Boletín de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular
Septiembre - Nº 122

Entrevista: Joan Massagué apuesta por la calidad

Política científica: El sistema de I+D

Dossier: Claves génicas en Alzheimer

SEBBM

2 Editorial

3 Tribunas de opinión
Patentar "profesionalmente" en la Universidad

4 Dossier científico
Las claves génicas en la enfermedad del Alzheimer

7 Política científica
La reorganización del sistema español de I+D

11 Entrevista
"Sólo la investigación de calidad es capaz de atraer recursos"

14 Sociedad
La SEBBM va bien

II Curso de Iniciación a la Bioquímica y Biología Molecular para alumnos de secundaria

Agenda

Referencias

19 Cartas al director

Nuevo instrumento para la comunicación científica

No cabe duda de que la SEBBM es una de las sociedades científicas más importantes de España. Tanto por el número como por la calidad de sus socios. Pocas sociedades pueden presentar un pedigrí como la nuestra. Pero a pesar de este potencial, las actividades de la Sociedad y la transcendencia de las investigaciones que sus miembros llevan a cabo no siempre son bien conocidas o adecuadamente valoradas.

Este nuevo Boletín nace con la vocación de servir a la SEBBM. No pretende ser una revista de Bioquímica, sino una publicación para los bioquímicos y también un instrumento que permita hacer llegar el trabajo de éstos a la sociedad a fin de dar a conocer la importancia de la Biología Molecular y Celular en el mundo actual y sus contribuciones a la cultura y al bienestar de la humanidad. A través de sus páginas, y de forma regular, pretende informar de los frutos de esta productividad, al tiempo que reflexionar acerca del estado de líneas de desarrollo concretas y del marco social que las condicionan. Como muestra, destacamos en este primer número las opiniones de un reconocido socio ordinario -Joan Massagué-, el nuevo marco para la financiación de la ciencia en España diseñado por el Partido Popular o el estado actual de la investigación en la Enfermedad de Alzheimer. Todo ello junto con "Referencias", una sección en la que se destacan publicaciones con participación española que han obtenido un notable impacto social y científico. El conjunto pretende, además de satisfacer las necesidades informativas de los socios de la SEBBM, convertirse en un fiel reflejo de sus actividades. ■

Coordinación editorial: **Xavier Pujol Gebellí**
Dirección de Arte: **Cristina Mateus**
Fotomecánica e impresión: **Servicio de publicaciones Universidad de Barcelona**
Edita: **Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular. Vitruvio 8, 28006 Madrid**
Tel.: 91 561 33 81
Fax: 91 561 32 99
E-mail: bmsgr04@fresno.csic.es
http://www.bq.ub.es/sebbm/

El contenido de los artículos no refleja necesariamente la opinión de la SEBBM. Se autoriza su reproducción citando la procedencia. Se recuerda que el nombre de la SEBBM no debe ser utilizado por ningún miembro de la Sociedad para pedir ayudas para la organización de cursos, congresos o cualquier otro tipo de convocatoria sin autorización de la Junta Directiva. SEBBM es una publicación periódica de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular.

Patentar "profesionalmente" en la Universidad

Establecer comparaciones significativas respecto a patentes entre universidades españolas es imposible por ahora. Primero, porque el número de patentes publicadas no es un indicador significativo -en la Oficina Española de Patentes y Marcas (OEPM) es sumamente fácil obtenerlas- dada la ausencia de examen substantivo. Y, segundo, porque la magnitud de la tecnología patentada que se transfiere a las empresas, que sí sería un indicador significativo, es pequeña y difícil de evaluar. Además, cualquier análisis estadístico de patentes universitarias se encuentra con el hándicap de que muchas invenciones universitarias no tienen como titular a la correspondiente universidad, sino a la empresa que ha colaborado en la invención, o a la empresa a la que se han transferido los derechos de patente.

La Universidad de Barcelona (UB) tiene un protagonismo especial debido a la existencia de un centro de patentes creado en 1987 dentro del programa Comett de la CEE. Tras diez años de trabajo, en la UB ya se ha eliminado lo que ha sido la principal causa de problemas con las patentes universitarias, a saber: la errónea creencia de que la mera publicación de una patente española -y no su transferencia- significaba un mérito académico. En la actualidad los profesores de la UB saben que el objetivo de las patentes es encontrar empresas interesadas en explotar la invención, para lo que cuentan con la ayuda del Centre d'Innovació Les Cúpules de la Fundació Bosch i Gimpera.

Aunque la OEPM no cobre tasas a las universidades públicas españolas, lo que les supone un ahorro de más de 100.000 ptas, toda solicitud de patente presentada "profesionalmente" conlleva otras dos inversiones económicas: (a) la búsqueda previa sobre el estado de la técnica anterior, para estimar la probabilidad de que la invención sea patentable, que representa unas 50-100.000 ptas en gastos; y (b) la redacción de la solicitud de patente por un experto, que representa unas 100-300.000 ptas en honorarios. Pues bien, el mayor problema que se da respecto a las patentes universitarias españolas puede resumirse diciendo que, muy frecuentemente, las solicitudes no se presentan de forma "profesional".

Muchas universidades siguen la política de que cada profesor patente lo que quiera, sólo en España, sin realizar búsqueda previa y redactando la solicitud

> **Más del 80% de las solicitudes de patentes universitarias reciben suspensos en la OEPM**

él mismo o con una mínima ayuda interna. Esta política, comprensible pero nefasta, se traduce en que más del 80% de las solicitudes de patentes universitarias reciben suspensos (sobre la forma, que no sobre el fondo) en la OEPM, y aproximadamente la mitad de ellas se abandonan. Aunque la patente se conceda, suele estar tan mal redactada que, independientemente del interés intrínseco de la invención, su valor como derecho de prioridad es escaso o nulo, lo que dificulta o impide su posterior transferencia.

Patentar "profesionalmente" en una universidad conllevará contratar servicios externos, pues el volumen de la actividad patentadora de una universidad difícilmente podrá justificar el incorporar especialistas a la plantilla. En la UB las búsquedas y redacciones de patentes se realizan por personas de su Centre de Patents, dos de las cuales son agentes de la propiedad industrial. Pero, en este sentido, la UB no sirve como modelo a imitar, pues la infraestructura y los recursos humanos del centro tienen un origen histórico y se justifican adicionalmente por su actividad docente-investigadora y por sus servicios públicos: la representación en España del Chemical Abstracts Service de la American Chemical Society, y la Biblioteca de Patents CIDEM/UB-FBG, de la UB y el CIDEM de la Generalitat de Cataluña, que actúa de facto como delegación de la OEPM en Cataluña a efectos de información de patentes.

En España la mayoría de las solicitudes de patentes universitarias tratan de bioquímica/biotecnología, química o farmacia. Éstas han sido también las materias más frecuentes de la treintena de solicitudes presentadas por el Centre de Patents de la UB, y de las cinco que se han transferido a empresas nacionales o extranjeras. Afortunadamente, los casos de transferencia de patente desde la universidad a la empresa despiertan siempre un gran interés en los medios de comunicación, como se ilustra por el hecho de que varios de estos casos se han mencionado como mérito en la adjudicación del Premio Ciutat de Barcelona 1998 al departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la UB. Aparte del apoyo que vienen dando las distintas administraciones, estímulos de este tipo contribuirán sin duda a la necesaria promoción de las patentes universitarias en España. ■

Pascual Segura. Centre de Patents, Universitat de Barcelona

Las claves génicas en la enfermedad de Alzheimer

El origen de la enfermedad de Alzheimer podría radicar en factores vinculados con la herencia o con la mutación de determinados genes. El conocimiento y comprensión de estas vinculaciones está en la raíz de nuevas aproximaciones terapéuticas

En el llamado primer mundo el aumento de la esperanza de vida ha mostrado la existencia de procesos neurodegenerativos que aparecen a edades tardías. Alrededor del 5% de la población mayor de 65 años sufre alguno de estos procesos, que afectan considerablemente la calidad de vida de los pacientes y de las personas de su entorno. Se trata de procesos que pueden desembocar en situaciones de demencia que modifican gravemente el comportamiento de una persona. Su influencia en el estilo y calidad de vida es manifiesta en función del estado de afectación que suponen estos procesos. En efecto, puede considerarse muy diferente el tipo de vida de una persona de 80 años que como Picasso mantenía su poder creativo, con el de otra persona a esa misma edad como Ronald Reagan, aquejado de una demencia senil.

La demencia senil más común es la enfermedad de Alzheimer (EA), un proceso de deterioro paulatino en el que se van produciendo una pérdida de memoria, problemas en el habla, cambios de comportamiento y de reconocimiento de objetos y personas, y una desorientación espacial y temporal. Se ha sugerido que este proceso neurodegenerativo podría ser el inverso al que ocurre en un desarrollo normal que ocurre cuando un bebé se convierte en un adolescente, ya que paulatinamente los pacientes de la EA van perdiendo su capacidad de planificación de su vida y trabajo, de elegir objetos (como su propia ropa), de vestirse o realizar su higiene personal, de hablar correctamente, de caminar, de sonreír y finalmente, en algunos casos, de mantener la cabeza erguida. La duración de este proceso suele ser variable, aunque se le ha calculado un valor medio de aproximadamente 10 años, y es la cuarta causa de mortalidad en los países desarrollados, mortalidad que suele ser consecuencia de accidentes derivados de su estado de demencia. Por otra parte, aunque el problema personal y social es obviamente el de mayor importancia, el coste debido a la incidencia de la EA es muy elevado: en Estados Unidos el coste anual estimado es superior a los 50.000 millones de dólares.

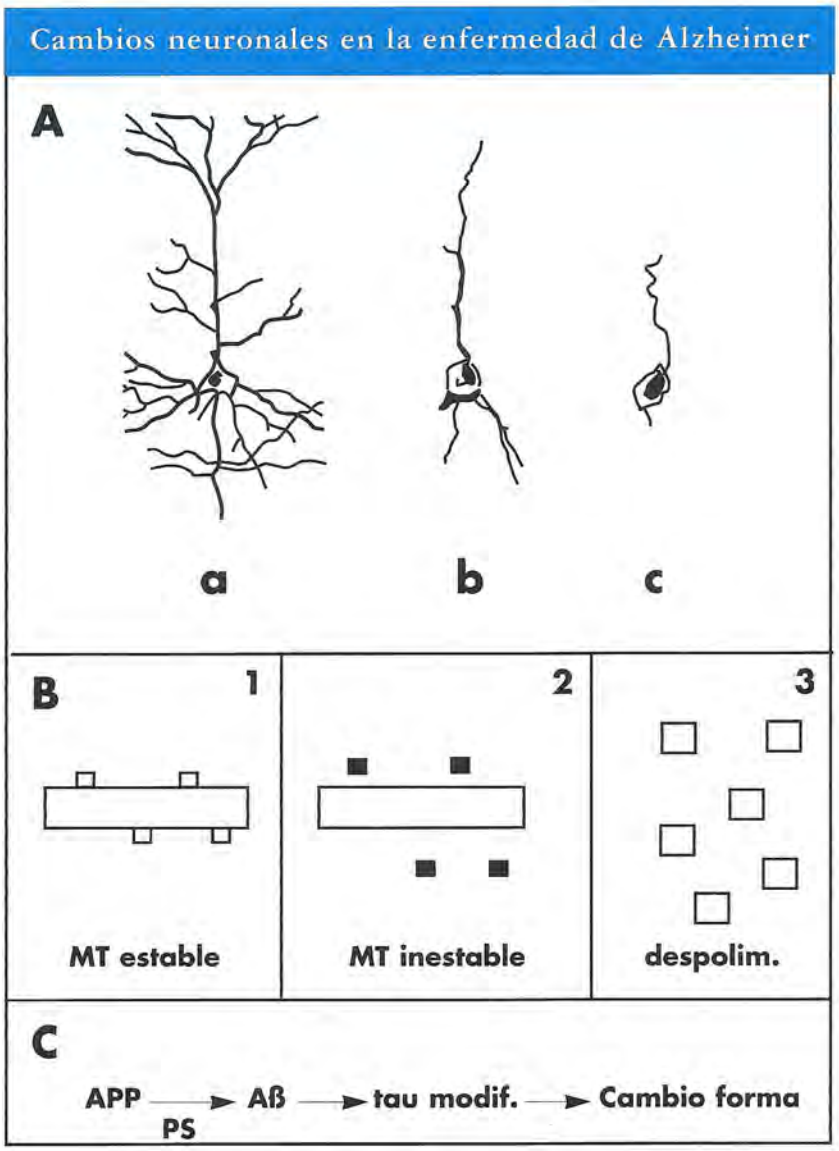
El coste anual de la EA supera los 50.000 millones de dólares en EEUU

La enfermedad de Alzheimer puede clasificarse en dos tipos diferentes. En un caso, que denominaremos tipo I, aparece a una edad temprana (menos de 60 años) y su aparición puede deberse a una simple herencia mendeliana, por lo que se la considera de origen genético. Este tipo es poco frecuente (menos del 10%) pero es el más estudiado recientemente. La mayor proporción de casos de la enfermedad de Alzheimer corresponde a la segunda variedad (o tipo 2) y se sugiere que tienen un origen "esporádico". La enfermedad, en este caso, aparece preferentemente después de los 70 años y su origen puede deberse en gran parte a factores de riesgo que en determinadas -pero no siempre- circunstancias pueden promover el inicio de la enfermedad. En ambos casos, el proceso de degeneración empieza en un área del cerebro, la región entorrinal, se propaga al hipocampo, pasa posteriormente a otras zonas del lóbulo temporal y, finalmente, a la corteza.

La expresión de alelos de apolipopreteína E es un factor de riesgo en la EA

Carácter genético

En el tipo 1 de la EA (de carácter genético), la aparición de la enfermedad se ha relacionado con mutaciones en tres genes diferentes. Uno de los genes mutado está localizado en el cromosoma 21, que codifica a la proteína precursora del amiloide (o APP); el segundo gen mutado se halla localizado en el cromosoma 14, que codifica a



Cambios en la enfermedad de Alzheimer. A) Cambios en la morfología neuronal. a) Neuronal normal, b) Neurona degenerada en la que se aprecia, en el soma, la aparición de ovillos neurofibrilares, y un dramático cambio de forma. c) Neurona en los últimos estadios de degeneración, con un conjunto de ovillos neurofibrilares (marcado con negro) en su soma. B) En una neurona normal la proteína tau (cuadrados blancos) se une a los microtúbulos estabilizados (1). En la EA, tau se modifica (cuadrados negros), y los microtubulos se hacen menos estables (2), y despolimerizan (3). C) Se propone que las presenilinas pueden modular el procesamiento de APP que puede dar lugar a la aparición de Aβ que, a su vez, puede influir en la modificación de tau, lo que puede resultar en un cambio morfológico y funcional de la neurona, como se ha indicado en A).

la proteína denominada presenilina 1; la tercera mutación se encuentra en un gen, localizado en el cromosoma 1, que codifica a la presenilina 2. Ambas presenilinas son proteínas de membrana de función desconocida, aunque su similitud a proteínas como Notch, sugieren que estén implicados en un proceso de transducción de señal. Dicho proceso parece regular el procesamiento o proteolisis de la proteína APP.

Clásicamente se conoce que un mismo gen puede expresarse de diferentes maneras (diferentes alelos) en un ser humano, dando lugar a proteínas similares pero no totalmente idénticas; y que dicha falta de identidad puede dar lugar a diferencias funcionales que pueden ser factores de riesgo en algún tipo de enfermedad. En el caso de la enfermedad de Alzheimer se ha descrito que el riesgo a adquirirla en edades tardías está relacionado con la expresión de diferentes alelos de una proteína, la apolipoproteína E (una proteína implicada en el transporte de colesterol). De esta proteína existen fundamentalmente 3 tipos de alelos que expresan a las proteínas ApoE 2, 3 y 4; y se ha descrito que la expresión en un individuo de la proteína ApoE4 es un gran factor de riesgo para padecer la enfermedad. Además de este factor de riesgo se han sugerido otros localizados en otros cromosomas, como el cromosoma 12, o en el DNA mitocondrial.

Características comunes

Existen, sin embargo, una serie de características comunes a todos los tipos de enfermedad de Alzheimer y que han servido para su diagnóstico. La primera característica es una demencia senil que proviene de una muerte neuronal que ocurre preferentemente en las zonas previamente indicadas del cerebro del paciente. Adicionalmente, se constata la presencia de dos estructuras aberrantes presentes en el cerebro de los pacientes: las placas seniles (formadas por un fragmento (denominado Aß) de la proteína APP y los ovillos neurofibrilares.

Dado el carácter de demencia senil de la EA, el mayor problema es determinar el origen de la demencia, ya que la senilidad es un hecho natural. La demencia en la EA se ha correlacionado preferentemente con la muerte neuronal, y en menor extensión con la cantidad de los ovillos neurofibrilares, existiendo mucha menos relación entre demencia y abundancia de placas seniles (que deben su nombre a su aparición en individuos de avanzada edad, pero no necesariamente dementes). Por este motivo los ovillos neurofibrilares han sido abundantemente estudiados para un mayor conocimiento de la EA. Asimismo, se ha sugerido una relación entre las proteínas que son los constituyentes fundamentales de placas seniles y con las que forman los ovillos neurofibrilares.

Los ovillos neurofibrilares son agregados de filamentos apareados helicoida-

les (PHF). Estos filamentos están compuestos de la proteína asociada a los microtúbulos, conocida como *proteína tau*, en forma modificada. Diversas modificaciones han sido caracterizadas como hiperfosforilación, ubiquitinación o glicación de la *proteína tau* presente en PHF. Sin embargo, mediante experimentos *in vitro* se ha conseguido polimerizar esta proteína en filamentos similares a los PHF, en ausencia de las modificaciones antes indicadas. Adicionalmente, se ha postulado que la hiperfosforilación de tau podría estar implicada en reducir su interacción por los microtúbulos (estructuras del citoesqueleto necesarias para mantener la forma de una neurona, y que constituyen el armazón celular). Como consecuencia de una menor interacción de *tau* con la proteína microtubular, estos polímeros pierden su estabilidad siendo proclives a su despolimerización. En estas condiciones, parece que este proceso de despolimerización promueve el desensamblaje del armazón celular y el cambio de morfología de la neurona.

Dado que la morfología neuronal es imprescindible para su función, basada en la interacción con otras neuronas, la hiperfosforilación de *tau* podría producir una pérdida de función neuronal. Además, se ha observado que la región de la proteína *tau* implicada en su interacción con los microtúbulos es la misma que la que está implicada en su autoasociación para ensamblarse en PHF. De esta manera los factores que evitan la interacción de *tau* con la proteína microtubular podrían favorecer la autoasociación de *tau*.

Actualmente se está(n) estudiando la(s) proteína(s) quinasa(s) que podría modificar *tau*, hiperfosforilándole. Fruto de ello, se ha sugerido que al menos la proteína quinasa GSK3 podría estar involucrada en dicha fosforilación. También se ha sugerido que la proteína amiloide, Aß, componente fundamental de las placas seniles, podría promover la fosforilación de la proteína *tau*. Sobre las otras modificaciones de *tau*, ubiquitinación y glicación, no se conoce cual es la función de la primera y se sugiere que la segunda podría estar implicada en la agrupación de PHF formando los ovillos neurofibrilares (un resumen de todo lo indicado se muestra en la Figura 1, en donde se sugiere que las presenilinas pueden modular el procesamiento de la proteína APP para dar el fragmento tóxico Aß -cuya agregación da lugar a las placas seniles- y que Aß podría inducir la fosforilación de la proteína *tau* y que esta modificación podría dar lugar a una desestabilización del armazón celular mediante la despolimerización de los microtúbulos y el ensamblaje de los ovillos neurofibrilares. Todos estos procesos podrían conducir a la muerte neuronal).

> **Los fármacos aprobados por la FDA se basan en la inhibición de la acetilcolinesterasa**

Posibles terapias

Los distintos hallazgos han permitido plantear diferentes terapias para tratar de frenar el proceso neurodegenerativo. En un caso, los trabajos se han centrado en aumentar la concentración de neurotransmisores (como la acetil colina) para compensar la pérdida de sinapsis por muerte neuronal. Esta es la razón por la que se ha indicado el uso de diferentes inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa, (que procesa al neurotransmisor). En el mercado, y aprobados por la Food and Drug Administration de Estados Unidos, pueden encontrarse algunos de estos productos, como la *tacrina* o el *donepezil*.

A un nivel mucho más básico, se están buscando compuestos que eviten el procesamiento de APP en Aß, (se ha sugerido que los estrógenos pueden modular este proceso), o inhibidores de la proteína quinasa que hiperfosforila *tau*. De forma general, se buscan también agentes que bloqueen los diversos pasos que se cree que tienen lugar durante el proceso que desencadena la enfermedad, sin que produzcan otros efectos secundarios. Sin embargo, hay todavía muchos puntos oscuros en el conocimiento de la enfermedad de Alzheimer por lo que son necesarios muchos más análisis para su conocimiento y para su posible prevención. ■

Jesús Avila, Centro de Biología Molecular, Madrid

Alcance de la Enfermedad de Alzheimer

La Enfermedad de Alzheimer afecta en la actualidad a unas 400.000 personas en España. Aunque existe disparidad en las cifras, se considera que entre un 5,2 y un 14,9 % de personas mayores de 65 años padecen EA (Llinás Reglá), lo que la convierte en la demancia más prevalente en España. La proporción aumenta con la edad, de forma que entre los 60 y 64 años la posibilidad de EA se sitúa entre 0,2% y 1,6%, llegando al 30 e incluso al 47% entre los que superan los 85 años. La prevalencia se duplica cada 5 años después de cumplir los 60.

De acuerdo con el actual ritmo de crecimiento y envejecimiento de la población, se estima que el porcentaje de personas mayores de 60 años puede llegar a duplicarse, o incluso triplicarse, en los próximos 30 años. Es por este motivo que la demencia, y especialmente la EA se empieza a conocer en determinados ámbitos como la "enfermedad del siglo" o la "epidemia silenciosa".

En cuanto a los costes, se considera que la EA es la enfermedad más costosa tras el cáncer y el infarto de miocardio. Cada paciente representa un gasto que se aproxima a las 800.000 pesetas anuales, sólo en atención médica y tratamiento, que se traduce en una cantidad que oscila entre 120.000 a 160.000 millones de pesetas. Esta cantidad, que no incluye costes indirectos, soportados en su mayor parte por el presupuesto familiar, u otros derivados de la pérdida de horas de trabajo o de la necesidad de contratar cuidadores, se mantendrá o incluso aumentará a lo largo de la decena de años que se estima que dura la enfermedad.

La reorganización del sistema español de I+D

El gobierno pretende reorganizar, a través de la recién creada Oficina de Ciencia y Tecnología, todo el sistema español de investigación y desarrollo (I+D), al tiempo que aumentar las dotaciones presupuestarias

Presidencia de Gobierno se ha manifestado dispuesta a reorganizar el sistema de Investigación y Desarrollo (I+D) español. Para ello, dio luz verde el pasado mes de julio al desarrollo de un nuevo plan nacional que debería entrar en vigor en el año 2000. Los objetivos de lo que pretende ser una profunda reorganización son integrar y coordinar, a través de la Oficina de Ciencia y Tecnología (OCYT) puesta en marcha este año, todas las actividades de I+D financiadas con cargo a los presupuestos del Estado y repartidas entre una decena de ministerios; aumentar el porcentaje del producto interior bruto (PIB) dedicado a esta partida (actualmente situado en un 0,8%, muy inferior a la media europea) para intentar llegar en esta legislatura al 1%; incentivar la inversión de la empresa privada y establecer nuevas áreas estratégicas de actuación prioritaria.

De momento, las primeras actuaciones se dirigen a dos áreas tecnológicas (energía y transporte), al fortalecimiento de la investigación básica y al apoyo al nuevo Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas Carlos III. También se especifica en los documentos de la OCYT el incremento de los recursos destinados a biotecnología, salud y farmacia y la potenciación de I+D en tecnología de la información.

"El objetivo del nuevo Plan de la Ciencia es alcanzar el 1% del PIB al final de la presente legislatura"

Superar los errores acumulados

El sistema de ciencia y tecnología español recibió el impulso de modernización, que lo ha sacado del secular abandono, con la Ley de la Ciencia promulgada durante los años ochenta. La importancia y virtudes de dicha Ley son reconocidas por los actuales responsables de I+D en Presidencia, quienes hacen hincapié en que los nuevos planes para el 2000 pretenden hacerla efectiva en toda su exten-

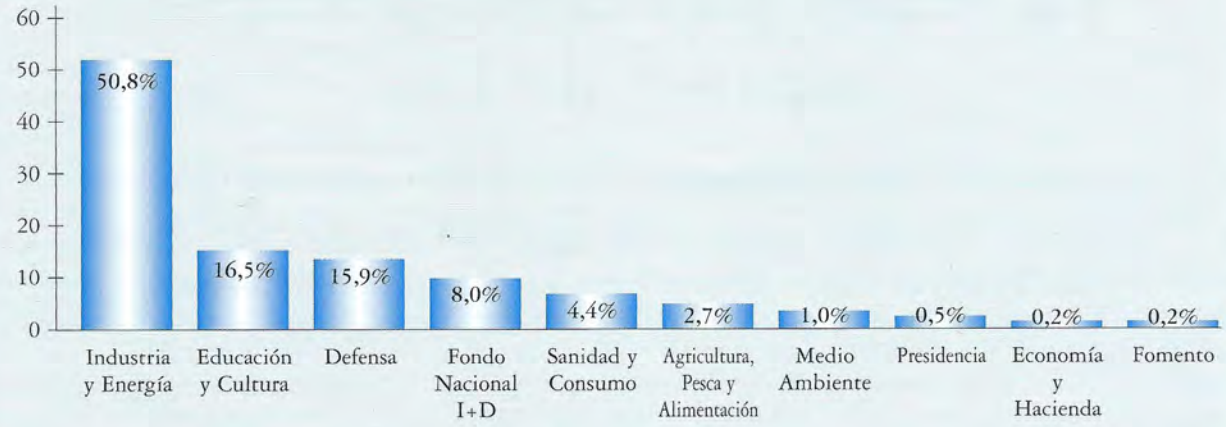
La incorporación de jóvenes investigadores

El modelo hacia el que debe tender el sistema español de ciencia y tecnología en cuanto a la situación laboral de los investigadores es, en la perspectiva de la Oficina de Ciencia y Tecnología (OCYT), minimizar el número de funcionarios y aumentar el de contratados temporales. Ni contratos por un mes ni funcionarios de por vida, sino contratos por ejemplo por cinco años, renovables tras una evaluación del trabajo realizado, sería una solución adecuada a largo plazo para la incorporación de los investigadores españoles al sistema.

La situación de decenas de jóvenes científicos, que intentan regresar a trabajar tras fructíferas estancias de preparación o investigación en otros países, ha explotado en los últimos meses dada la escasa capacidad de absorción de investigadores que tiene el sistema, abocados a la salida casi exclusiva, y reducida, de ser funcionarios.

"No es un problema fácil", se considera en la OCYT, y se debe, en gran medida, "a un error de planificación". La contratación de personal investigador con cargo a proyectos del Plan Nacional, puesta en marcha hace unos años, ha atenuado la situación crítica en algunas áreas, pero no todas pueden acogerse al Plan, explica Fernando Aldana. Además, la incorporación de doctores a las empresas privadas, dice, ha tenido un efecto modesto porque "tenemos mucha gente formada en áreas que no son las demandadas por las empresas". Y la "falta de holgura" en los presupuestos de 1999 ha impedido, "poner en marcha una acción prevista de asignar fondos en los organismos públicos de investigación para hacer contratos". Para el año que viene, sólo el CSIC dispone de 1.500 millones de pesetas para plazas y promociones internas.

El peso de la inversión en I+D por ministerios



Fuente: CICYT

sión y superar los errores y dificultades acumulados.

"La ciencia y la tecnología constituyen una prioridad del gobierno", se destaca en las conclusiones del documento elaborado por la OCYT. También se subraya la "definición de líneas estratégicas prioritarias y la adecuación de los recursos a las actividades de ministerios y organismos públicos de investigación (OPIs) a las prioridades de interés nacional", así como la "puesta en marcha del proceso de planificación del nuevo plan nacional de I+D (2000-2003)".

El desarrollo del nuevo plan fue aprobado en la reunión de la Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología (CICYT) celebrada el pasado 1 de julio bajo la presidencia de José María Aznar, en la que se acordó también la propuesta presupuestaria para 1999. Dicha propuesta contempla 213.726 millones de pesetas para ciencia y tecnología. Las cifras oficiales añaden a esa cantidad 186.383 millones para la producción de aviones de combate, de fragatas y de carros de combate.

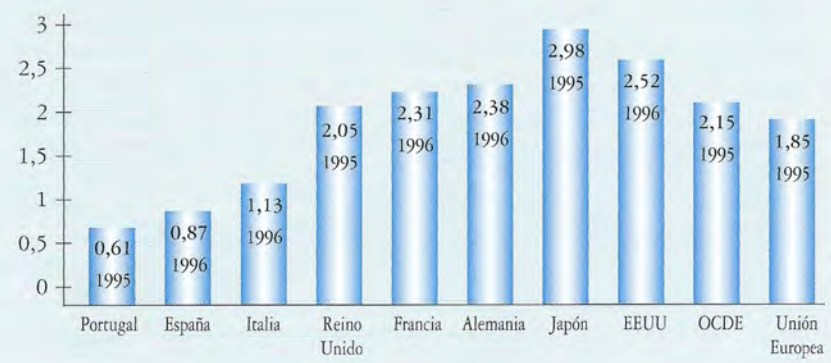
Aumentar el presupuesto

La evolución del esfuerzo presupuestario español en I+D (medido en porcentaje del PIB) en los últimos diez años muestra un marcado incremento desde el 0,64% en 1987 hasta 1993, cuando se registra el máximo (0,92%), para disminuir a continuación y empezar a remontar lentamente y situarse ahora en el nivel de 1990, en torno al 0,8%.

"Uno de los puntos clave del nuevo sistema es incrementar la inversión privada hasta el 69%"

Fernando Aldana, director de la

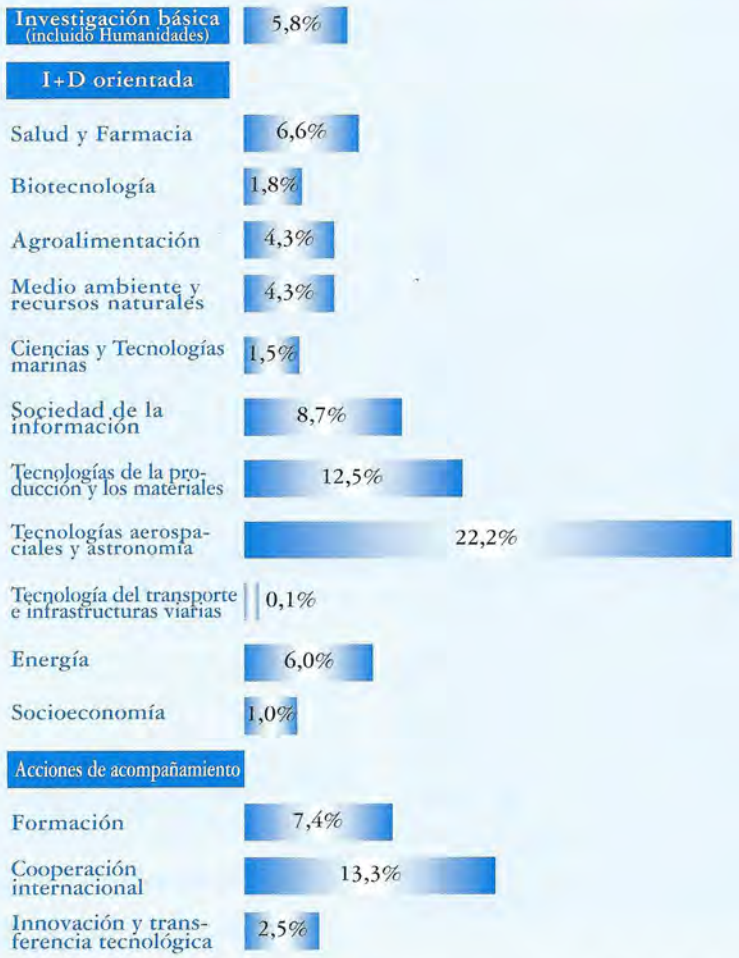
Porcentaje del PIB en I+D por países



El objetivo del nuevo plan para el sistema de I+D diseñado por el gobierno pretende situar el porcentaje del PIB en el 1% al finalizar la presente legislatura. A medio plazo, la pretensión es emparejar la cifra con la italiana, 1,13%, pese a ser aún manifiestamente lejana de la media de la Unión Europea, el 1,85%.

Fuente: CICYT

Distribución del gasto en I+D para 1998



El presupuesto global previsto por el gobierno para 1998 es de 327.475 millones de pesetas. La distribución del gasto, según los datos facilitados por la Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología (CICYT) recae principalmente sobre acciones de I+D orientada, en especial tecnologías aerospaciales y astronomía, que se benefician de la cuota de la Agencia Espacial Europea y que asciende a 17.578 millones de pesetas.

Fuente: CICYT

OCYT considera que se podría llegar al 1% al final de esta legislatura y que el objetivo es igualar el porcentaje español del PIB dedicado a I+D al de Italia, con un 1,13% distante aún de la media europea del 1,85%. Aumentar el peso de la inversión privada de un 47% del total ahora a un 69% es otro objetivo clave.

> **"Sólo el que no haga investigación de calidad" debe temer ante los cambios previstos, afirma Aldana.**

Sólo un 10% del gasto público en I+D, que ronda los 200.000 millones de pesetas en España en la última década, se ha gestionado y coordinado bajo criterios de la Ley de la Ciencia, afirman los responsables del sector en Presidencia, que califican dicha normativa de "esfuerzo magnífico para tratar de coordinar y lubricar todo el sistema". Este 10% corresponde al plan nacional gestionado desde el Ministerio de Educación y Cultura. La primera tarea asumida ahora por la nueva oficina es recabar información completa de todo el I+D español, disperso en una decena de ministerios.

Escasa coordinación

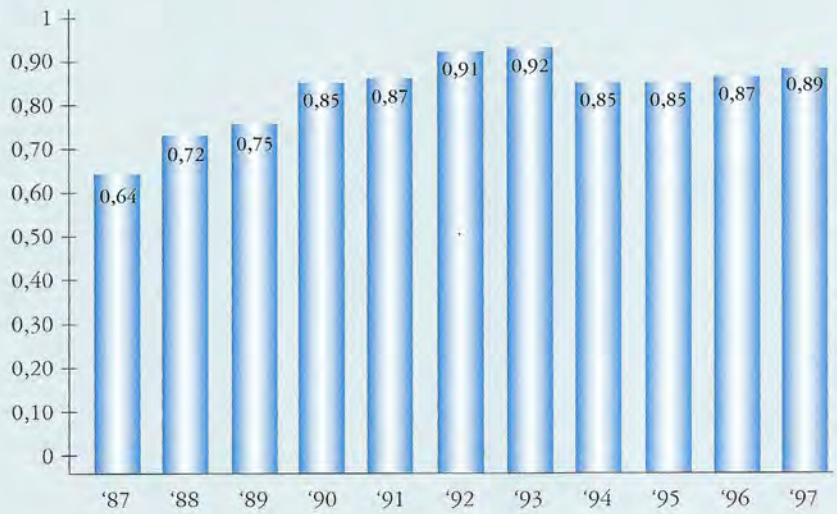
La falta de coordinación efectiva entre todos los departamentos, pese a la existencia de la CICYT, es una deficiencia fundamental detectada. La falta de información y coordinación de la gestión es especialmente patente en las áreas tecnológicas, puesto que la ciencia se circunscribe en gran medida en las acciones centralizadas en Educación.

A partir de aquí y con el apoyo decidido de presidencia, la oficina se plantea el objetivo de planificar de acuerdo a criterios globales de interés para la economía española y para la producción científica estableciendo áreas estratégicas. El seguimiento del cumplimiento de los planes es igualmente fundamental en la nueva estrategia. La información recabada por la OCYT ha puesto de manifiesto distorsiones en el esfuerzo presupuestario como el "insuficiente 1,5% dedicado a ciencias y tecnologías marinas en un país eminentemente costero y pesquero como España, o el 0,1% correspondiente a tecnologías del transporte", según un comentario de presidencia.

Una cuestión determinante es quién va a disponer sobre el dinero global asignado a I+D. Según el nuevo esquema, la financiación global de los presupuestos generales del Estado para el sector se distribuye en la CICYT y no independientemente en cada ministerio.

¿Se tiene que echar a temblar alguien con estos cambios? "Sólo el que lo haga mal, el que no haga investigación de calidad", afirma tajante Aldana. La estrategia planeada es evitar el reparto uniforme y lineal de fondos (el rechazado y temido en gran parte de la comunidad científica *café para todos*), y utilizar los recursos disponibles para empujar el avance de áreas identificadas como de interés económico o estra-

Evolución del porcentaje del PIB destinado a I+D



La inversión destinada a soportar el sistema público de I+D recibió un fuerte impulso gracias a la puesta en marcha de la Ley de la Ciencia promulgada durante la pasada década. La progresión en el porcentaje del PIB se frenó, no obstante, en 1993. Las cifras actuales se sitúan ligeramente por encima de las de 1990. Las cifras de 1997, aún provisionales, corresponden a una proyección de la OCYT.

Fuente: CICYT

tégico, sin disminuir el apoyo de los programas de excelencia en funcionamiento.

Consolidar la evaluación

Aquí entra en juego la evaluación, el sistema que, instaurado en los años ochenta, se considera una pieza clave de la modernización y el avance del sistema científico español. La OCYT se declara defensora a ultranza del sistema de evaluación por parte de expertos nacionales e internacionales -que hasta ahora ha funcionado razonablemente bien en el ámbito científico circunscrito al Ministerio de Educación- al resto de los departamentos, a las grandes instalaciones científicas y a los proyectos. La consolidación y extensión de los mecanismos de evaluación pasaría, en este contexto, a ser uno de los retos fundamentales del futuro nuevo plan. En este capítulo, además, se pretende añadir la evaluación de resultados obtenidos en los programas que se financian con cargo al Estado.

"La estrategia prevista en el nuevo plan es evitar el reparto uniforme y lineal de fondos y potenciar áreas de interés estratégico"

¿Por qué esperan los actuales responsables de I+D tener éxito en la coordinación donde fallaron los anteriores? Porque se ha separado, dice Aldana, la planificación y coordinación de las actividades de I+D (que corresponden a la OCYT) de la gestión (de la que se encarga la CICYT a través de los ministerios asignados). "El objetivo es poner en funcionamiento realmente la CICYT", dice un responsable del área en Presidencia.

"A partir de ahora, nada se puede hacer en I+D en España sin que sea aprobado por la CICYT", afirma Aldana, quien señala que la respuesta de los diferentes ministerios implicados a los nuevos planes ha sido positiva, al igual que la de las comunidades autónomas, con las que se han establecido contactos para avanzar hacia la coordinación. La oficina que él dirige se ocupa directamente de las grandes instalaciones científicas, como el Gran Telescopio de Canarias, y de la participación española en organismos internacionales de investigación como el Laboratorio Europeo de Física de partículas (CERN).

"La OCYT se declara defensora a ultranza del sistema de evaluación por parte de expertos nacionales e internacionales"

Tras los pasos dados por el gobierno del PP de cara a la ciencia, eliminando incluso el epígrafe del Ministerio de Educación y Cultura, tomando decisiones precipitadas y confusas como la anunciada y nunca cumplida integración de los OPIs bajo el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, y congelando el de por sí bajo porcentaje del PIB dedicado a I+D heredado, Presidencia del Gobierno quiere ahora mostrar un apoyo decidido a este sector. ■

Alicia Rivera, Corresponsal científico, El País
Derechos de publicación cedidos por El País.

"Sólo la investigación de calidad es capaz de atraer recursos"

Joan Massagué, director del departamento de Biología Molecular del Memorial Sloan-Kettering Center de Nueva York y asesor del National Cancer Institute de Estados Unidos, ha aceptado recientemente formar parte del equipo del Instituto de Investigación Oncológica (IRO) de Barcelona en calidad de asesor científico externo. Su papel en el organigrama del centro catalán, pese a no ser frecuente en España, donde apenas existe la figura del consultor científico, puede resultar especialmente valioso para fortalecer la presencia de este instituto en el mapa internacional de la investigación oncológica.

Joan Massagué (Barcelona 1953) es, desde hace nueve años, director del departamento de Biología Molecular del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York y, desde hace poco tiempo, asesor del Instituto Nacional del Cancer de Estados Unidos. Sus líneas de investigación, ya desde hace muchos años, están dirigidas a identificar procesos que controlan el proceso de división celular con la intención de contribuir al desarrollo de nuevas aproximaciones terapéuticas. Entre otros logros, el equipo que dirige Massagué ha logrado identificar factores y mecanismos a través de los cuales se frena la división celular; aislado las moléculas y genes que codifican proteínas que intervienen en estos procesos; y el desarrollo de estrategias terapéuticas orientadas al control de la enfermedad. Del mismo modo, ha logrado identificar la familia de factores que en determinadas condiciones inhiben la proliferación celular y que en otras condiciones promueven el movimiento y la invasión de células en tejidos (metástasis). Parte de su investigación actual se dirige a investigar el mecanismo que provoca que la célula se escape del tumor, invada otros tejidos y se distribuya por el organismo para detenerlo o bloquearlo.

- ¿Qué ha motivado su aceptación como asesor científico del IRO?

Éste es un momento en el que el IRO se encuentra en fase de expansión. Empezó, hace ya unos años, con fuerza, pero es cierto que dadas sus características merece una atención especial porque se trata de un centro único por su propia naturaleza: no está ubicado ni en la Universidad ni en el CSIC, sino que se autogestiona con recursos propios que son administrados por la Consejería de Sanidad de la Generalitat catalana como miembro de su patronato. En este contexto me ha parecido interesante la propuesta y por ese motivo la he aceptado.

"La estructura actual de funcionariado crea muchas frustraciones a los científicos con gran productividad"

© Manolo S. Urbano

Joan Massagué, Director del departamento de Biología Molecular del Memorial Sloan-Kettering Center de Nueva York

- ¿Qué debe entenderse por asesoría científica externa?

Es una actividad que se corresponde con la de cualquier centro de investigación como en el que trabajo en Estados Unidos. En España es una figura todavía extraña porque los centros de investigación suelen ser departamentos universitarios o del CSIC,

© Manolo S. Urbano

donde la figura del asesor externo no está formalmente contemplada. Pero en cualquier comunidad científica es muy importante que acudan colegas externos que tienen una perspectiva y una experiencia en áreas de investigación concretas porque pueden ayudar a valorar oportunidades o problemas que pueden calibrarse mejor desde la distancia. Es, en cualquier caso, una actividad sana.

- El IRO es efectivamente un buen centro pero, al menos hasta ahora, dista de ser considerado un centro de referencia de nivel internacional.

Yo no diría que el IRO tiene poca relevancia. Es cierto que se trata de una iniciativa de investigación poco usual en España, pero es habitual en otros países. Es muy interesante, por otra parte, porque se trata de una entidad libre de ciertas limitaciones que constriñen a otras instituciones: en cuanto a personal, por ejemplo. En el IRO no trabajan funcionarios, sino que la plaza se considera en función de la calidad y de la productividad.

> **"En un instituto se pueden planificar las líneas de investigación y ajustar las inversiones en función de la calidad"**

- ¿A qué se refiere?

La estructura actual de funcionariado crea muchos problemas y frustraciones a los científicos con gran productividad, porque sus recursos no guardan relación con su trabajo y son similares, en el mejor de los casos, a los que disponen otros investigadores cuyo nivel y productividad son menores. En un instituto, en cambio, si existe una dirección adecuada y los recursos suficientes, hay libertad para contratar a los profesionales adecuados en función de las líneas de trabajo. Esto no ocurre con las universidades o en el CSIC, donde las plazas pueden llenarse con profesionales cuyos intereses no coinciden con los del departamento o cuyo nivel de productividad no es suficiente. En un instituto, además, se pueden planificar las líneas de investigación, favorecer la obtención de recursos y ajustar las inversiones en función de la productividad o de la calidad.

> **"Un centro son sus componentes y los resultados de sus investigaciones"**

- Por tanto, uno de los aspectos en los que va a insistir es en plantear mecanismos que favorezcan la competitividad científica.

Se trata de principios que son propios de cualquier empresa, sea cual sea su naturaleza.

- ¿En qué líneas cree que debe insistir el IRO?

Es pronto para mi para emitir una opinión, puesto que hasta ahora solo he tenido unas primeras tomas de contacto. Por otra parte, mi función no es, en ningún caso, ejecutiva, sino consultora.

- En cualquier caso, debe tener una opinión formada del instituto.

En el área de investigación oncológica caben disciplinas con fuerte impacto directo: biología celular y molecular, genética humana y del cáncer, patología experimental, farmacología enfocada a la obtención de fármacos con posible actividad anticancerosa. Se da una gran complementariedad en todas esas áreas y el IRO se encuentra bien posicionado para acometerlas. Hasta ahora hemos estado viendo cuales de estas líneas son las más interesantes y hemos

"Curar el cáncer en ratas ya no es noticia"

- Los últimos meses han sido especialmente prolijos en cuanto a anuncios de nuevos fármacos contra el cáncer. ¿A qué lo atribuye?
Probablemente sea debido a que vivimos una etapa en la que hay indicios de avances reales y porque, efectivamente, el arsenal terapéutico se está expandiendo de forma importante.

- ¿Sólo indicios?
El arsenal terapéutico se está expandiendo de forma logarítmica conforme avanza el conocimiento de la biología molecular del cáncer. Las ideas sobre cómo intervenir están surgiendo de manera más rápida y las compañías farmacéuticas prestan cada vez mayor atención al desarrollo de nuevos fármacos. Pero aunque esta pasada primavera ha sido intensa en nuevas presentaciones, solo una pequeña proporción llegará a buen puerto. Hay que ser cauto y no prestar excesiva atención a anuncios que hoy solo son prometedores.

- ¿Se están generando demasiadas expectativas?
Curar cáncer en ratas ya se ha hecho muchas veces. Sólo uno de cada 10 compuestos con actividad en modelos animales se convertirá finalmente en fármaco y, aún así, con enormes restricciones. Muchos de los hallazgos que saltan a la prensa, por prometedores que sean, se perderán por el camino. Lo que verdaderamente interesa son conclusiones de ensayos clínicos con pacientes y tumores reales.

- No obstante, se están publicando ya resultados reales.
Llevamos cerca de 20 años de esfuerzo a nivel mundial tratando de comprender los procesos oncológicos e intentando ver qué falla para que se desencadene la enfermedad. A principios de los 80 se empezaron a diseñar estrategias que permitieran abordar de forma serena el problema del cáncer. Ahora se cumplen los plazos. Lo que hoy se publica son las primeras terapias efectivas derivadas de aquellos primeros estudios.

- En función de estos plazos, ¿qué futuro prevé?
Con algunas excepciones, la historia que se escribirá en el futuro es la de nuevos fármacos con efectividad sobre una proporción limitada de casos. No habrá un único medicamento, ni diez ni cincuenta, que cubran todas las necesidades terapéuticas. Cada fármaco, como ocurre con las infecciones, será efectivo para determinados tumores, con un origen concreto y que han sido diagnosticados en cierto estadio de desarrollo. Probablemente, incluso, atendiendo a las características genéticas de cada individuo.

> **"Hay que ser cauto y no prestar excesiva atención a anuncios que hoy sólo son investigaciones prometedoras"**

empezado a ver cuales deberían desarrollarse, de qué modo y con qué recursos.

- ¿Quiere decir con ello que su incorporación va a significar un cambio en la orientación de las actividades del IRO?
No, yo soy observador. Miro, digo lo que veo y me voy. Insisto: no tengo funciones ejecutivas. En cualquier caso, la línea que lleva el centro es coincidente con los campos de estudio que existen a nivel internacional por lo que coincido plenamente con las ideas generales. Mi función es ver como aspectos concretos o de detalle pueden enfocarse mejor gracias a mi experiencia.

© Manolo S. Urbano

- Uno de los grandes objetivos es situar al IRO en el mapa de la investigación internacional. ¿Cómo se consigue?
El prestigio se adquiere con publicaciones de impacto que se generan con continuidad, no esporádicamente. Un centro son sus componentes y los resultados de sus investigaciones. Ello implica muchos años de inversión, gestionar la calidad, actuar de forma disciplinada y dedicar los recursos necesarios a áreas productivas.

- ¿Se trata, por tanto, de potenciar líneas de investigación capaces de atraer inversiones?
La calidad, en ciencia, suele estar asociada con una mayor capacidad para atraer recursos. De las agencias del gobierno, de fundaciones privadas o de la industria. Si la investigación es de nivel, hay recursos; si no lo tiene o ha dejado de ser interesantes, los recursos se agotan en poco tiempo.

> **"El prestigio se adquiere con publicaciones de impacto que se generan con continuidad, no esporádicamente"**

- Los recursos, como en todo, son fundamentales. ¿Existe compromiso de financiación?
El compromiso es tratar de convertir el IRO en centro de referencia. Primero hay que crear la calidad para luego mantenerla y expandirla. Sólo así se ocupa un lugar en el mapa internacional de la investigación. ■

Xavier Pujol Gebellí

La SEBBM va bien

En estos últimos tiempos el vigor de la Sociedad se ha manifestado por su rápido crecimiento. Ya hemos superado los 2050 socios. ¡El sueño de llegar al 2001 antes del 2000 se ha hecho realidad! Esa ya es una cifra respetable que nos acerca a la masa crítica necesaria para que la SEBBM pueda abordar proyectos sólo al alcance de las sociedades grandes. Sin embargo sigue habiendo muchos colegas que, teniendo méritos suficientes, aún no son socios. Es preciso animarles a compartir nuestras ilusiones y a participar en nuestra tarea colectiva.

Otra novedad es el logo. Pedro Mañá ha diseñado un nuevo emblema muy conceptual. Es extraordinariamente difícil identificar la Bioquímica con una imagen. La mayoría de las veces se recurre a la doble hélice, lo que ya está muy visto. Las siglas SEBBM escritas de forma antiparalela y con los pequeños triángulos azules, inmediatamente se asocian con un centro de restricción. Sin duda es una solución imaginativa y novedosa. En el papel de cartas se juega, además, con una estética que recuerda a la alineación de secuencias proteicas y la identificación de residuos conservados al hacer constar que la SEBBM pertenece a FEBS, IUBMB y PABMB. Con esta puesta al día, la SEBBM mejora su imagen. A fin de aumentar la presencia visual de la Sociedad en su entorno se han diseñado también unas camisetas en las que se ha intentado que las siglas SEBBM no sean muy explícitas, lo que las convierte en muy "llevables". El resultado es muy atractivo.

En el campo de las relaciones exteriores, en el mes de Abril se celebró en Marsella la primera reunión Franco-Hispano-Italiana de Bioquímica. Este congreso trilateral constituyó el ambiente adecuado para reforzar nuestras relaciones con dos sociedades mediterráneas que nos son muy próximas. El próximo año se celebrará una reunión conjunta con la Biochemical Society del grupo del Nitrógeno en Torremolinos. La SEBBM también participará en el 44 Congreso de la Sociedad Italiana de Bioquímica que se celebrará en Alghero (Cerdeña) y para la primavera del 2000 estamos preparando una nueva reunión de la trilateral esta vez en España. Siguiendo la tradición que se inició en Madrid, tres científicos latinoamericanos han sido invitados al congreso de Sevilla, en el que también se pronunciará la conferencia PABMB.

Del 29 de junio al 3 de julio se ha celebrado en Barcelona la segunda edición del curso "¿Y tú? Yo, Bioquímica", dirigido a alumnos de secundaria. El impacto social que esta iniciativa ha generado en el mundo de colegios e institutos es enorme. A partir de la experiencia adquirida en la primera edición, este año se han mejorado muchos aspectos, principalmente relacionados con el impreso de solicitud. El resultado ha sido el privilegio de trabajar con 24 alumnos extraordinarios, que sin duda se van a convertir en buenos bioquímicos. Toda la información necesaria para facilitar la tarea de organizar cursos similares está disponible en el web de la Sociedad. Los responsables de los cursos de Barcelona estarán también encantados de compartir su experiencia con quien se anime. Sería magnífico que otros departamentos se decidieran a organizarlo y que finalmente el curso se extendiera a toda España. La experiencia contribuiría a que jóvenes valores con vocación por la Bioquímica no se perdieran por falta de estímulos.

Para el año próximo Fernando Moreno está preparando el IV curso de Iniciación a la Investigación que se celebrará en la abadía de Celorio (Llanes, Asturias). Con su realización, esta iniciativa ya queda definitivamente consolidada y establecida como una de las actividades más entrañables de la Sociedad. Recordemos que las anteriores se celebraron en Sitges (1992), Málaga (1995) y Jaca (1997). En el próximo número del Boletín encontrareis toda la información relevante.

El congreso de Sevilla será sin duda un gran éxito como puede deducirse del numero de comunicaciones presentadas y de congresistas. Ello es debido al excelente trabajo llevado a cabo por Miguel Ángel de la Rosa y su equipo, a los que doy las gracias en nombre de todos los socios. El nuevo programa informático realizado por Josep Lluís Gelpí ha facilitado en gran medida la inscripción y el envío y edición de los resúmenes. Desde ese punto de vista estamos a la cabeza de las sociedades europeas. El congreso cuenta con el atractivo añadido de los premios para los jóvenes: La conferencia Boehringer Mannheim que ya goza de gran solera y los nuevos premios patrocinados por Ingelheim Diagnóstica y Tecnología al mejor trabajo y a las mejores comunicaciones en forma de póster que han sido también acogidas con entusiasmo. La Sociedad ha hecho un notable esfuerzo dotando becas para que los jóvenes miembros adheridos puedan participar en el congreso de la SEBBM que, sin duda, es "LA FIESTA MAYOR" de la biología molecular y celular española. ■

Joan J. Guinovart

II Curso de Iniciación a la Bioquímica y Biología Molecular para alumnos de secundaria

Desde el 29 de Junio hasta el 3 de julio se ha realizado en la Universidad de Barcelona el curso conocido con el nombre "¿Y tú? Yo, Bioquímica". Este curso ha sido organizado por el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Barcelona con la colaboración de la SEBBM. El curso consistía en distintas conferencias interactivas sobre los temas de mayor actualidad e interés dentro del campo de la Biología Molecular. Además, los alumnos, que provenían de distintos centros públicos y privados de la provincia de Barcelona, han realizado unas prácticas de laboratorio en grupos reducidos de trabajo.

Los objetivos que se pretendían eran, básicamente, dar a conocer el mundo de la investigación en ciencias de vida a alumnos del último curso de la enseñanza secundaria postobligatoria, alumnos de COU o de 2º de bachillerato. Así mismo, dar toda la información necesaria para que una vez concluidos sus estudios de secundaria puedan continuar aquellos que confluyan en el campo de la Bioquímica y la Biología Molecular y Celular.

Dado el gran éxito de este II curso, en él que han participado más centros y más profesores que avalaban a sus alumnos que en el primero celebrado en Julio de 1997, queremos animar a todos los departamentos de Bioquímica y Biología Molecular de nuestras Universidades para que realicen cursos semejantes a éste para los alumnos de secundaria. Para ello les recordamos que cualquier información adicional la podrán encontrar en la web de la SEBBM. ■

AGENDA (Congresos, cursos y reuniones)

1998

- **XXI Congreso Nacional SEBBM.** Sevilla. 20-23 Septiembre 1998. Información: XXI Congreso SEBBM. Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis. Universidad de Sevilla y CSIC. Avda. Américo Vespucio, s/n. 41092 Sevilla.

- **International Meeting of the Romanian Biochemical and Molecular Biology Society.** Bucharest. Romania. 24-26 September 1998 Información: First International Meeting of SRBBM. Dr. Stefana Petrescu. Director Institute of Biochemistry. Splaiul Independentei 296. PO Box 37. 77700 Bucuresti 17. Romania

- **5th IUBMB Conference on the Biochemistry of Health and Diseases.** Jerusalem. Israel. 18-22 October 1998 Información: Prof. U. Z. Littauer. Department of Neurobiology. Weizman Institute of Science. Rehovot. 76100. Israel. Internet URL: http://bioinformatics.weizmann.ac.il/conf/IUBMB/

- **Los Límites de la Vida.** Barcelona. 12-14 Noviembre 1998. Información: Museo de la Ciéncia de la Fundación "La Caixa". Teodor Roviralta, 55. 08022 Barcelona. Tel: 93 - 212 60 50. Fax: 93 - 417 03 81.

- **V Reunión de Grupo del Grupo Español de Radicales Libres.** Granada. Spain. 15-16 de December 1998 Información: Prof. Luis A. del Rio. Departamento de Bioquímica y Biología Celular y Molecular de Plantas. Estación Experimental ddel Zaidin. CSIC. Apartado 419. E-18080 Granada. Spain. Tel: +34 58 12 10 11. Fax: +34 58 129600. E-mail: ladelrio@eez.csic.es

- **Winter Meeting of the Society for Free Radical Research (European region) on Oxygen, Fre Raadicals and Oxidative Stress in Plants.** Granada. Spain. 17-19 December 1998. Información: Prof. Luis A. del Rio. Departamento de Bioquímica y Biología Celular y Molecular de Plantas. Estación Experimental ddel Zaidin. CSIC. Apartado 419. E-18080 Granada. Spain. Tel: +34 58 12 10 11. Fax: +34 58 129600. E-mail: ladelrio@eez.csic.es

1999

- **FEBS'99: 26 th Meeting of the Federation of European Biochemical Societies.** Nice, France. 19-24 June 1999 Información: Meeting Secretariat. Congrés Louis Pasteur. FEBS'99. 19 rue du Maréchal Lefébvre. F-67100 Strasbourg (France). Fax: +33 3 88 39 53 18. http://coli.polytechnique.fr/febs99/

- **7th Symposium of the European Society for the Study of Purine and Pyrimidine Metabolism in Man.** Gdansk, Poland. 14-18 September 1999. Información: Dr. A. C. Skladanovski. Department of Biochemistry. Medical University of Gdansk. ul Debinki 1. 80-211 Gdansk. Poland. Tel/fax: +48 58 321386

- **XIII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Fisiología Vegetal. VI Congreso Hispano-Luso de Fisiología Vegetal** Sevilla. 19-22 Septiembre 1999. Información: XIII Reunión Nacional de la SEFV. VI Congreso Hispano-Luso. Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis. Centro de Investigaciones Científicas. Isla de la Cartuja (CSIC-UNIV. de Sevilla). Avda. Américo Vespucio, s/n. 41092 Sevilla. http://cartuja.csic.es/SEFV99/

- **6th IUBMB Conference. "Molecular & Cellular Networks".** Seoul. Korea. 10-14 October 1999. Información: Secretariat 6th IUBMB Conference. Biochemical Society of Republic of Korea. Korea Science and Technology Center 801. 635-4 Yeoksam-dong. Kangnam-ku. Seoul 135-703. Korea. Fax: 82 2 508 7578. http://www.biochem.or.kr/iubmb.htm

2000

- **18th International Congress of Biochemistry and Molecular Biology.** Birmingham. UK. 16-20 July 2000. Información: 18th International Congress of Biochemistry and Molecular Biology. 59, Portland Place. London W1N 3AJ. UK. Fax: +44 171 637 7626

REFERENCIAS

Kuzbanian, una metaloproteasa-desintegrina que participa en la activación del receptor Notch

El desarrollo de los organismos pluricelulares se basa en la expresión, espacial y temporalmente restringida, de genes que progresivamente van especificando los diferentes tipos celulares. En general, este proceso depende del intercambio de señales entre la célula que se especifica y las que la rodean lo cual conduce finalmente a cambios en la expresión génica de la misma. Un ejemplo de diferenciación basada en interacciones celulares es la singularización de las células nerviosas en el embrión de Drosophila. En el neuroectodermo embrionario existen varios grupos de células con potencial para llegar a ser precursores nerviosos, pero cuando una de ellas se especifica como tal, por un proceso de comunicación intercelular impide que las células vecinas sigan este camino de desarrollo. La proteína Notch, una proteína que se encuentra integrada en la membrana celular, sirve de receptor de las señales intercelulares responsables de la diferenciación de estos precursores nerviosos, además de intervenir, en distintos momentos del desarrollo de Drosophila, en procesos tan dispares como el crecimiento del ala, del ojo o la formación de venas en las alas.

En los últimos años se han identificado en vertebrados varios genes homólogos a los que codifican la proteína Notch y otros componentes de su cadena de transmisión de señales, aunque, en general, hay más de un homólogo de cada componente. Se ha conservado no sólo su secuencia sino también las funciones que llevan a cabo. Estos genes se expresan en los tejidos en desarrollo durante los estadios embrionarios de una forma similar a como lo hacen en Drosophila. El hecho de que en humanos y en ratón se hayan encontrado alteraciones cromosómicas que afectan a los homólogos de Notch asociados con ciertos tipos de cáncer y que mutaciones puntuales en la proteína Notch estén relacionadas con enfermedades degenerativas (como el CADASIL) aumenta el interés de la búsqueda de nuevos componentes de la vía que ayuden a esclarecer su funcionamiento.

Una de las cuestiones pendientes de resolución es la funcionalidad de las formas procesadas de Notch encontradas en muchos organismos (incluidos Drosophila, el nemátodo *C. elegans* y mamíferos). En vertebrados parece que un fragmento de Notch, resultante de su procesamiento en la parte intracelular, es el encargado de llevar al núcleo la señal de que Notch ha sido activado. También se había descrito que Notch se procesa en su parte extracelular pero el significado o la importancia de este procesamiento era incierto. Nuestros resultados y otros obtenidos independientemente en el laboratorio del Dr. G. Rubin (EEUU) indican que se necesita el procesamiento de Notch en su parte extracelular para su activación. Hemos identificado un nuevo gen de Drosophila, denominado kuzbanian, cuya falta provoca un bloqueo de la función de Notch. Este gen codifica una metaloprotesasa-desintegrina de la familia ADAM, evolutivamente conservada. El análisis genético demuestra que durante la neurogénesis, la formación del ala y la especificación de las venas, se requiere Kuzbanian sólo en la célula donde el receptor Notch se activa. En la situación normal el receptor Notch se activa al interaccionar con su ligando pero existen otras formas de dicho receptor constitutivamente activas e independientes del mismo. El hecho de que Kuzbanian se necesite para la señalización a partir del primer tipo de receptores pero no se requiera para el segundo sugiere que Kuzbanian está implicada en la generación de un receptor Notch funcional y/o en su activación. Este trabajo, por tanto, aporta nuevos datos para la comprensión del funcionamiento de esta vía de comunicación intercelular.

Sol Sotillos. Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, CSIC y UAM, Madrid.

Premio Ingelheim Diagnóstico y Tecnología al mejor trabajo publicado por un socio joven en 1997.

Referencia:
- *Artavanis-Tsakonas, S et al (1995). Science 268, 225-232.*
- *Pan, D. y Rubin, G. M. (1997).Cell 90, 271-280*
- *S. Sotillos; F. Roch and S. Campuzano. (1997)Development 124; 4769-4779.*

El inhibidor de carboxipeptidasa de patata (PCI), antagonista del factor de crecimiento epidérmico (EGF)

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y sus ligandos, como el EGF o el TGFalfa, están implicados en diversos aspectos del desarrollo de los carcinomas (tumores de origen epitelial), entre los que se encuentran la división de las células tumorales, la angiogénesis, o la aparición de metástasis. Además, el EGFR está sobreexpresado en diversos tipos de carcinomas. Por todo ello, dicho receptor es una diana potencial para la terapia antitumoral.

En nuestro trabajo describimos que el inhibidor de carboxipeptidasa de patata (PCI) es un antagonista del EGF humano que compite con dicho factor de crecimiento por la unión al EGFR e inhibe tanto su activación como la división celular inducida por el EGF. El PCI, por otra parte, inhibe también el crecimiento de diversas líneas celulares derivadas de tumores pancreáticos, tanto *in vitro*

como inyectadas subcutáneamente en ratones atímicos.

El PCI es una proteína pequeña, de 39 aminoácidos, con tres puentes disulfuro que forman un nudo de cisteínas, estructura que también está presente en el EGF o en el TGFalfa. Además, el PCI presenta otras similitudes estructurales con dichos factores de crecimiento que pueden explicar su acción antagonista. Por lo expuesto, resulta de gran interés seguir investigando las potencialidades del PCI como posible fármaco antitumoral, dado que es el primer antagonista del EGF humano que se describe.

Carmen Blanco Aparicio, Miguel Angel Molina. Universitat de Girona.

Referencia: Blanco-Aparicio, C.; Molina, M. A., Fernandez-Salas, E., Frazier, M. L., Mas, J. M., Querol, E., Avilés, F. X., de Llorens, R.: Potato Carboxypeptidase Inhibitor, a T-knot Protein, Is an Epidermal Growth Factor Antagonist That Inhibits Tumor Cell Growth. Journal of Biological Chemistry 273 (1998), 12370-12377

Vacuna contra el virus de la neumonía

El virus respiratorio sincitial humano (HRSV), causante de un alto porcentaje de neumonías y broncolitis en niños de corta edad en países desarrollados, podría ser combatido en un futuro no muy lejano por una vacuna que estimulara la respuesta inmunológica ante la presencia de la denominada proteína G. Esta proteína, producida por el HRSV, se encarga de unir el virus con las células de las vías respiratorias propiciando la extensión de la infección. Según un artículo publicado en el Journal of Experimental Medicine por equipos dirigidos por José A. Melero (Centro Nacional de Biología Fundamental del Instituto de Salud Carlos III de Madrid) y Peter Openshaw (Imperial College, de Gran Bretaña), la eliminación de un grupo de 13 aminoácidos de la proteína G se asocia con una reducción del exceso de producción de eosinófilos característica de la enfermedad. Estos trabajos, realizados sobre ratones con diversas versiones de la proteína G obtenidas por manipulación genética, podrían ser la base para el desarrollo de una futura vacuna.

Los apéndices de insectos y mamíferos son estructuras evolutivamente homólogas

Los apéndices (patas, alas, piernas, brazos) de insectos y mamíferos tienen un ancestro común. Así se sugiere en un artículo publicado el pasado 9 de julio en Nature por los equipos de Ginés Morata (Centro de Biología Molecular de Madrid) y Carlos Martínez (Centro Nacional de Biotecnología, también de Madrid) en el que se demuestra que la expresión del gen *extradenticles* en células embrionarias, presente con diferentes nombres en los diferentes grupos animales, condiciona la formación del tronco, mientras que su no expresión deriva en la formación de apéndices. Versiones distintas del mismo gen realizan idénticas funciones en Drosophila y ratones, animales sobre los que se han realizado los experimentos.

Los genes ParaHox dirigen la formación del tubo digestivo

Son tan solo tres genes y reciben el nombre de ParaHox. Cuando se expresan, en la fase de desarrollo embrionario, podrían desencadenar el conjunto de procesos que llevarán a la formación del tubo digestivo siguiendo un orden prestablecido de la cabeza a la cola. El hallazgo, publicado el pasado 30 de abril por la revista Nature, podría dar al traste con algunas de las ideas formalmente aceptadas del origen evolutivo de los animales superiores, al tiempo que abrir nuevas expectativas en el conocimiento de los genes en los vertebrados, incluido el ser humano. El artículo está firmado por los británicos Nina Brooke y Peter Holland, de la universidad de Reading, y el español Jordi García-Fernández, del Departamento de Genética de la Facultad de Biología de la Universidad de Barcelona.

La identificación de los genes ParaHox ha sido posible gracias a los trabajos llevados a cabo en el anfioxo, considerado el ancestro más cercano en la línea evolutiva a los vertebrados. Según se ha podido ver, estos genes forman un complejo génico (cluster), siguiendo un orden determinado de modo que el primero de los genes dirige la formación del tubo digestivo en su parte inicial, y el último, en la final. La aparición de estos genes reunidos en un único complejo, permite especular a los científicos con que sus funciones guardan relación con un salto evolutivo y, más concretamente, con procesos sucesivos de duplicación del genoma hasta alcanzar a los actuales vertebrados superiores. Holland y Garcia sostienen en las páginas de Nature que los primeras formas animales que poblaron la Tierra disponían de un solo gen Hox ancestral y que este se duplicó en el tiempo hasta formar un complejo de 4 genes, al que llaman ProtoHox. Este complejo se habría duplicado durante el período Cámbrico (hace unos 550 millones de años) dando lugar a los complejos Hox y ParaHox como los que se encuentran en el anfioxo. El complejo ParaHox habría perdido uno de sus genes, mientras que los Hox habrían aumentado su número hasta un máximo de 13. Posteriores duplicaciones de ambos complejos darían lugar a los vertebrados.

Autotrasplante en la enfermedad de Parkinson

En los últimos años se ha especulado con la posibilidad de usar injertos celulares para paliar, ni que sea parcialmente, los déficits por muerte neuronal característicos de la enfermedad de Parkinson. El uso de células fetales, cuyo objetivo es restablecer la aportación de dopamina, ha sido hasta la fecha el recurso m·s estudiado. No obstante, investigaciones recientes llevadas a cabo por el equipo dirigido por José López-Barneo, de la Universidad de Sevilla, podrían reorientar el tipo de injertos a utilizar, según se desprende de un artículo publicado por este equipo en Neuron (vol. 20, 197-206, febrero de 1998) y ampliamente comentado en Science (vol. 279, 1301, 27 de febrero de 1998), en los que se relatan los resultados obtenidos con el autotrasplante de células del cuerpo carótido en ratas.

El cuerpo carótido es un pequeño órgano situado en el cuello cerca de la arteria carótida cuya función es regular las necesidades de oxígeno del cerebro. Su extirpación no suele ser causa de perturbaciones fisiológicas graves, excepto para individuos sometidos a un alto nivel de estrés o de esfuerzo físico y, por supuesto, a los que desarrollan su actividad vital en altitud.

Implantadas las células en la sustancia negra cerebral (área neuronal ubicada en el cerebro medio), se obtiene, según se apunta en los citados artículos, un doble beneficio. Por una parte, aumenta de forma considerable la secreción natural de dopamina; por la otra, parece ser que su implantación estimula la producción de un determinado tipo de factor de crecimiento que favorece la formación de nuevas conexiones neuronales, lo que redunda en beneficio para los individuos afectados por la enfermedad. Ambos hechos confieren al trabajo dirigido por López-Barneo en Sevilla, "dos aproximaciones terapéuticas en una", considera Science citando al neurocientífico de Genentech Arnon Rosenthal. En opinión de este investigador, el trabajo de López-Barneo muestra los beneficios potenciales de los factores de crecimiento como clave para el establecimiento de nuevas conexiones neuronales que compensen las pérdidas por muerte neuronal.

Science concluye en su comentario, citando al propio Rosenthal, que más allá de los resultados preliminares publicados, el trabajo del científico español abre las puertas a caminos hasta ahora no explorados. Por ejemplo, estimular mediante ingeniería genética la producción de los factores de crecimiento para ser "inyectados" de alguna forma en las áreas del cerebro donde se precisen.

Hallado el gen de la asimetría

Los vertebrados son seres fundamentalmente simétricos: la disposición de su morfología externa responde a una disposición cuasi especular que se traduce en la presencia de apéndices y órganos sensoriales, por ejemplo, situados a ambos lados de su cuerpo según su eje vertical. No obstante, la disposición interna de órganos no responde a esta regla de simetría: el corazón y el hígado, al menos en mamíferos, se sitúan en planos opuestos de este eje y los intestinos carecen de esta peculiar ordenación.

El mecanismo que rige la localización de estos órganos y la estructura interna del organismo podría estar desencadenado por un único gen, el Pitx2, según sendos artículos publicados por los equipos dirigidos por Juan Carlos Izpisúa Belmonte, investigador en el Instituto Salk de Estados Unidos, y María Angeles Ros, de la Universidad de Cantabria, en las revistas Nature (vol. 394, 545-551, 6 de agosto de 1998) y Cell (vol. 94, 319-324, 7 de agosto de 1998), respectivamente. En esta edición de Cell se publican, además, varios artículos de otros centros de investigación sobre aspectos concretos del mismo gen, el cual parece estar involucrado en la formación de los órganos y su posterior ubicación.

El trabajo del equipo de Izpisúa parte de la observación de que el gen Pitx2 se expresa predominantemente en la parte izquierda de los embriones y de los órganos en formación. La expresión en estas áreas, según se ha visto, no es casual: en experimentaciones con pollos y ratones, Izpisúa demuestra que la sobreexpresión de Pitx2 en el estado embrionario en la zona contraria determina que los animales desarrollen sus órganos precisamente en esa área. Por su parte, el equipo de Ros, en colaboración con el Hospital Marqués de Valdecilla, explica en Cell como la expresión del gen en ratones afectados por una mutación implica que en un 50% de los casos el corazón esté cambiado de lugar.

Ambos trabajos, junto a los muchos que últimamente están apareciendo sobre genes maestros que se expresan durante el desarrollo embrionario, podrían tener aplicación en un futuro como posibles aproximaciones terapéuticas en enfermedades congénitas. Del mismo modo, no son pocos los que sugieren que la identificación de este tipo de genes y el desarrollo de la tecnología adecuada, podría convertir en realidad una vieja quimera: la obtención de órganos in vitro a partir de células no diferenciadas. La identificación (a la que este boletín presta atención en esta misma sección) de complejos génicos implicados en la formación del tubo digestivo, del tronco en su eje anteroposterior o la formación de apéndices y extremidades, todas ellos presentes en todos los vertebrados, amplían y refuerzan estas tesis.

A vueltas con la formación del personal investigador

Si una palabra puede definir el sentimiento de los jóvenes científicos españoles durante su etapa de formación, esa es desorientación. A priori puede parecer que actualmente nuestra formación está perfectamente planificada: tras una beca de cuatro años para la realización del doctorado, se puede optar a becas postdoctorales en el extranjero. Dos años de exilio dan derecho a un contrato de reincorporación por dos o tres años más, tras los cuales se llega al anhelado momento de la consolidación con un contrato que permita al sufrido becario -si todo va bien, un jovencito de 32 años- solicitar una hipoteca o plantearse el cumplir con la ley divina de perpetuar la especie.

Ninguna objeción a la filosofía de este proceso. Somos los primeros en aceptar que la investigación no es un trabajo cualquiera y que es necesario formar exhaustivamente a los profesionales que la han de llevar a cabo. La gran movilidad exigida durante el periodo de formación, con las renuncias personales que ella implica, sería el precio a pagar para poder llevar a cabo un trabajo altamente enriquecedor y gratificante. Pero la triste realidad es que esta programación no es real, sino que gobierno y autonomías parecen actuar de forma improvisada de manera que a los becarios nos es imposible saber con antelación los plazos y requisitos de las distintas convocatorias de becas. Además éstas pueden ser retiradas después de anunciarse (postdoctorales de la Generalitat catalana, 1997), retrasadas tres meses con la constante promesa de que "pronto sale" (postdoctorales MEC 1997, finalmente convocadas en 1998), o incluso resueltas cuatro meses después de la fecha prevista (MEC, predoctorales 1998).

Sorprendentemente, las bases de algunas de las convocatorias han cambiado últimamente en un pequeño pero importante punto: mientras hasta entonces era necesario ser doctor en el momento de iniciar el periodo de disfrute, ahora debe poseerse tal grado al realizar la solicitud. Cualquier persona que conozca mínimamente el proceso de formación de investigadores se da cuenta de que esta pequeña modificación implica que los becarios que desean solicitar estas ayudas deben realizar su tesis en tres años si no quieren pasarse un año sin cobrar. Las repetidas protestas llevan al director general de investigación a enviar una carta a los vicerectores de investigación de todas las universidades prometiendo una nueva convocatoria para el mes de Octubre. Es más, anuncia que a partir de ese momento dicho tipo de becas se convocará siempre durante el último trimestre del año. Pero la anunciada convocatoria de Octubre se retrasa hasta Febrero y nos deja a todos con la duda de cuando será la próxima.

Pero la escasa programación en las convocatorias de becas parece tan solo un pequeño escollo comparado con la dificultad de conseguir la consolidación como investigador en España. El pasado mes de Marzo, la revista británica Nature dedicaba un suplemento especial al estado de la ciencia en nuestro país. Según Nature, el punto más negro de la política científica española sería la consolidación del personal investigador, que tras años de formación en los mejores centros nacionales e internacionales, no puede conseguir una plaza estable. "Si no se hace nada para evitarlo, España acabará perdiendo todo este potencial humano". Las palabras de la revista Nature han sido un pequeño consuelo para la joven generación científica española que lleva años clamando lo mismo en el desierto. Sin ir más lejos, el pasado mes de Mayo seis investigadores se desnudaban por la ciencia a lo "Full Monty". Su acción sirvió al menos para ocupar unas líneas en diversos periódicos, destacando entre ellos un artículo de "El País" (10 de Mayo de 1998) en el que se especula que puede existir una bolsa de más de 750 investigadores españoles en el extranjero.

Sería un error atribuir las deficiencias de la política de formación de investigadores tan solo a la escasez de dinero. Sin duda, las razones son varias y ante todo cabe destacar la pobre planificación de todo el proceso. No tiene sentido otorgar mas de 1000 becas predoctorales al año si la previsión de plazas libres en universidad y CSIC difícilmente supera las 200 anuales y si además no se hace nada para favorecer la incorporación de doctores en la industria. Es difícil saber lo que se cuece en las altas esferas, pero desde la base se adivina que alguien aun se está planteando si vale la pena invertir en investigación en España o si en la Europa unida vuelve a ser válida la célebre frase "Que investiguen ellos". Pero si la decisión es apostar por la investigación, la formación del personal no puede dejarse al azar, sobre todo cuando la amenaza de jubilaciones masivas dentro de 20 años pende como espada de Damocles sobre el sistema universitario español. Es necesario encontrar la forma de que los jóvenes de ahora actúen como tampón para conseguir una cierta proporcionalidad entre las distintas generaciones de la población investigadora.

Jordi Tamarit, Laboratoire de Chimie et Biochimie des Centres Redox Biologiques. CEA-Grenoble

Socios Protectores

BOEHRINGER MANNHEIM, S.A
Copérnico, 61-63
08006 Barcelona
Tel.: 93 201 44 11
Fax: 93 209 91 92

INGELHEIM DIAGNOSTICA
Y TECNOLOGÍA
Pau Alcover, 31
08017 Barcelona
Tel.: 93 404 55 42

MERCK-SHARP-DOHME
Josefa Valcárcel, 38
28037 Madrid
Tel.: 91 321 06 00
Fax: 91 321 17 00

PHARMACIA GmbH
Sucursal en España
Avda. Ragull, 60
08190 Sant Cugat del Vallés
Barcelona
Tel.: 93 589 07 01
Fax: 93 589 34 74

STIMTHKLINE BEECHAM
Costa Brava, 14
28034 Madrid
Tel.: 91 734 65 65 - 91 734 80 12

Producció: UB Publicacions

Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular
Vitruvio 8, 28006 Madrid. Tel.: 91 561 33 81
Fax: 91 561 32 99 e-mail: bmsgr04@fresno.csic.es