo lazos de unión con nosotros hasta el último momento.

Los que tuvimos la enorme suerte de cruzarnos con él en nuestra vida, de conocerle docente, científica y personalmente, podemos considerarnos muy afortunados. Fue una excelente persona y un gran maestro. Tuvo la habilidad de formar muy buenos equipos y afianzar su amistad. Trabajó sin descanso para mejorar la investigación en España. Con su desaparición, la comunidad científica pierde un gran referente para muchos investigadores. DEP. ■

# El 44º Congreso SEBBM, un regreso a la presencialidad tras la pandemia

La Universidad de Málaga (UMA) acogió la 44ª edición del Congreso anual de la SEBBM celebrado del 6-9 de septiembre de 2022. El congreso estuvo presidido por el miembro de la Junta directiva de la SEBBM y profesor de la UMA, Enrique Viguera.

Esta edición contó con un total de 706 asistentes incluyendo 50 estudiantes inscritos en el curso de iniciación a la investigación en Bioquímica y Biología Molecular y 81 participantes procedentes de la industria. El congreso incluyó 170 presentaciones orales (conferencias plenarias, simposios y reuniones de grupos), 17 seminarios de empresas, 18 conferencias o presentaciones en Mesas redondas, los ya clásicos cursos de iniciación a la Bioquímica y Biología Molecular y el Foro Desarrollo profesional y, además, se presentaron 309 comunicaciones de tipo poster.

La conferencia inaugural Alberto Sols-Fundación BBVA la impartió la Dra. Annemieke Aatsma-Rus (Leiden Univ. Medical Center) centrada sobre el uso de terapias génicas basadas en la molécula de RNA para el tratamiento de enfermedades raras. La conferencia de clausura Fundación Ramón Areces corrió a cargo del Dr. Manuel Serrano (IRB, Barcelona) quien nos habló del rejuvenecimiento celular mediante reprogramación genética. En esta edición contamos también con las conferencias plenarias FEBS *National Lecturer* (Dr. Dario Alessi), Conferencia PABMB (Dra. Ana Pombo), Conferencia NIEMEYER (Dra. María Alejandra Moya León), Conferencia LELOIR (Marcelo Rubinstein) y la Conferencia *Women in Science* (Dra. Malu Martínez Chantar).



Se desarrollaron nueve simposios y 18 reuniones de grupo. El simposio de Educación se realizó en colaboración con la Sociedad Portuguesa de Bioquímica y el simposio sobre Estructura y función de biomoléculas “SARS-CoV 2 years of pandemic” se organizó junto con la Sociedad Mexicana de Bioquímica con motivo de su 65 aniversario.

Dentro de las actividades satélite, se exhibió la exposición “Las moléculas que comemos” (SEBBM-CSIC) en Metro Málaga, se impartieron 7 conferencias divulgativas en distintos centros emblemáticos de la ciudad y montamos una exposición en homenaje a D. Santiago Ramón y Cajal en la sede del congreso (Alberto J. Schuhmacher, IIS Aragón y Enrique Viguera, UMA). Destacar la labor de los estudiantes voluntarios, quienes se implicaron con gran ilusión contribuyendo sin duda alguna a que el congreso fuera un éxito. ■

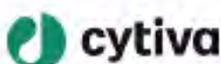


# La **SEBBM** contribuye al progreso de la Ciencia

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](mailto:sebbm@sebbm.es) o llamando al **+34 681 916 770**

\* 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.

# Carolyn Bertozzi, Morten Meldal y Barry Sharples, ganadores del Premio Nobel de Química

“El Premio Nobel de Química 2022 trata de hacer que los procesos difíciles sean más fáciles”, destacó la Real Academia de Ciencias Sueca al anunciar el premio.

Barry Sharples y Morten Meldal han sentado las bases para una forma funcional de química, la química del click, en la que los componentes básicos moleculares se unen de manera rápida y eficiente.

La investigadora Carolyn Bertozzi ha llevado la química del click a una nueva dimensión y comenzó a utilizarla en organismos vivos.

Las investigaciones de los galardonados han permitido mejorar la orientación de los productos farmacéuticos contra el cáncer. En su comunicado de prensa, la Real Academia de las Ciencias de Suecia presenta el premio diciendo que durante mucho tiempo los químicos han estado impulsados por el deseo de construir moléculas cada vez más complicadas.

En la investigación farmacéutica, esto ha involucrado la recreación artificial de moléculas naturales con propiedades medicinales. “Esto ha propiciado muchas construcciones moleculares admirables, pero generalmente consumen mucho tiempo y son muy difíciles de producir”, informa el comunicado.

“El Nobel de Química de este año no lidia con asuntos sobre complicados, sino que trabaja con algo que es fácil y sencillo. Las moléculas funcionales puede construirse siguiendo una ruta directa”, dijo Johan Åqvist, presidente del Comité del Nobel de Química.

## ¿QUÉ ES LA QUÍMICA “CLICK”?

Para entenderlo, piensa en cómo funciona el juego de Lego. Algunas piezas tienen protuberancias y otras tienen agujeros. Los presionas juntas y hacen “clic” para unirse. La profesora Alison Hulme, de la Universidad de Edimburgo, en Reino Unido, explica que el mismo proceso se aplica a la química click. “Dos socios químicos están perfectamente diseñados para combinarse entre sí, de modo que cuando entran en contacto en el entorno adecuado, simplemente hacen click juntos”, le dijo a la BBC.

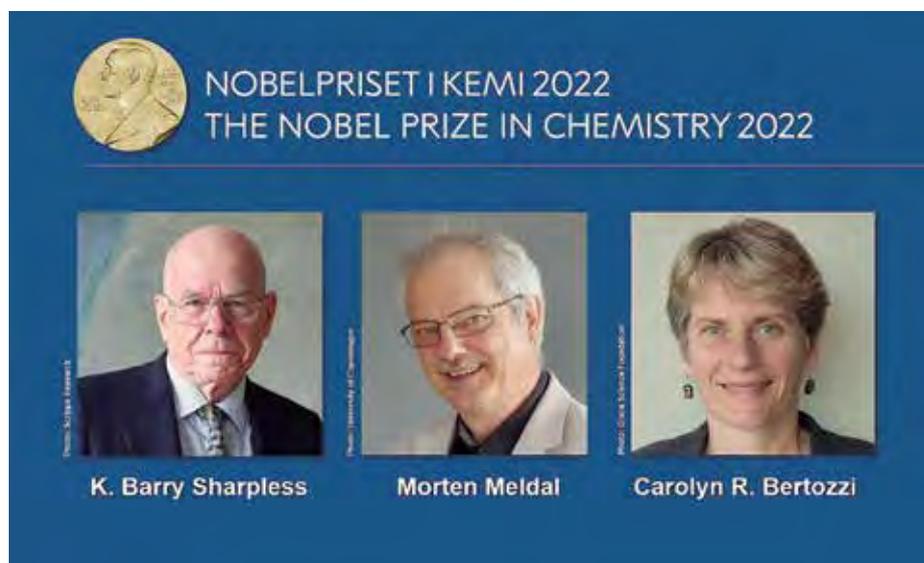
Pero al principio no se podía utilizar en células vivas —esencial para comprender las enfermedades— porque implicaba el uso de cobre que mata las células. El innovador descubrimiento del profesor Bertozzi hizo que la química click funcionara en células vivas. Su trabajo significa que los científicos pueden hacer “química dentro del cuerpo humano, para asegurarse de que los medicamentos vayan al lugar correcto y se mantengan alejados del lugar equivocado”, explica Hulme.

Barry Sharples fue quien acuñó este concepto alrededor de 2000. Después, Morten Meldal y el propio Sharples, de forma independiente, presentaron lo que hoy se considera la joya de la corona de la química click: la cicloadición de azida-alquino catalizada por cobre. “La química click es

un avance para la química, la nanotecnología y la ciencia de materiales”, dice por otra parte Raluca M. Fratila, investigadora en la Universidad de Zaragoza en España.

## ¿CÓMO LA QUÍMICA BIOORTOGONAL LLEVÓ LA QUÍMICA CLICK A OTRO NIVEL?

Héctor Busto Sancirán, del grupo de investigación Química Biológica de la Universidad de La Rioja, explica que la química click es una “ciencia básica”.



# La Química en un click

¿Te imaginas que con un sólo 'click' se pueden crear nuevas moléculas?

El **Premio Nobel de Química 2022** fue otorgado a: Carolyn Bertozzi, Martin Meldal y Barry Sharpless, por el desarrollo de la 'química click' y la 'química bioortogonal'

¡Gracias a las reacciones bioortogonales hoy podemos dirigir compuestos a entornos específicos de las células, logrando estudiar con ello procesos químicos en organismos vivos!

Aplicaciones para dicha reacción  
Creación de nuevos fármacos químicos y biológicos y, de manera sobresaliente, para seguimiento de procesos celulares en tiempo real y sin afectar a la célula.

El aporte de la Dra. Carolyn Bertozzi permitió llevar a cabo estas reacciones en células vivas, en particular para rastrear azúcares en tumores.

Actualmente, diversos grupos de investigación de todo el mundo exploran el potencial de la 'química click' y la 'química bioortogonal', tales como los Dres.: Danaí Montalván, Arturo Jiménez y Eduardo Hernández, entre otros investigadores y estudiantes del @quimicaunam

Ilustración: © Johan Jarnestad/The Royal Swedish Academy of Sciences  
Asesoría científica: Dr. Armando García Hernández y Dr. José G. López Cortés.  
Diseño y comunicación: Hortensia Segura Silva Colaboración: Josselin D. Pagaza Nava  
COMUNICACIÓN Y DIVULGACIÓN IQ-UNAM

“Y como suele suceder muy a menudo, sentó las bases de la química denominada bioortogonal, cuando la investigadora Carolyn Bertozzi utilizó esta innovadora metodología desarrollada por Sharpless para hacer reacciones químicas en organismos vivos, con enorme potencialidad para el desarrollo de nuevos medicamentos”, dice Busto.

En 2004, Bertozzi y sus colegas lideraron las reacciones click que no requerían cobre. Al trabajar con organismos vivos, demasiado metal podía ser tóxico para las células e interferir en su metabolismo. De esta forma, los químicos pueden modificar moléculas en organismos vivos sin interferir con las funciones normales celulares.

Tales reacciones permitieron a Bertozzi etiquetar moléculas que se encuentran en las superficies celulares, llamadas glicanos, con etiquetas verdes fluorescentes. Bertozzi demostró que su hallazgo podía usarse para rastrear glicanos, por ejemplo, en células tumorosas, y descubrió que algunos glicanos parecen proteger los tumores del sistema inmunológico humano, por lo que bloqueando ese mecanismo se podía crear un nuevo fármaco.

Muchos investigadores han empezado posteriormente a desarrollar anticuerpos seleccionables que apuntan a varios tipos de tumores, explica la Academia de las Ciencias de Suecia. Estos anticuerpos se están probando actualmente en ensayos clínicos y también se aplicarían en enfermedades inflamatorias, con un potencial que podría impactar en millones de pacientes en todo el mundo. ■

### LAS CREDENCIALES DE LOS PREMIADOS

- Carolyn R. Bertozzi nació en 1966 en Estados Unidos. En 1993 se doctoró en la Universidad UC Berkeley en California. Actualmente es profesora del laboratorio Anne T. and Robert M. Bass de la Universidad de Stanford en California.
- Morten Meldal nació en Dinamarca en 1954. Su doctorado lo completó en 1986 en la Universidad Técnica de Dinamarca, Lyngby. Es profesor en la Universidad de Copenhagen, Dinamarca.
- K. Barry Sharpless nació en Filadelfia, Estados Unidos, en 1941. Se doctoró en 1968 en la Universidad de Stanford. Es profesor del Instituto de Investigación Scripps en La Jolla, California.

# Premio Nobel de Medicina y Fisiología 2022 para el genetista sueco Svante Pääbo por sus descubrimientos sobre la evolución humana

El genetista sueco Svante Pääbo ha desarrollado métodos para estudiar ADN antiguo que han permitido la recuperación y el análisis del genoma de especies desaparecidas como los neandertales.

La Asamblea Nobel del Instituto Karolinska de Estocolmo ha distinguido con el Premio Nobel de Medicina y Fisiología al biólogo sueco Svante Pääbo (Estocolmo, 1955) por sus hallazgos sobre la evolución humana y la secuenciación del genoma de especies extintas.

Tal y como expone el jurado, “a través de su investigación pionera, Svante Pääbo logró algo aparentemente imposible: secuenciar el genoma del neandertal, un pariente extinto de los humanos actuales. También hizo el sensacional descubrimiento de un homínido previamente desconocido, Denisova (o denisovanos)”.

El acta destaca asimismo que “Pääbo también descubrió que se había producido una transferencia de genes de estos homínidos ahora extintos al *Homo sapiens* tras la migración fuera de África hace unos 70.000 años. Este antiguo flujo de genes para los humanos actuales tiene relevancia fisiológica hoy en día, por ejemplo, afectando la forma en que nuestro sistema inmunológico reacciona a las infecciones”.

Especialista en genética evolutiva, el biólogo sueco se doctoró en 1986 en la Universidad de Upsala. Desde 1997, dirige el Departamento de Genética del Instituto Max Planck de Antropología Evolutiva en Leipzig (Alemania).

Nombrado por la revista *Time* una de las 100 personas más influyentes de 2007 y ganador en 2018 del Premio Princesa de Asturias de Investigación Científica y Técnica, cuyo jurado consideró que “sus descubrimientos obligan a reescribir la historia de nuestra especie”, Pääbo es considerado uno de los creadores de la llamada paleogenómica. Mediante sus investigaciones se han podido conocer las diferencias genéticas que distinguen a los seres humanos actuales de los homínidos extintos. Sus descubrimientos, por tanto, pavimentan las vías para explorar qué es lo que nos hace humanos.

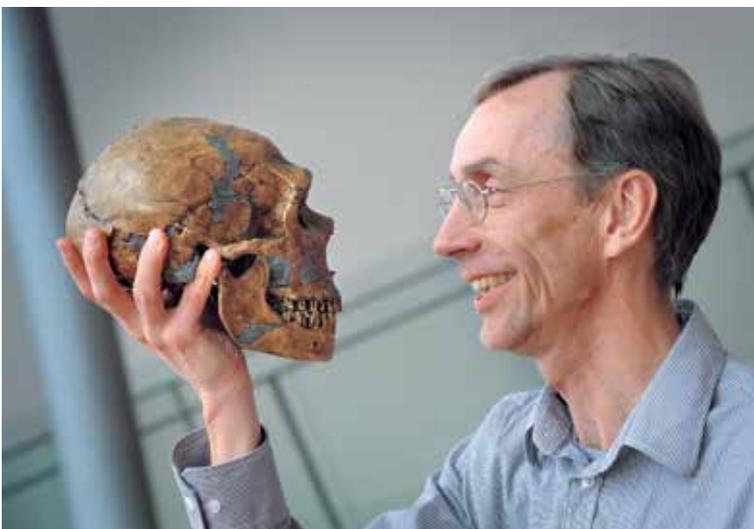
## RECUPERACIÓN DE ADN ANTIGUO

Además, la metodología que ha desarrollado el científico a lo largo de su carrera también ha permitido a otros muchos grupos avanzar en sus investigaciones. Pääbo supo desarrollar métodos para estudiar ADN antiguo; empleando técnicas modernas pudo extraer información genética de los fósiles, pese a que el ADN es un material que se contamina y se degrada muy rápido.

Gracias a sus hallazgos, también conocemos de qué manera influye ese acervo genético en la fisiología de los humanos actuales. Un ejemplo es el gen EPAS1, “heredado” de los denisovanos, que confiere una ventaja para sobrevivir en zonas de elevada altitud y es común en poblaciones actuales, como las tibetanas.

“Lo que ha hecho tanto Pääbo como su equipo ha supuesto un punto de inicio y de referencia extraordinario, y un punto de inflexión en nuestro ámbito científico”, añade José María Bermúdez de Castro, que recuerda que el genetista sueco ha trabajado también en España con los neandertales hallados en cueva de El Sidrón (Asturias).

El codirector de Atapuerca señala asimismo que el estudio de las paleoproteínas —cuyo primer estudio en homínidos se publicó en 2020, de la especie *Homo antecessor*— es otro campo vinculado que están desarrollando ahora y para el que tienen grandes expectativas. ■



# QX600 DROPLET DIGITAL PCR SYSTEM

With more colors for greater  
multiplexing capabilities



Droplet Digital PCR delivers ultra-sensitive, absolute quantification of nucleic acids providing the ability to easily analyze targets that often fall below the detection threshold of other technologies.

**The new QX600 delivers best-in class performance for which Droplet Digital PCR systems are known, plus:**

- Six-color multiplexing to maximize targets per well
- An efficient workflow that provides same-day results
- User-friendly, intuitive software for rapid data analysis
- A technology proven in over 6,300 publications covering a vast spectrum of applications

For more information please visit us on [bio-rad.com](https://www.bio-rad.com) or get in contact with Jose Maria Fernandez on [josemaria\\_fernandez@bio-rad.com](mailto:josemaria_fernandez@bio-rad.com)

BIO-RAD is a trademark of Bio-Rad Laboratories, Inc. in certain jurisdictions.  
Trademarks used herein are the property of their respective owner.

**BIO-RAD**

## El Ministerio de Ciencia e Innovación concede los Premios Nacionales de Investigación 2022



El pasado 6 de octubre fueron anunciados los Premios Nacionales de Investigación 2022. El Dr. Mariano Barbacid Montalbán, socio de honor de SEBBM, ha sido distinguido con el Premio Nacional de Investigación Santiago Ramón y Cajal en el área de Biología “por sus contribuciones pioneras e internacionalmente reconocidas en el campo de la oncología molecular, donde ha alcanzado posiciones de liderazgo mundial además de contribuir al desarrollo de la investigación en el ámbito del cáncer en España y a la formación de una nueva generación

de investigadores”. El Dr. Barbacid es profesor AXA-CNIO de Oncología Molecular y Director del Grupo de Oncología Experimental del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO, Madrid).

En esta edición, también se otorgaron por primera vez los Premios Nacionales de Investigación para Jóvenes que distinguen el mérito de investigadoras e investigadores de España que hayan alcanzado logros relevantes en las primeras etapas de sus carreras. El Dr. Arkaitz Carracedo ha recibido el Premio Nacional de Investigación para Jóvenes “Margarita Salas” en el área de biología “por abordar, con un éxito extraordinario, cuestiones de gran relevancia en la vanguardia de la investigación del cáncer, especialmente en la señalización y el metabolismo de las células cancerosas, alcanzando una posición de liderazgo científico y gran potencial nacional e internacional”. El Dr. Carracedo, socio de SEBBM, es profesor de investigación Ikerbasque y profesor asociado de la Universidad del País Vasco. En 2010 estableció su línea de investigación en CIC bioGUNE con el objetivo principal de estudiar las características biológicas únicas de las células cancerosas *in vitro* e *in vivo*. Fuente MICINN.

## Guadalupe Sabio, galardonada con la Medalla de Extremadura 2022

La Dra. Guadalupe Sabio Buzo, socia SEBBM, ha sido galardonada con la Medalla de Extremadura 2022. Esta distinción se concede a propuesta de ciudadanos, entidades y ayuntamientos, y destaca su trabajo por «llevar la ciencia a la sociedad, tanto a mayores como a niños». La Dra. Sabio dirige el grupo “Papel de las quinasas activadas por el estrés en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, diabetes y cáncer” en el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares del Instituto Carlos III (CNIC, Madrid). Su investigación se centra en entender los factores que aparecen en las personas obesas como la alteración de la grasa, la desregulación de los relojes internos y el estrés celular, que podrían ser los causantes de la aparición de estas enfermedades. Además, su investigación demuestra que la mayor predisposición a desarrollar cáncer en hombres que en mujeres podría ser debida a las



diferencias en la producción de hormonas por parte del tejido graso. Sus trabajos han sido reconocidos con premios como el Princesa de Girona en la categoría Investigación científica (2012) o el Premio de Investigación Fundación Dr. Antoni Esteve (2021). Actualmente es vocal de Congresos, premios y eventos de la Junta Directiva de la SEBBM.



## El Centro de Biología Molecular Severo Ochoa obtiene la distinción de “Excelencia Severo Ochoa”



El CBM Severo Ochoa se fundó en 1975 como un centro mixto entre la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), bajo la tutela del premio Nobel Severo Ochoa. Desde sus inicios, el CBM ha desempeñado una función esencial en la vanguardia de la investigación biomédica y biotecnológica en España, con una visión traslacional y con una importante actividad de formación de jóvenes investigadores. Muchos de los científicos españoles de fama internacional, varios de ellos ocupando la dirección de centros de investigación de excelencia, han realizado sus

tesis doctorales o desarrollado parte de su carrera investigadora en el CBM.

En la pasada convocatoria de centros de excelencia Severo Ochoa, recientemente resuelta, el CBM ha obtenido el reconocimiento de su labor realizando investigación de frontera, que se cimienta en toda una trayectoria de muchos años de esfuerzo colectivo. Esta distinción significará el impulso definitivo para un centro altamente competitivo, que destaca entre los de su área por su multidisciplinariedad, sus excelentes infraestructuras y equipamientos científicos y su fuerte componente formativo. El plan estratégico I3M, vertebrado sobre la conexión entre la inmunidad, la inflamación y el metabolismo, plantea como objetivo transformar el CBM en un centro de referencia en estas disciplinas en los próximos años, sin perder su carácter interdisciplinar, y ha sido crucial para la obtención de este sello de excelencia. Haciendo referencia a su nombre y a la distinción recibida, podemos decir que ya es CBM Severo Ochoa. ¡Enhorabuena a todo su personal por el trabajo bien hecho!

## Socios de Honor de la SEBBM 2022

La Comisión de Admisiones de la SEBBM, presidida por el profesor Félix M. Goñi Urcelay, ha nombrado este año “Socios de Honor” a Federico Mayor Menéndez y Ángela Nieto Toledano en reconocimiento a la labor que han 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.

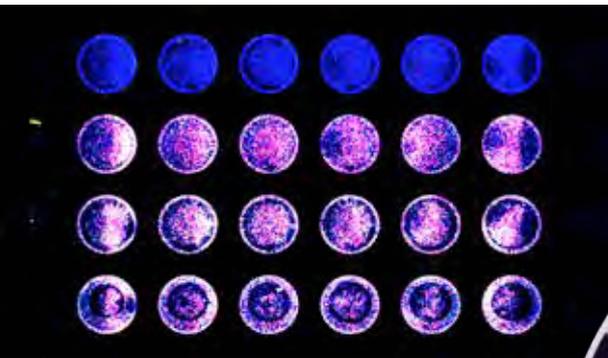
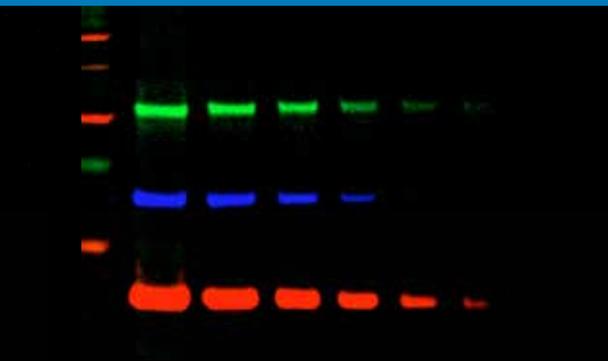
**Federico Mayor Menéndez** es Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) y dirige un grupo de investigación en el Centro de Biología Molecular «Severo Ochoa» (CBMSO, CSIC/UAM) centrado en el estudio de redes de señalización celular y sus implicaciones en patologías cardio-metabólicas y tumorales. Ha sido director del CBMSO (CSIC/UAM) (1998-2002), miembro del Consejo Científico y Tecnológico de la FECYT (2001-2005), director del Departamento de Biología Molecular de la UAM (2005-2013) y Presidente de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM) (2012-2016). Actualmente, forma parte de diversos Consejos Científicos (Fundación Lilly, IDIBAPS, Instituto de Investigación Sanitaria de la Fundación Jiménez Díaz)



y es director del Instituto Universitario de Biología Molecular de la UAM (2017-).

**Ángela Nieto Toledano** es profesora de Investigación del CSIC en el Instituto de Neurociencias de Alicante. Es reconocida por sus descubrimientos sobre las bases moleculares de la transición epidermo-mesenquimal, un proceso biológico trascendente en la comprensión del origen de varias enfermedades humanas. Sus resultados han ayudado a entender cómo se colocan las células a partir de las cuales luego se desarrollan órganos como el corazón, los huesos o el sistema nervioso, ampliando el conocimiento sobre determinadas malformaciones. Sus trabajos han abierto el camino para el desarrollo de enfoques terapéuticos nuevos en el marco del tratamiento del cáncer y su propagación a otros tejidos. Es miembro de la Organización Europea de Biología Molecular (EMBO) (2000) y Miembro de la Academia Europea (2009). Ha recibido los premios Carmen y Severo Ochoa (2004), Fundación Francisco Cobos a la Investigación Biomédica (2005), Alberto Sols a la mejor labor investigadora (2008), Rey Jaime I en Investigación Básica (2009), Selección Española de Ciencia de la Revista QUO (2015), Mérito Científico de la Generalitat Valenciana (2015), Premio de investigación básica en Nefrología Íñigo Álvarez de Toledo (2016), Premio Nacional de Investigación Ramón y Cajal (2019), y L'Oréal-Unesco La Mujer y la Ciencia (2022), y I Premio de la Ciencia Valenciana Santiago Grisolia (2022).





# Odyssey<sup>®</sup> M

The most sophisticated imager the industry has ever seen

Empower your lab with an extensive array of applications and detection options. Create new research opportunities and follow your discoveries—wherever they lead.

See it now at:  
[licor.com/odyssey-m](https://licor.com/odyssey-m)

- Dozens of assays, including three-color Western blots and cell-based assays
- Up to 18 channels across fluorescent, colorimetric, and luminescent spectrums
- Optimal sensitivity to reveal subtle changes between samples
- Industry-leading 5-micron resolution to see detailed tissue sections for triaging

**LI-COR**<sup>®</sup>

## II Ciclo anual de sesiones conjuntas RANF-SEBBM-FRA "Julio Rodríguez Villanueva"

El pasado 26 de octubre la Real Academia Nacional de Farmacia (RANF), la Sociedad Española de Bioquímica y Biología molecular (SEBBM) y la Fundación Ramón Areces (FRA) organizaron el II Ciclo anual de sesiones conjuntas RANF-SEBBM-FRA "Julio Rodríguez Villanueva". El conferenciante invitado fue el Dr. Félix M. Goñi Urcelay, profesor emérito del Instituto de Biofísica (CSIC, UPV/EHU) y ex presidente de la SEBBM, quien impartió la conferencia "Lípidos: medio siglo y un siglo entero". A lo largo de su exposición, el Dr. Goñi ofreció una visión histórica y etimológica del término "lípidos", presentó un esquema de clasificación de estos productos y se adentró en su experiencia personal, de más de medio siglo, trabajando con este tipo de moléculas. Centró su atención en el colesterol, y en su papel en el proceso de construcción de las membranas celulares de los organismos eucariotas y en el de precursor de



otras sustancias. Analizó su participación en la fusión entre las membranas celulares y un amplio número de moléculas sintetizadas a partir de él. La última parte de su intervención estuvo destinada a algunas experiencias recientes de su grupo de investigación: la heterogeneidad de las bicapas lipídicas en las membranas, los tipos de autofagia y el rol de la ceramida al aumentar la unión a la membrana de algunas proteínas, así como las diferencias entre los esfingolípidos que tienen como ácido graso palmítico o esteárico.

La apertura del acto fue presidida por Ángel María Villar del Fresno, vicepresidente de la RANF, Isabel Varela

Nieto, presidenta de la SEBBM y José María Medina Jiménez, representante de la Fundación "Ramón Areces". Fuente RANF.

La conferencia se encuentra disponible en el canal RANF.TV <https://www.ranf.tv/index.php/channel/19/sesiones-y-actos-2022/#>

## Equipo CDL96 Real Time System de Condalab. Solución integral para reactivos

Condalab, como proveedor de confianza durante años en el campo de la investigación y el diagnóstico, de reactivos para Real Time PCR, tales como polimerasas, mastermix, oligos o sondas, ahora lanza su propio equipo de Real Time PCR: **CDL96 Real Time System**.

De esta manera podemos ofrecerte una solución completa si trabajas con esta técnica.

### Características del CDL96 Real Time System:

- Capacidad para 96 muestras.
- Sistema abierto y versátil.
- Alta sensibilidad: rango de 1-110 copias.
- 4 canales.
- Software totalmente intuitivo.
- Pantalla táctil de 10 pulgadas.
- Avanzado sistema de control de temperatura.
- Funciones de análisis de datos: HRM, cuantificación absoluta/relativa, genotipado y otras.



Si estás interesado en el CDL96 y necesitas más información, contacta con nosotros a través del email: [comercial@condalab.com](mailto:comercial@condalab.com)

 **Condalab**  
Inspired by knowledge

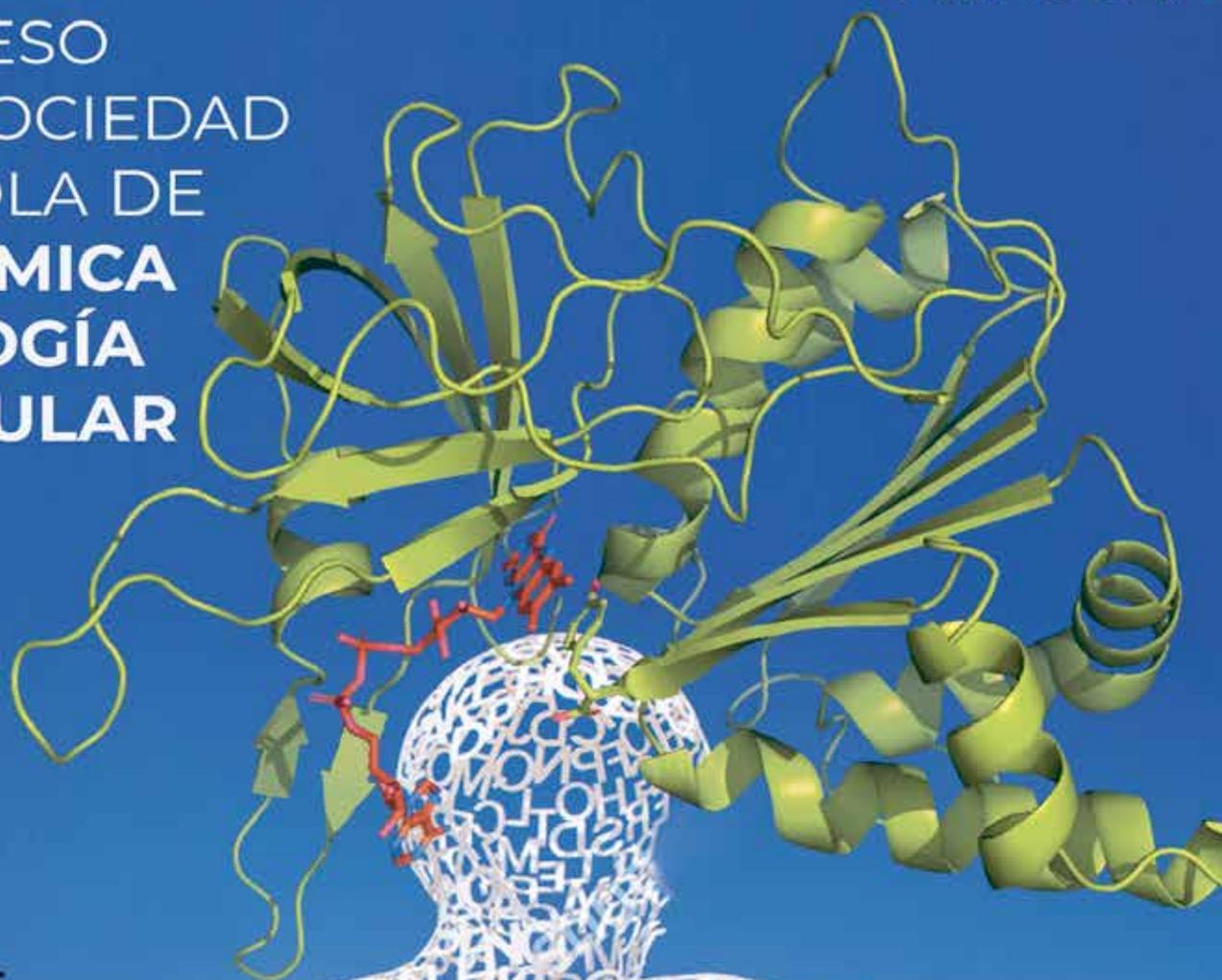
# 45°

5 AL 8 DE SEPTIEMBRE 2023

ZARAGOZA

## CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE **BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR**

SEBBM  
1963-2023



SEBBM  
SEBBM

Sociedad Española  
de Bioquímica y  
Biología Molecular

# ¡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.