

Marzo de 2014
Número 179
Publicación trimestral

SEBBM



Epigenética

SEBBM

Número 179 – Marzo 2014

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

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

Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular

Rodríguez San Pedro, 2. 2ª Pl.
Dpcho 210 – 28015 Madrid
Tel.: 91 561 33 81 – Fax: 91 561 32 99
e-mail: sebbm@sebbm.es
http://www.sebbm.es

Editor: Miguel Ángel de la Rosa

Editor honorario: Joan J. Guinovart

Editor adjunto: Joaquim Ros

Consejo editorial: Miguel Ángel de la Rosa,
Joan J. Guinovart, Xavier Pujol,
Federico Mayor Menéndez,
Jaume Estruch, Joaquim Ros,
Vicente Rubio

Director: Xavier Pujol Gebellí

Secciones:

Crítica de libros: Juli Peretó

Ciencia en autonomías: José María Vega

Educación universitaria: Ángel Herráez

Sociedad: César de Haro

Publica: Rubes Editorial, S.L.

Girona, 36 – 08010 Barcelona

Tel.: 93 231 12 00 – Fax: 93 231 12 01

e-mail: rubes.editorial@rubes.es

Publicidad: comunica@sebbm.com

ISSN: 1696-473X

Depósito legal: B-2470-99

Impresión: Ulzama Digital

Edición digital: www.sebbm.com/revista

TRIBUNA	
Formar y atraer talento	2
Federico Mayor Menéndez	
EDITORIAL	
El presupuesto estatal para I+D+i en 2014	3
Miguel Ángel de la Rosa	
DOSSIER CIENTÍFICO	
Introducción a la epigenética	4
Manel Esteller	
Epigenética de la transdiferenciación y reprogramación celular	7
Maribel Parra	
La cromatina: la esencia está en el cambio	12
José C. Reyes	
Epigenética en neurociencias	18
Carlos Spuch y Roberto C. Agís-Balboa	
Fármacos epigenéticos	22
Fernando P. Cossío	
ENTREVISTA	
Emilio Lora-Tamayo, presidente del CSIC «En la ciencia española falta fe con obras»	26
Ismael Gaona	
POLÍTICA CIENTÍFICA	
El VII Programa Marco ha muerto, viva Horizonte 2020	30
Ismael Gaona	
A FONDO	32
REFERENCIAS	33
CRÓNICA	
El Taller del Joven Investigador	35
Vicente Rubio	
EDUCACIÓN UNIVERSITARIA	
Profesores del siglo XXI para los estudiantes del siglo XXI	37
Pulsadores en el aula	39
Ángel Herráez	
CIENCIA EN AUTONOMÍAS	
La bioquímica y la biotecnología en la Región de Murcia (1968-2014)	41
José Antonio Lozano y José Luis Iborra	
SOCIEDAD	
Congreso Granada 2014	43
SEBBM en el Top El Mundo	43
La exposición «Moléculas de la Vida» viaja a Sevilla	47
«50 años, 50 moléculas» en A hombros de gigantes	47
RESEÑA	
El primo neandertal ha venido a quedarse	44
Juli Peretó	
OBITUARIO	
Crear Ilusión (en memoria de Roberto Fernández de Caleyá)	45
Javier García-Sancho	
Émile Zuckerkandl, autor de la teoría del reloj molecular y pionero del estudio de la evolución molecular	46
Alfonso Valencia	
CATABOLITOS	48
Néstor Macià	

Formar y atraer talento

Federico Mayor Menéndez

La educación a todos los niveles es esencial para promover la igualdad de oportunidades, la libertad individual y el desarrollo sostenible de las sociedades. Conscientes del papel central de la educación superior, la investigación y la innovación como motores del progreso social y económico, algunos países emergentes han lanzado recientemente iniciativas muy interesantes para promover la formación y capacidad para promover a los ciudadanos como elemento vertebrador de su futuro. Así, México ha planteado en una cumbre con Estados Unidos y Canadá el plan denominado *Proyecta 100.000*, que tiene como objetivo incrementar los intercambios de estudiantes mexicanos en universidades norteamericanas, pasando de los 27 000 actuales hasta los 100 000 en 2018, para «permitir la proliferación del talento» y potenciar la colaboración interregional. Igualmente ambicioso es el Programa *Ciência sem Fronteiras* de Brasil, que persigue aumentar tanto la formación de graduados y posgraduados en el exterior como facilitar la incorporación de investigadores extranjeros. Los países europeos y sus universidades deben tomar nota de estas iniciativas para reverdecer su liderazgo a través de programas ambiciosos de movilidad de estudiantes (como Erasmus) o los diversos instrumentos de intercambio y formación de capital humano que posibilita el programa Horizonte 2020.

En España es deseable y apremiante considerar los requisitos necesarios para ser competitivos en la formación y atracción de talento. Todos coincidiremos en que se precisa una masa crítica mínima de centros de investigación, un escenario de financiación de I+D suficiente y sin sobresaltos, y mecanismos de incentivación para atraer a los jóvenes a la carrera investigadora. Y, desde luego son imprescindibles universidades con un nivel avanzado de investigación, que puedan orquestar y ofertar programas de grado, posgrado y doctorado de verdadera excelencia internacional.

A pesar de los logros obtenidos y los ejemplos de éxito en los últimos años, en muchas ocasiones gracias al esfuerzo y voluntarismo de los promotores, queda mucho camino por recorrer. Las universidades públicas pasan actualmente por serias dificultades de financiación, lo que compromete el acceso de estudiantes, impide la planificación de su propia renovación a medio y largo plazo y supone un peligro para su vertiente investigadora. Por cierto, en las universidades privadas el énfasis en la investigación en las áreas de medicina y de bioquímica y biología molecular es, salvo alguna notable excepción, realmente desolador (véanse al respecto recientes estadísticas muy ilustrativas de la Universidad de Granada o del IUNE), lo que pone en cuestión nuestro propio modelo universitario, que

exige la doble vocación y realidad docente e investigadora.

¿Cómo podemos reforzar la capacidad de las universidades públicas para realizar investigación de primera línea? ¿Cómo conseguir que incorporen a talentos jóvenes o ya consolidados de manera ágil y competitiva? ¿Cómo incentivar el liderazgo de grupos punteros de investigación en el entorno universitario y cómo compatibilizarlo con las (crecientes) responsabilidades docentes y labores burocráticas? Y, en otro nivel de reflexión más específico, ¿qué conocimientos imprescindibles deberán adquirir los bioquímicos y biólogos moleculares del futuro, y cómo ayudar a transmitirlos en la era de la información omnipresente y *online*?

La reflexión sobre estas y otras cuestiones relacionadas debería traducirse en propuestas consensuadas y realistas que puedan actuar como iniciativas transformadoras y catalizadoras del necesario proceso de reformas de nuestra educación superior, y también como instrumento de salida de la crisis económica. El hecho de que la educación y la I+D hayan estado prácticamente ausentes en el reciente debate parlamentario sobre el estado de la nación no debería llevarnos a la resignación, sino a la acción. ¿Por qué no impulsar y reclamar la *proliferación de talento* como gran prioridad nacional? #

FEDERICO MAYOR MENÉNDEZ ES PRESIDENTE DE LA SEBBM

SOCIOS PROTECTORES

ASEBIO

Príncipe de Vergara, 55, 5º B
28006 Madrid
Tel.: 91 210 93 10

Bio-Rad Laboratories, S.A.

Caléndula, 95, Ed. M - Mini Parc II
28109 Alcobendas
(Madrid)
Tel.: 91 590 52 00

Eppendorf Ibérica, S.L.U.

Avda. Tenerife 2 - Edificio 1
28703 San Sebastián de los Reyes
(Madrid)
Tel.: 91 651 76 94

Fisher Scientific

Luis I, 9
28031 Madrid
Tel.: 91 380 67 10

Fundación Centro de Excelencia en Investigación de Medicamentos Innovadores en Andalucía, MEDINA

Avda. Conocimiento, s/n.
Parque Tecnológico Ciencias de la Salud
18100 Granada
Tel.: 958 99 39 65

GlaxoSmithKline

Severo Ochoa, 2
28760 Tres Cantos (Madrid)
Tel.: 91 807 40 00

El presupuesto estatal para I+D+i en 2014

Miguel Ángel de la Rosa

Casi al cierre de la edición de este número, la COSCE ha hecho público, un año más, su análisis de los recursos destinados a I+D+i (política de gasto 46) contenidos en los Presupuestos Generales del Estado aprobados para el año 2014. Vayan por delante nuestras felicitaciones al presidente de COSCE, Carlos Andradás, así como a los autores del informe, José Molero y José de Nó.

El documento completo se puede encontrar en el portal de la Confederación (www.cosce.org), por lo que no es este lugar para comentar tan pormenorizado y riguroso estudio. Sí quisiera hacer referencia a un dato que considero relevante y que debemos interpretar en positivo: el cambio de tendencia, respecto a los últimos años, en la financiación estatal de la ciencia. Es cierto que estamos como en 2005 y lejos del nivel máximo alcanzado en 2009, pero el ligero incremento en los fondos destinados a I+D+i en 2014 vendría a significar el fin del período de recortes. El daño, aunque reversible, está hecho, sobre todo en lo que respecta al envejecimiento de plantillas y la consiguiente falta de relevo generacional, y asimismo podemos criticar el no haber

aprovechado este tiempo para realizar cambios estructurales de fondo, como repetidas veces hemos reclamado desde estas mismas páginas... pero al menos podemos empezar a renacer con optimismo y esperanza.

De todos modos, no olvidemos que la evolución que ha seguido estos años la inversión estatal en ciencia refleja la *política cíclica* adoptada por los sucesivos gobiernos, fuera cual fuese su color, desde que estalló la crisis, acomodando la inversión en I+D+i a las disponibilidades presupuestarias del momento. Si nuestros dirigentes hubieran confiado realmente en la ciencia como motor de desarrollo y en la economía basada en el conocimiento, lo lógico y valiente hubiera sido aplicar con decisión una *política anticíclica* y apostar por la inversión en I+D+i para salir reforzados cuando los vientos volvieran a ser favorables. Desgraciadamente no se hizo así, a diferencia de lo que hicieron muchos de nuestros vecinos. De hecho, la crisis económica ha puesto en evidencia una de las mayores debilidades del sistema español de ciencia y tecnología: su discontinuidad y, por ende, volatilidad, con el consiguiente riesgo e incertidumbre que ambas conllevan. Creíamos haber conseguido un sistema

firme y sólido, homologable a nivel internacional, pero la realidad es que todavía tenemos un sistema débil y vulnerable.

La política cíclica de estos años aplicada a la ciencia responde a la falta de confianza de la sociedad en la investigación científica como palanca impulsora de su progreso y mejora, una sociedad que considera la I+D+i como gasto superfluo y no como inversión de futuro. Esta actitud contrasta con la de otros pueblos de larga tradición científica, como los anglosajones y escandinavos, en los que el desarrollo económico pivota desde hace tiempo sobre los avances de la ciencia. Buen ejemplo de ese interés social son las conferencias navideñas en la *Royal Institution* de Londres, iniciadas por Faraday en 1825 y transmitidas por televisión desde 1966. Los conferenciantes presentan sus temas de manera formativa y entretenida a una audiencia general, incluyendo jóvenes, teniendo siempre presente la idea de Davy, maestro de Faraday, sobre la utilidad de las ciencias y su importancia económica. Son los pueblos, por tanto, los que marcan las políticas de sus dirigentes, quienes a su vez administran el tesoro público en función de las demandas de sus votantes... Sin duda, el apoyo social a la ciencia es nuestra asignatura pendiente. #

MIGUEL ÁNGEL DE LA ROSA ES EDITOR DE *SEBBM*

Merck Millipore

Bioscience Division
BP 307 -
78054 St Quentin en Yvelines
Cedex
France

Panreac - AppliChem

Polígono Pla de la Bruguera
C/ Garraf, 2
08211 Castellar del Vallès
(Barcelona)
Tel.: 937 489 400

Promega Biotech Ibérica, S.L.

Avda. de Bruselas, 5, 3ª planta
28109 Alcobendas
(Madrid)
Tel.: 91 490 45 42

Roche Applied Science

Avda. de la Generalitat, s/n
08190 Sant Cugat del Vallès
(Barcelona)
Tel.: 93 548 40 00

Sigma-Aldrich Química S.A.

Ronda de Poniente, 3
28760 Tres Cantos (Madrid)
Tel.: 91 657 49 96

Viajes El Corte Inglés

Teniente Borges, 5
41002 Sevilla
Tel.: 954 506 605

Introducción a la epigenética

Manel Esteller

No somos nuestros genes. Ellos son solamente parte de nuestra historia. No podemos culpar plenamente nuestro genoma por nuestro comportamiento y susceptibilidades a las enfermedades. En un libro clásico de bioquímica para los estudiantes de Medicina y Biología podemos encontrar una definición más precisa: nosotros somos nuestras proteínas (y nuestros hidratos de carbono, grasa, etc.). Lo que sí es cierto es que nuestras proteínas se generan a partir de nuestro DNA con un estadio intermedio como el del RNA, e incluso algunas veces estas moléculas de RNA se quedan por el camino: son los denominados *RNA no codificantes*, importantes en el desarrollo y en ciertas funciones celulares. Pero la estricta secuencia del DNA, el típico tema de estudio de la genética clásica, no puede explicar completamente la funcionalidad de nuestras células, sus trastornos en enfermedades complejas o la definición de nuestra especie. Necesitamos algo más. Parte de la explicación es proporcionada por el campo del epigenética.

La epigenética se define por Waddington el 1939 como «las interacciones causales entre los genes y sus productos, de las cuales resulta el fenotipo». De nuestro conocimiento actual podemos definir *epigenética* como «la herencia de la actividad del DNA que no depende de la secuencia estricta del mismo». Esta *herencia* se entiende en el nivel más simple, durante la mitosis, durante todas las di-

visiones celulares que ocurren en nuestros tejidos durante la vida, o incluso, en una manera más provocativa, durante la meiosis, en nuestras células germinales y que podríamos transmitir a nuestra descendencia.

La epigenética no es *espiritual* y realmente se refiere a modificaciones químicas en nuestro material genético y en las proteínas reguladoras del mismo. Las más reconocidas marcas epigenéticas son la adición de un grupo metilo a nuestro DNA y las modificaciones químicas de las histonas, proteínas alrededor de las cuales se enrolla el DNA. Otras marcas epigenéticas de estudio en un futuro próximo serían la disposición de estructuras de alto orden formada por los complejos DNA-histonas, denominados *nucleosomas*, y la actividad de los RNA no codificantes (como microRNA y RNA antisentido, entre otros).

Primero debemos saber cómo es la epigenética, en particular la metilación del DNA y las modificaciones de las histonas, en un estado fisiológico correcto. La metilación del DNA tiene funciones esenciales en el control de la actividad de los genes y la arquitectura del núcleo celular. En humanos, la metilación del DNA se produce en la citosina del dinucleótido CpG. Los lugares CpG no están distribuidos al azar en el genoma humano; se encuentran más concentrados en regiones conocidas como las islas CpG, que abarcan el extremo regulador de muchos genes y suelen estar no metiladas

en células normales. Este estado se corresponde con la expresión de los genes que contienen las islas CpG. Aun así, podemos encontrar metilación del DNA en un subgrupo particular de promotores con islas CpG en tejidos normales, como los genes de expresión específica de tejido o germinal, los de la impronta genética y el cromosoma X inactivo de las mujeres. Por otro lado, las secuencias repetitivas del genoma están muy metiladas. El mantenimiento de la metilación del DNA puede tener un papel en la prevención de la inestabilidad cromosómica. La metilación del DNA no es una marca epigenética aislada. Ocurre en el contexto de las modificaciones químicas de las proteínas denominadas *histonas*. Tiempo atrás consideradas solo simples empaquetadoras del DNA, las histonas tiene ahora un papel claro como depósitos de información epigenética a través de un complejo conjunto de modificaciones postraduccionales de sus aminoácidos como la acetilación de lisina, la metilación de arginina y lisina o la fosforilación de serina, entre otros. Se ha propuesto que estos patrones de modificación forman un *código de histonas* para la actividad de los genes.

Si dejamos atrás la célula y nos preguntamos por el individuo, la epigenética juega un papel clave, al interactuar con el medio ambiente y explicar las diferencias interindividuales. Variantes genéticas en los enzimas que intervienen en el metabolismo de los grupo metilo y acetilo, tanto para el DNA como para las histonas, y los factores dietéticos pueden ser importantes

para entender el proceso. Por ejemplo, hace tiempo se sabe que las dietas deficientes en donantes de grupo metilo, como la colina y la metionina o en los coenzimas del grupo metilo como el ácido fólico y la vitamina B12, pueden alterar los niveles del donante universal de grupos metilo, la S-adenosil-metionina (SAM) causando hipometilación del DNA. Otros ejemplos son las variantes genéticas del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa que se ha relacionado con la aparición de defectos del tubo neural y la enfermedad vascular, mientras que la deficiencia en metionina sintasa provoca anemia megaloblástica. Por lo tanto, un mecanismo flexible, pero leal, de metilación del DNA y de modificación de las histonas es esencial para las células, los tejidos del organismo y su funcionalidad.

En la vida real, en ciencias biomédicas nos enfrentamos con muchos casos en los que la genética no está a la altura de las expectativas. Uno de los casos más evidentes son los gemelos monocigóticos. Estas personas son *clones naturales* y, por lo

**«No somos nuestros genes.
Ellos son solamente parte
de nuestra historia.»**

tanto, comparten la misma secuencia de DNA. Aun así, la penetrancia de la enfermedad en estas personas puede ser muy diferente y los gemelos discordantes siempre han sido una cuestión desconcertante para los investigadores biomédicos.

Un ejemplo pueden ser dos hermanas gemelas monocigóticas, con la misma mutación, germinales penetrantes para el cáncer de mama hereditario del gen *BRCA1*, pero una desarrolla un cáncer de mama a los 35 años, mientras que la otra lo hace a los 65 años de edad. Lo mismo se puede apuntar sobre otros gemelos portadores de alteraciones genéticas con predisposición a otros tumores como el síndrome de Lynch (cáncer colorrectal hereditario no polipode) asociado con mutaciones en el gen *hMLH1* y *hMSH2*.

El medio ambiente, desde luego, desempeña un papel. Pero la cuestión es cómo lo hace. Parece más fácil cambiar la configuración epigenética de una célula que su material genético. En este sentido, la epigenética también ha sido propuesta como un traductor entre el medio ambiente y la genética. Nosotros aportamos una de las pequeñas piezas de este rompecabezas, al mostrar que los gemelos monocigóticos presentan una *deriva* epigenética que se acentúa con la edad, incrementada si los gemelos han pasado menos tiempo de vida juntos y poseen diferentes estilos de vida (por ejemplo, el consumo de tabaco). Ahora el reto que tenemos por delante es la identificación de los cambios epigenéticos particulares, que podrían explicar la discordancia en monocigóticos para una enfermedad particular, donde hemos centrado nuestra atención en el cáncer, la diabetes y los trastornos autoinmunes.

Pero los gemelos monocigóticos son solo la punta del iceberg: hay muchos más casos en los que la epigenética puede

explicar cómo es posible que el mismo genotipo produzca diferentes fenotipos. Otro ejemplo interesante son los animales clonados. En este caso, estos seres se originan con el mismo DNA que el original del donante: por lo tanto, si tienen la misma secuencia de DNA, deberían ser los mismos. Pero no lo son. Los ratones, gatos, ovejas, perros clonados no son idénticos a sus *padres*: tienen enfermedades que se desarrollan con diferentes penetrancias y muestran patrones epigenéticos perturbados.

Otra área polémica se refiere a la de la fertilización *in vitro* (FIV): parece que los datos epidemiológicos sugieren que los niños nacidos mediante estas técnicas pueden tener un mayor riesgo de presentar trastornos de la impronta genética y

alteraciones de la metilación del DNA. La FIV es una maravillosa metodología que ha ayudado a muchas familias, pero varios investigadores han sugerido la necesidad de continuar estas investigaciones, sobre todo pensando en la próxima generación.

Una epigenética alterada es uno de los principales trastornos de identidad del cáncer humano. La reducción de los niveles totales de metilación del DNA de los tumores en comparación a los tejidos vecinos normales fue una de las primeras alteraciones epigenéticas en ser descrita. Esta pérdida se consigue principalmente mediante la hipometilación del DNA de secuencias repetitivas y la desmetilación de los cuerpos de los genes (regiones codificantes e intrones). La hipometilación del DNA puede contribuir a la generación de inestabilidad cromosómica. Aún más importante, y en cuanto se refiere a la *paradoja de la metilación del DNA*, hay zonas locales del DNA que ganan metilación: las zonas promotoras-reguladoras-islas CpG de genes supresores de tumores, como *hMLH1*, *BRCA1*, *VHL*, *p14ARF* y *p16INK4a*, lo que conduce a la inactivación de estas proteínas que en condiciones normales nos protegen del cáncer. Recientemente, además, se ha demostrado que hay microRNA con función de supresión de tumores que también están silenciados en las células del cáncer por hipermetilación del DNA. Desde el punto de vista de las histonas, la distorsión del código de histonas es grande en los tumores y en leucemias; sabemos que hay translocaciones patognomónicas de las mismas que involucran a histona metiltransferasas e histona acetiltransferasas.

Si analizamos el cáncer desde un punto de vista evolutivo celular, la epigenética parece tener un papel central. Los tumores humanos son sometidos a enormes cambios adaptativos en su historia natural: el cáncer se escapa a áreas distantes, crea nuevos vasos sanguíneos y linfáticos para ser alimentado y eliminar sus residuos; cambia cuando es atacado con quimioterapia, hormonoterapia o radioterapia. La capacidad genética del cáncer por adaptarse a la hostilidad de estos microambientes es limitada. Pero los cambios epigenéticos son rápidos y, en 48 horas, la metilación del DNA y la modificación de las histonas puede transformar las pautas de una célula, adaptándose a la presión externa. Veamos dos ejemplos ilustrativos de este fenómeno. En un tumor de mama, la adhesión proporcionada

por la proteína E-cadherina se pierde por la metilación de su isla CpG e induce la formación de metástasis en las costillas, pero la célula de cáncer que ahora *vive* en un hueso necesita establecer una interacción con su nuevo entorno y puede ocurrir una pérdida de metilación del DNA. Otro caso interesante: un glioma presenta una metilación del DNA asociada a la inactivación del enzima de reparación del mismo (denominado *MGMT*) y esta alteración epigenética predice buena respuesta a una familia de fármacos de quimioterapia como la temozolomida, pero una vez que el tratamiento ha empezado el tumor podría evolucionar seleccionando las células que no tienen metilado *MGMT* y generar quimiorresistencia. Ejemplos de selección darwiniana en cáncer humano que se explican por la epigenética.

Una diferencia esencial entre la genética y la epigenética es que la metilación del DNA y la modificación de las histonas son reversibles en las circunstancias adecuadas. Por lo tanto, las alteraciones epigenéticas son uno de los puntos más débiles en la armadura de las células cancerígenas, debido a que podemos despertar de su largo sueño los genes supresores tumorales epigenéticamente inactivados usando los fármacos adecuados que volverán a hacer su función de inhibir el crecimiento tumoral.

En cuanto a los fármacos, hay dos familias de fármacos epigenéticos: los agentes de desmetilación del DNA y los inhibidores de histona desacetilasa. Ambos se

han convertido en los más prometedores agentes en este campo, y cuatro fármacos han sido aprobados para el tratamiento de subtipos de leucemia y linfoma, como el síndrome mielodisplásico o los linfomas cutáneos. La exitosa historia en estas enfermedades necesita ahora su traducción a los tumores sólidos y tenemos que animar a los oncólogos a que se embarquen en esta aventura.

Aunque el reconocimiento de la epigenética alterada en la iniciación y progresión de las enfermedades se inició en oncología, ahora incluye otras disciplinas como las enfermedades neurodegenerativas y del desarrollo, entidades psiquiátricas, enfermedades cardiovasculares y patologías autoinmunes. Desde un punto de vista genético, hay muchos síndromes monogénicos donde el gen mutado es un epigén. Por ejemplo, una de las causas más comunes de retardo mental en las mujeres, el síndrome de Rett, se asocia con la interrupción de MeCP2, una proteína que se une al DNA metilado. Otros trastornos genéticos que afectan a los genes epigenéticos son los Rubenstein-Taybi (mutaciones *CBP/p300*), ATRX (asociado con talasemias alfa) y el ICF (mutaciones en el gen *DNMT3b*). En el campo de la inmunología, enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide se caracterizan por importantes episodios de hipometilación del DNA. Las enfermedades de impronta genética también son perfectos ejemplos en los que se necesita un defecto en la metilación del DNA que se asocia con el desarrollo de los síndro-

mes de Beckwith-Wiedemann, Prader-Willi/Angelman Russell-Silver y Albright.

En los próximos años, por último, vamos a ser testigos de la contribución de las aberraciones epigenéticas en la formación y progresión de los trastornos mentales como la esquizofrenia y el trastorno bipolar; y quizás el más importante para la salud pública: en la enfermedad de Alzheimer. Estamos seguros de que el futuro que nos espera en esta área será muy emocionante.

Si quieren conocer en más detalle los últimos avances en epigenética les recomiendo la lectura de los artículos invitados acompañantes a esta simple introducción. En ellos, los Dres. Maribel Parra, José Carlos Reyes, Carlos Spuch, Roberto C. Agís-Balboa y Fernando Cossío les informarán de las contribuciones de la epigenética a la diferenciación celular, la organización de la cromatina, las neurociencias y las nuevas terapias, respectivamente. Disfrútenlos. #

.....
Manel Esteller

PROGRAMA DE EPIGENÉTICA Y BIOLOGÍA DEL CÁNCER (PEBC), INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE BELLVITGE (IDIBELL), L'HOSPITALET, BARCELONA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS – II, FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA, UNIVERSIDAD DE BARCELONA
INSTITUCIÓ CATALANA DE RECERCA I ESTUDIS AVANÇATS (ICREA)



Epigenética de la transdiferenciación y reprogramación celular

Maribel Parra

La clonación, la fusión celular, la reprogramación de células somáticas a células madre pluripotentes y la transdiferenciación de células maduras nos han ayudado a comprender que la identidad celular no es irreversible. Al reevaluar el epigenetic landscape, se concluye que la epigenética gobierna, en última instancia, esa identidad celular y que se puede modular. El conocimiento exhaustivo de los mecanismos y reguladores epigenéticos que intervienen en dichos procesos permitirá en el futuro refinar la generación de células a la carta con potencial terapéutico.

El proceso de desarrollo de un organismo implica múltiples pasos de especificación, compromiso y diferenciación celular. Las células madre embrionarias consideradas pluripotentes pueden diferenciarse en todos los tipos celulares que formarán el ectodermo, endodermo y mesodermo del organismo desarrollado. Durante este complejo proceso biológico, las células van perdiendo potencial de elección y diferenciación al tiempo que adquieren la identidad epigenética característica del nuevo tipo celular generado. Tradicionalmente, se había asumido que estos procesos de desarrollo y diferenciación celular eran irreversibles.

► Plasticidad celular

En 1957, Waddington representó gráficamente este concepto de irreversibilidad en su famoso *the Waddington's epigenetic landscape*¹ (fig. 1). Waddington situaba una célula madre en la cima de una colina con mucha pendiente. El descenso de dicha célula por la colina y el camino que tomaba representaba la elección (o especificación) celular para adquirir un linaje u otro acabando al pie de la colina siendo

una célula madura o somática diferenciada. Dada la altitud de dicha colina, a la célula diferenciada le era imposible volver a subir. En otras palabras, había adquirido una identidad epigenética celular irreversible y no podía volver atrás. Sin embargo, otros autores anteriormente ya habían planteado el concepto de *plasticidad celular*. El resultado de un proceso

biológico no podía ser tan estático. De hecho, hoy sabemos que los mecanismos epigenéticos que se dan en una célula son altamente dinámicos y reversibles.

El dogma de la irreversibilidad celular quedó en entredicho cuando un joven John Gurdon, realizando experimentos de transferencia nuclear de células somá-

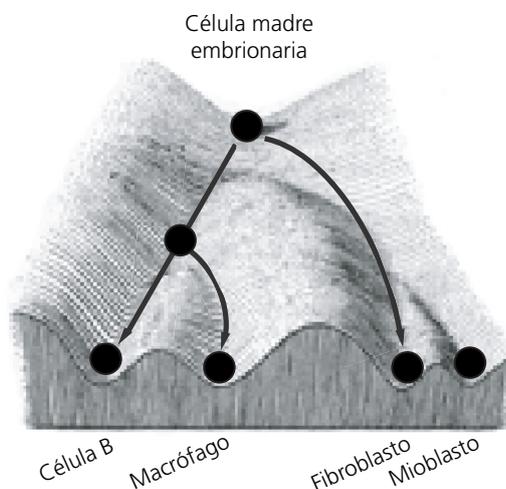


Figura 1. *The Waddington's epigenetic landscape*

ticas en ovocitos enucleados, clonó el primer animal, un tipo de rana denominada *Xenopus laevis*.² Con sus investigaciones, Gurdon demostró que el núcleo de una célula somática diferenciada de alguna manera conservaba un carácter pluripotente que era capaz de generar todo un organismo. No fue hasta 30 años después, en 1997, que Ian Willmut clonó el primer mamífero, la famosa oveja *Dolly* y solo un año después se clonó el primer ratón.

El científico Rudolf Jaenisch también ha aportado avances seminales en el campo de la clonación. En 2002, Jaenisch junto con su estudiante Konrad Hochedlinger publicaron un artículo en el que mostraban la generación de blastocitos de ratón y de células madre embrionarias derivadas del núcleo de linfocitos T y B. A partir de dichos blastocitos fueron capaces de generar ratones que presentaban inmunoglobulinas o reorganización del receptor de células T en todos los tejidos.³ Este hallazgo demostraba de manera inequívoca que las células madre generadas provenían exclusivamente de la célula somática utilizada y no de una posible población celular «contaminante» con características pluripotentes en las células donantes. Las investigaciones con heterocariones, resultado de la fusión entre células madre embrionarias y células somáticas, han representado un abordaje experimental que también ha contribuido a avanzar en el concepto de plasticidad celular. En experimentos con heterocariones se observó que, una vez fusionadas la célula madre y la célula somática, esta última expresaba genes característicos de pluripotencia.

En 2006, Shinya Yamanaka publicó un fascinante artículo que ha revolucionado el campo de la investigación con células madre. En dicho artículo, Yamanaka demostraba que la introducción de cuatro factores de transcripción, los ahora llamados *factores Yamanaka*, en fibroblastos embrionarios y adultos de ratón, inducía su reprogramación a células madre pluripotentes con características similares a las células madre embrionarias. Dichas células, que se denominaron iPS por *induced-pluripotent stem cells*, cuando se transfirieron a blastocitos fueron capaces de inducir el desarrollo embrionario y generar todo un organismo, en este caso el ratón.⁴ Un año más tarde, Yamanaka reproducía su experimento reprograman-

do células somáticas humanas. Este descubrimiento ha supuesto un gran impacto en el campo de la epigenética y numerosos laboratorios se han adentrado en la investigación con células madre iPS. De hecho, haciendo una búsqueda en Pubmed se puede comprobar lo vertiginoso que es intentar seguir los avances y la literatura publicada en este campo.

En España, varios científicos han hecho aportaciones excelentes en la investigación con células iPS como Juan Carlos Izpisua, Ángel Raya, Manuel Serrano, Juan Antonio Bueren y Thomas Graf. La relevancia de este hallazgo se refleja en el hecho de que solo seis años más tarde de la publicación de su artículo, Yamanaka recibía el premio Nobel de Fisiología o Medicina por su descubrimiento, que ha supuesto una explosión de investigaciones dirigidas a entender y refinar el proceso

«Se presenta la posibilidad de generar células a la carta con prometedoras aplicaciones en medicina regenerativa.»

de reprogramación de células somáticas a células madre pluripotentes. Cabe destacar aquí que Yamanaka no recibió el Nobel en solitario. Sir John Gurdon fue también galardonado con el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 2012 por su trabajo seminal en la clonación de animales.

Aparte del avance conceptual indiscutible, dos aspectos importantes se derivan del trabajo de Yamanaka. Por una parte, se presenta la posibilidad de generar células a la carta. Se abre una puerta muy prometedora a posibles aplicaciones en medicina regenerativa, pudiendo obtener en una placa de Petri células madre «sanas o corregidas» a partir, por ejemplo, de fibroblastos de un paciente. En teoría, estas células iPS se podrían diferenciar al tipo celular deseado y en caso de poder trasplantarse al paciente se evitaría el rechazo inmunológico (fig. 2). Por otra parte, el hallazgo de Yamanaka supone una alternativa al uso de células madre embrionarias humanas resolviendo el problema ético que conlleva su obtención de embriones humanos congelados.

► **Pioneros de la transdiferenciación celular**

Llegados a este punto, introduciremos el concepto de *transdiferenciación celular*, considerado como un tipo de reprogramación, en el que una célula madura se convierte en otro tipo celular también diferenciado. Nos debemos remontar a 1979, cuando se describió que fibroblastos tratados con el agente desmetilante del DNA, 5-azacitidina (AzaC), se convertían o transdiferenciaban en mioblastos, precursores de células de músculo esquelético.⁵ Sobre la base de este trabajo, Andrew Lassar y Harold Weintraub pensaron que estos mioblastos transdiferenciados debían expresar algún factor específico de células musculares lo que les llevó al descubrimiento y clonaje del factor de transcripción *Myod*. Lassar y Weintraub demostraron que la introducción de *Myod* en fibroblastos inducía su transdiferenciación a células musculares.⁶

Aunque a simple vista parezca menos espectacular que el descubrimiento de Yamanaka, las investigaciones de Lassar y Weintraub representaron una revolución y un enorme avance en el concepto de plasticidad celular. Era cierto, no todo en biología celular era tan estático e inamovible como se pudiera asumir. El perfil de genes expresados y el epigenoma específico de una célula concreta se podía cambiar radicalmente solo introduciendo un factor de transcripción y hacer que adquiriera una identidad celular totalmente diferente. Desde el experimento de Weintraub se han descrito numerosos procesos de transdiferenciación celular (fig. 3) (para revisiones recientes, véanse Graf⁷ y Ladewig *et al.*⁸). Thomas Graf ha sido un científico pionero en el campo de la transdiferenciación celular. En 1995, Graf demostró que la introducción del factor de transcripción de células eritroides, GATA-1 en mieloblastos inducía la expresión de marcadores de precursores de megacariocitos y eritrocitos al mismo tiempo que disminuía la expresión de proteínas mieloides.⁹ Años más tarde, Thomas Graf demostró que se podía transdiferenciar linfocitos B y T a macrófagos expresando el factor de transcripción C/EBP α , crucial en la diferenciación mieloides.^{10,11}

Así pues, la combinación del conocimiento adquirido a partir de experimentos de

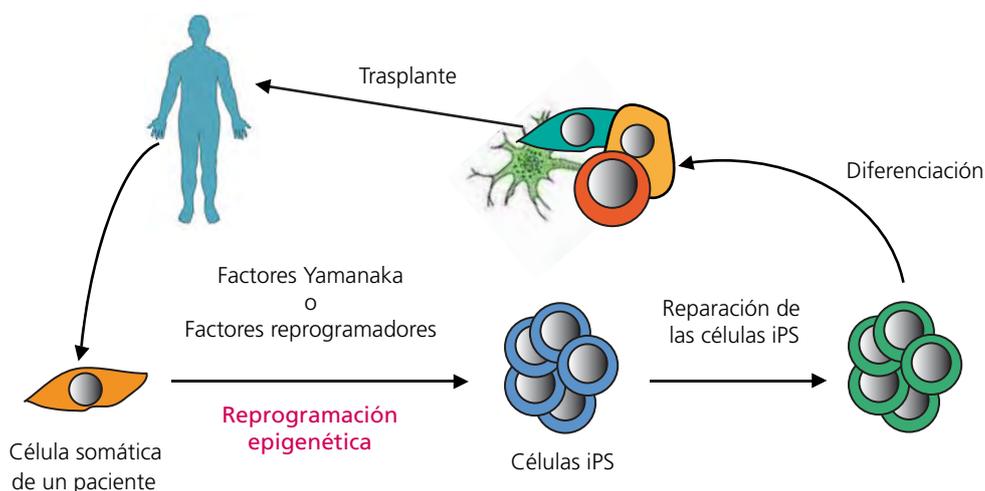


Figura 2. Esquema de la generación de células iPS y su posible aplicación terapéutica

clonación, de fusión celular, de reprogramación de células somáticas a células madre pluripotentes y de transdiferenciación de células maduras nos ha llevado a comprender que la identidad celular no es irreversible y nos lleva a reevaluar el *epigenetic landscape*.

El proceso de transdiferenciación celular más estudiado desde la perspectiva epigenética es el de la conversión de linfocitos a B a macrófagos. En 2004, Thomas Graf demostró que, si se introducía el factor de transcripción mieloides C/EBP α en células B, estas se transdiferenciaban a macrófagos funcionales.¹⁰ Posteriormente, Thomas Graf y otros laboratorios se han adentrado en el estudio de los mecanismos epigenéticos que median dicho proceso. Graf ha demostrado que la proteína hidroxilasa de citosinas metiladas, Tet2, induce la derrepresión de genes mieloides durante la transdiferenciación de células B a macrófagos.¹³

Por otra parte, el grupo de Esteban Ballestar ha abordado el papel de la metilación del DNA y de microRNA en la transdiferenciación de linfocitos B a macrófagos. Sorprendentemente, no observaron desmetilación en genes característicos de macrófagos que se expresaban durante la transdiferenciación, pero sí cambios en modificaciones de histonas.¹⁴ Más recientemente, Esteban Ballestar ha identificado microRNA que desempeñan un papel crucial en los cambios génicos que se producen durante este cambio de identidad celular.¹⁵ Por otro lado, mi laboratorio ha identificado una histona desacetilasa que parece ser crucial en el

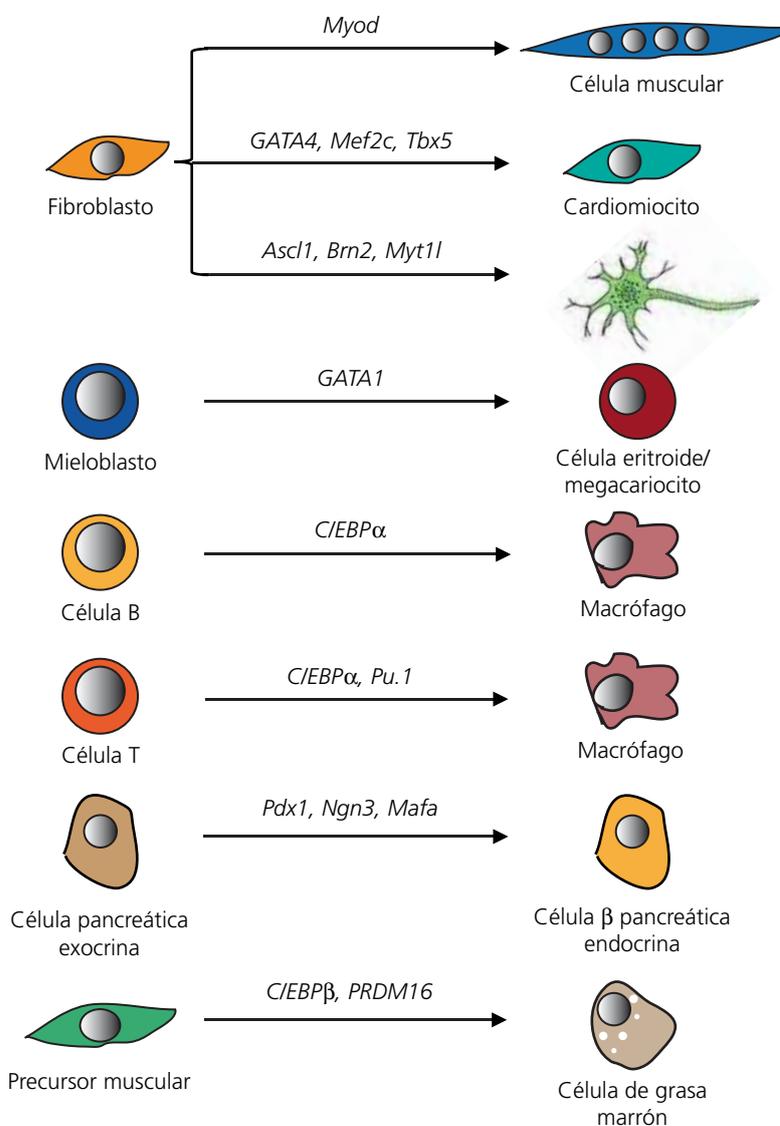


Figura 3. Procesos de transdiferenciación por la acción de factores de transcripción

Adaptada de Graf.⁷

Paisajes epigenéticos

Hace unas semanas, asistí a una charla de Manuel Serrano en la que hablaba de su trabajo reciente de reprogramación a iPS *in vivo*, no en una placa de cultivo, sino en el mismo ratón.¹² Trabajo, por cierto, que ha sido seleccionado por la revista *Nature Medicine* como la mejor investigación con células madre de 2013. Durante la presentación, Manuel Serrano comentaba que el paisaje de Waddington era en realidad diferente. No era una alta montaña de difícil acceso, sino que se asemejaba más a una colina de pendiente suave por la que era más fácil transitar de un lugar a otro. La célula diferenciada podía volver a lo alto de la colina (reprogramación) e incluso pasear de un valle a otro (transdiferenciación) (fig. 4). Y es aquí cuando nos vamos a adentrar en la relevancia de los mecanismos epigenéticos en la reprogramación y transdiferenciación celular.

Si todas las células tienen, en principio, los mismos genes, algo tiene que ocurrir para que, por ejemplo, una célula muscular exprese genes característicos de músculo y no de otro tipo celular. Y ese mismo mecanismo que conduce a una identidad celular concreta puede ser revertido y modulado. La diferencia entre un tipo celular y otro se puede explicar, al menos en parte, en el estado de modificación de su cromatina, en su epigenoma. En una

célula muscular, los genes que codifican para proteínas del músculo estarán hipometilados y presentarán marcas activadoras en las histonas, como la acetilación. De esta manera, este gen de músculo se expresará. Sin embargo, en una célula de la sangre, por ejemplo un linfocito, este mismo gen estará hipermetilado y tendrá asociadas marcas represoras en las histonas. Así pues, no se expresará la proteína muscular en el linfocito. Dado el carácter reversible de los eventos epigenéticos, durante la reprogramación y la transdiferenciación se producen cambios en el epigenoma de la célula. Estos cambios darán lugar a la expresión de genes característicos de la nueva célula, ya sea de una célula iPS o de una célula transdiferenciada a otro linaje, así como al silenciamiento de genes de la célula de origen.

Volviendo al experimento que condujo a Lassar y Weintraub al descubrimiento de *Myod*, tenemos la primera evidencia del papel crucial de la epigenética en la transdiferenciación celular. Como sabemos, la metilación del DNA es un mecanismo epigenético clave en el silenciamiento de genes tanto en situaciones fisiológicas como patológicas. El tratamiento de fibroblastos con 5-azacitina inducía su transdiferenciación a mioblastos. La explicación a este efecto era que un gen crucial en miogénesis, *Myod* estaba silenciado epigenéticamente en fibroblastos. Su DNA estaba metilado.

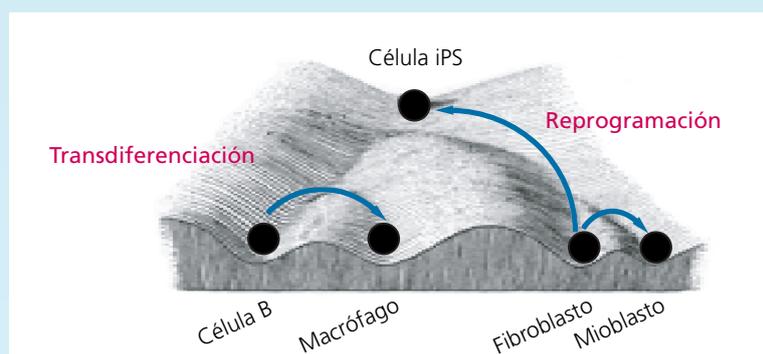


Figura 4. The Waddington's epigenetic landscape modificado

mantenimiento de la identidad de las células B. Los niveles de expresión de esta histona desacetilasa disminuyen durante la conversión de los linfocitos B a macrófagos siendo este un mecanismo clave para que la transdiferenciación se produzca

correctamente.¹⁶ El estudio de este proceso de transdiferenciación nos demuestra que es necesaria la combinación de varios mecanismos epigenéticos para que se produzca correctamente la transdiferenciación y el cambio de identidad celular.

► La reprogramación celular

En cuanto a la reprogramación de células somáticas a células iPS, en muy pocos años se ha hecho un gran avance en entender cómo la epigenética es crucial en la modulación de los cambios celulares producidos. Las técnicas de inmunoprecipitación de la cromatina (ChIP) y de ultrasecuenciación han hecho posible que tengamos una idea muy precisa del estado de la cromatina en células madre pluripotentes, así como de los cambios epigenéticos que se producen durante la reprogramación celular.

La cromatina de las células madre pluripotentes presenta una firma epigenética única que se asocia a su estado pluripotente. Por ejemplo, los genes asociados con desarrollo y diferenciación celular contienen una marca represora en la histona H3, la trimetilación de la lisina 27, que hace que dichos genes estén reprimidos. Sin embargo, los genes relacionados con renovación celular están enriquecidos con una marca activadora en la misma histona, la metilación de la lisina 4, resultando en su activación transcripcional.¹⁷

Para que se produzca correctamente la reprogramación de la célula somática a una célula iPS se tiene que producir un *reset* y reorganización del estado de su cromatina. Se han de perder marcas epigenéticas típicas de la célula somática al mismo tiempo que se adquieren las modificaciones que darán lugar a un estado que permita la pluripotencia celular. Un mecanismo epigenético clave durante la generación de células iPS y que supone la mayor barrera a la reprogramación es la metilación del DNA. Se considera que la metilación del DNA está implicada en la «memoria» de la célula somática. Durante la reprogramación la activación endógena de genes pluripotentes como *Oct4* viene dada por la desmetilación de sus regiones promotoras. Se ha observado que una desmetilación global insuficiente resulta en una reprogramación parcial, lo que podría explicar, en parte, la baja eficiencia en la generación de iPS.¹⁷ Entre otros investigadores, María José Barrero y Juan Carlos Izpisua han aportado claves de cómo los mecanismos epigenéticos gobiernan el proceso de reprogramación a células iPS. En sus trabajos han abordado el papel de varios eventos epigenéticos como la metilación del DNA y de componentes y reguladores de la cromatina como histonas demetilases o varian-

tes de histonas¹⁸⁻²⁰ (para una revisión reciente sobre epigenética en la reprogramación celular se puede consultar el artículo de Papp y Plath²¹).

Fruto del conocimiento que hemos adquirido sobre la reprogramación y la transdiferenciación celular podemos concluir que la epigenética gobierna, en última instancia, la identidad celular y ésta no es irreversible, sino que se puede modular. El conocimiento exhaustivo de los mecanismos y reguladores epigenéticos que intervienen en dichos procesos permitirá en el futuro (seguramente muy cercano) poder refinar e implementar la generación de células a la carta con potencial terapéutico. Esto es de especial importancia en el caso de las células iPS.

La generación de este tipo de célula pluripotente ha representado una revolución en el campo de las células madre, pero aún la comunidad científica y médica recoge esta técnica con cautela. Para su uso clínico, las células iPS deberían ser altamente seguras y no han de producir *daños colaterales* como consecuencia del método de generación. La obtención de células iPS *sanas* y no perjudiciales, por ejemplo sin la introducción de vectores retrovirales, es en la actualidad objeto de intensa investigación. Dada la velocidad de avance en este campo no tardaremos en tener células iPS que podamos plantear viable su uso terapéutico. La epigenética será, sin duda alguna, una potente arma para seleccionar las mejores células iPS. Aquellas que, por ejemplo, hayan reorganizado su cromatina correctamente y presenten la metilación del DNA y las modificaciones de histonas a nivel global, exactamente como una célula madre embrionaria.

Veremos qué nos depara el futuro. #

Maribel Parra

GRUPO DE DIFERENCIACIÓN CELULAR
PROGRAMA DE EPIGENÉTICA Y BIOLOGÍA
DEL CÁNCER (PEBC)
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN
BIOMÉDICA DE BELLVITGE (IDIBELL)

► Bibliografía

- Waddington CH: *The strategy of the genes; a discussion of some aspects of theoretical biology*. Londres: Allen & Unwin, 1957.
- Gurdon JB, Elsdale TR, Fischberg M: Sexually mature individuals of *Xenopus* *laevis* from the transplantation of single somatic nuclei. *Nature* 1958; 182 (4627): 64-5.
- Hochedlinger K, Jaenisch R: Monoclonal mice generated by nuclear transfer from mature B and T donor cells. *Nature* 2002; 415 (6875): 1035-8.
- Takahashi K, Yamanaka S: Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126 (4): 663-76.
- Taylor SM, Jones PA: Multiple new phenotypes induced in 10T1/2 and 3T3 cells treated with 5-azacytidine. *Cell* 1979; 17 (4): 771-9.
- Davis RL, Weintraub H, Lassar AB: Expression of a single transfected cDNA converts fibroblasts to myoblasts. *Cell* 1987; 51 (6): 987-1000.
- Graf T: Historical origins of transdifferentiation and reprogramming. *Cell Stem Cell* 2011; 9 (6): 504-16.
- Ladewig J, Koch P, Brüstle O: Leveling Waddington: the emergence of direct programming and the loss of cell fate hierarchies. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013; (4): 225-36.
- Kulesa H, Frampton J, Graf T: GATA-1 reprograms avian myelomonocytic cell lines into eosinophils, thromboplasts, and erythroblasts. *Genes Dev* 1995; 9 (10): 1250-62.
- Xie H, Ye M, Feng R, Graf T: Stepwise reprogramming of B cells into macrophages. *Cell* 2004; 117 (5): 663-76.
- Laiosa CV, Stadtfeld M, Xie H, de Andres-Aguayo L, Graf T: Reprogramming of committed T cell progenitors to macrophages and dendritic cells by C/EBP alpha and PU.1 transcription factors. *Immunity* 2006; 25 (5): 731-44.
- Abad M, Mosteiro L, Pantoja C, Cañamero M, Rayon T, Ors I, Graña O, Megías D, Domínguez O, Martínez D, Manzanares M, Ortega S, Serrano M: Reprogramming *in vivo* produces teratomas and iPS cells with totipotency features. *Nature* 2013; 502 (7471): 340-5.
- Kallin EM, Rodríguez-Ubrea J, Christensen J, Cimmino L, Aifantis I, Helin K, Ballestar E, Graf T: Tet2 facilitates the derepression of myeloid target genes during C/EBP-induced transdifferentiation of pre-B cells. *Mol Cell* 2012; 48 (2): 266-76.
- Rodríguez-Ubrea J, Ciudad L, Gómez-Cabrero D, Parra M, Bussmann LH, di Tullio A, Kallin EM, Tegnér J, Graf T, Ballestar E: Pre-B cell to macrophage transdifferentiation without significant promoter DNA methylation changes. *Nucleic Acids Res* 2012; 40 (5): 1954-68.
- Rodríguez-Ubrea J, Ciudad L, van Oevelen C, Parra M, Graf T, Ballestar E: C/EBP α -Mediated Activation of miR-34a and miR-223 Inhibits Lef1 Expression to Achieve Efficient Reprogramming into Macrophages. *Mol Cell Biol* 2014 Jan 13. [Epub ahead of print]
- Barneda-Zahonero B, Román-González L, Collazo O, Rafati H, Islam AB, Bussmann LH, di Tullio A, De Andres L, Graf T, López-Bigas N, Mahmoudi T, Parra M: HDAC7 is a repressor of myeloid genes whose downregulation is required for transdifferentiation of pre-B cells into macrophages. *PLoS Genet* 2013; 9 (5): e1003503.
- Watanabe A, Yamada Y, Yamanaka S: Epigenetic regulation in pluripotent stem cells: a key to breaking the epigenetic barrier. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2013. 368 (1609): 20120292.
- Barrero MJ, Berdasco M, Paramonov I, Bilic J, Vitaloni M, Esteller M, Izpisua Belmonte JC: DNA hypermethylation in somatic cells correlates with higher reprogramming efficiency. *Stem Cells* 2012; (8): 1696-702.
- Adamo A, Sesé B, Boue S, Castaño J, Paramonov I, Barrero MJ, Izpisua Belmonte JC: LSD1 regulates the balance between self-renewal and differentiation in human embryonic stem cells. *Nat Cell Biol* 2011; (6): 652-9.
- Barrero MJ, Sese B, Kuebler B, Bilic J, Boue S, Martí M, Izpisua Belmonte JC: Macrohistone variants preserve cell identity by preventing the gain of H3K4me2 during reprogramming to pluripotency. *Cell Rep* 2013; 3 (4): 1005-11.
- Papp B, Plath K: Epigenetics of reprogramming to induced pluripotency. *Cell* 2013; 152 (6): 1324-43.

► Bibliografía general recomendada

- Abad M, Mosteiro L, Pantoja C, Cañamero M, Rayon T, Ors I, Graña O, Megías D, Domínguez O, Martínez D, Manzanares M, Ortega S, Serrano M: Reprogramming *in vivo* produces teratomas and iPS cells with totipotency features. *Nature* 2013; 502 (7471): 340-5.
- Davis RL, Weintraub H, Lassar AB: Expression of a single transfected cDNA converts fibroblasts to myoblasts. *Cell* 1987; 51 (6): 987-1000.
- Graf T: Historical origins of transdifferentiation and reprogramming. *Cell Stem Cell* 2011; 9 (6): 504-16.
- Gurdon, JB, Elsdale TR and Fischberg M: Sexually mature individuals of *Xenopus laevis* from the transplantation of single somatic nuclei. *Nature* 1958; 182 (4627): 64-5.
- Papp B, Plath K: Epigenetics of reprogramming to induced pluripotency. *Cell* 2013; 152 (6): 1324-43.
- Takahashi K, Yamanaka S: Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126 (4): 663-76.
- Watanabe A, Yamada Y, Yamanaka S: Epigenetic regulation in pluripotent stem cells: a key to breaking the epigenetic barrier. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2013; 368 (1609): 20120292.
- Xie H, Ye M, Feng R, Graf T: Stepwise reprogramming of B cells into macrophages. *Cell* 2004; 117 (5): 663-76.

La cromatina: la esencia está en el cambio

José C. Reyes

Al contrario de lo que se ha venido pensando durante años, la cromatina es una estructura enormemente dinámica. Una extensa familia de complejos multiproteicos que es capaz de alterar las interacciones entre el DNA y las histonas utilizando para ello la energía del ATP; son los llamados «remodeladores de cromatina». Dichos enzimas son esenciales para todos los procesos del metabolismo del DNA.

Las histonas fueron descubiertas por el famoso bioquímico y pionero genetista alemán A. Kossel en 1884, hace por lo tanto 130 años. Pocos años antes, F. Miescher había descubierto los ácidos nucleicos y W. Flemming había usado por primera vez la palabra cromatina para designar una sustancia que se separaba en las células en mitosis.¹ Una vez sentadas las bases, la historia de la investigación en cromatina entró en lo que se ha dado en llamar la *edad oscura*, que duró aproximadamente un siglo, y en la que las histonas se consideraron meros componentes estructurales necesarios para la compactación del DNA.

► El paso de la edad oscura a la edad de oro

En este período se caracterizaron las distintas histonas canónicas (H2A, H2B, H3, H4, H1), así como algunas variantes históricas, y se describió la estructura de los nucleosomas, la unidad fundamental repetida en la cromatina. El *nucleosoma* está constituido por un octámero de histonas (dos dímeros H2A-H2B y un tetramero H3-H4) rodeado por 147 pares de bases de DNA. Las ideas sobre el papel de la cromatina en el metabolismo nu-

clear comenzaron a cambiar a finales de los ochenta del siglo XX, cuando los grupos de A. Kornberg y M. Grustein describen una función represora de los nucleosomas en transcripción.^{2,3} Comienza entonces a instalarse la idea de que los nucleosomas son entidades dinámicas y que su estructura o su posición en la molécula de DNA puede, o debe, alterarse durante la regulación transcripcional. Aparece así la noción de remodelación de cromatina. El empuje definitivo a este concepto proviene del descubrimiento, primero en levaduras y después en otros eucariotas, de un complejo multiproteico, el complejo SWI/SNF, capaz de alterar la estructura de los nucleosomas utilizando la energía liberada en la hidrólisis del ATP.⁴⁻⁹ Así, el complejo SWI/SNF se convierte en la primera maquinaria remodeladora de cromatina descrita. Hoy sabemos que cualquier cambio en los patrones de expresión durante el desarrollo, o en respuesta a factores externos e internos, va acompañado de una extensa remodelación de cromatina cuyos detalles, en la mayoría de los casos, son aún desconocidos. Pero no solo la transcripción, todos los procesos del metabolismo del DNA, tales como replicación, recombinación y reparación, requieren rápidas, y a menudo drásticas reestructuraciones de la cromatina. Otras modificaciones

dinámicas de la cromatina como la metilación del DNA o las modificaciones postraduccionales de los extremos amino y carboxilo terminales de las histonas, también pueden englobarse dentro de los procesos de remodelación de la cromatina; sin embargo, en este artículo me centraré en los mecanismos y el papel biológico de los complejos remodeladores de cromatina (CRC) con gasto de ATP.

► Enzimas con actividad remodeladora de nucleosomas

Una de las subunidades del complejo SWI/SNF de levaduras, denominada *Snf2/Swi2*, es una ATPasa y constituye el núcleo catalítico del complejo. Este enzima dio nombre a una familia de ATPasas conservadas en todos los eucariotas y que se caracterizan por poseer siete motivos de homología con la superfamilia de helicasas SF2. En humanos hay 33 genes que codifican proteínas de la familia SNF2, mientras que en *Saccharomyces cerevisiae* hay 17. Para muchos de los productos proteicos de estos genes se ha demostrado actividad de remodelación de cromatina, al menos *in vitro*.

Los enzimas de la familia SNF2 son capaces de utilizar la energía liberada en la

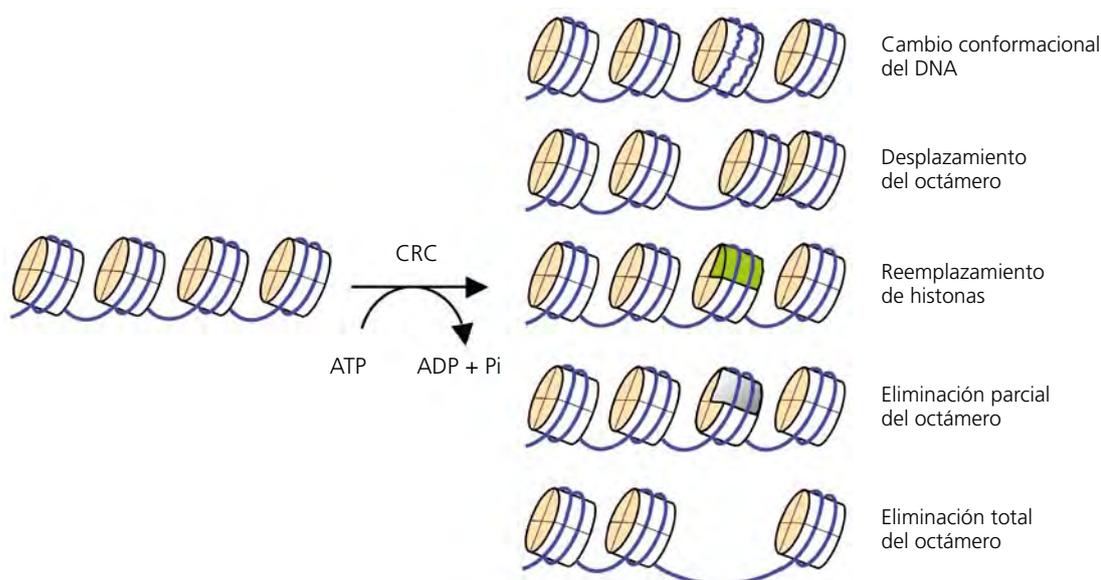


Figura 1. Actividades llevadas a cabo por complejos remodeladores de cromatina

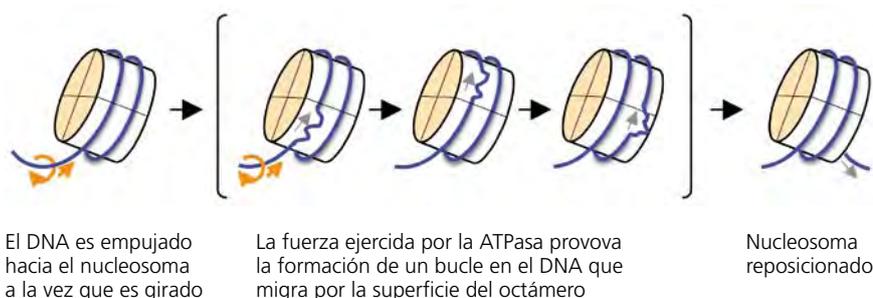
hidrólisis del ATP para desestabilizar las interacciones entre el DNA y el octámero de histonas.^{10,11} El producto de la reacción puede ser el cambio de posición del octámero de histonas con respecto a la secuencia del DNA (deslizamiento), un cambio conformacional del DNA en la superficie del octámero, un cambio en la composición de histonas del octámero, o incluso la pérdida parcial (H2A-H2B) o total del octámero (fig. 1). El mecanismo por el cual estos enzimas acoplan la hidrólisis del ATP a la remodelación nucleosómica es aún desconocido. En experimentos con moléculas individuales se ha demostrado que las proteínas de la familia SNF2 son translocasas de DNA de baja procesividad; es decir, que son capaces de desplazarse cortas distancias por el DNA o de desplazar el DNA respecto al enzima fijo. Dicho desplazamiento crea una torsión que se traduce en superenrollamiento del

DNA. Podemos visualizar el efecto de la actividad remodeladora si imaginamos que empujamos, a la vez que giramos, hacia el nucleosoma, el extremo de una molécula de DNA que se encuentra enrollado en un nucleosoma fijo (fig. 2). Es fácil imaginar que la consecuencia sería hacer saltar las interacciones entre el DNA y la superficie del octámero creando a la vez un bucle de DNA. La migración de este bucle a lo largo de la superficie del octámero permitiría desplazar el DNA o facilitar la salida y entrada de histonas.

Además del dominio central ATPasa, las proteínas de la familia SNF2 presentan otros dominios en las regiones amino y carboxilo terminales tales como dominios CHROMO, BROMO, SANT, motivos AT-hook, etc. Se trata de dominios de interacción con las histonas o con modificaciones postraduccionales de las mis-

mas, así como de interacción con el DNA. La función de estos dominios es la de auxiliar o regular la actividad remodeladora del dominio catalítico principal. Por ejemplo, en ausencia de histonas, los dominios CHROMO de la proteína Chd1 de la levadura *S. cerevisiae* interactúan con el dominio ATPasa, impidiendo su asociación con el DNA y la hidrólisis del ATP (fig. 3). En presencia de histonas, la interacción de los dominios CHROMO con el extremo amino terminal de la H4 libera el dominio catalítico, activando el enzima.¹² Este elegante mecanismo evitaría la hidrólisis del ATP en ausencia del sustrato nucleosómico.

Muchas de las proteínas de la familia SNF2 se han encontrado asociadas a otras proteínas formando complejos multiproteicos, tales como los complejos SWI/SNF, NURF, TIP60, etc. Estas otras subunidades a menudo tienen funciones de apoyo a la actividad remodeladora o de reclutamiento a los *loci* específicos. Por ello, muchas de ellas interactúan con factores transcripcionales, con pequeños o largos RNA regulatorios o con modificaciones postraduccionales de las histonas. Además, en mamíferos es habitual que varias de las subunidades de los CRC estén codificadas por pequeñas familias génicas cuya expresión es específica de tejido o de estado de desarrollo, por lo que se trata de complejos bioquímicamente heterogéneos o polimórficos. Por ejemplo, no podemos hablar de un complejo SWI/SNF sino de una multitud de



El DNA es empujado hacia el nucleosoma a la vez que es girado

La fuerza ejercida por la ATPasa provoca la formación de un bucle en el DNA que migra por la superficie del octámero

Nucleosoma reposicionado

Figura 2. Modelo de mecanismo de desplazamiento del octámero respecto al DNA

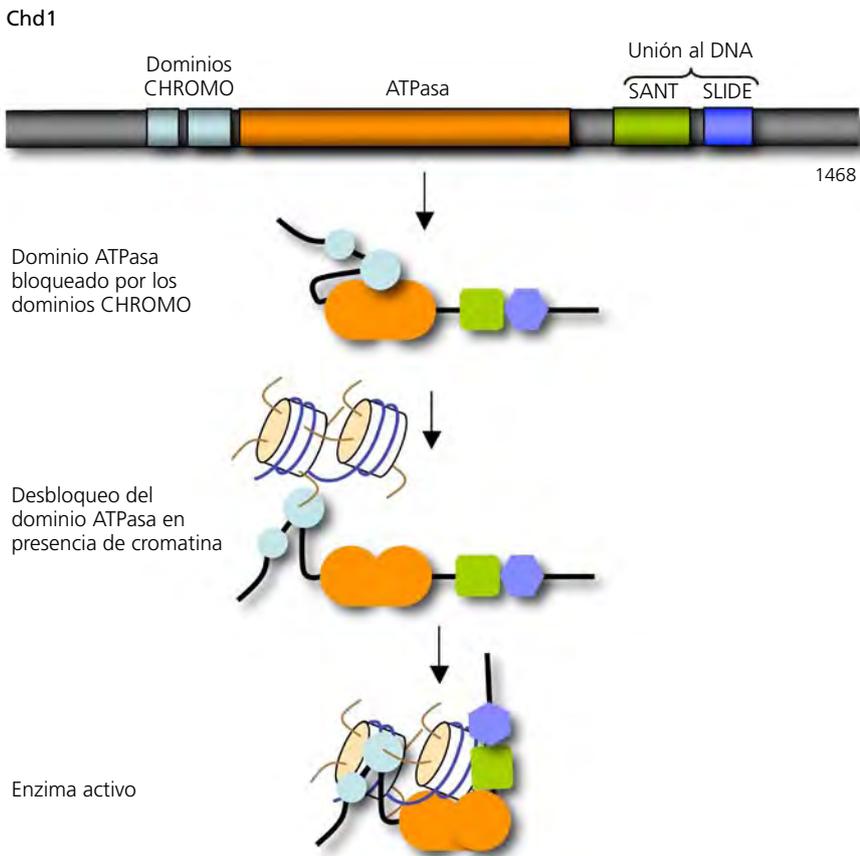


Figura 3. Regulación negativa de la actividad ATPasa de Chd1 por los dominios CHROMO

complejos SWI/SNF diferentes en un mismo organismo e incluso en un mismo tipo celular.

► **Funciones de los remodeladores de cromatina**

Como se comentó anteriormente, la remodelación de cromatina es esencial para multitud de procesos del metabolismo del DNA. Podemos resumir las funciones de los CRC en dos grandes tareas: 1) el establecimiento de la organización nucleosómica del genoma, y 2) el cambio de dicha organización durante procesos determinados (activación o represión transcripcional, reparación del DNA, etc.).

Los nucleosomas no se distribuyen al azar en los genomas eucariotas. Cuando un nucleosoma ocupa una secuencia fija del DNA en una gran proporción de las células de una población decimos que el nucleosoma está fuertemente posicionado. Cuando, por el contrario, los nucleosomas se distribuyen más o menos aleatoriamente hablamos de poco posicionamiento. El grado de posicionamiento

está determinado por la secuencia del DNA, por la actividad de remodeladores de cromatina y por la actividad de otras proteínas de la cromatina, tanto componentes estructurales no histónicos como

factores transcripcionales y RNA polimerasas. Así, en términos generales, las regiones promotoras y las islas CpG en mamíferos (regiones ricas en pares C-G asociadas a muchos promotores) presentan una baja densidad de nucleosomas, mientras que justo aguas abajo del inicio de transcripción de los genes suele ser muy frecuente la presencia de un tren de nucleosomas bien posicionados con una periodicidad fija (fig. 4). Dicho posicionamiento se va perdiendo a medida que avanzamos en la región codificante del gen. Las regiones de terminación de la transcripción también presentan una zona libre de nucleosomas flanqueada por nucleosomas bien posicionados. Esta distribución nucleosómica a escala genómica está determinada, al menos en parte, por remodeladores de la cromatina.

Por ejemplo, en *S. cerevisiae* la carencia de la actividad remodeladora del complejo RSC (un complejo similar a SWI/SNF) provoca un estrechamiento de la región libre de nucleosomas de los promotores¹³ (fig. 4). Por otra parte, la deficiencia de las ATPasas Isw1 o Chd1 provoca una pérdida de posicionamiento nucleosómico en las regiones codificantes (fig. 4).¹⁴ Estos datos sugieren que la organización nucleosómica del genoma que observamos requiere la constante actividad de los remodeladores y del constante gasto de ATP. Numerosos grupos estudian cómo esta distribución nucleosómica afecta a la iniciación de la transcripción, la tasa de elongación, la terminación, o incluso la maduración de intrones.¹⁵⁻¹⁸ Otros grupos

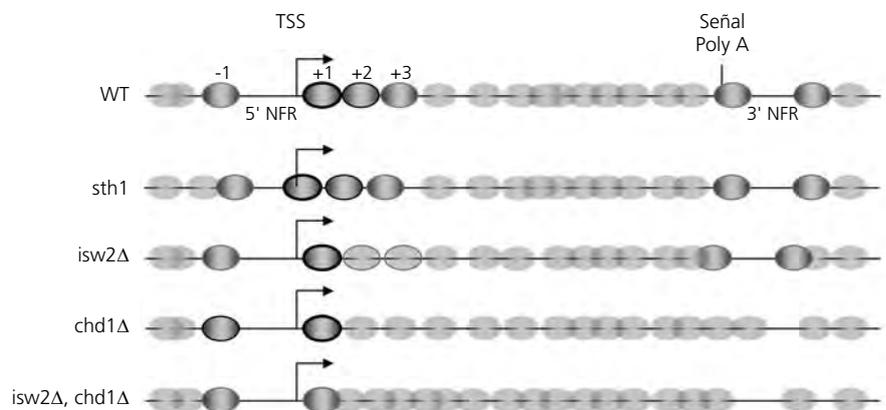


Figura 4. Efecto sobre la organización nucleosómica del genoma de mutaciones en genes que codifican remodeladores de la cromatina en *S. cerevisiae*

NFR: región desprovista de nucleosomas posicionados (del inglés *nucleosome free region*). El nivel de transparencia y el grosor de la línea de los nucleosomas indican el grado de posicionamiento.

proponen que el ordenamiento nucleosómico es en sí una consecuencia de la actividad transcripcional. Hasta qué punto el posicionamiento nucleosómico se puede considerar información epigenética y es, por lo tanto, heredado a través de la mitosis, es también un tema de activa investigación.

Además de esta función general en el mantenimiento de la organización nucleosómica del genoma, numerosos resultados demuestran papeles concretos de varios remodeladores en la reorganización de la cromatina de elementos reguladores tales como promotores o *enhancers*. Por ejemplo, la inducción en condiciones de bajo fosfato del promotor del gen *PHO5*

«Se estima que más del 20% de los cánceres de diferentes orígenes presentan mutaciones al menos en una de las subunidades de los complejos SWI/SNF humanos.»

en levaduras requiere la reorganización de cuatro nucleosomas. Al menos dos maquinarias diferentes de remodelación, SWI/SNF e INO80, son necesarias para la activación de este gen.¹⁹ En mamíferos la acción transcripcional de las hormonas esteroideas también depende ampliamente de remodeladores de la cromatina. Por ejemplo, los sitios de unión del receptor de progesterona humano sufren una fuerte remodelación nucleosómica en presencia de hormona que requiere al menos dos complejos remodeladores NURF y SWI/SNF.^{20,21}

Los remodeladores de cromatina con gasto de ATP son también importantes en el establecimiento, el mantenimiento o la erradicación de marcas epigenéticas. Por ejemplo, una deficiencia en las ATPasas de la familia SNF2 ATRX o SMARCA6 provoca fuertes defectos de metilación del DNA sobre todo en regiones de heterocromatina.²²⁻²⁴ Sería lógico especular que la actividad remodeladora de estas ATPasas es necesaria para *abrir* la compacta estructura de la heterocromatina y para permitir el acceso al DNA de las metiltransferasas del DNA.

Finalmente, aunque en esta pequeña revisión nos hemos centrado en las funcio-

Tabla 1. Lista de remodeladores y enfermedades asociadas

Gen	Complejo al que pertenece la proteína	Enfermedad
<i>BAF250A/ARID1A</i>	SWI/SNF	Síndrome de Coffin-Siris, cáncer de varios tipos
<i>BAF250B/ARID1B</i>	SWI/SNF	Síndrome de Coffin-Siris, autismo, esquizofrenia, cáncer de varios tipos
<i>SMARCA2/BRM</i>	SWI/SNF	Síndromes de Coffin-Siris y de Nicolaides-Baraitser, esquizofrenia
<i>SMARCA4/BRG1</i>	SWI/SNF	Síndrome de Coffin-Siris, melanomas, cáncer de pulmón
<i>SMARCB1/BAF47</i>	SWI/SNF	Síndromes de Coffin-Siris y de Kleeftstra, tumores rabdoideos
<i>SMARCC1/BAF155</i>	SWI/SNF	Autismo
<i>SMARCC2/BAF170</i>	SWI/SNF	Autismo
<i>BAF180/PBRM</i>	SWI/SNF	Autismo
<i>CHD7</i>	¿?	Síndrome de CHARGE, autismo
<i>CHD8</i>	¿?	Autismo
<i>ATRX</i>	ATRX-DAXX	Retardo mental y talasemia alfa ligado al cromosoma X
<i>CSB</i>	TC-NER	Síndrome de Cockayne
<i>SRCAP</i>	SRCAP	Síndrome de Floating-Harbor

nes transcripcionales, los remodeladores también son esenciales en procesos como replicación, reparación y recombinación, y su pérdida compromete fuertemente la estabilidad genómica (recientemente revisado en Price y D'Andrea²⁵ y Papamichos-Chronakis y Peterson²⁶).

► Enfermedades provocadas por defectos en CRC

Dado el extenso papel de los CRC dependientes de ATP en regulación transcripcional, así como en estabilidad genómica, no es raro que multitud de deficiencias congénitas estén asociadas a mutaciones en genes que codifican subunidades de los CRC. Por ejemplo, síndromes como los denominados ATR-X, de Cockayne, de Nicolaides-Baraitser, de Coffin-Siris y de CHARGE, entre otros,²⁷ son provocados por mutaciones

en ATPasas de la familia SNF2 o en otras subunidades de CRC (tabla 1). Si bien cada uno de estos síndromes presenta anomalías específicas, todos están caracterizados por mostrar defectos neurológicos, lo que pone de manifiesto el importante papel que tienen los CRC en el desarrollo del sistema nervioso y la diferenciación neuronal.²⁸

La reciente secuenciación de genomas completos o de exomas tumorales también ha sido determinante para demostrar la función de los CRC en evitar la formación de tumores en el hombre. De hecho, se estima que más del 20% de los cánceres de diferentes orígenes presentan mutaciones al menos en una de las subunidades de los complejos SWI/SNF humanos,²⁹ lo cual es comparable a las frecuencias de mutación encontradas en supresores de tumores clásicos como *TP53* o *P TEN*.

► Conclusiones y futuro

Tras aproximadamente 25 años de investigación sobre remodelación de cromatina, el concepto que más claramente hemos aprendido es que la esencia de la cromatina es ser dinámica y que la distribución nucleosómica que observamos es consecuencia de la afinidad del DNA por las histonas, pero también, y muy especialmente del continuo cambio producido por los procesos del metabolismo del DNA y la constante actividad de las maquinarias de remodelación, que gastan energía para evitar que el octámero ocupe las posiciones de mínima energía.

Mucho nos queda aún por comprender, empezando por el mismo mecanismo de remodelación. Cómo la actividad translocasa de las ATPasas SNF2 se acopla a la reorganización de las interacciones entre DNA e histonas y cómo tiene lugar el movimiento del octámero son cuestiones en activa investigación. Los estudios a escala genómica nos han enseñado mucho, pero la cantidad de información es tal que se tiende a analizar el comportamiento medio sin todavía focalizar los casos concretos. Los detalles a escala molecular de la reorganización, es decir, cuántas bases aguas arriba o aguas abajo se desplaza un nucleosoma en un promotor o un elemento regulador concreto ante un determinado estímulo, son desconocidos excepto en dos o tres ejemplos paradigmáticos.

Resultados recientes sugieren que hacen falta varios CRC para la activación transcripcional de un solo gen. ¿Qué hace cada uno? ¿Cuál es la coreografía del proceso? ¿Cómo unas maquinarias preparan el sustrato nucleosómico para otras y cómo todo esto se coordina con otras maquinarias enzimáticas encargadas de introducir o quitar marcas epigenéticas?

Por otra parte, el nucleosoma solo es el primer nivel de compactación de la cromatina. ¿Cómo se reorganiza la fibra de 30 nm o la de 300 nm? ¿Están también involucradas las ATPasas de la familia SNF2 en estos procesos? Creo que no me equivoco si afirmo que solo estamos al comienzo y que los próximos 25 años de investigación sobre los CRC serán aún más apasionantes que los anteriores. #

.....
José C. Reyes

CENTRO ANDALUZ DE BIOLOGÍA
MOLECULAR Y MEDICINA REGENERATIVA

(CABIMER), CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC) SEVILLA

► Lecturas recomendadas

- Narlikar GJ, Sundaramoorthy R, Owen-Hughes T: Mechanisms and functions of ATP-dependent chromatin-remodeling enzymes. *Cell* 2013; 154: 490-503.
- Olins DE, Olins AL: Chromatin history: our view from the bridge. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013; 4: 809-14.
- Petesch SJ, Lis JT: Overcoming the nucleosome barrier during transcript elongation. *Trends Genet* 2012; 28: 285-94.
- Ronan JL, Wu W, Crabtree GR: From neural development to cognition: unexpected roles for chromatin. *Nat Rev Genet* 2013; 14: 347-59.

► Bibliografía

- Olins DE, Olins AL: Chromatin history: our view from the bridge. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013; 4: 809-14.
- Han M, Grunstein M: Nucleosome loss activates yeast downstream promoters *in vivo*. *Cell* 1988; 55: 1137-45.
- Lorch Y, LaPointe JW, Kornberg RD: On the displacement of histones from DNA by transcription. *Cell* 1988; 55: 743-4.
- Laurent BC, Treich I, Carlson M: The yeast SNF2/SWI2 protein has DNA-stimulated ATPase activity required for transcriptional activation. *Genes Dev* 1993; 7: 583-91.
- Khavari PA, Peterson CL, Tamkun JW, Mendel DB, Crabtree GR: BRG1 contains a conserved domain of the SWI2/SNF2 family necessary for normal mitotic growth and transcription. *Nature* 1993; 366: 170-4.
- Winston F, Carlson M: Yeast SNF/SWI transcriptional activators and the SPT/SIN chromatin connection. *Trends Genet* 1992; 8: 387-91.
- Tamkun JW *et al*: Brahma: a regulator of *Drosophila* homeotic genes structurally related to the yeast transcriptional activator SNF2/SWI2. *Cell* 1992; 68: 561-72.
- Peterson CL, Herskowitz I: Characterization of the yeast SWI1, SWI2, and SWI3 genes, which encode a global activator of transcription. *Cell* 1992; 68: 573-83.
- Laurent BC, Treitel MA, Carlson M: Functional interdependence of the yeast SNF2, SNF5, and SNF6 proteins in transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 2687-91.
- Hargreaves DC, Crabtree GR: ATP-dependent chromatin remodeling: genetics, genomics and mechanisms. *Cell Res* 2011; 21: 396-420.
- Narlikar GJ, Sundaramoorthy R, Owen-Hughes T: Mechanisms and functions of ATP-dependent chromatin-remodeling enzymes. *Cell* 2013; 154: 490-503.
- Hauk G, McKnight JN, Nodelman IM, Bowman GD: The chromodomains of the Chd1 chromatin remodeler regulate DNA access to the ATPase motor. *Mol Cell* 2010; 39: 711-23.
- Hartley PD, Madhani HD: Mechanisms that specify promoter nucleosome location and identity. *Cell* 2009; 137: 445-58.
- Gkikopoulos T *et al*: A role for Snf2-related nucleosome-spacing enzymes in genome-wide nucleosome organization. *Science* 2011; 333: 1758-60.
- Subtil-Rodriguez A, Reyes JC: BRG1 helps RNA polymerase II to overcome a nucleosomal barrier during elongation, *in vivo*. *EMBO Rep* 2010; 11: 751-7.
- Tilgner H *et al*: Nucleosome positioning as a determinant of exon recognition. *Nat Struct Mol Biol* 2009; 16: 996-1001.
- Struhl K, Segal E: Determinants of nucleosome positioning. *Nat Struct Mol Biol* 2013; 20: 267-73.
- Petesch SJ, Lis JT: Overcoming the nucleosome barrier during transcript elongation. *Trends Genet* 2012; 28: 285-94.
- Steger DJ, Haswell ES, Miller AL, Wente SR, O'Shea EK: Regulation of chromatin remodeling by inositol polyphosphates. *Science* 2003; 299: 114-6.
- Vicent GP *et al*: Four enzymes cooperate to displace histone H1 during the first minute of hormonal gene activation. *Genes Dev* 2011; 25: 845-62.
- Ballare C *et al*: Nucleosome-driven transcription factor binding and gene regulation. *Mol Cell* 2013; 49: 67-79.
- Zemach A *et al*: The Arabidopsis nucleosome remodeler DDM1 allows DNA methyltransferases to access H1-containing heterochromatin. *Cell* 2013; 153: 193-205.
- Dennis K, Fan T, Geiman T, Yan Q, Muegge K: Lsh, a member of the SNF2 family, is required for genome-wide methylation. *Genes Dev* 2001; 15: 2940-4.
- Gibbons RJ *et al*: Mutations in ATRX, encoding a SWI/SNF-like protein, cause diverse changes in the pattern of DNA methylation. *Nat Genet* 2000; 24: 368-71.
- Price BD, D'Andrea AD: Chromatin remodeling at DNA double-strand breaks. *Cell* 2013; 152: 1344-54.
- Papamichos-Chronakis M, Peterson CL: Chromatin and the genome integrity network. *Nat Rev Genet* 2013; 14: 62-75.
- Berdasco M, Esteller M: Genetic syndromes caused by mutations in epigenetic genes. *Hum Genet* 2013; 132: 359-83.
- Ronan JL, Wu W, Crabtree GR: From neural development to cognition: unexpected roles for chromatin. *Nat Rev Genet* 2013; 14: 347-59.
- Kadoch C *et al*: Proteomic and bioinformatic analysis of mammalian SWI/SNF complexes identifies extensive roles in human malignancy. *Nat Genet* 2013; 45: 592-601.

Epigenética en neurociencias

Carlos Spuch y Roberto C. Agís-Balboa

La neuroepigenética es actualmente un campo en ebullición, un hervidero de ideas y teorías de gran interés en la comunidad científica. La experiencia ambiental regula mecanismos epigenéticos en el sistema nervioso central que desencadenan cambios duraderos en la función neuronal. Entender dichos mecanismos contribuirá a descubrir nuevos biomarcadores y a generar terapias más eficaces contra enfermedades devastadoras para la sociedad actual.

Watson y Crick describieron en 1953 la estructura en doble hélice del ácido desoxirribonucleico (DNA) y con ello ganaron el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1962 junto con Maurice Wilkins. Esto produce una revolución en el campo de la biología molecular y la genética que se prolongará por varias décadas y cuyo colofón es la publicación de la primera versión del genoma humano en el año 2001 por parte del Proyecto del Genoma Humano y Celera Genomics. Hace poco más de una década se creía que esto había solucionado todos los problemas de la raza humana, que teníamos la cura para todas las enfermedades, se patentaban hasta los genes,... básicamente creímos que habíamos conseguido el Santo Grial. Sin embargo, como veremos a continuación, nada más lejos de la realidad; eso solo sería el principio de una nueva revolución con la explosión de uno de los campos más excitantes de la ciencia moderna: la *epigenética*.

La epigenética (del griego *epi*, en o sobre, y *-genética*), término acuñado por Conrad Hal Waddington en 1953 (fig. 1), es la ciencia que estudia el conjunto de

procesos químicos que modifican la actividad del DNA pero sin alterar su secuencia. Hoy en día está claro que hay una interacción dinámica entre los genes y el ambiente, un interfaz a escala mecánica claramente delineado y bioquímicamente impulsado. A ese interfaz mecánico se le llama *epigenética*.¹

El genoma contiene toda la información

«La epigenética es la ciencia que estudia el conjunto de procesos químicos que modifican la actividad del DNA pero sin alterar su secuencia.»
(C. H. Waddington, 1953)

genética de un individuo. Cada una de nuestras células contiene el DNA o la clave de la vida. El DNA se compacta en el diminuto núcleo celular gracias a unas proteínas llamadas *histonas*, las cuales participan activamente en los procesos de condensación y decondensación de la cromatina asociados con la inhibición o activación de la expresión génica, respectivamente. La información contenida en el DNA de nuestros genes debe transferirse hacia la secuencia de proteína que

realizará una función determinada en el organismo. Primero esa secuencia de DNA se *transcribe* a RNA mensajero que mantiene la información del DNA. Luego ese RNA mensajero es convertido en una proteína con la ayuda de los ribosomas a través del proceso que se denomina *traducción*.

Así, «DNA→mRNA→proteína» con alguna modificación es la base del dogma de la biología molecular moderna. Como veremos, esta secuencia de eventos que debe funcionar de una manera precisa y orquestada puede verse alterada de manera positiva o negativa por diversos factores. Por ejemplo, cambios en el ambiente interno en el que ocurren tales procesos moleculares (ej. nicho celular, cambios hormonales, alteraciones sinápticas, etc.) o también cambios en el ambiente externo en el que vive el organismo en cuestión (ej. condiciones climáticas, dieta, tabaquismo, actividad física, estrés, etc.) pueden alterar la correcta expresión génica y con ello alterar el devenir del individuo.

La epigenética estudia y da explicación a estas interacciones entre el genoma y el ambiente (o *nature vs nurture*). El ser humano o cualquier otro ser vivo nace,

crece, se reproduce y muere, todo ello en constante interacción con el ambiente en el que vive. La interacción de nuestro DNA (genoma) con el ambiente que nos rodea está definido por la distinta regulación de ese DNA (epigenoma). La epigenética explica, por ejemplo, por qué una célula somática sanguínea (ej. linfocito) al ponerla en un medio ácido se convierte en una célula madre pluripotente,² por qué se producen o activan ciertos tipos de cánceres³ o por qué desarrollamos deterioro cognitivo asociado al envejecimiento.⁴

Un documental reciente que ha recibido varios premios *The hidden life of our genes* ilustra muy bien qué es la epigenética (<http://vimeo.com/33299367>). Quizás el ejemplo más usado para explicar qué es la epigenética es el de los gemelos idénticos monocigóticos. Estos gemelos comparten una secuencia de DNA idéntica por lo que deberían ser esencialmente idénticos. Sin embargo, a lo largo de su vida, la expresión del genoma de estos gemelos, es decir, su fenotipo, será diferente. Esto es debido a que la interacción con el ambiente en el que desarrollan sus vidas no será la misma, y este ambiente los moldeará de manera diferente. Estudios realizados en este tipo de gemelos demuestran por ejemplo que aun siendo genéticamente idénticos uno desarrolla cierto tipo de enfermedades (ej. cáncer, esquizofrenia,...) y el otro no. ¿Qué hace que dos seres idénticos a escala genética al final tengan personalidades diferentes, sufran enfermedades diferentes? Muchos ya os habréis dado cuenta que estas preguntas las responde en parte la epigenética. Dos personas aun siendo genéticamente idénticas como en el caso de los gemelos, tienen diferentes estilos de vida, relaciones sociales, aficiones, gustos, dietas, vicios o estrés. En definitiva todo esto hace que su genoma se exprese también de diferente manera y que al final sean dos individuos más o menos diferenciados, pero en definitiva diferentes. Es decir, su genética es la misma pero su epigenética es diferente.

► Mecanismos epigenéticos y neuroepigenética

La epigenética tiene un papel crucial en casi todos los procesos biológicos pero nos

centraremos en los que atañen al cerebro humano, las *neurociencias*. Los mecanismos epigenéticos más estudiados son la metilación del DNA (que suele ocurrir en las denominadas islas CpG), la regulación de la estructura de la cromatina vía modificaciones de las histonas y los RNA no codificantes.⁵

El dogma central de la epigenética decía que una vez establecida la metilación del DNA en la citosina-5', el conductor principal de los mecanismos epigenéticos postulados por Waddington, era permanente y prácticamente inmutable. Sin embargo, en los últimos años se ha descubierto que este proceso es reversible a un estado no metilado a través de un

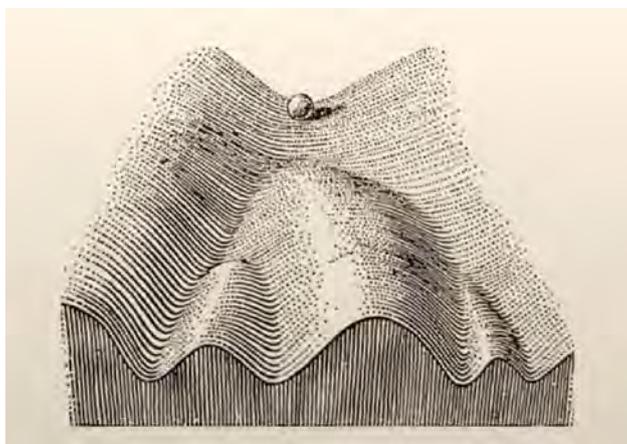


Figura 1. Paisaje epigenético clásico de C.H. Waddington. Waddington describe la canalización progresiva de la pluripotencia celular (una canica en lo alto de una colina) que rueda hacia abajo irreversiblemente durante la diferenciación celular (las laderas y cañones disponibles para la canica en su balanceo hacia abajo).

Reproducida con permiso de: C.H. Waddington. *The strategy of genes: a discussion of some aspects of theoretical biology*. Londres: Allen & Unwin, 1957.

proceso activo de demetilación. Esto ocurre de manera prominente en el sistema nervioso maduro y en el cigoto fertilizado el cual genera células madre embrionarias totipotentes. Curiosamente ambos tejidos son los más plásticos en el cuerpo humano. Otro ejemplo son las modificaciones postraduccionales de las histonas (ej. acetilación de las lisinas) que modulan el nivel transcripcional de un gen específico a través de lo que se ha denominado *código de histonas* (*histone code*).

Por último, otro mecanismo epigenético y que ha creado un campo de estudio propio en neurobiología es el de los RNA no codificantes (ej. microRNA, siRNA, ...) que tienen la capacidad de regular la

función de un determinado gen con gran especificidad. Existen otros mecanismos epigenéticos que ocurren en el tejido neuronal, sin embargo, no nos referiremos a ellos en este artículo.

Algo muy relevante y a tener en cuenta es que alguno de estos cambios epigenéticos son también heredables como se ha demostrado durante la división celular y durante la procreación del organismo.⁶ Se ha descubierto recientemente que estas modificaciones epigenéticas también funcionan en neuronas adultas. Así, las marcas moleculares epigenéticas en una neurona adulta pueden ser de larga duración, permanentes y autoregenerarse, pero no pueden ser heredadas por una célula hija ya que la neurona adulta no se divide. Esto diferencia el papel que desempeñan estos mecanismos epigenéticos en neuronas adultas de los que desempeñan durante el desarrollo como la perpetuación de la determinación del destino celular, heredabilidad, la imprints genómica, etc. Esto llevó a Day y Sweatt a proponer el término *neuroepigenética* para ayudar a captar esta distinción.⁷

La neuroepigenética emerge debido al descubrimiento de la diversidad de papeles que desempeñan los mecanismos moleculares epigenéticos en el sistema nervioso central (SNC) como por ejemplo en aprendizaje, neurotoxicología, desarrollo del SNC, adicción y psicopatología. Básicamente lo que hagamos a nuestro cuerpo y mente durante nuestra efímera existencia repercutirá de manera positiva o negativa no solo en nosotros mismos sino también podría hacerlo en nuestros hijos, nietos, etc. Nuestro estilo de vida (fumar, hacer ejercicio, dieta, relaciones sociales,...) definirá nuestro *pool* epigenético en mayor o menor medida. Esto implica de alguna manera una carga moral para cada uno de nosotros porque somos responsables no solo de nuestro *pool* genético sino también epigenético.

Desde que Santiago Ramón y Cajal pronunció su «doctrina de la neurona» que marca el inicio de la neurociencia moderna ya hace más de cien años, el cerebro aún sigue siendo un mundo lleno de misterios. Aún no sabemos realmente qué

La neuroepigenética: realidad y aplicaciones

- El primer estudio realizado por el grupo del Prof. André Fischer (DZNE-Goettingen, Alemania) demostró usando el cerebro de ratón que el deterioro cognitivo asociado al envejecimiento, el cual está aumentando dramáticamente en la sociedad actual debido a la mayor esperanza de vida, se asocia con la disminución de la acetilación en la histona 4 lisina 12 (H4K12), una alteración epigenética específica.⁸ Cada vez está más claro que las variaciones de nuestro epigenoma a lo largo de la vida de cada uno será responsable de dichos cambios en la expresión génica. Muchas enfermedades asociadas al envejecimiento podrían tener su origen en estas alteraciones epigenéticas asociadas a la vejez.
- El grupo del científico español Ángel Barco (Instituto de Neurociencias, Alicante) publicó recientemente un estudio en el que se muestra el papel de los inhibidores de histona deacetilasas (HDACi) en la expresión génica del hipocampo de ratón, una región esencial para la formación de la memoria.⁹ Estas sustancias se están estudiando a es-

cala mundial como terapias potenciales para el tratamiento, por ejemplo, de enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer.

- Otro estudio que cuenta con la presencia de Manel Esteller (director del IBIDELL, Barcelona), mundialmente reconocido en el campo de la epigenética del cáncer, ha demostrado tanto en cerebros de ratón como en humanos, que los cambios típicos observados durante la adolescencia podrían tener también origen de explicación epigenética. Los adolescentes tienen conductas con altibajos, muy variables, hasta que pasados unos años se asientan y –digámoslo así– maduran. Según este estudio, la metilación del DNA, el mecanismo epigenético por excelencia, parece totalmente descontrolado durante la edad adolescente. Esto afectaría a la expresión de genes relacionados con la conducta del adolescente, la cual está también sin control como bien sabemos, y a su vez podría influir en la aparición de enfermedades tales como la esquizofrenia o depresión, por poner algún ejemplo.¹⁰

es la memoria ni dónde se almacenan nuestros recuerdos, no sabemos ni las causas ni cómo curar la mayoría de trastornos psiquiátricos y enfermedades neurodegenerativas..., y todo se complica aún más en cuanto nos adentramos en la neuroepigenética.

La neuroepigenética es actualmente un campo en ebullición, un hervidero de ideas y teorías, de gran interés en la comunidad científica. Está cada vez más claro que la experiencia ambiental regula mecanismos epigenéticos en el SNC. Los cambios epigenéticos conllevan alteraciones en la expresión génica en las células del SNC y esto desencadena cambios en la función neuronal que son duraderos y en algunos casos perpetuos. Entender dichos mecanismos en patologías relacionadas con el SNC ayudaría a descubrir, por ejemplo, nuevos biomarcadores y a generar terapias más eficaces que palien o curen dichas enfermedades tan devastadoras para la sociedad actual. El cuadro de esta página lo ilustra con tres ejemplos científicos recientes.

En resumen, lo descrito anteriormente pone de manifiesto la importancia de la epigenética como ciencia moderna, en especial cuando nos referimos a un órgano tan plástico y dinámico como el cerebro humano en el cual reside la esencia humana. Así, entender dichos mecanismos ayudaría a explicar, prevenir, diagnosticar y tratar un gran número de enfermedades asociadas al SNC (tabla 1).

► Preguntas aún sin resolver en el campo de la epigenética

Como en toda ciencia siempre quedan muchas preguntas por responder y muchas otras que surgirán en el camino. Algunas de las preguntas aún sin responder en el campo de la epigenética son:

- Sabemos qué modificaciones epigenéticas del DNA y la cromatina participan en gran diversidad de procesos cerebrales (tabla 1), pero ¿cómo encajan estos mecanismos epigenéticos que controlan

la respuesta de todo el genoma neuronal en el control de mecanismos de plasticidad sinápticos específicos?

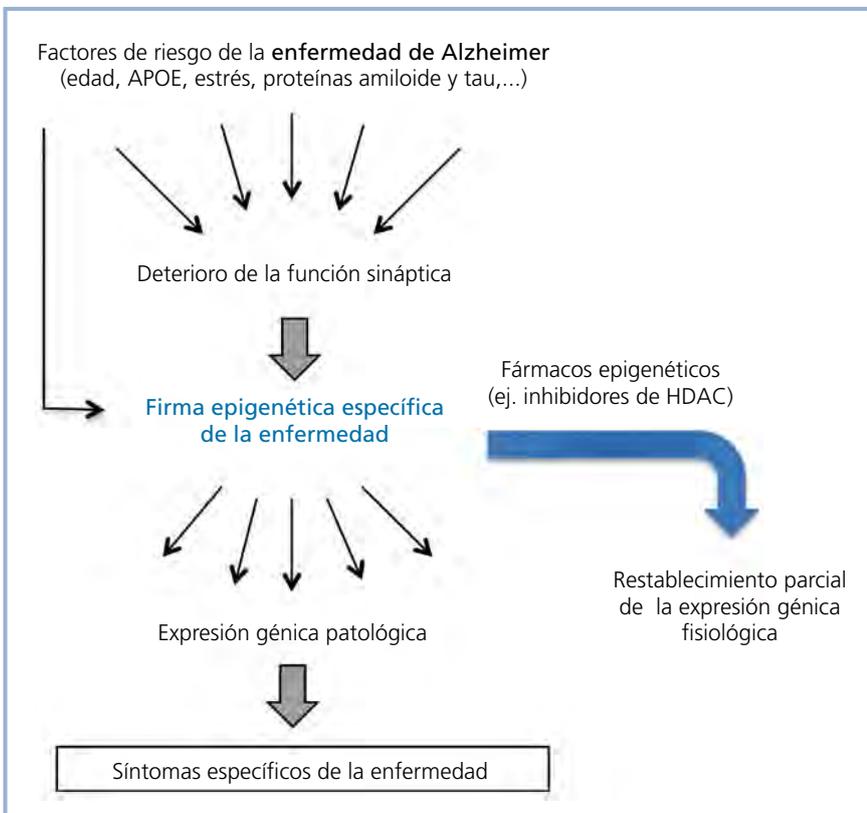
- ¿Cómo es la metilación del DNA regulada activamente en las neuronas adultas y cómo interacciona con las modificaciones de las histonas? En este contexto, parece que la hidroximetilcitosina emerge como un proceso de demetilación activa mediante la oxidación de la metilcitosina catalizada por la familia de proteínas Tet (de *ten-eleven translocation*).
- ¿Qué dirige la especificidad del proceso de metilación/demetilación si tenemos aproximadamente 3 billones de nucleótidos en un genoma celular? Es decir, cómo encontramos lo que buscamos si es peor que buscar una aguja en un pajar.
- ¿Qué papel desempeñan los mecanismos epigenéticos en las enfermedades del SNC y si podremos diseñar terapias epigenéticas para su tratamiento y prevención? Tanto la iniciativa pública como la privada invierten esfuerzos en potenciar el desarrollo de fármacos que actúen sobre dianas epigenéticas. A modo de ejemplo, el desarrollo de inhibidores específicos de histona deacetilasas (HDACi) parecen prometedores a la hora de tratar enfermedades neurodegenerativas y trastornos psiquiátricos¹¹ (fig. 2).
- ¿Se transmiten transgeneracionalmente las marcas epigenéticas adquiridas a través de la experiencia? Aunque hay indicios de que estas marcas epigenéticas se transmiten a través de las generaciones, aún no está claro del todo y aún hay cierto escepticismo en determinados sectores de la comunidad científica.
- ¿Cuál es el papel de estos mecanismos epigenéticos durante el desarrollo del sistema nervioso y en procesos tales como la neurogenesis adulta?
- ¿Cómo se mantiene en una neurona adulta la dualidad de tener un epigenoma estable pero al mismo tiempo dinámico y que responda al ambiente?
- Si una célula tiene aproximadamente 3 billones de nucleótidos en su genoma y hay unas 100 marcas epigenéticas potenciales por nucleótido, ¿llegaremos algún día a descifrar y entender el epigenoma de nuestro cerebro?

► Conclusión

Sea lo que sea, la epigenética y, en particular, la neuroepigenética presentan un panorama fascinante y es uno de los campos de investigación más atractivos y

Tabla 1. Algunas de las áreas donde los mecanismos epigenéticos han sido implicados con la función del sistema nervioso humano

Función o trastorno	Mecanismo(s) implicados
Aprendizaje y memoria	Modificaciones de las histonas, metilación del DNA, miRNA
Neurogénesis adulta	Modificaciones de las histonas, metilación del DNA
Respuesta al estrés	Modificaciones de las histonas, metilación del DNA
Enfermedad de Alzheimer	Modificaciones de las histonas, metilación del DNA
Esquizofrenia	Metilación del DNA, miRNA
Depresión y/o suicidio	Metilación del DNA
Trastorno bipolar	Modificaciones de las histonas, metilación del DNA, miRNA
Comportamientos de adicción y recompensa	Modificaciones de las histonas, metilación del DNA, miRNA
Trastorno por estrés postraumático	Modificaciones de las histonas, metilación del DNA
Envejecimiento cognitivo	Modificaciones de las histonas, metilación del DNA

**Figura 2. Estrategia epigenética para tratar la enfermedad de Alzheimer**

Modificada y con permiso de Sananbenesi y Fischer.¹¹

con más futuro no solo de los próximos años sino de todo el siglo XXI. Para ello, la inversión en ciencia y capital humano investigador debe ser continuada e ir acorde con el progreso, es decir, a través de las diferentes legislaturas del gobierno y con el apoyo de toda la sociedad. Esperemos que así sea. #

Carlos Spuch y Roberto C. Agís-Balboa
GRUPO DE ENFERMEDADES
NEURODEGENERATIVAS Y TRASTORNOS
PSIQUIÁTRICOS IBIV - INSTITUTO DE
INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE VIGO

► Bibliografía

- Urduingio RG, Sanchez-Mut JV, Esteller M: Epigenetic mechanisms in neurological diseases: genes, syndromes, and therapies. *Lancet Neurol* 2009; 8 (11): 1056-72.
- Obokata H *et al*: Stimulus-triggered fate conversion of somatic cells into pluripotency. *Nature* 2014; 505 (7485): 641-7.
- Esteller M: Epigenetics in cancer. *N Engl J Med* 2008; 358 (11): 1148-59.
- Fischer A: Targeting histone-modifications in Alzheimer's disease. What is the evidence that this is a promising therapeutic avenue? *Neuropharmacology* 2014.
- Jakovcevski M, Akbarian S: Epigenetic mechanisms in neurological disease. *Nat Med* 2012; 18 (8): 1194-204.
- Bohacek J, Gapp K, Saab BJ, Mansuy IM: Transgenerational epigenetic effects on brain functions. *Biol Psychiatry* 2013; 73 (4): 313-20.
- Day JJ, Sweatt JD: DNA methylation and memory formation. *Nat Neurosci* 2010; 13 (11): 1319-23.
- Peleg S *et al*: Altered histone acetylation is associated with age-dependent memory impairment in mice. *Science* 2010; 328 (5979): 753-6.
- Lopez-Atalaya JP, Ito S, Valor LM, Benito E, Barco A: Genomic targets, and histone acetylation and gene expression profiling of neural HDAC inhibition. *Nucleic Acids Res* 2013; 41 (17): 8072-8084.
- Lister R *et al*: Global epigenomic reconfiguration during mammalian brain development. *Science* 2013; 341 (6146): 1237905.
- Sananbenesi F, Fischer A: The epigenetic bottleneck of neurodegenerative and psychiatric diseases. *Biol Chem* 2009; 390: 1145-53.

Fármacos epigenéticos

Fernando P. Cossío

De entre todas las dianas terapéuticas epigenéticas, las desacetilasas de histonas y las metiltransferasas del DNA son por el momento las más avanzadas en lo que se refiere al desarrollo de nuevos fármacos. Otros candidatos dirigidos a inhibir acetiltransferasas de histonas se encuentran en fases clínicas.

Los inhibidores sintéticos de metiltransferasas de histonas y de desmetilasas de histonas producidos hasta la fecha no han superado aún las fases preclínicas.

Los fenómenos epigenéticos pueden definirse como cambios en el fenotipo que son heredables pero que no implican ninguna mutación en el DNA.¹ A escala molecular, estos cambios suponen la creación o supresión de enlaces covalentes en los nucleosomas, que son los constituyentes de la cromatina, el conjunto formado tras las uniones supramoleculares entre el DNA y las histonas. En el caso del DNA, la modificación epigenética fundamental es la metilación de la citosina en unidades CpG acumuladas, comúnmente llamadas *islas CpG*, que suelen tener una longitud de 0,5-4 kb. En lo que respecta a las histonas, las modificaciones covalentes más importantes son la acetilación, la metilación, la fosforilación, la ribosilación, la sumoilación, la ubiquitinación, la carbonilación y la glicosilación² de aminoácidos con residuos próticos tales como la serina, la treonina, el ácido glutámico, la glutamina, la arginina y, sobre todo, la lisina. Estos cambios son discretos (interruptores *ON-OFF*) y determinan el estado de la cromatina de cara a procesos clave tales como la transcripción, la replicación y la reparación del DNA.³ Dado que los patrones epigenéticos se mantienen tras la mitosis (un proceso que también se ha denominado *memoria celular*), los fenómenos epigenéticos vinculados a

estados aberrantes de la cromatina desempeñan un papel fundamental en la génesis, desarrollo y metástasis del cáncer.^{4,5} Ello a su vez hace que los enzimas epigenéticos hayan emergido como dianas terapéuticas de gran interés en oncología.⁶

En la figura 1 se recogen los procesos epigenéticos más importantes en biomedicina, así como los inhibidores de enzimas epigenéticos que se encuentran en fases más avanzadas en el desarrollo de fármacos.

En la actualidad, las dianas más avanzadas en este campo son las desacetilasas de histonas (HDAC, de *Histone DeAcetylases*, fig. 1A) y las metiltransferasas de DNA (DNMT, de *DNA Methyl Transferases*, fig. 1B), para las que ya hay fármacos aprobados por las agencias reguladoras y están, por tanto, en uso clínico. Además, hay en la actualidad diversos inhibidores de HDAC y de DNMT en ensayos clínicos que incluyen terapias combinadas. Las restantes dianas de la figura 1A, es decir, las acetiltransferasas de histonas (HAT, de *Histone Acetyl Transferases*), las metiltransferasas de histonas (HMT, de *Histone Methyl Transferases*) y las desmetilasas de histonas (HD, de *Histone Demethylases*) se encuentran en estadios menos avanzados que van

desde los desarrollos preclínicos a las fases clínicas. Hay que señalar asimismo que estos inhibidores están siendo estudiados en campos como la psiquiatría (esquizofrenia, depresión unipolar),⁷ los estudios sobre el envejecimiento^{8,9} o el tratamiento del sida.¹⁰ Por consiguiente, es posible que en los próximos años el uso de los fármacos epigenéticos se extienda a diversos ámbitos de la biomedicina.

► Fármacos inhibidores de desacetilasas de histonas

Como se ha indicado, HDAC es, al menos por el momento, la diana epigenética más avanzada en cuanto al desarrollo de inhibidores (HDACi).¹¹ En la actualidad se conocen 11 tipos de HDAC, agrupados en: clase I (HDAC1-3,8), clase IIa (HDAC4-9), clase IIb (HDAC6,10), y clase IV (HDAC11). La clase III es diferente al estar constituida por HDAC dependientes de NAD (sirtuinas, SIRT1-7). En cuanto a los HDACi de clase I, II y IV, se han desarrollado diversas familias de moléculas que son pan-inhibidores¹² o inhibidores selectivos frente a diferentes clases e isoformas.¹³ Dado que los miembros de las clases I, II y IV presentan un canal para acomodar los residuos de lisina *Nε*-acetilados y un catión Zn^{2+} en el centro activo para pro-

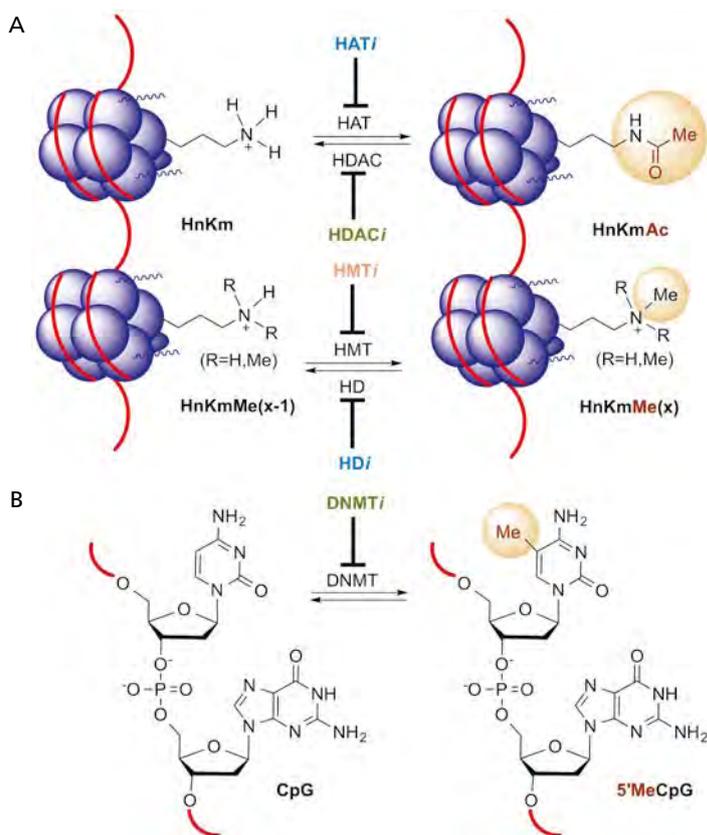


Figura 1. Procesos epigenéticos sobre histonas (A) y DNA (B)

Principales enzimas epigenéticas vinculadas a la: acetilación (HAT), desacetilación (HDAC), metilación (HMT) y desmetilación (HD) de residuos de lisina (Km) de histonas (Hn) y metilación (DNMT) de residuos de citosina en posición 5' con respecto a residuos de guanina (CpG). Las dianas terapéuticas para las que se han desarrollado fármacos epigenéticos están marcadas en verde, salmón y azul si para ellas hay fármacos en uso clínico, en ensayos clínicos y en fase preclínica, respectivamente.

mover la reacción de hidrólisis, estos inhibidores se caracterizan por poseer en un extremo una parte cíclica que habitualmente es un heterociclo¹⁴ o un depsipéptido (estos sistemas cíclicos son responsables, en su caso, de la selectividad), unida a un brazo lineal (alifático, insaturado o aromático) que a su vez incorpora en el otro extremo un grupo funcional capaz de interactuar con el catión metálico.

Los grupos más frecuentemente utilizados para este fin son el carboxilato, el hidroxamato, el sulfuro (a veces como disulfuro en su forma precursora) y el benzamido.¹⁵ Es interesante señalar que recientemente se han publicado los primeros HDACi que no poseen el grupo quelante,¹⁶ por lo que el campo para el diseño de nuevos inhibidores de esta diana es más amplio de lo que se pensaba.

En la figura 2 se recogen los inhibidores de HDAC de clases I, II y IV que han sido aprobados para uso clínico o se en-

cuentran en fases clínicas.¹⁷ En el grupo de los ácidos carboxílicos y sus sales se encuentran inhibidores relativamente primitivos como los ácidos valproico y γ -fenilbutírico. También se incluye aquí el pivanex, que es un anhídrido mixto precursor del ácido butírico. Todos ellos se encuentran en fases 1 y 2, en muchos casos en terapias combinadas con inhibidores de DNMT tales como azacitidina (véase más adelante).

En el apartado de los ácidos hidroxámicos se encuentra el vorinostat (SAHA), que fue aprobado por la Food and Drug Administration estadounidense (FDA) en 2006 para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T (CTCL, de *Cutaneous T-Cell Lymphoma*). Desde entonces, este fármaco está en fases 1 y 2 (tanto en monoterapia como en terapia combinada, en particular con gemcitabina y el inhibidor proteosómico bortezomib) en múltiples tipos de cáncer, que abarcan el tratamiento de muchos tipos de tumores líquidos y sólidos. Un análogo quiral de

SAHA como es el tefinostat (CHR-3996) está asimismo en fase 1 para el tratamiento de enfermedades hematológicas.

Dentro de los ácidos hidroxámicos se pueden distinguir distintos grupos separadores entre el grupo quelante y el grupo o ciclo exterior. Así, podemos destacar derivados del ácido benzoico como son givinostat (ITF2357), mocetinostat (MGCD0103) y entinostat (MS-275); derivados del ácido cinámico como panobinostat (LBH589), belinostat (PXD101) y pracinostat (SB939) y, por último, dos derivados del ácido pirimidín-5-carboxílico: el CHR-3996 y el quisinostat (SB939). Todos estos inhibidores están en fases 1 y 2 para el tratamiento de linfomas, diversos tipos de leucemias y tumores sólidos.¹⁷

En el campo de las benzamidas, dos HDACi se encuentran en fases 1 y 2 para el tratamiento de melanoma, mieloma, leucemias, linfomas de tipo Hodgkin y no-Hodgkin, intestino delgado y cáncer colorrectal, entre otros.¹⁷ Estos inhibidores son mocetinostat (MGCD01013) y entinostat (MS-275), ambos derivados del ácido benzoico en lo que al grupo separador se refiere.

Si se considera el grupo tiol o sulfuro como grupo de unión al catión Zn^{2+} del centro activo de las HDAC de tipo I, II y IV, hay por el momento un solo representante, un depsipéptido bicíclico que se administra por vía intravenosa como disulfuro, que es reducido *in vivo* a dos grupos tiol o sulfuro. Este inhibidor es romidepsín, también conocido como isotodax o FK228. Hay que destacar que romidepsín fue aprobado por la FDA en 2009 para el tratamiento de CTCL (el mismo tipo de tumor cutáneo para el que fue probado vorinostat tres años antes). Asimismo, está en fases clínicas 1 y 2 como monoterapia o en terapia combinada para el tratamiento de los tipos de cáncer estudiados con los otros inhibidores, a los que hay que añadir otros órganos como páncreas, peritoneo, vejiga, riñón y esófago, entre otros.¹⁷

En cuanto a inhibidores (o activadores) de sirtuinas, los estudios preclínicos y clínicos han sido objeto de controversia⁷ debido a efectos indirectos y dificultades con los ensayos *in vitro* e *in vivo*. Así, polifenoles que actúan como activadores de SIRT1 tales como la quercetina, y moléculas sintéticas como SRT1720, SRT2183 o SRT1460 generaron muchas expectativas

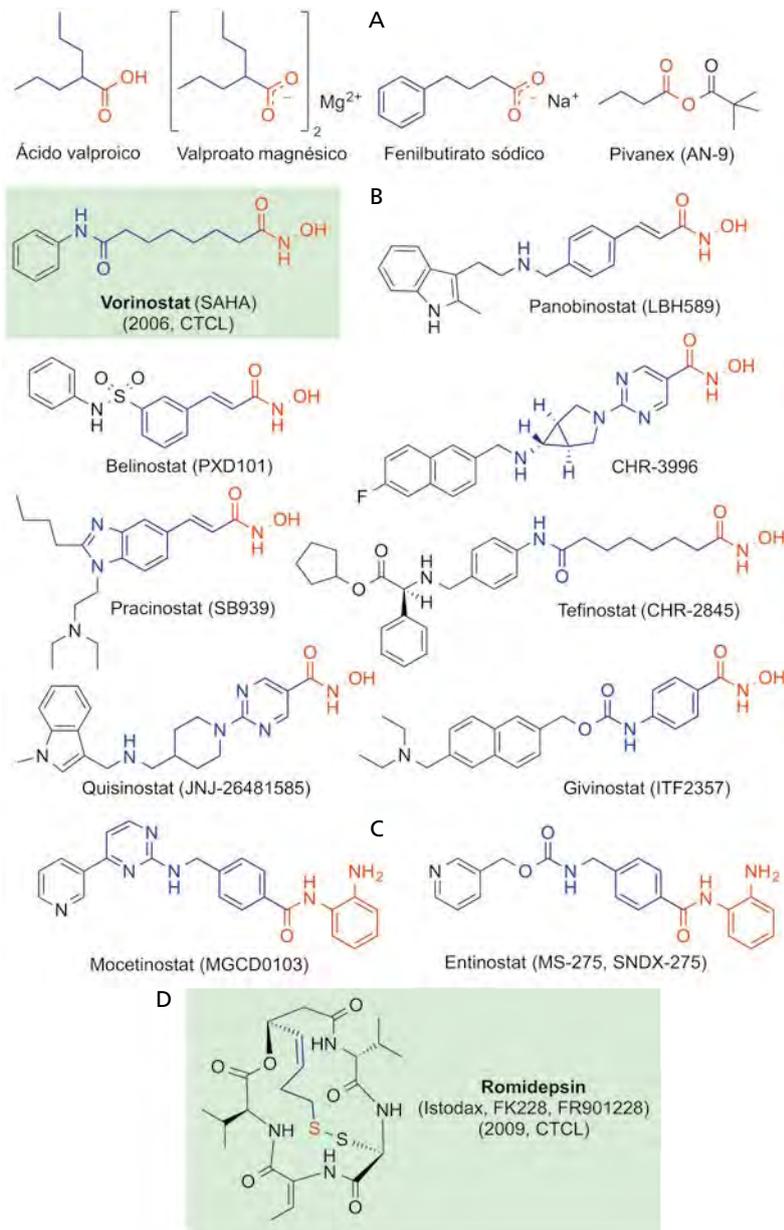


Figura 2. Inhibidores de HDAC de clases I, II y IV que se encuentran en uso clínico (enmarcados en verde, con la fecha de aprobación y el uso) o en ensayos clínicos

Los grupos o ciclos de cierre, los grupos quelantes (A: carboxilo o carboxilato; B: hidroxamato o ácido hidroxámico; C: benzamida y D: tiol o sulfuro) y los brazos separadores entre ambos están marcados en negro, rojo y azul, respectivamente.

que fueron posteriormente cuestionadas. No obstante, en la actualidad prosiguen los ensayos en quimioprevención⁷ y en oncología¹⁷ con el resveratrol, otra fitoalexina natural de naturaleza polifenólica capaz de activar SirT1 (fig. 3A).

► Fármacos inhibidores de acetiltransferasas de histonas

Dado que la disfunción de enzimas implicados en la acetilación de histonas ha resultado ser de importancia en diversas

enfermedades tales como el cáncer, el asma y la hipertrofia cardíaca,¹⁷ se han desarrollado algunos inhibidores de HAT, tales como el ácido anacárdico, el garcinol y, entre otros derivados, la benzamida sintética CTPB. Pese a los resultados prometedores obtenidos en algunos casos, ninguno de estos compuestos ha alcanzado las fases clínicas. En la actualidad, el único inhibidor de HAT en fases 1-4 es el colorante natural curcumina, que existe en un equilibrio cetoenólico en estado sólido y en disolución, en el que predomina la forma enólica (fig. 3B).

► Fármacos inhibidores de metiltransferasas de histonas

Las metiltransferasas de histonas pueden metilar residuos de lisina y de arginina, siendo estas transformaciones epigenéticas de la mayor importancia en procesos vinculados a la expresión génica, por lo que su potencial terapéutico es evidente. Sin embargo, el hecho de coexistir varios niveles de metilación y de que la carga positiva permanezca en los residuos mono o polisustituidos, hace que la elucidación del efecto del grado de metilación sobre la función y la estructura de la cromatina sea difícil de establecer. Quizás esta sea la razón por la que ninguno de los inhibidores de metiltransferasas de arginina (AMI-5) o de lisina (chaetocin, bix-01338) desarrollados hasta la fecha han alcanzado los ensayos clínicos, al haberse detectado problemas de selectividad y toxicidad.

► Fármacos inhibidores de desmetilasas de histonas

La problemática y el potencial de esta diana epigenética son similares a los del caso anterior. Hay dos tipos de desmetilasas de histonas: la desmetilasa 1 específica de lisina (LSD1, de *Lysine-Specific Demethylase 1*), dependiente de flavina, y las que contienen dominios Jumoni (JmjC), cuyo ciclo catalítico transcurre a través de intermedios de tipo ferrilo (Fe=O). Los avances sobre el mecanismo de reacción y la estructura de desmetilasas de histonas de tipo JmjC han llevado al desarrollo de inhibidores muy prometedores.¹⁸ Sin embargo, ninguno ha superado por el momento la fase preclínica.

► Fármacos inhibidores de metiltransferasas de DNA

Por el momento se han identificado tres tipos de metiltransferasas de DNA: dos metiltransferasas *de novo* (DNMT3A y DNMT3B) y una metiltransferasa de «mantenimiento» (DNMT1). Esta última ha sido la que ha mostrado mayor potencial terapéutico y hasta la fecha se han desarrollado dos tipos de inhibidores: los análogos de nucleósidos y los inhibidores no covalentes. Los del segundo tipo han sido objeto de diversos estudios. Entre ellos destacan el polifenol EGCG (que alcanzó la fase 1), la procainamida y la hidrazalina. El problema de estos

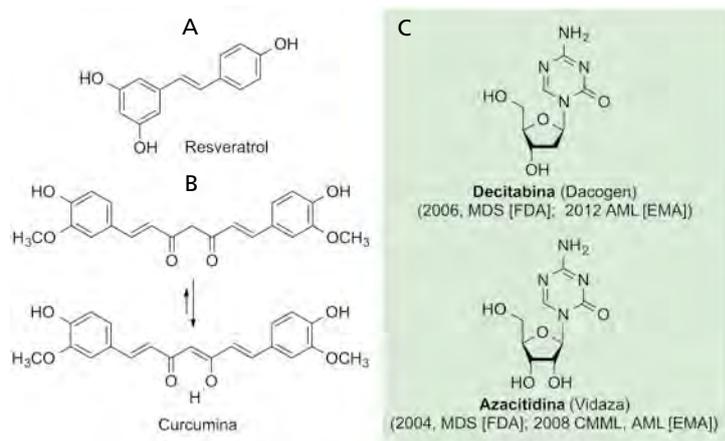


Figura 3. Activadores de SirT1 (A), inhibidores de HAT (B) e inhibidores de DNMT (C) que se encuentran en uso clínico (enmarcados en verde, con la fecha de aprobación y el uso) o en ensayos clínicos

compuestos es que requieren altas concentraciones para producir un efecto terapéuticamente útil, lo que ha dado lugar a problemas de toxicidad.

El detallado conocimiento del mecanismo¹⁹ de metilación catalizado por DNMT1, y el gran desarrollo alcanzado en química médica en nucleósidos modificados hace que estos hayan llegado mucho más lejos en sus aplicaciones terapéuticas como DNMTi. Tanto azacitidina (Vidaza®) como decitabina (Dacogen®) presentan bases de tipo 1,3,5-triazina en lugar de pirimidina (fig. 3C), estando el tercer átomo de nitrógeno heterocíclico precisamente en el lugar de metilación de los residuos de citosina, lo que conduce a un bloqueo irreversible de DNMT1.¹⁵ Ambos inhibidores fueron aprobados en 2004 y 2006, respectivamente, por la FDA para el tratamiento de síndromes mielodisplásicos (MDS, de *MyeloDysplastic Syndromes*).

Posteriormente, en 2008 y 2012, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) autorizó el uso de azacitidina y decitabina para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (AML, de *Acute Myelocytic Leukaemia*). En el caso de azacitidina, la EMA también autorizó en 2008 su uso para el tratamiento de la leucemia mielomonocítica crónica (CMML, de *Chronic MyeloMonocytic Leukaemia*).

Además de estos usos ya aprobados, en la actualidad hay en marcha diversos estudios en fases 1-3 contra una enorme variedad de tipos de cáncer (vejiga, melanoma, intestinal, linfomas, esófago, pulmón, etc.), en muchos casos en combinación con inhibidores de HDAC.

► Conclusiones

En los últimos años se han producido desarrollos espectaculares en el conocimiento de los principales fenómenos epigenéticos más relevantes en biomedicina y, a escala molecular, en la estructura y el mecanismo catalítico de los enzimas principales que los regulan. Como consecuencia de ello, se han desarrollado diversos fármacos epigenéticos. Así, en la actualidad hay cuatro entidades químicas aprobadas para su uso terapéutico en oncología, dos HDACi y dos DNMTi. Sin embargo, el desarrollo de nuevos fármacos susceptibles de administración oral, aplicables a un mayor número de tumores (en particular a tumores sólidos) y/o con menor toxicidad (en particular, con nula genotoxicidad) constituye un reto importante tanto para la academia como para la crisis de innovación que sufre la industria farmacéutica. #

.....
Fernando P. Cossío

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA I / KIMIKA ORGANIKO I SAILA
UNIVERSIDAD DEL PAÍS VASCO / EUSKAL HERRIKO UNIBERTSITATEA (UPV/EHU)
SAN SEBASTIÁN / DONOSTIA

► Bibliografía

- Allis CD, Jenuwein T, Reinberg D, Caparros ML (eds.): *Epigenetics*. Cold Spring Harbor, Nueva York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2009.
- Nightingale KP, O'Neill LP, Turner BM: Histone modification signaling receptors and potential elements for a heritable epigenetic code. *Curr Opin Genet Dev* 2006; 16: 125-56.

- Biel M, Wascholowski V, Giannis A: Epigenetics –An epicenter of gene regulation: Histones and histone-modifying enzymes. *Angew Chem Int Ed* 2005; 44: 3186-216.
- Chi P, Allis CD, Wang GG: Covalent histone modifications –miswritten, misinterpreted and mis-erased in human cancers. *Nat Rev Cancer* 2010; 10: 457-69.
- Jones PA, Baylin SB: The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genetics* 2002; 3: 415-24.
- Sippel W, Jung M (eds.): *Epigenetic targets in drug discovery*. Weinheim: Wiley-VCH, 2009.
- Grayson DR, Kundakovic M, Sharma RP: Is there a future for histone deacetylase inhibitors in the pharmacotherapy of psychiatric disorders? *Mol Pharmacol* 2010; 77: 126-35.
- Rando TA, Chang HY: Aging, rejuvenation, and epigenetic reprogramming: resetting the aging clock. *Cell* 2012; 148: 46-57.
- Baur JA, Ungvari Z, Minor RK, Le Couteur DG, De Cabo R: Are sirtuins viable targets for improving healthspan and lifespan? *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 443-61.
- Archin NM, Liberty AL, Kashuba AD, Choudhary SK, Kuruc JD, Crooks AM, Parker DC, Anderson EM, Kearney MF, Strain MC, Richman DD, Hudgens MG, Bosh RJ, Coffin JM, Eron JJ, Hazuda DJ, Margolis DM: Administration of Vorinostat disrupts HIV-1 latency in patients on antiretroviral therapy. *Nature* 2012; 487: 482-5.
- Bolden JE, Peart MJ, Johnsonstone RW: Anticancer activities of histone deacetylase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 769-84.
- Paris M, Porcelloni M, Binaschi M, Fattori D: Histone deacetylase inhibitors: From bench to clinic. *J Med Chem* 2008; 51: 1505-29.
- Bielikauskas AV, Pflum MKH: Isoform-selective histone deacetylase inhibitors. *Chem Soc Rev* 2008; 37: 1402-13.
- Zubia A, Roper S, Otaegui D, Ballestar E, Fraga MF, Boix-Chornet M, Berdasco MM, Martínez A, Coll-Mulet L, Gil J, Cossío FP, Esteller M: Identification of (1*H*)-pyrroles as histone deacetylase inhibitors with antitumoral activity. *Oncogene* 2009; 28: 1477-84.
- Cossío FP: Estructura de los fármacos epigenéticos. En Esteller, M (ed.): *Epigenética e hipermetilación*. Madrid: Eds. Médicas EDIMSA, 2011: 107-37.
- Vickers D, Olsen CA, Leman LJ, Ghadiri MR: Discovery of HDAC inhibitors that lack an active site Zn²⁺-binding functional group. *ACS Med Chem Lett* 2012; 3: 505-8.
- Nebbioso A, Carafa V, Benedetti R, Altucci L: Trials with “epigenetic” drugs: An update. *Mol Oncol* 2012; 6: 657-82.
- Spanhoff A, Hauser AT, Heike R, Sippel W, Jung M: The emerging therapeutic potential of histone methyltransferase and demethylase inhibitors. *Chem Med Chem* 2009; 4: 1568-82.
- Zangi R, Arrieta A, Cossío FP: Mechanism of DNA methylation: The double role of DNA as a substrate and as a cofactor. *J Mol Biol* 2010; 400: 632-44.

Ismael Gaona

«En la ciencia española falta fe con obras»

Emilio Lora-Tamayo

Presidente del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)

En su despacho de la calle Serrano se meditan y cuecen las decisiones más importantes en materia de política científica de España. Maderas nobles y gran tapiz presiden la instalación con una mesa repleta de documentos, papeles; retratos de expresidentes del Consejo en su sala de juntas, y un Vázquez Díaz situado frente a la puerta. Emilio Lora-Tamayo, madrileño de raíces andaluzas, habla del impacto de la crisis económica, de los nuevos presupuestos, del nuevo diseño de la carrera investigadora y de las grandes posibilidades que brinda Europa. Abre la entrevista con un titular: «por primera vez en los últimos seis años el Consejo se encuentra hoy en una situación de déficit cero». Presidente del CSIC por dos veces y miembro de la Real Academia San Dionisio de Jerez y de la Real Academia de Ciencias y Artes de Barcelona su verbo es fácil y distinguido.

Dos veces presidente del CSIC en dos momentos económicos dispares ¿Qué diferencias ha encontrado en estas dos etapas?

Una diferencia muy importante de la que es difícil sustraerse es la cuestión económica y los problemas presupuestarios que conlleva. Pero no ha sido la única. Afortunadamente, hay otras más gratas, y es que ha pasado una docena de años desde que yo estuve al frente del Consejo como presidente, y más años como vicepresidente, y he ocupado una posición privilegiada para conocer no solo las capacidades, orientaciones y competencias del sistema de I+D español, sino también lo que se hace dentro de la casa. Durante estos doce años, el Consejo se ha ampliado, quizá no de una forma muy ordenada; ha aumentado el número de investigadores, no tanto en el número de técnicos, y ha continuado su línea de progreso ascendente en cuanto a la generación del conocimiento y la transferencia de este conocimiento. Esto se hace más notable con las dificultades económicas que hemos venido



Fotos: Alberto Cubas

sufriendo estos años, a partir de 2007-2008, y que sin duda han afectado a la estructura. Pero quiero dejar claro que esta situación no ha producido daños irreversibles. Ahora nuestro objetivo es que cualquier actuación derivada de un plan de viabilidad no dañe la semilla del Consejo, de modo que cuando nos encontremos con un entorno más favorable podamos volver a la misma velocidad de crucero.

¿Esa posibilidad de daño medular estuvo a punto de producirse el año pasado?

Es bien conocido que el año pasado estuvimos a punto de entrar en quiebra técnica, provocada por esa disminución de recursos económicos, una disminución, por otra parte, obligada por todas las circunstancias y no solo por las transferencias ministeriales que se han venido reduciendo desde 2008; sino porque el impacto de la crisis sobre el entorno con el que nos relacionamos (industrias, proyectos nacionales o europeos de I+D) se ha traducido en una merma de la capacidad económica derivada de la de reducción de recursos.

Aficiones a la ciencia inasequibles al desaliento...

De entre todas las comparaciones de la ciencia con otras disciplinas, la del fútbol es singular. El deporte estrella exige compromiso, esfuerzo, formación, cada partido es un ensayo que puedes terminar ganando o perdiendo... aunque en ciencia pocas veces se empata.

Puedes quedarte igual, pero como en el fútbol la emoción está en conseguir el mejor resultado. Para el presidente del CSIC, «en el fútbol, hay un público enorme, que se lo cree, y que sustenta cualquier operación. Si no existieran los millones de aficionados que están

detrás, no ocurría absolutamente nada. Es la gente la que presiona el sistema».

La ciencia necesita, pues, una afición como la del Betis... «Sí, inasequible al desaliento».

Pero los científicos no son futbolistas... No obstante, Emilio Lora-Tamayo, asegura que en España se ha mejorado notablemente «como así demuestran las encuestas. Los científicos son profesionales muy valorados».

En concreto, el gran programa de contratación del Consejo, como es el Programa JAE (doctores, becarios, técnicos, entre otros), que venía desde 2007 financiándose con dinero exclusivo del CSIC y no con un presupuesto finalista *ad hoc*, no se redujo entre el 2007 y el 2011, lo que ha gravitado sobre las capacidades de reserva del Consejo hasta casi agotarlas. Esto es algo que advertimos a comienzos de 2012: la situación era ya insostenible, por lo que decidimos discontinuar el programa, sin congelar o rescindir los contratos y las obligaciones económicas derivados de los compromisos anteriores. En el mes de noviembre de 2011 se puso en marcha la contratación de 100 doctores JAE por un período de tres años que aún estamos pagando. Esta no continuidad fue algo a lo que nos comprometimos dentro de una primera tanda de medidas y tengo que decir que cuando identificamos y presentamos la situación del Consejo al Ministerio tuvimos una receptividad muy buena. No nos quedó otra salida que colaborar, porque los indicadores nos mostraban que el año 2013 iba a ser el de la quiebra técnica.

Pusimos en marcha con el Ministerio ese plan de viabilidad para reducir en 137 millones los gastos entre 2013 y 2015, de los que en 2013 comprometíamos del orden de 50 millones, y el resto a repartir entre 2014 y 2015. Pusimos en marcha un programa de anticipo de transferencias ministeriales. Y éramos conscientes de que podíamos entrar en situación de colapso si no obteníamos un crédito extraordinario de unos 100 millones de euros. Obtuvimos 25 millones en junio y fuimos viviendo, prácticamente, mes a mes. Realizamos un plan de racionalización para atender los compromisos de personal, contratos y proyectos; diseñamos una bolsa de contingencia... y al final nos llegó el 18 de octubre el resto de la transferencia hasta comple-

tar los 100 millones que, finalmente, nos salvaron de la quiebra técnica.

¿Y este nuevo año?

Justo antes del verano, y también con absoluta receptividad del Ministerio, hablamos del presupuesto para el año 2014. Efectivamente, nos habíamos salvado, y estábamos convencidos de que no sería nada bueno pasar por una situación similar en 2015. Incluso antes de saber que se había aprobado y que venía una segunda inyección, supimos que teníamos una ampliación

del presupuesto de ingresos de unos 50 millones de euros más. Aunque esto no nos deja en una situación boyante, por primera vez en seis años hemos abierto 2014 con déficit cero lo que nos permite afrontar el año en una situación más clara.

Esta angustia científica que crea la economía provoca importantes dientes de sierra en la I+D+i.

Soy contrario a estos dientes de sierra. Prefiero tener un crecimiento pequeño, pero sostenido, que donaciones importantes que supongan un paquete económico fuera del presupuesto que tenemos, porque la investigación es una tarea de fondo, a largo plazo, y para eso necesitas programar y saber los recursos de los que vas a disponer los próximos cinco, siete u ocho años. No aporta nada que el año que viene venga un filántropo con una donación de 500 millones que, efectivamente, puedes utilizar, pero incluso llegues a malgastar porque no la integras en la planificación estratégica. Prefiero contar con un presupuesto estable que con compromisos discontinuos.

Entonces, ¿qué nos falta para que realmente se dé la vuelta al porcentaje actual de la participación privada en I+D+i? Recien-

«La carrera investigadora sigue teniendo carencias fundamentales y no está bien definida en España. Tenemos escollos para fichar, por ejemplo, a investigadores extranjeros.»

temente, el Consejo ha presentado el proyecto Comfuturo, ¿se trata de un primer paso para comprometer al sector privado?

Recientemente, hemos presentado en público un programa que será pilotado por la Fundación del CSIC y que pretende llamar la atención a una mayor colaboración de la parte privada. Se trata de una iniciativa mixta, tan en boga ahora, y que debemos estimular, aunque en España está poco explotada. El proyecto Comfuturo consiste en intentar recuperar o fichar a los mejores y más brillantes jóvenes investigadores. Las condiciones son que los aspirantes sean doctores y que no hayan pasado más de 12 años desde que acabaron la tesis. El objetivo es que presenten proyectos novedosos y originales para que, a su vez, puedan presentarse a convocatorias competitivas nacionales o extranjeras y, a partir de ahí, puedan contar con capacidad de financiación suficiente. En una primera etapa estarán financiados mediante contratos a modo de apadrinamiento o tutoría em-

namientos. Y digo mientras sea grande, porque si la condición es demasiado estrecha, el universo en el que estamos seleccionando a los mejores no es el más amplio.

Habla de jóvenes... ¿La carrera investigadora, tan extensa en el tiempo en España, no es limitante en cierto modo al propio investigador?

La carrera investigadora sigue teniendo carencias fundamentales y no está bien definida en España. Tenemos escollos para fichar, por ejemplo, a investigadores extranjeros. Y en este sentido, resulta que aquí no eres absolutamente estable hasta que ganas una oposición, bien como profesor o bien como científico titular en el Consejo, en este caso. El resto se trata de una especie de nube en la que hay distintas formas de vivir o malvivir que no dan estabilidad. Este asunto lo estamos trabajando conjuntamente con el Ministerio a través de distintas

convocatorias, y en el Consejo Rector lo planteamos como un avance de lo que puede ser. A partir de las convocatorias del Ministerio, con la cofinanciación del Consejo, podemos diseñar sobre el papel, una carrera investigadora, que empezaría por convocatorias de introducción a la investigación, en donde los estudiantes de último año pueden incorporarse al Consejo y utilizar esa introducción para acabar el trabajo de máster. Estas convocatorias cuentan con financiación del Consejo y es una etapa que en la actualidad no cubre el Ministerio. Ya existía antes y no es muy caro.

A partir de ahí existen etapas que cubre el Ministerio, como la etapa predoctoral (contratos FPI o FPU), de cuatro años de duración y que presenta la particularidad de necesitar cofinanciación. Aquí, el conse-

jo cofinanciará para que pueda hacer su tesis y al cabo de cuatro años puedan obtener la tesis doctoral.

¿Y después qué?

De nuevo sobre el papel, si quiere continuar la carrera, el Ministerio ya no tiene los contratos Juan de la Cierva, sino que ahora ha dividido las etapas en dos años: de formación de doctores (posdoctoral en formación), de dos años, que necesita cofinanciación y que desde el Consejo estamos estudiando aportarla; y una segunda etapa, de otros dos años, de posdoctoral de incorporación, con contrato y que el Consejo también cofinanciaría. Ya se tiene con eso cuatro años asegurados al acabar la tesis. Después vendrían los Ramón y Cajal, de cinco años de duración, y que también cofinanciaría el Consejo. Y al cabo de este tiempo, te encuentras con una persona que si ha seguido esta línea ha tenido una carrera posdoctoral de 9 años. Este año ofrecemos la posibilidad de contratar a estos *cajales*

presarial. Incluso antes de presentarse hemos obtenido seis contratos, aunque en un par de meses concretaremos y puliremos las condiciones con otras empresas que ya han expresado el interés de analizarlo conjuntamente y aspiramos a que nos dé capacidad para un paquete inicial de contratos. A partir de un número razonable estoy más interesado en que esto signifique abrir una brecha que en resolver un problema que es numéricamente importante.

¿Habéis puesto el foco en alguna disciplina científica?

En principio ninguna, pero tampoco es algo que rechazamos, porque sabemos que hay empresas que son así, y que tienen un interés más focalizado, que alguna empresa nos diga que tiene capacidad de financiar dos o tres contratos en áreas como energía, TIC, biotecnología, ... mientras que el área sea de gran capacidad y definida de forma amplia no me preocupa mucho que algunos de estos contratos acarreen este tipo de condicio-



Hacer maletas para crecer

Hacer maletas, crecer y volver, si se quiere. Para el presidente del CSIC es importante que el individuo desarrolle su actividad en centros extranjeros. «Es fundamental para demostrar al exterior y a uno mismo que puede poner en marcha una investigación, montar un laboratorio, asegurar un proyecto, en un entorno que no sea tan favorable como en el que se ha formado.»

por dos años más. Con ello completamos 11 años posdoctorales sobre el papel. Ahora, el investigador debe esperar a que se convoque una plaza y que adquiera la naturaleza de investigador estable y de por vida: la de funcionario, que no digo que sea ni buena ni mala, sino que debería coexistir con una vía laboral con pasarelas e incluso una vía de contratos laborales que estuviera mejor pagada. Para mi sería lo ideal, y he estado en centros extranjeros en donde coexisten ambas figuras. Junto con la oferta de empleo público, este año nos autorizan a convocar hasta el 10 % de la tasa neta de reposición, hecho que no ocurre en otros sectores. Además de esas plazas que rondará la veintena larga, este año la oferta de empleo público, por primera vez, posibilita la contratación laboral indefinida de investigadores, acogidos a la Ley de la Ciencia (se les llama *investigadores distinguidos*), aunque falta que detallen y anuncien las convocatorias.

España es un país de talento de ida y vuelta, qué le falta a España para dar ese salto cualitativo en materia científica.

Lo que falta es una fe con obras. Nadie te va a decir que es mentira que la investigación sea necesaria porque genera conocimiento, que este alimenta la innovación, que la innovación mejora la competitividad y que esta da resultados sobre las aplicaciones e impacta sobre la sociedad... Esa cadena nadie la va a discutir, porque todo eso es cierto. Ahora falta que nos creamos todo esto, y que obremos en consecuencia, todos y cada uno de los que tenemos alguna responsabilidad en esa cadena.

Europa se ha convertido en un apoyo financiero importante y de proyección para el CSIC...

Europa nos ha ido bastante bien hasta última hora. El problema con Horizonte 2020 es que tiene que arrancar las convocatorias en las que podemos participar y aquí tenemos un problema a corto plazo, puesto que no esperamos la financiación prácticamente hasta 2015. Horizonte 2020 tiene una visión más aplicada que los anteriores programas y en nuestro plan estratégico aprobado por el Consejo Rector, hemos identificado 1700 grupos que por su línea de trabajo pueden encontrar cancha o nicho de oportunidad en Horizonte 2020 y estoy razonablemente satisfecho de cómo se colocan. #

El VII Programa Marco ha muerto, viva Horizonte 2020

Ismael Gaona

Europa se mantiene firme en su objetivo de invertir el 3 % de su PIB en ciencia en el marco del Programa Horizonte 2020. Las entidades españolas han obtenido una subvención cercana a los 3000 millones de euros con cargo al Programa Marco. La Agencia estatal CSIC lidera con 230 actividades el ranking español.

Siete Programas Marco, siete. El sistema de investigación y ciencia europeo cerró a finales de 2013 su último capítulo de financiación comunitaria y ha abierto este nuevo año la puerta a un nuevo escenario de desarrollo científico-tecnológico con vistas a 2020. El objetivo único: arrancar el compromiso de inversión de los socios europeos de un 3 % en ciencia, tecnología e innovación. El ya vigente Programa Horizonte 2020 financia proyectos de investigación e innovación de diversas áreas clave, contando con la nada despreciable cifra de 80 000 millones de euros para el período 2014-2020, un 25 % más que el programa marco anterior. Para la comisaría europea de Investigación, Innovación y Ciencia, Geoghegan-Quinn, nuestro país arranca de un punto de partida excelente «para beneficiarse de Horizonte 2020 por la experiencia que los investigadores e innovadores españoles han adquirido en su activa participación en el 7PM».

Las palabras de la comisaría no son baladías. El ya extinto VII Programa Marco (7PM), prólogo de este nuevo, se apareció

en 2006 al sistema nacional de ciencia y tecnología como un oasis en medio del desierto financiero. En plena crisis económica, España ha logrado contabilizar una subvención cercana a los 3000 millones de euros (según cifra CDTI en sus resultados provisionales sobre participa-



ción española en el 7PM), lo que implicará una inversión de 4225 millones de euros. Sin lugar a dudas, Europa es uno de los bastiones para que la maquinaria científica de nuestro país siga avanzando. Entre los datos singulares que arroja el informe se encuentra el alto grado de participación de las empresas españolas. De las 2500 entidades españolas que han

suscrito su compromiso de investigar e innovar con fondos europeos, 1642 son empresas, de las que un 75 % son pymes. Precisamente es este un hecho diferencial respecto al anterior Programa Marco, el Sexto (6PM), y es aquí donde se ha cimentado el discurso de la comisaría sobre el abanico de posibilidades que se abre para el tejido empresarial español.

Los datos le dan la razón. Analizando los resultados por tipos de entidad, encabezan el retorno español las empresas, con el 32,7 % de la financiación obtenida por nuestro país, seguidas de las universidades (22,3 %), los centros públicos de investigación (14,1 %), los centros tecnológicos (11,6 %) y las asociaciones de investigación (10,3 %); el resto corresponde a las asociaciones, Administraciones Públicas y las organizaciones de la UE (4,3 %, 4,1 % y 0,5 %, respectivamente).

Para el ministro de Economía y Competitividad, Luis de Guindos, «debemos conseguir un sistema sostenible, que la sociedad perciba que el esfuerzo realizado en investigación e innovación, tanto desde el ámbito público como desde el

privado, contribuye de manera clara a mejorar la calidad de vida y el bienestar de los ciudadanos». Para el ministro, con Horizonte 2020 España se situará entre los primeros países de Europa en I+D+i. ¿Y qué hay sobre la apuesta del 3 % de inversión del PIB en I+D+i en nuestro país para 2020?

► Desgranando el 7PM en España

Según las cifras proporcionadas por CDTI (tomadas el 11 de noviembre de 2013), España ocupa «provisionalmente» junto con los Países Bajos, la quinta posición en el *ranking* de países por el retorno obtenido en el 7PM, con el 8,3 % del presupuesto total adjudicado a los países de la UE-27, después de Alemania (18,2 %), Reino Unido (16,8 %), Francia (12,1 %), Italia (9,3 %), mejorando su posición con respecto al 6PM en casi dos puntos porcentuales.

El 7PM ha seguido manteniendo diferencias territoriales en cuanto a la percepción de proyectos y fondos. Por ejemplo, si tuviéramos que realizar un mapa sobre la distribución del retorno por comunidades autónomas Madrid (29,7 %), Cataluña (29,1 %) y País Vasco (13,4 %) ocuparían las tres primeras plazas del *ranking*, con la Comunidad Valenciana (6,8 %) y Andalucía (6,1 %), en la cuarta y quinta posición. Entre estas cinco comunidades se reparten el 85 % de todo el retorno español.

«De las 2500 entidades españolas que han suscrito su compromiso de investigar e innovar con fondos europeos, 1642 son empresas.»

Respecto a las temáticas objeto de financiación, los mayores retornos en valor absoluto dentro del Programa Cooperación se alcanzan en el tema de *Tecnologías de la información y las comunicaciones*, con 572,5 millones de euros, al que siguen *Nanociencias, nanotecnologías, materiales y nuevas tecnologías de producción*, con 366,9 millones de euros, y *Salud*, con 255,2 millones de euros. También desta-

can las subvenciones alcanzadas en las convocatorias de los programas específicos *Ideas y Personas*, con 305,5 y 297,1 millones de euros, respectivamente. En cuanto al porcentaje sobre la subvención concedida a los países de la Unión, sobresale el área de *Investigación en beneficio de las pyme*, el área *Regiones del conocimiento y energía*, en las que España es el segundo país por retorno, alcanzando el 14,6 %, 13,0 % y 12,9 % UE-27, respectivamente.

Entre los resultados de la participación española, según las cifras de CDTI, cabe destacar el excelente retorno obtenido en *Internet del futuro*, en el que provisionalmente se alcanza el 20,5 % UE-27, al que sigue el logro en *Edificios energéticamente eficientes*.

En cuanto al reparto, la Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas participa en 608 proyectos, de los que lidera 230. «Nos ha ido bien. Somos el primer órgano español y el tercero europeo. Hemos obtenido un ratio de éxito del 30 por ciento: uno de cada tres proyectos ha sido aceptado, una cifra superior a la media europea», subraya el presidente del CSIC, Emilio Lora-Tamayo.

► Más inversiones para combatir la crisis

¿Y ahora, qué? En el discurso de la comisaria, el crecimiento y el empleo están directamente vinculados al ritmo de inversión en investigación e innovación. «Los Estados miembros en los que se ha seguido invirtiendo en investigación e innovación han obtenido mejores resultados durante la crisis que los que no lo han hecho», subraya Quinn. Por otro lado, la dirigente europea ya ha señalado que la nueva Estrategia de Investigación e Innovación de nuestro país comparte los mismos retos y ejes que se han identificado como prioritarios en la Estrategia Europa 2020; y así, los principales objetivos son que el 10 % de los proyectos estén coordinados por equipos españoles y que la tasa de retorno se incremente al 9,50 % por el 8,3 % que se obtuvo en el 7PM. Queda por ver ahora esta nueva convocatoria. #

Echando la vista atrás

Los Programas Marco de la Unión Europea son el principal instrumento de financiación de la investigación en Europa. El Sexto Programa Marco de Investigación (6PM), que se desarrolló entre 2002 y 2006, ha prestado apoyo a la investigación española por valor de unos 943 millones de euros. España ha destacado en áreas como *Tecnologías de la sociedad de la información*, con un monto de más de 245 millones de euros; *Desarrollo sostenible, cambio global y ecosistemas*, con más de 126 millones de euros; *Nanotecnologías y nanociencias, materiales multifuncionales basados en el conocimiento, y nuevos procesos y dispositivos de producción*, con 115 millones de euros, y *Ciencias de la vida, genómica y biotecnología aplicadas a la salud*, con 100 millones de euros.

Los investigadores españoles también tuvieron éxito al conseguir financiación para formación, desarrollo profesional y planes de movilidad a través de las actividades del 6PM dedicadas a *Recursos humanos y movilidad* (Acciones Marie Curie) del programa Estructuración del Espacio Europeo de Investigación (EEI). En este apartado, 535 participantes españoles recibieron más de 79 millones de euros en total.

Ocho mil entidades para 28 626 propuestas y un 60 % más de participación... Lo cierto es que para alcanzar estos resultados ha sido necesaria la participación de 7356 entidades españolas en unas 28 626 propuestas que fueron presentadas a las distintas convocatorias. La tasa de éxito de las entidades españolas ha sido del 20 % una cifra similar a la media general. Más de 8300 de ellos están trabajando en proyectos europeos con una financiación total de 2500 millones de euros. Eso sitúa a España en el quinto lugar de los Estados miembros que más han aprovechado el 7PM, como demuestra que entre el 6PM y el 7PM el número de proyectos coordinados por un participante español creció en un 60 %.



Pura Muñoz-Cánoves, investigadora ICREA, dirige el Grupo de Biología Celular del Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud de la Universitat Pompeu Fabra en Barcelona. El equipo de la Dra. Muñoz, también miembro del CIBER en enfermedades neurodegenerativas, ha colaborado con el Grupo de Cromatina del Programa de Epigenética y Cáncer del IDIBELL de Barcelona y el Grupo de Células Madre del CNIC en Madrid. El Buck Institute for Research on Aging de California participa por medio de un antiguo miembro del equipo, ahora posdoc en el Buck.

A Fondo

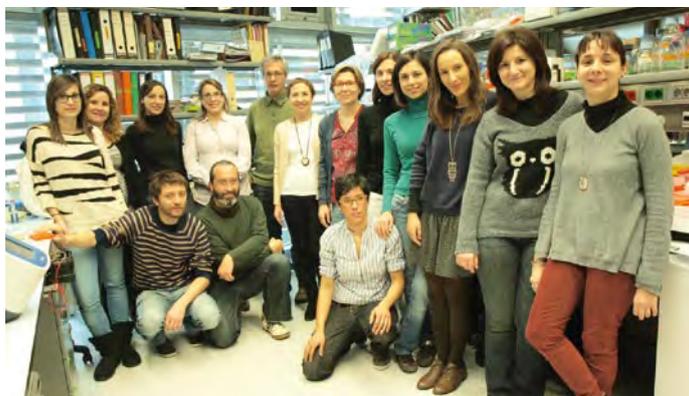


Foto: Marusa Martínez/PRBB.

El grupo de Muñoz-Cánoves persigue comprender los mecanismos moleculares de la regeneración y crecimiento de los músculos adultos. Trabajan *ex vivo* con células madre musculares (satélites) de ratón y fibras musculares aisladas; *in vivo* con un modelo murino genéticamente modificado, y mediante técnicas de biología molecular estudian las rutas transcripcionales y de transducción de señal que controlan la función celular muscular. Este estudio recibió una de las ayudas de La Marató de TV3 de 2011 sobre regeneración y trasplantes de órganos y tejidos.

Desvelado el mecanismo de envejecimiento de las células madre musculares

Las células satélite son células madre del tejido muscular que se hallan en estado de quiescencia y se diferencian en células musculares. Se sabe que sus funciones regenerativas disminuyen durante el envejecimiento, aunque se desconocía hasta el momento el mecanismo por el que estas células cambian su estado de quiescencia (reversible) a presenescencia (irreversible). *Nature* publica este mes de febrero un estudio que describe la causa de esta pérdida de actividad: la activación de una ruta de señalización asociada a la senescencia celular que se mantiene reprimida en células quiescentes de ratones jóvenes, detenidas en la fase G₀ del ciclo celular. Es la descripción, por primera vez, de un mecanismo fisiológico implicado en el envejecimiento irreversible de las células madre musculares.

Los científicos describen en su estudio que en ratones viejos las células satélite pierden su capacidad quiescente al dejar de estar reprimido el gen *p16INK4a*, que codifica para un inhibidor de quinasa dependiente de ciclina (está bien

documentada la relación entre estos inhibidores y la proliferación celular, el envejecimiento, la apoptosis y la supresión tumoral). Estas células viejas, dispuestas en un entorno juvenil (fibras musculares de ratones jóvenes) se muestran incapaces de activarse incluso ante el estímulo de una lesión. No obstante, si se silencia el gen *p16INK4a* en estas células satélite viejas, se restaura su capacidad quiescente y las correspondientes funciones regenerativas musculares. Por consiguiente, este trabajo demuestra inequívocamente que el mantenimiento de la quiescencia en la edad adulta depende de la represión activa de las rutas responsables de la senescencia.

Sousa-Victor P., Gutarra S., García-Prat L., Rodríguez-Ubrea J., Ortet L., Ruiz-Bonilla V., Jardí M., Ballestar E., González S., Serrano A.L., Perdiguero E., Muñoz-Cánoves P.: «GERIATRIC MUSCLE STEM CELLS SWITCH REVERSIBLE QUIESCENCE INTO SENESCENT». *Nature* 2014; 506: 316-21. doi:10.1038/nature13013.

Reversión de senescencia a quiescencia. ¿La eterna juventud?

Uno de los muchos rasgos que presenta el envejecimiento en mamíferos es la *sarcopenia* (pérdida de masa muscular esquelética). Se hace evidente en humanos de edad avanzada, y si bien no amenaza directamente la vida del organismo, sí que se considera una de las principales causas de incapacidad física y pérdida de la independencia en la población más longeva. Se debe a la imposibilidad de la maquinaria de regeneración responsable de reemplazar las fibras musculares dañadas en el músculo esquelético.

Esta maquinaria de regeneración depende de una población de células madre musculares (las células satélite) que se encuentran en un estado quiescente (latente) y que se activan ante una lesión o una situación estresante para el músculo. Su correcto funcionamien-

to permite la formación de nuevas fibras musculares y la reconstrucción del músculo. Las capacidades regenerativas de estas células satélite disminuyen con el envejecimiento. Desgraciadamente, no existe hasta ahora tratamiento que revierta esta situación (ejercitar los músculos afectados palió en parte este efecto). Conocer los mecanismos que subyacen a esta pérdida irreversible de funcionalidad puede ser crucial para desarrollar nuevas terapias, por lo que el trabajo que aquí comentamos es muy significativo porque abre la puerta a métodos para alargar la longevidad de las células musculares de las personas ancianas, demuestra que las células madre viejas retienen el potencial para efectuar su función y describe el papel del gen *p16*, que recibirá seguramente gran atención en los próximos años, dada su relación con la reversión de la senescencia.

Inducción de la diferenciación de células madre a glómicas por hipoxemia

Los tejidos adultos suelen contener células madre quiescentes (silenciadas o inactivas) que se activan cuando es preciso renovar células en el tejido. Ello ocurre también en el cerebro. Autores del Instituto de Biomedicina de Sevilla en colaboración con el Instituto Cavanilles de la Universidad de Valencia y el Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED) han descrito el mecanismo de activación, cuando así se requiere, de las células madre del cuerpo carotideo, uno de los pocos órganos del sistema nervioso periférico que contiene células madre. Su artículo, publicado en *Cell* a principios de año, contribuye a comprender mejor cómo se regula la producción de nuevas neuronas en el sistema nervioso periférico. Lo que han observado es que las células neuronales maduras (denominadas *glómicas*) establecen contacto con las células madre y mediante unos neurotransmisores (principalmente endotelina) promueven su proliferación. Este mecanismo de información que alerta a las células madre quiescentes de que deben despertar para producir nuevas células maduras era hasta ahora desconocido. Pero los investigadores han relacionado también este mecanismo con el crecimiento que se da en este cuerpo carotideo en condiciones de falta de oxígeno en la sangre (hipoxemia). La activación de las células madre promueve la creación de nuevas neuronas que estimularán al centro respiratorio para incrementar la respiración e intentar compensar la falta de oxígeno. Esta falta de oxígeno estimula la liberación de neurotransmisores de las células glómicas hacia las células madre. El estudio abre puertas al tratamiento de la falta de oxígeno en el cuerpo propio de enfermedades pulmonares crónicas.

Platero-Luengo A., González-Granero S., Durán R., Díaz-Castro B., Piruat J., García-Verdugo J.M., Pardal R. y López-Barneo, J.: «AN O₂-SENSITIVE GLOMUS CELL-STEM CELL SYNAPSE INDUCES CAROTID BODY GROWTH IN CHRONIC HYPOXIA». *Cell* 2014; 156 (1-2): 291-303.

Desvelada la estructura de los factores de transcripción dependientes de auxina

Las auxinas son un grupo de hormonas que regulan el crecimiento y el desarrollo de las plantas. De ellas se conoce dónde se sintetizan, cómo se transportan, cuáles son los receptores, etc. La respuesta celular a la auxina consiste en la degradación, por el sistema ubiquitina-proteosoma, de los correpresores Aux/IAA y el consiguiente desbloqueo de los factores de transcripción ARF (*Auxin Response Factor*) a los que los correpresores se unen. Las ARF, a su vez, reconocen secuencias específicas de DNA llamadas AuxRE en la región promotora de multitud de genes, activando o reprimiendo su expresión.

Un grupo del IRB Barcelona y del Instituto de Biología Molecular de Barcelona (IBMB-CSIC), en colaboración con investigadores de la Universidad de Wageningen (Países Bajos), han conseguido resolver la estructura atómica de los dominios de unión al DNA de dos proteínas ARF, una activadora y otra represora. También han resuelto la estructura 3D de un complejo ARF-DNA, estableciendo las bases estructurales de la regulación de la expresión de los genes dependientes de auxina.

Las estructuras resueltas muestran que los llamados dominios de unión al DNA de las ARF están formados por tres dominios estructurales: el que reconoce el DNA tiene forma de barril β y contacta con la doble hélice por el surco mayor. Otro dominio sirve de dominio de dimerización, facilitando que las ARF interaccionen con dos zonas separadas (repeticiones invertidas) del DNA. Los investigadores observaron que los dos ARF analizados tienen afinidades distintas por secuencias de DNA con variaciones en la separación entre las repeticiones invertidas, lo cual constituye una forma adicional de regular la afinidad por distintos promotores.

Boer D.R., Freire-Rios A., van den Berg W.A., Saaki T., Manfield I.W., Kepinski S., López-Vidriero I., Franco-Zorrilla J.M., de Vries S.C., Solano R., Weijers D. y Coll M.: «STRUCTURAL BASIS FOR DNA BINDING SPECIFICITY BY THE AUXIN-DEPENDENT ARF TRANSCRIPTION FACTORS». *Cell* 2014; 156 (3): 577-89. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.027.

PrimPol, primasa de DNA humana con posible papel en la evolución genómica

Las polimerasas de DNA sintetizan y reparan este material en un proceso que sirve para controlar tanto la estabilidad como la variabilidad de la información genética. Una de sus mayores virtudes es la fidelidad de copia, ideal para copiar y reparar. Pero no siempre hallan un molde en buen estado. Para soslayar el problema, algunas de las polimerasas de DNA son especialmente tolerantes a las imperfecciones del molde, dependiendo de la función que deban ejercer (copia, reparación, o bien introducción de variabilidad en el DNA nuclear). Sin embargo, ninguna de las 17 polimerasas de DNA descritas en humanos pueden iniciar la síntesis, a diferencia de las primasas (polimerasas de RNA capaces de polimerizar ribonucleótidos a partir de un único nucleósido), de modo que los enzimas de síntesis de DNA se sirven de pequeños fragmentos de RNA para cebar (iniciar) su función de copia.

Un estudio internacional liderado desde el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, y en el que han participado investigadores del CNIO y del Wellcome Trust (Reino Unido), descubre una nueva primasa, presente en el núcleo y las mitocondrias. Este enzima, PrimPol, es capaz de iniciar la síntesis de DNA a partir de desoxinucleótidos y de replicarlo obviando las lesiones oxidativas más comunes. Del estudio destacamos que el silenciamiento o eliminación de PrimPol afecta a la replicación mitocondrial, mecanismo que podría estar relacionado con enfermedades mitocondriales. Además, su función de copia de DNA dañado (y de introducción de variabilidad genética) puede haber jugado un papel clave en la evolución de los genomas y en la diversificación de la vida en nuestro planeta.

García-Gómez S., Reyes A., Martínez-Jiménez M.I., Chocrón E.S., Mourón S., Terrados G., Powell C., Salido E., Méndez J., Holt I.J., Blanco L.: «PRIMPOL, AN ARCHAEIC PRIMASE/POLYMERASE OPERATING IN HUMAN CELLS». *Molecular Cell* 2013; 52 (4): 541-53. doi: 10.1016/j.molcel.

Un sistema biestable de control para decidir la entrada al ciclo celular

Las decisiones celulares suelen ser procesos irreversibles gobernados por sistemas biestables de control. En lo que se refiere al ciclo celular conocemos bien la naturaleza molecular de dichos mecanismos en la mitosis. En cambio, no es así para la decisión que la célula toma en la fase G1 para ejecutar o no un nuevo ciclo. Las ciclinas G1, Cln3 en la levadura de gemación y las ciclinas de tipo D en células de mamífero, son los activadores clave de la entrada del ciclo celular, y por lo general se ha venido asumiendo que dichas ciclinas se acumulan pasivamente en el núcleo durante la fase G1 hasta alcanzar un determinado umbral e inducir el regulón G1/S. El grupo del Instituto de Biología Molecular de Barcelona (IBMB) liderado por Martí Aldea había descubierto que la acumulación nuclear de Cln3 no es pasiva sino que está regulada por un mecanismo de retención y liberación en el retículo endoplasmático. En el trabajo recientemente publicado, estos investigadores demuestran que la ciclina G1 ejerce un bucle de retroalimentación positiva en su propia liberación, lo que constituye en sí mismo un sistema biestable de control. El interactoma diferencial de un mutante *Cdc28^{wcc}* que causa una hiperactivación del bucle ha permitido la identificación de Whi7 como un nuevo tipo de inhibidor de complejos Cdk-ciclina. Whi7 ejerce de nexo de unión entre el retículo endoplasmático y el complejo Cdk-ciclina G1, y su fosforilación por la Cdk contrarresta su acción inhibitoria en el bucle de retroalimentación. Dado que la maquinaria molecular que ejecuta Start se conserva desde la levadura hasta los humanos, este trabajo establece una base sólida para futuras investigaciones sobre los mecanismos homólogos de control de la proliferación celular en mamíferos.

Yahya G., Parisi E., Flores A., Gallego C., Aldea M.: «A WHI7-ANCHORED LOOP CONTROLS DE G1 CDK-CYCLIN COMPLEX AT START». *Molecular Cell* 2014; 53 (1): 115-126.

Papel clave de una proteína de unión RNA en la integridad del genoma

Investigadores del Instituto de Biología Funcional y Genómica (IBFG), centro mixto del CSIC y la Universidad de Salamanca) y del Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER, del CSIC y la Universidad de Sevilla) publican un estudio que abre nuevas vías a la comprensión de los mecanismos celulares que subyacen a la inestabilidad genética y el desarrollo de tumores. Han demostrado que una proteína eucariota del tipo de unión al RNA es clave en el mantenimiento de la integridad del genoma.

Es sabido que la transcripción representa un obstáculo enorme para la progresión de la horquilla de replicación. Los híbridos de DNA y RNA hacen que los cromosomas se compacten y no puedan replicarse correctamente, modificando la estructura de la cromatina de modo que se imprime en el cromosoma una marca epigenética. Por otro lado, la estabilidad de los cromosomas es un fenómeno ligado al origen del cáncer. Con este escenario, los autores exploran nuevas vías de investigación sobre el origen de los tumores estudiando el papel de la proteína Npl3 de *Saccharomyces cerevisiae* en la prevención de la inestabilidad genómica mediada por el lazo cotranscripcional. La elección de esta proteína no fue casual, sino condicionada por el hecho que el fármaco antitumoral Yondelis (de la empresa Pharmamar, que colabora en este trabajo) mata a las células carentes de ella. Además, Npl3 está emparentada con otras células humanas implicadas en el metabolismo de los RNA mensajeros. El trabajo describe que las células carentes de esta proteína muestran una gran capacidad de hiperrecombinación dependiente de la transcripción y mayor presencia de obstáculos a la replicación, cubriendo incluso todo el genoma. Se abre un nuevo campo de investigación que permitirá explorar el uso de proteínas específicas de unión al RNA como dianas en tratamientos antitumorales.

Santos-Pereira J.M., Herrero A.B., García-Rubio M.L., Marín A., Moreno S. y Aguilera, A.: «THE NPL3 hnRNP PREVENTS R-LOOP-MEDIATED TRANSCRIPTION-REPLICATION CONFLICTS AND GENOME INSTABILITY». *Genes & Development* 2013; 27 (22): 2445-58. doi: 10.1101/gad.229880.113.

Control de Cdc28 CDK1 por un lncRNA inducido por estrés

Una propiedad celular fundamental es la habilidad de detectar y responder a las fluctuaciones del entorno. En levaduras, los cambios en la osmolaridad celular son detectados por la vía de señalización de HOG (p38 en mamíferos), que coordina el proceso de adaptación celular imprescindible para sobrevivir a un estrés osmótico. La activación de Hog1/p38 en respuesta a estrés afecta a un gran número de procesos celulares y tiene un papel fundamental en la reprogramación génica.

En una investigación liderada por el laboratorio de Señalización Celular de la UPF en colaboración con el grupo de Systems Genetics del EMBL se han identificado un grupo de genes que expresan RNA no codificantes (lncRNA) en orientación antisentido en respuesta a estrés. Uno de los genes que expresa un lncRNA es *CDC28* (CDK1), la principal proteína reguladora del ciclo celular. En respuesta a estrés, el lncRNA de *CDC28* se induce y esto estimula la expresión del gen. El reclutamiento de Hog1 al 3'UTR genera el lncRNA estimulando el reclutamiento de la maquinaria transcripcional y de remodeladores de cromatina (RSC) y promoviendo una estructura de bucle (*gene looping*) que enlaza la región 3'UTR con la región 5' del gen. Esta estructura permite la translocación de la maquinaria de transcripción y facilita la remodelación del primer nucleosoma, induciendo de este modo la transcripción de *CDC28* y, por tanto, incrementando los niveles de proteína (Cdc28) necesarios para restablecer el crecimiento una vez las células se han adaptado al estrés.

En conclusión se describe un mecanismo molecular de regulación de genes en respuesta a estrés inédito, capaz de afectar la fisiología celular en respuesta a cambios ambientales adversos.

Nadal-Ribelles M., Solé C., Xu Z., Steinmetz L.M., de Nadal E., Posas F.: «CONTROL OF CDC28 CDK1 BY A STRESS-INDUCED LNCRNA». *Molecular Cell* 2014; 53: 1-13 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2014.01.006>).

El Taller del Joven Investigador

Vicente Rubio

¿Valdría la pena transmitir a nuestros jóvenes investigadores alguna guía para moverse en las tareas de comunicación que se les vienen encima, y que son marca natural de nuestra profesión?

Esta pregunta se formuló al entonces presidente de la SEBBM, Miguel Ángel de la Rosa, por Carlos Gómez-Moreno, veterano miembro de la SEBBM y exvocal de su Junta Directiva, activo profesor de Bioquímica y Biología Molecular en Zaragoza, con fuerte experiencia organizativa de actividades docentes de posgrado, algunas de ellas compartidas con Miguel Ángel. Ambos decidieron convertir la discusión en multibanda, formulando la misma pregunta a los entonces respectivos *chairmen* de Publicaciones y de Becas de la Federación Europea de Sociedades de Bioquímica (FEBS), Félix Goñi y yo mismo. El resultado de las discusiones fue un sí alto, claro y unánime.

Lo siguiente fue diseñar una hoja de ruta. No sé si participó alguien más en la cristalización de la idea, pero fue Miguel Ángel, organizador infatigable, quien la formuló en forma precisa. Se trataba de montar un taller en dos fases para un número reducido de participantes predoctorales o posdoctorales muy recientes,

pastoreados por tutores locales jóvenes pero expertos (profesores o investigadores de plantilla o con contratos de tipo Ramón y Cajal o Juan de la Cierva). La primera fase, teórica, debía ser de interacción y exposiciones. La segunda fase debía tener lugar al menos un mes después y ser de carácter práctico.

En más detalle, la primera fase debía comenzar con una introducción general por el organizador, exponiendo la idea y el modo del taller, seguida de una conferencia de apertura de un/a científico/a de éxito y buenas capacidades comunicativas, que ilustrara bien la emoción de descubrir y el gusto por transmitir. Luego, dos charlas más el mismo día, y otras dos más el siguiente, sin apuros de tiempo, con multitud de preguntas, a las que seguiría una mesa redonda final. Una de las charlas, por Félix Goñi, *chairman* de Publicaciones de FEBS (cuatro revistas, cientos de manuscritos al año), versaría sobre cómo escribir un manuscrito científico. Otra charla, de un servidor, quien con las credenciales de revisar 400-500 solicitudes de beca por año para FEBS

(¡por entonces adjudicábamos unos 2,5 millones de euros al año, que llegaron a ser 2,75 en 2011! ¡Qué tiempos aquellos, y, sin embargo, tan cercanos!) debía instruir sobre qué debe tenerse en cuenta al solicitar una beca para no disminuir o incluso para incrementar las posibilidades de éxito. La misma idea, con respecto a un proyecto de investigación, era la temática de la charla de Carlos Gómez-Moreno, quien, investigador pertinaz, siempre ha tenido éxito en las solicitudes de sus proyectos. Y, finalmente, una cuarta charla, de un extraordinario comunicador, Miguel Ángel de la Rosa (¡le he visto dar una charla de divulgación en un país de la ribera sur del Mediterráneo, con las diapositivas proyectadas boca abajo, y el público feliz y él tan campante!), sobre cómo preparar y exponer un seminario científico y hacerlo sin dañar la propia reputación bien por mal comunicador/a y aburridor/a de auditorios, bien por vendedor/a de lavadoras. Finalmente la mesa redonda, donde conferenciantes y tutores/as debían hacer frente a las críticas, comentarios y sugerencias, individualizadas, de cada uno/a de los/las participantes jóvenes del taller.

La segunda fase era la del trabajo duro. Cada participante debía hacer una exposición oral de carácter científico y había de presentar un producto escrito, fuese *paper*, solicitud de beca o proyecto de investigación. El lapso para hacerlo debía ser largo, al menos un mes y preferiblemente más, y los estudiantes podrían ser asistidos por sus directores de trabajo y por los tutores, pero la escritura del trabajo, proyecto o beca había de ser suya, no de sus mayores. Deberían proveer sus productos escritos a los cuatro profesores, unos días antes de la segunda sesión. Nosotros deberíamos leerlos, escucharlos y criticarlos en vivo (algo así como operación triunfo en versión de lo nuestro). Finalmente, una recapitulación final de



Participantes en el taller celebrado en Leioa en 2013

nuevo en forma de mesa redonda, y una conferencia de clausura por otro/a reconocido/a primer/a espada en ciencia y en comunicación.

La primera edición del taller tuvo lugar en Sevilla, al comienzo de la primavera de 2011, organizada por Miguel Ángel. Se le dio el nombre de Taller del Becario, nombre que a mí me gustaba (me habría gustado más, por atenerse más a la verdad, Taller del Precario, pero no me atreví a proponerlo por si teníamos una asistencia demasiado masiva). En la última edición, en aras de la corrección política, esa denominación ha debido ser sustituida por la de Taller del Joven Investigador, aunque, si nos ponemos serios/as con lo de ser correctos/as, debería llamarse Taller del/de la Joven Investigador/a.

Para aquella primera edición e incluso para la segunda, de 2012, que también tuvo lugar en Sevilla, Miguel Ángel consiguió fondos públicos, y no hubo que pedir más colaboración a la SEBBM que prestarnos a su presidente y a unos cuantos de sus socios/as como conferenciantes, charlistas y tutores/as. Por supuesto, todos ellos y los estudiantes íbamos de gratis, a saber, ni los estudiantes pagaban matrícula, ni nosotros recibíamos nada que no fuera pago de viaje en clase turista o segunda clase de tren, el hotel (módulo funcionario) y las comidas (a las que éramos invitados). A lo mejor podían tomar ejemplo todos esos desprendidos banqueros y miembros de consejos varios, incluidos los más altos del Estado y de las comunidades autónomas, todos ellos de tan elevadas miras, que, sin embargo, se atribuyen dietas de asistencia a reuniones hasta en su propia ciudad: ¿no bastaría con que les pagaran el bonobús (bueno, o el taxi) y la comida (solo en caso de que se les haga tarde para ir a comer a su casa)?

Pero volvamos a esa primera edición del Taller. Encontramos el Centro de Investigación Isla de la Cartuja en ebullición por la nueva experiencia, con gerente, personal de apoyo y tutores supercolaboradores, salón de actos disponible, anuncio en el pizarrón electrónico, y asistentes de distintas tribus, pues, dada la naturaleza del Centro, unos eran biológicos y otros químicos-químicos (y no *bio-químicos*). Ayudó muchísimo a romper el fuego y a establecer una ancha autovía de comunicación de doble sentido Ángela Nieto, quien habló de su caracol (*snail*) en todas las dimensiones imaginables de la realidad biológica (y patológica), y

quien podría seguir hablando aún si a las dos horas unos carraspeos incesantes de Miguel Ángel (que no de los alumnos ¡estaban encantados!) y sus miradas insistentes al reloj no hubieran hecho que Ángela finalmente pusiera fin a su fiesta al filo de las dos horas y media.

Por no ser prolijo no entraré en detalle sobre lo que hicimos en aquella primera ocasión. Solo mencionaré que cada una de nuestras charlas también excedió, con preguntas, las dos horas de duración. Félix no se atuvo tan solo a cómo escribir un manuscrito científico, sino que además planteó cuestiones estratégicas como por qué revista decidirse, qué nombre artísti-

estuvo a cargo de la presentación más normativa, pues además de su experiencia hizo referencia a varias guías publicadas sobre cómo preparar una comunicación oral, para lo que, de nuevo, no se ocupó solo del cómo sino también del para quién, y en parte también del qué. Finalmente, la mesa redonda representó un excelente *feed-back* a la vez que una respuesta a cuestiones que, a pesar de lo extenso de las charlas y tiempos para preguntas, no habían surgido todavía.

La segunda sesión, más de un mes después, también fue sobre ruedas, con un ambiente de complicidad y de conocerse de siempre entre ambas partes, docentes-tutores/as y alumnos/as. Todos/as hicieron su trabajo y algunos/as con grados muy altos de corrección. Las presentaciones orales revelaron en muchos casos que es importante que demos a nuestros/as becarios/as –perdón, jóvenes investigadores/as– más oportunidades de hablar en público durante su período formativo. La presentación de paneles en congresos ciertamente no ayuda a las habilidades orales no coloquiales. La mesa redonda final fue un excelente reflector del balance muy positivo, y también de los defectos y lagunas que hemos tratado de enmendar en las otras dos ediciones posteriores del taller. El colofón, la conferencia de clausura del Prof. Carmona, quien nos tuvo en vilo... ¡hablando de complejos organometálicos!

Hemos repetido esta experiencia dos veces más, de nuevo en Sevilla en 2012 organizada otra vez por Miguel Ángel, y en 2013 en Bilbao, a cargo de Félix Goñi y con José María Mato como conferenciante de apertura de lujo. En este caso no solo el producto escrito estaba en inglés: también las presentaciones orales. Como a la España del supuesto bienestar ha sucedido la España de la crisis permanente, ha tenido que ser SEBBM quien corra con los muy modestos gastos en esta tercera edición, lo que no ha significado que demos más cancha que antes a la SEBBM, pues ya se la dábamos toda en las ediciones anteriores, solo que ahora, además de cancha, es a quien hemos de darle las gracias, o mejor han de dárselas los alumnos del taller, quienes indefectiblemente aprueban con entusiasmo, a su fin, la organización y el funcionamiento del taller. #

.....
Vicente Rubio

INSTITUTO DE BIOMEDICINA DE VALENCIA (IBV-CSIC)

¿Habrá más ediciones del Taller?

Ciertamente sí en 2014, en Zaragoza, en mayo-junio y organizada por Carlos Gómez-Moreno. Ya contamos con el beneplácito de la SEBBM, y la nave ha salido ya de puerto. En 2015 debería organizarlo el que esto escribe, en Valencia. ¡Ojalá tenga fuerza, tiempo y recursos para ello, y para el Congreso de la SEBBM que también me he comprometido a liderar en Valencia ese mismo año! Hasta entonces el agradecimiento a la SEBBM por apoyar lo que se mueve en la dirección correcta.

co elegir para uno mismo (el que determinará el muy denostado índice *h*, pues los códigos nominales compartidos lo confunden), cómo dirigirse al editor, de qué manera responder a los *referees* y otras tantas naderías que, sin embargo, constituyen piezas importantes de nuestro *savoir faire*. Carlos tampoco se atuvo solo a cómo redactar un proyecto de investigación, revisando el cuándo solicitar y a quién hacerlo, repasando el repertorio de sitios existentes dependientes de la edad y experiencia de los solicitantes y del tipo de proyecto. Algo así hice yo también con las solicitudes de *fellowships*, sean becas o contratos. Además del cómo, discutimos el cuándo, y el a quién, repasando los sitios posibles y los rangos temporales que entrañan, así como temas subsidiarios como la preparación del currículo adaptado a la solicitud que se va a hacer. Miguel Ángel

Profesores del siglo XXI para los estudiantes del siglo XXI

Ángel Herráez

Los coordinadores de esta revista, a quienes debo agradecer tal confianza, me han encomendado la tarea de pilotar esta nueva sección dedicada a la enseñanza de la bioquímica. El reto no es nimio; estaría satisfecho si tan solo consigo hacer alguna contribución que os ayude en vuestra actividad como docentes. Y la principal pregunta a la que me enfrento es ¿qué orientación darle a esta sección?

«If we teach today's students as we taught yesterday's, we rob them of tomorrow.»

John Dewey
Democracy and Education
Nueva York: Macmillan Company,
1944, p. 167

En estos años de transición –para algunos ya madura, para otros aún territorio poco explorado– a las nuevas titulaciones y normativas derivadas de la adopción del Espacio Europeo de Educación Superior (EEES), muchos quizás esperen unas pautas para la *bolonización*. Lo cierto es que, por una parte, no soy el más capacitado para adoctrinar a nadie, ni presentar *recetas mágicas* que probablemente no existan y, por otra, en muchos casos este tema choca ya de antemano con una previa postura, bien de afinidad, bien de franca oposición. Creo que no procede, pues, defender posturas, filosofar ni esgrimir argumentos psicopedagógicos. Prefiero que esta sección pueda ser un foro para provocar la reflexión y en especial me gustaría ser práctico, presentando algunas experiencias, técnicas, herramientas, abordajes... que nos puedan inspirar a la hora de plantear nuestra tarea docente.

Sí me atrevo a comenzar haciendo unas breves menciones sobre lo que creo más significativo de esta evolución.

Aparte del cambio formal y legal en la estructura de las titulaciones, la mayoría

asociamos el *proceso de Bolonia* con un cambio en la forma de implementar la docencia. Sin embargo, eso no está estrictamente en la definición del EEES o, en todo caso, son dos aspectos que deberíamos considerar por separado. Sí es cierto que con esta remodelación se ha aprovechado para insistir en la necesidad de reorientar la docencia hacia el aprendizaje centrado en el alumno, dar más protagonismo en el diseño al estudiante y menos al profesor, cambiar el paradigma de profesor como transmisor de información y conocimiento hacia el de orientador, facilitador –para los bioquímicos, catalizador– del aprendizaje.

Un indicador de este propósito de cambio es el sistema de cómputo ECTS de las asignaturas y titulaciones centrado en las horas de trabajo del alumno (40 h/semana) y no en las horas de clase impartidas. Otro es la equiparación de los grados entre países, no por sus contenidos –algo esperable y que algunos aún quieren pensar–, sino por volumen de trabajo. Recuérdese la T del ECTS: la movilidad y equivalencia no viene de contrastar los programas, sino los créditos.

No hace mucho tuve la oportunidad de escuchar al profesor José Carreras esta hermosa analogía: el cambio del «profesor embudo», que *canaliza* el conocimiento para llenar al alumno, al «profesor enzima», que tan solo *cataliza, acelera* lo que eventualmente el alumno podría alcanzar por sí mismo.

Para algunos, el planteamiento de la reforma ya ha provocado una urticaria –si se me permite la metáfora– y defienden con convicción la idea de que el cambio solo trivializa el proceso docente, reduce la responsabilidad del alumno –al que cada día *estamos diciendo qué debe hacer*– e incluso conduce a que cada vez se aprenda menos de la materia. No es infrecuente escuchar «aprueban más pero saben menos» o «esto se va a convertir en una academia». Ahora resultará que ayudar semana a semana al estudiante a que estudie y aprenda no es una tarea propia de un profesor. Será mejor dejar al alumno que *aprenda a organizar su tiempo* (sin que nadie le enseñe cómo organizarlo).

En fin, prometí no filosofar y ya he incumplido. Terminó esta introducción exponiendo tres ideas:

1. La necesidad de motivar al alumno, de organizar actividades de práctica, el trabajo en grupo, la preparación y exposición de *trabajos* sobre un tema... ya existían hace tiempo. Quizás algunos profesores lo usaban menos que otros, y en general la limitación de tiempo y la densidad de los programas habían llevado a cierta relajación y olvido de estos principios. En mi opinión, Bolonia nos ha traído un recordatorio de algo que ya era de sentido común y buen hacer.
2. Existen estudios serios, realizados con la metodología científica, y no solo por

pedagogos, que demuestran la eficacia del cambio de paradigma sobre la formación de los estudiantes. Podrá resultarnos más o menos cómodo el cambio, requerir o no mucho tiempo que *se roba* a la labor investigadora, en fin, podremos remodelar nuestra docencia en mayor o menor medida, pero no deberíamos negar la validez sin más argumento que la propia convicción o la inercia al cambio.

3. Para quienes se ven abrumados: no es necesario hacer la revolución, redefinir la metodología docente en un 100 %. Podemos ir incorporando pequeños cambios, dentro de lo que las circunstancias reales permitan, y aún conseguir ventajas para el aprendizaje de nuestros alumnos.

Plantearé ahora mi ideal de qué podemos pretender con esta sección. Digo un ideal porque está por ver si lo consigo, aunque soy afortunado de que algunos me manifiestan su confianza en que puedo hacerlo. Solo por esto puedo atreverme a aceptar esta responsabilidad.

En primer lugar, concienciar de la trascendencia del paso al aprendizaje activo. En segundo, animar, inspirar, proponer métodos y herramientas, ayudar en suma a que cada cual encuentre su vía de mejora.

► **¿Por qué necesitamos hacer cambios? ¿No era bueno lo que teníamos?**

Lo cierto es que este tipo de preguntas se desautorizan por sí solas, si uno las enfrenta imparcialmente. ¡Siempre hay espacio para la mejora! Pero hagamos alguna reflexión más al respecto.

Si ninguno investigamos como se hacía hace 100 años, ¿por qué *damos clase* como se hacía hace un siglo? La famosa cita de John Dewey que encabeza este artículo habla de la formación de los alumnos para aquello nuevo que puedan encontrarse. Curiosamente, es de hace 70 años, si no incluso anterior; claro que siempre ha habido mentes preclaras, y la humanidad evoluciona en círculos.

No se trata solo de un ideario; pueden plantearse dos razones tangibles. Primera, no estamos en la misma situación; la realidad de la ciencia y de la sociedad han cambiado. Segunda, tenemos posibilidades prácticas, metodológicas, que antes no teníamos. Y esto es así tanto en la investigación como en la docencia y la formación de los estudiantes.

¿Puede pretenderse que el estudiante aprenda *toda* la bioquímica? ¿Cómo afrontamos el crecimiento vertiginoso de la materia? ¿Qué partes son las más importantes, y cuáles prescindibles? ¿Qué ocurre con lo que está por venir, por



descubrirse? Es obvio que no podemos abordar la formación de los alumnos con el enfoque tradicional de *estudiar* el núcleo de información.

A esto se le añade el cambio en la disponibilidad y el acceso a la información; hoy en día disponemos de mucha y muy inmediata. Lo que nos puede faltar –para lo que hay que preparar a los estudiantes– es capacidad para gestionarla, criterio para filtrarla y conocimiento para analizarla.

¿Es importante saberse las reacciones de la ruta metabólica *x*? ¡Claro! Pero yo pregunto: ¿te las sabes tú, profesor, si hace unos cuantos años que no impartes esa parte de la asignatura y si no es próxima a tu tema de investigación? Y, si no es el caso, ¿consideras que eso es un demérito en tu capacidad? Quizás te formaron lo suficientemente bien como para que puedas conseguir esa información cuando la necesites, y estás preparado para *a*) saber buscarla con éxito y *b*) asimilarla con rapidez, e incluso *c*) explicársela a otros. Consideremos esto cuando pensemos qué capacidades debemos conseguir en nuestros alumnos.

Existe una tentación de ligar la innovación educativa con la innovación tecnológica. Esto para algunos –incluido el que esto escribe– es un atractivo: resulta excitante lo que puede hacerse actualmente. Pero para otros, menos inclinados hacia la tecnología, tal asociación puede suponer un rechazo al cambio docente. En ocasiones caer en el excesivo enfoque sobre la tecnología es fácil debido, por ejemplo, a los incentivos institucionales (proyectos de innovación, publicaciones, financiación de fuentes externas, impacto mediático) que lo respaldan meramente por la innovación tecnológica. Esto puede ser bueno pero también puede sacarnos de foco; debemos evitar que la tecnología se convierta en un objetivo *per se* y pensar en lo que puede ofrecer para el proceso de formación.

Siempre defendiendo que los profesores hemos adoptado herramientas según han ido apareciendo, debido a que eran útiles. Esta es la clave. No recuerdo que nadie objetara el uso del retroproyector de transparencias cuando hizo su aparición. Sin embargo, hay quien actualmente denuesta el uso de PowerPoint o de las *plataformas* o aulas virtuales. ¿Cuáles serán las razones? Quizás la falta de voluntad para aprender a usarlo, o para usarlo provechosamente, o una mera resistencia al cambio. Ciertamente conlleva tiempo y algún esfuerzo, pero nadie se niega a usar las aplicaciones en línea para solicitar un proyecto o un sexenio, ni procesamos los resultados de un experimento con lápiz, papel y tiralíneas. Tampoco pasa nada por que uses o no una herramienta en concreto. Lo que importa es cómo catalices a tus alumnos. Dejemos a un lado la polémica. Simplemente leamos, escuchemos lo que otros dicen, mantengamos una mente abierta y pensemos en qué y cómo nos puede servir para ser mejores formadores de los bioquímicos del futuro.

Termino con una frase prestada: Bienvenidos a la educación en bioquímica del siglo XXI: los profesores ¡marcamos *la* diferencia! #

.....
Ángel Herráez
 BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR,
 DEP. DE BIOLOGÍA DE SISTEMAS,
 UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

Nota del editor: Agradecemos a Ángel Herráez su extrema generosidad al hacerse cargo de esta nueva sección de *Educación Universitaria*. Todos aprendiremos de su dilatada experiencia en el comité de educación de FEBS y como coordinador del grupo de Enseñanza de la Bioquímica en la SEBBM.

Pulsadores en el aula

Ángel Herráez

¿Pulsadores? Posiblemente no hayáis oído este término y os preguntéis de qué va esto. Es mi propuesta contra el esnobismo de importar palabras del inglés sin pensar en que lo que significan tiene cabida, si no previa existencia, en nuestro idioma. Traduzco: los *clickers*. Técnicamente, quizá *sistemas personales de respuesta* (pero nadie va a decir esto mientras se lo cuenta a sus colegas). Más de uno los estará usando en sus clases. ¿Ya sabéis de qué hablo? ¿No? Pensad en los concursos de la *tele*: cada participante tiene una especie de mando a distancia con el que elige su respuesta, casi siempre poniendo mucho empeño en apretar el botoncito con fuerza e insistencia. ¡Ah, eso! Pues resulta que hace ya tiempo estos dispositivos, estos pulsadores —¿a que no suena mal?— tienen aplicación en la docencia, en la implicación del alumno, en la orientación del profesor, en la innovación, en la mejora del proceso de aprendizaje catalizado.

Sin entrar en tecnicismos, el sistema consta de una colección de pulsadores, uno para cada usuario-alumno, anónimos o no, que emiten una señal del tipo «se ha elegido la opción B», un receptor conectado al ordenador del profesor, y en este el software que recopila, procesa los datos y los muestra en la pantalla proyectada, normalmente en tiempo real. Muchos sistemas permiten de hecho integrar el gráfico de resultados (por ejemplo, con cuatro barras que indican la frecuencia de las cuatro respuestas) dentro de la presentación (PowerPoint o similar) que estaba usando el profesor y en la que puso la pregunta, evitando la necesidad de saltar entre varios programas. También es posible almacenar todas las respuestas para un análisis posterior.

La idea principal de usar pulsadores en el aula se centra en explorar el aprendizaje de los alumnos sobre la marcha. Es posible usarlos como una forma de evaluación rápida, aunque existen otros planteamientos más provechosos, como comentaremos en seguida.

En la aproximación más inmediata, el pulsador es una forma de preguntar algo al grupo de alumnos y conseguir una panorámica de sus respuestas. Podríamos pensar en plantear las preguntas al modo tradicional, oralmente y con respuestas a mano alzada. Sin embargo, una parte de los alumnos quizás no responda por timidez o miedo a demostrar en público sus errores. El anonimato que ofrece el pulsador puede reducir considerablemente esta traba. Por otra parte, es más práctico para obtener de una vez el resultado de varias respuestas alternativas, sin contar las manos varias veces.

El empleo de los pulsadores implica al estudiante, lo que es positivo para incrementar su participación en la clase, reforzar la atención y el seguimiento. A menudo tanto el proceso de votar como la visión inmediata de los resultados desencadenan cierta jocosidad; a mi parecer, un poco de diversión —bien canalizada por el profesor— no hará daño, combatiendo la rutina de la clase y manteniendo el tono de atención e interés.

A la vista de las respuestas, probablemente algún alumno plantee una pregunta, pida una explicación, verbalice una duda o concepto erróneo que estaba ahí pero inadvertido. Tenemos, pues, una vía de evaluación formativa y de acción correctora sobre el aprendizaje.

La mayor utilidad —y el método recomendado por los expertos— pasa por utilizar el sistema para reorientar la clase: detectando qué sí y qué no han comprendido los alumnos podemos concentrar el tiempo de aula sobre los aspectos que necesitan atención. Esto supone, por ejemplo, plantear una pregunta antes de haber explicado esa parte del tema. Si los alumnos mayoritariamente la responden correctamente, y aquellos que no lo hicieron asimilan con facilidad la respuesta correcta una vez mostrada la gráfica de resultados, no es necesario dedicar más tiempo a explicar eso. Si, por el contrario, las respuestas indican falta de conocimiento o un error de concepto, es el momento de desarrollar esa parte con más detenimien-

to, reforzar la enseñanza en ese punto. Se trata, pues, de optimizar el tiempo presencial y su rendimiento.

Llevando la estrategia un poco más allá, si conseguimos acostumbrar a los estudiantes a que trabajen la lección antes de acudir al aula (sí, una utopía, pero hay sitios donde funciona), una serie rápida de preguntas nos permitirá dedicar toda la clase a resolver los problemas reales de aprendizaje, y no a rellenar la materia que el alumno puede asimilar por sí mismo sin gran dificultad. Esta metodología se ha llamado en inglés *flipped teaching*, clase invertida o inversa, voltear el proceso de la clase: primero el alumno trabaja, luego interviene el profesor donde más falta hace. Quizás con algunos grupos no consigamos que sea «100 % invertida», pero sí podemos aproximarnos parcialmente a la estrategia de conducir la clase pulsando (y aquí hay doble sentido) el conocimiento de los estudiantes.

Muchos ya estaréis pensando en objeciones: *sí, es muy interesante, pero irrealizable en mi caso*. En efecto, hay limitaciones considerables de tipo práctico. En primer lugar, el coste económico, ligado en especial al número de alumnos en el grupo. En segundo, la infraestructura: necesitamos asegurarnos de que el *hardware* y *software* estén operativos en el aula todos los días. Podemos quizá añadir cierto componente de entrenamiento del profesor para usar el sistema. Por último, nada desdeñable, el problema logístico: quién y cómo se gestiona el reparto y recogida de los pulsadores al comenzar y acabar la clase, qué pasa si alguno se avería o se *extravía*, etc. No cabe duda de que existen entornos donde todo esto se ha resuelto (basta una rápida búsqueda en internet para ver en cuántos centros los pulsadores son un método cotidiano), pero requiere principalmente una clara apuesta y un compromiso institucionales con el sistema. Bien, ¿qué pasa si en tu situación y entorno no consigues implantarlo? No hay que tirar la toalla; os presentaré una alternativa sencilla y barata —muy barata—. En realidad, relatar esta experiencia ha sido la motivación para elegir el tema de este artículo.

Si puedes disponer del sistema *de verdad*, de suficientes pulsadores para todos tus alumnos, de una logística eficaz, de un software potente y con prestaciones para el análisis de los resultados... ¡enhorabuena! Adelante con ello. Pero si no cumples todos esos requisitos, puedes trabajar bastante satisfactoriamente y sin complicaciones con una alternativa. Requisitos: conexión a internet en el ordenador que el profesor use en el aula. Un pulsador para cada alumno... lo tienen sobre la mesa, en el bolsillo, o escondido bajo la mesa: su portátil, tableta o teléfono. Conexión a internet para cada alumno... espera, ¿quién no la tiene? ¡Está en el mismo «pulsador»! En efecto, los tiempos han cambiado, aprovechémoslo. Para rematar: el *software* que gestiona las respuestas... gratuito, en la web. Nada hay que instalar. El profesor se da de alta abriendo una cuenta en el servicio; los alumnos no lo necesitan. Resultado: lo que llamo *clickers without the clickers*; ¡vaya! ahora debo inventármelo en español.

Hay varios servidores que ofrecen este sistema de forma gratuita, no entraré aquí a hacer una revisión comparada. Una búsqueda rápida y algunas lecturas me llevaron a ensayar uno (socrative.com) el pasado septiembre, y quiero relatar aquí las claves de la experiencia, más que analizar en detalle el *software*. Resumiendo: una rapidez de respuesta muy razonable, nunca se me bloqueó la clase esperando los resultados; coste: cero; facilidad de uso: alta, gracias a la sencillez del diseño.

Los servicios gratuitos tienen, lógicamente, limitaciones. Es posible que necesites acudir a un servicio superior, de pago, para acceder a más prestaciones. Quizá desaparezca el año próximo en una típica burbuja tecnológica. En mi experiencia, el comportamiento ha sido ágil en todo momento y me ha permitido sacar provecho suficiente con esta técnica que en el formato tradicional era inalcanzable. El aprendizaje del sistema ha sido sencillo y rápido, por lo que la inversión en tiempo no es gravosa en caso de tener que cambiar a otro.

Pasemos a lo importante: cómo sacar provecho en el aula. Entre varios formatos

de pregunta ofrecidos por el *software*, he encontrado utilidad con dos.

La opción más sencilla, *Multiple Choice*, funciona así: 1) El profesor entra en internet y accede a su cuenta en el servidor. 2) Los alumnos se conectan a la página general (pública, sin claves), bien en el navegador web o utilizando una aplicación específica instalada en su teléfono, e introducen el número del «aula» a la que desean conectarse, un número asociado a la cuenta de profesor y que no cambia. 3) El profesor plantea una pregunta en la pizarra o en la pantalla proyectada, con varias opciones de respuesta. 4) El profesor abre en el servidor un turno de respuestas. 5) Cada alumno ve en su dispositivo entre 2 y 5 botones A, B, C... (fig. 1A) y pulsa uno, según la respuesta ele-

sería así: 1) Tanto el profesor como los alumnos acceden a su respectivo espacio. 2) El profesor selecciona de su colección un grupo de preguntas y abre el turno de respuestas. 3) Los alumnos eligen la serie de respuestas, una tras otra, a su ritmo (fig. 1B). 4) En la pantalla del profesor se va reflejando sólo el número de alumnos conectados y de respuestas que ya ha completado cada uno. 5) Cuando un alumno termina, puede pasarle el teléfono a un compañero para que también haga la prueba completa. 6) Cuando decide finalizar la prueba, el profesor cierra las respuestas, descarga los resultados y los abre en una hoja de cálculo. Allí se ven las respuestas de cada alumno (fila) para cada pregunta (columna), coloreadas según sean correctas o no (fig. 1C). Un rápido análisis permite ver cuáles han sido las preguntas más conflictivas, las respuestas erróneas más frecuentes, las que todo el mundo respondió correctamente, y así comentar, explicar y orientar el aprendizaje.

En esta segunda modalidad se dispone de más flexibilidad. Son posibles las preguntas con respuesta abierta, aunque ese formato no se presta al análisis rápido en el aula. Es posible elegir si se deberán contestar al ritmo que marque el profesor o al que quiera seguir cada alumno, si éste verá o no cuál es la opción correcta tras responder cada pregunta, si se mostrará o no la frase de retroalimentación. El orden de las respuestas puede hacerse aleatorio. Se pueden plantear pruebas con tiempo cerrado. Los resultados pueden descargarse o recibirse por correo electrónico. Se puede incluir como primera pregunta de cada grupo la identidad del alumno, o dejar que los resultados sean anónimos.

Resumiendo: una herramienta que, sin complicación ni gran inversión de tiempo e infraestructura, permite al profesor explorar esta metodología docente cuya utilidad está ampliamente documentada y reconocida. Os aseguro que la experiencia es positiva y además divertida. #

.....
Ángel Herráez
 BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR,
 DEP. DE BIOLOGÍA DE SISTEMAS,
 UNIVERSIDAD DE ALCALÁ



Figura 1. Interfaz del alumno para una pregunta improvisada (A). Interfaz del alumno para una serie de preguntas preparadas (B). Análisis de respuestas (C)

gida. 6) En el navegador del profesor se va reflejando el número de alumnos conectados, el de votos recibidos y la gráfica de barras de las votaciones. En ocasiones, conviene ocultar ésta para no condicionar a los que aún no han votado. 7) Se promueve la discusión.

Otro formato útil, *Start Quiz*, requiere que se haya preparado de antemano una o varias preguntas, sus opciones de respuesta (con una o varias correctas) y una explicación opcional (retroalimentación). Las preguntas se guardan en el servidor y pueden reutilizarse en cualquier momento posterior. Un ejemplo de proceso

La bioquímica y la biotecnología en la Región de Murcia (1968-2014)

José Antonio Lozano y José Luis Iborra

En Murcia, el desarrollo de la bioquímica (y, posteriormente la biotecnología), al igual que en toda España, se retrasó respecto al resto del mundo debido a la carencia de centros científicos, aparte de la universidad, ya que en esta, la bioquímica era una disciplina menor integrada dentro de la fisiología (en las facultades de Medicina) o dentro de la química orgánica (en las facultades de Ciencias). No fue sino hasta 1968 cuando se dotó la primera plaza específica de profesor agregado de Bioquímica en la Facultad de Ciencias.

Sin embargo, históricamente, existen dos precedentes protagonizados por murcianos que merece la pena recordar. El primero, el del médico Diego Mateo Zapata (1664-1745), a quien Marcelino Menéndez-Pelayo (*Heterodoxos*, VI, 1º, VI) se refería así: «El insigne médico murciano, doctor Zapata, que en son de triunfo escribió *El ocaso de las formas aristotélicas*». Realmente Diego Mateo Zapata, en una época de decadencia científica en España, hizo que la química médica (la yatroquímica) fuese la protagonista de la necesaria innovación de la química relacionada con la medicina, al publicar por encargo de la Regia Sociedad de Medicina y Otras Ciencias de Sevilla, de la que fue socio fundador, y se convirtió en la primera Real Academia de Medicina de España, su *Crisis médica sobre el antimonio* (1701) y defender el uso de los preparados químicos con fines terapéuticos y defendiendo la concepción corpuscular de la materia.

El segundo precedente murciano singular fue José Hernández Ardieta, sacerdote, profesor de física y química, médico, posteriormente masón y librepensador, primer director de la Institución Libre de la Enseñanza en Sabadell, etc. Dejando aparte sus textos como religioso o como librepensador angustiado, como intelectual y científico colaboró en la *Enciclopedia* francesa, fue amigo de Beaumont y de Claude Bernard, y escribió o tradujo diversas obras y enciclopedias sobre temas biomédicos. En 1898, casi contemporáneo con la creación de la

primera cátedra de Química Fisiológica para Hoppe-Seyler en Tübingen o la de Bioquímica para Neuberg, escribiese su monumental *Química Biológica aplicada a la higiene y patología humana* en dos volúmenes con 700 páginas, cuya filosofía y modernidad se pueden resumir en algunas de las frases de su contenido: «Partiendo del concepto general de la vida, sin preocuparme por las opiniones de las escuelas sobre su definición o metafísica acepto la definición de que la vida es el estado de actividad de la sustancia organizada» o «Se piensa con el cerebro;... se piensa, al menos como instrumento, con las moléculas de carbono, de oxígeno y de fósforo de la sustancia gris, y según sean las relaciones de posición y de naturaleza de estas moléculas, se piensa mejor o peor, desde los absurdos de la estupidez o de la locura, hasta las sublimes lucubraciones del genio».

► La bioquímica en la Región de Murcia en el período 1960-1990

Retornando a la década de los sesenta, solo existían en Murcia dos instituciones científicas de entidad: el IOATS (Instituto de Orientación y Asistencia Técnica del Sureste), posteriormente CEBAS (Centro de Edafología y Biología Aplicada del Segura, del CSIC) y la Facultad de Química. En esta última, a principios de esa década, dentro del Departamento de Química Orgánica, Francisco Sabater García, con sus colaboradores Luis Murcia Martínez y José Antonio Lozano Teruel, inició un pequeño pero entusiasta grupo de investigación sobre bioquímica vegetal, con la novedad de intentar formarse en centros reputados del extranjero o publicar las investigaciones en inglés en revistas no nacionales.

Posteriormente, Sabater, como catedrático de Fisiología Vegetal desarrolló un excelente grupo de investigación. Ya en el curso 1968-69 el profesor Esteban Santiago Calvo ocupó la primera plaza de Bioquímica como profesor agregado de la

Facultad de Ciencias de la Universidad murciana. Al ser médico y crearse muy pronto después la Facultad de Medicina de Murcia, ello supuso su asignación a esta Facultad hasta su acceso a la cátedra de Oviedo, en 1971. Por otra parte, en junio de 1970 José Antonio Lozano Teruel obtuvo la plaza de profesor de Bioquímica en La Laguna, de donde regresó a Murcia a mediados del curso 71-72 para ocupar la primera cátedra de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia. Por tanto, es en esas fechas cuando comienza la andadura independiente académica de la bioquímica en Murcia. Se carecía de todo, incluyendo laboratorios. Un alborozado primer logro consistió en que la entonces Caja de Ahorros del Sureste, después CAM, regaló a la cátedra el primer instrumento valioso, una ultracentrífuga, cuyo uso se prolongó durante varias décadas. En cuanto a la primera línea de investigación, como la de José Antonio Lozano en la Facultad de Ciencias había sido la del estudio de polifenoloxidasas responsables de pardeos enzimáticos en frutos, se reconvirtió en enzimología de la pigmentación, comenzando en anfibios, por lo que una de las primeras dificultades consistió en organizar la recogida de ranas por las acequias de la huerta murciana.

El primer vínculo entre la bioquímica y la biomedicina molecular en la Región de Murcia nació en 1975, y también fue de la mano del Prof. Lozano con la creación del Instituto Universitario de Bioquímica Clínica, que estuvo ubicado en las proximidades de la Facultad de Medicina y fue dirigido por el citado profesor hasta 1992. Dicho Instituto también fue pionero en España en el desarrollo de un programa de detección precoz de metabolopatías y otras enfermedades congénitas en los recién nacidos. La importante labor biomédica del citado Instituto fue creciendo exponencialmente en prestigio, hasta que en 1993, el Instituto pasó a denominarse Centro de Bioquímica y Genética Clínica, y fue adscrito al Servicio Murciano de Salud de la Consejería de Sanidad de la Comunicad

Autónoma de la Región de Murcia, y viene desarrollando desde entonces su labor clínica como un Servicio más del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia.

En 1978, con carácter pionero en España, se constituyó el Departamento Interfacultativo de Bioquímica de la Universidad de Murcia y se atendía la titulación de Química especialidad de Bioquímica y las asignaturas de Bioquímica General en las Titulación de Biología y Medicina, respectivamente. En ese año se incorporan sucesivamente como profesores adjuntos José Luis Iborra Pastor, Juan Carmelo Gómez Fernández y M^a Teresa Miras Portugal. En 1979, los profesores José Antonio Lozano y José Luis Iborra organizan en la Facultad de Medicina el VIII Congreso de la Sociedad Española de Bioquímica. El Departamento se incrementa posteriormente con la incorporación en 1982 de los profesores adjuntos Arturo Manjón Rubio, Francisco Solano, Francisco García Cánovas y Francisco García Carmona. La línea de investigación iniciada por el Prof. Lozano evoluciona con el profesor Iborra, de la pigmentación de epidermis de rana a su aplicación en el campo de los melanomas de ratón y de líneas celulares humanas, y alcanza su reconocimiento internacional con la realización en Murcia, en 1985, del VI European Workshop on Melanin Pigmentation.

El crecimiento del Departamento en profesores, también viene acompañado de la creación de nuevas líneas de investigación de acuerdo con la especialización de los mismos.

► **La bioquímica y la biotecnología en la Región de Murcia en el período 1990-2013**

En este período se incorporan sucesivamente a la Universidad de Murcia el profesor Manuel Cánovas Díaz (1988) y Pedro Lozano Rodríguez (1993), que junto al profesor Manjón constituyen bajo la dirección del profesor Iborra, el grupo de investigación de Biotecnología de la Universidad de Murcia, que organiza en 1990, el III Congreso Nacional de Biotecnología. Posteriormente, los profesores Cánovas, Iborra y Manjón

organizan en el 2006 el 1^{er} Simposium Internacional de Biología de Sistemas.

La docencia de la bioquímica y biología molecular se incrementa con la implantación de los estudios de Veterinaria en 1990, de la licenciatura de Bioquímica de la Facultad de Química en el año 1992, que se transforma en Grado en el 2008, así como del grado de Biotecnología en la Facultad de Biología. Todo ello conduce a un incremento en el profesorado, la creación de nuevos departamentos y de los correspondientes grupos de investigación.

En la actualidad, en la Universidad de Murcia existen dos Departamentos de Bioquímica y Biología Molecular, uno el A con 14 catedráticos y 6 profesores titulares que imparten las enseñanzas en las titulaciones de los Grados en Biología, Veterinaria, Tecnología de los Alimentos y Biotecnología. El otro departamento es el B, asociado al área de Inmunología, con 7 catedráticos y 4 profesores titulares, que imparten las titulaciones de los Grados de Química, Bioquímica, Ingeniería Química, Óptica, Fisioterapia, Farmacia, Enfermería, Odontología y Medicina. En el Departamento A (<http://www.um.es/bioquimica-a>) existen 7 grupos de investigación titulados: Biomembranas, Bioquímica de la Contracción Muscular, Bioquímica y Biotecnología Enzimática, Enzimología, Interacciones Moleculares en Membranas y Neurología de los Sistemas Colinérgicos. El Departamento B e Inmunología (<http://www.um.es/web/bbmbi/>) comprende 5 grupos de investigación titulados: Bioquímica y farmacología de poliaminas, aminoácidos y péptidos, Biotecnología, Melanocitos, Inmunología y Transmisión de señales en el sistema inmune.

El Centro CEBAS-CSIC realiza la ciencia y tecnología de los alimentos y su actividad está orientada al estudio de los alimentos de origen vegetal, clave en la industria agroalimentaria regional, que se estructura en dos líneas fundamentales: 1) la bioactividad de alimentos y su potencial utilización en el desarrollo de alimentos funcionales y nutraceuticos, y 2) la calidad y seguridad de frutas y hortalizas con el estudio de los riesgos de contaminación microbiológica durante la producción, procesado y conservación, así como el efecto que tienen diferentes fac-

tores agronómicos y genéticos en sus constituyentes para generar alimentos sanos y seguros.

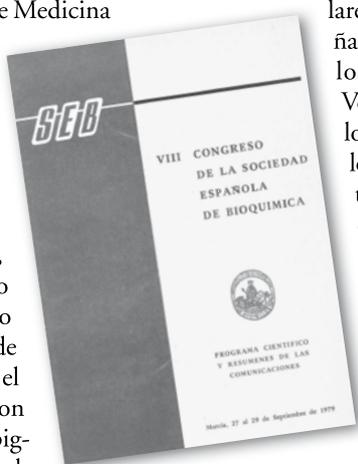
La actividad investigadora de los distintos grupos de investigación de los Departamentos de la Universidad de Murcia y del Centro de Biología Aplicada del CSIC, se transmite en las diferentes publicaciones en las revistas especializadas en cada una de las áreas citadas recogidas por la Web of Science (véase tabla en www.sebbm.com/revista).

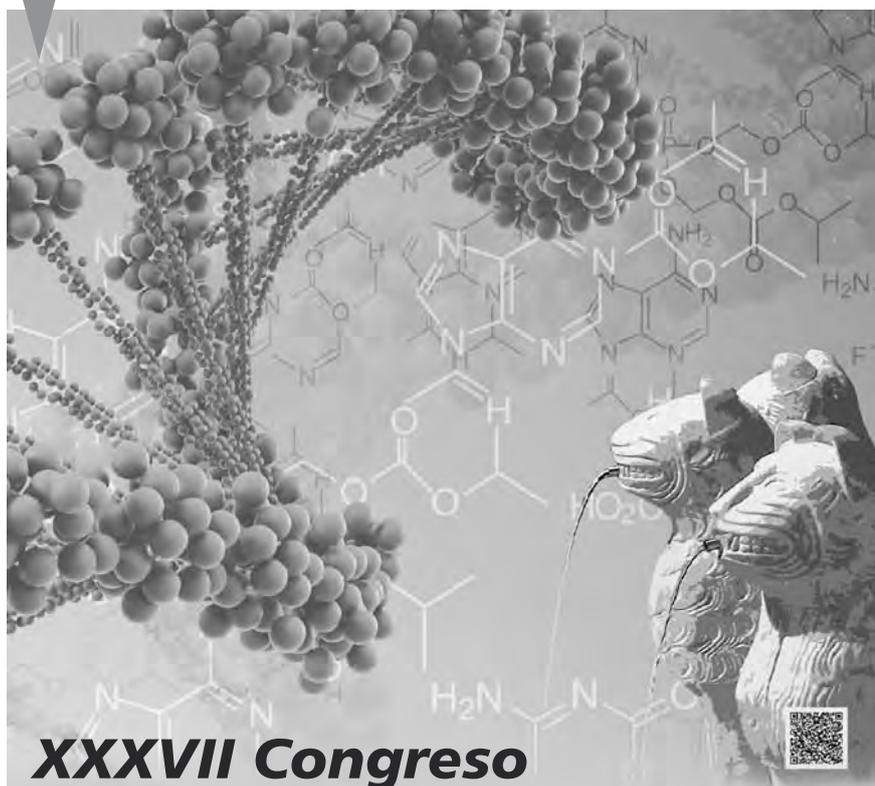
Como se observa en dicha tabla, los primeros artículos de investigación son los publicados en la década 1974-83, en el área de Bioquímica y Biología Molecular (46), mientras que en el área de la Biotecnología y Microbiología Aplicada se inicia su publicación en la década siguiente 1984-93 (79). Del análisis comparativo de la producción científica de Murcia en los cuatro períodos registrados, en relación con la de España, se deducen las siguientes observaciones: 1) que las producciones científicas en el área de bioquímica y biología molecular vienen a estar en el entorno del 2-3 % de la producción nacional a lo largo de todos los períodos recogidos, a excepción de la década comprendida entre 1984 y 1993 que alcanzó el 4,5%. No obstante, en esta década el área se caracteriza por ocupar la primera posición en el *ranking* de producción científica de la Región de Murcia y el segundo lugar de España. 2) Destaca la producción científica en el área de biotecnología, que en esa misma década (entre 1984 y 1993) fue de un 48 % de la nacional, que coincide con la creación y actividad del grupo de Biotecnología de la UMU liderado por el Prof. Iborra, para a continuación disminuir drásticamente al 1,5 % en el período entre 1994 y 2003, y aumentar ligeramente al 2,8 % en el siguiente período. Sin embargo, el lugar que ocupa la Biotecnología como área de publicación en la Web of Science (WOS) es el 14 en Murcia y la 30 en España.

La evolución del número de publicaciones en las áreas de Bioquímica y Biología Molecular y Biotecnología desde la primera publicación recogida en el WOS hasta 2013 en la Región de Murcia, se pueden consultar en la versión digital de este artículo en www.sebbm.com/revista. #

José Antonio Lozano y José Luis Iborra

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y BIOLÓGIA MOLECULAR B E INMUNOLOGÍA FACULTAD DE QUÍMICA UNIVERSIDAD DE MURCIA





XXXVII Congreso de la SEBBM, Granada 2014

www.sebbm.com/xxxviicongreso

Año tras año, los Congresos de la SEBBM están ganando tradición, peso específico en el entorno científico nacional e internacional, proyección en la sociedad y, lógicamente, complejidad en su gestación. Por ello la maquinaria organizativa del XXXVII Congreso SEBBM trabaja para pulir los últimos detalles de un calendario científico que confiamos sea altamente atractivo para todos vosotros. En el marco del Palacio de Congresos de Granada, en pleno centro histórico de la milenaria ciudad de Granada, tendremos la ocasión de disfrutar de un conjunto de conferencias plenarias, iniciadas por el **Prof. Víctor de Lorenzo**, que versará sobre los avances en la biología sintética en la biología actual, también contaremos con la **Dra. Xiadong Zhang**, directora del Departamento de Estructura de Proteínas del Imperial College en Londres, que tratará temas relacionados con la maquinaria. Y, por último, la conferencia de clausura impartida por el **Prof. Charles S. Craik**, de la Universidad de California en San Francisco, quien nos iluminará sobre las nuevas aproximaciones en el estudio del proteoma humano.

Todas las actividades que uno espera encontrar en un Congreso de la

SEBBM estarán representadas en esta edición en Granada. Desde la sesión preliminar del día 9 de septiembre, cuando tendrán lugar actividades satélites como el Foro de Emprendedores y el Curso de Iniciación en Bioquímica y Biología Molecular, pasando por tres simposios en paralelo (con los lemas respectivos de *Biomedicina molecular*, *Biotecnología de plantas y de los productos de valor añadido* y *Estructura y función de proteínas*), las reuniones de los grupos científicos de SEBBM, la ya clásica Bioquímica en la ciudad, mesas redondas y los diversos premios concedidos en el seno del Congreso.

Los detalles específicos de todas estas actividades los podréis encontrar en muy pocos días en el **portal del Congreso**. Confiamos que, sumados al indudable atractivo de la ciudad de Granada, todos estos alicientes sean suficientes para que desde este momento marquéis en vuestros calendarios los días 10 al 12 de septiembre con la leyenda SEBBM Granada 2014. Os esperamos. #

Juan Luis Ramos Martín
PRESIDENTE DEL
COMITÉ ORGANIZADOR DEL
XXXVII CONGRESO SEBBM

La SEBBM en los 500 del ranking de El Mundo

El diario *El Mundo* ha elaborado un año más su lista «Los españoles más influyentes del año 2014», que se publicó en el suplemento *Documentos. Los rankings de El Mundo*, del 5 de enero de 2014. Agrupados por las categorías habituales de Política, Negocios y finanzas, Comunicación, Medicina o Arte, los científicos también cuentan con su *Top 25* en las secciones de Ciencia y tecnología y de Medicina. La encuesta se publica desde el año 2000 y cuenta con la colaboración de casi 800 expertos de distintos campos, desde presidentes de colegios profesionales a profesores universitarios, pasando por dirigentes de grandes instituciones, políticos, empresarios, intelectuales, periodistas y artistas.

En esta edición del *ranking*, cuyo editorial titulado «2014, un año politizado» ya anticipa qué rumbo toma el país, una amplia mayoría de los *Top 25 de Ciencia y tecnología* son socios de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM), lo que afianza la presencia y visibilidad en los medios de una de las principales sociedades científicas españolas. Así, forman parte de la lista **Carmen Vela**, secretaria de Estado de Investigación, Desarrollo e Innovación, **Margarita Salas**, **María Blasco**, **Joan Guinovart**, **José López Barneo**, **Carlos López Otín**, **Joan Massagué** y **Ángela Nieto**.

Otros científicos reconocidos este año y socios de la SEBBM han **Federico Mayor Zaragoza**, que se mantiene año tras año en el *Top 25 de Poder alternativo*, y en el *Top de Eméritos* el investigador **Santiago Grisolia**. Por último, entre los científicos significados este año también, se encuentra el presidente de la Confederación de Sociedades Científicas, **Carlos Andradás**, que por vez primera forma parte de *Los 500*. #

El primo neandertal ha venido a quedarse

Palabras en el tiempo. La lucha por el genoma neandertal

Carles Lalueza-Fox

Crítica, Barcelona, 2013, 203 p.

En una de mis últimas conferencias sobre evolución en un instituto de bachillerato un joven de ojos despiertos y mente clara me lanzó un dardo: «Si los neandertales eran una especie diferente a los humanos de aspecto moderno, nuestro linaje, ¿cómo podemos encontrar restos genéticos de ellos en nuestro genoma? En mi libro dice que dos especies distintas no pueden tener descendencia fértil...» Esto es lo maravilloso de la ciencia: nos desborda cada vez que queremos encerrar la realidad en un esquema simplista. La prueba está ahí: los genomas de la humanidad no africana contienen genes neandertales (hasta un 4%). La última semana del pasado mes de enero *Nature* y *Science* publicaban sendos paisajes neandertales detallados del genoma humano. Los comentarios de medios como *New York Times* o *The Economist*, que aún mantienen un nivel excelente de información científica, se hacían eco del impacto intelectual de los estudios y daban una respuesta a nuestro avispaado estudiante: estábamos camino de convertirnos en especies separadas sin posibilidad de cruzarse pero eso todavía fue posible durante nuestra convivencia milenaria en Eurasia. Es más, algunos de esos genes tuvieron un efecto muy notable en la adaptación de nuestra especie en su largo viaje fuera de África, por ejemplo en la adaptación a un clima más frío al cual los neandertales ya se habían habituado. Otros genes que nos pasaron los neandertales quizá hoy, 30 000 años después de su extinción, no nos resulten beneficiosos, como algunos relacionados con la diabetes. La ausencia de huellas neandertales en el cromosoma X, en zonas asociadas a la fertilidad o a la formación del esperma, indica que algunas recombinaciones no pasaron el filtro de la selección natural.

Todo esto lo sabemos porque hoy es posible extraer DNA de especies extinguidas y desvelar rasgos y características que no fosilizan. Los genes son elocuentes y nos pueden decir, por ejemplo, que los humanos cazadores-recolectores que recorrían la península Ibérica hace 7000 años podían tener ojos azules o, como era presumible, a los adultos se les indigestaba la leche. Los esquemas evolutivos de los homínidos que aparecen en los manuales escolares necesitan una revisión urgente. Aunque la velocidad de actualización de los libros de papel no puede competir con el torrente de novedades científicas al que asistimos. Esto le pasará



también a *Palabras en el tiempo*, el último libro publicado por Carles Lalueza. Mientras tanto, el libro se lee de maravilla y al terminarlo uno tiene la sensación de haber aprendido muchas cosas sobre sí mismo. Por cierto, Lalueza es quien ha dirigido el estudio genético del resto mesolítico de La Braña (León) al que me refería antes.

Lalueza es un pionero del estudio del DNA antiguo, un científico del CSIC en el Institut de Biologia Evolutiva de Barcelona, muy activo, coautor del primer genoma neandertal secuenciado, además de un divulgador de calidad y eficacia contrastada. Su libro nos narra la aventura de la secuenciación de ese primer genoma neandertal. El DNA que se usó fi-

nalmente fue el de una muestra extraída con todas las precauciones del yacimiento asturiano de El Sidrón. Esto da pie a Lalueza a contar en primera persona multitud de anécdotas. Para alguien como él, un científico de bata, ajeno a las investigaciones arqueológicas y paleontológicas, fue todo muy chocante. Pero imaginemos a los buceadores de las entrañas de la Tierra teniendo que usar equipamiento y vestimentas más propios de un astronauta para recolectar las muestras con las máximas garantías de esterilidad.

De entre los protagonistas que aparecen en la trama, dibujados con la habilidad y el humor ligeramente ácido de Lalueza, cabe destacar a Svante Pääbo, un científico de origen sueco que dirige el Departamento de Genética Evolutiva del Instituto Max Planck de Antropología Evolutiva de Leipzig. Pääbo, un *hijo extramatrimonial* del bioquímico y premio Nobel Sune K. Bergström, ha tirado del carro de la paleogenómica en los últimos años y es, sin duda, el autor más visible del campo del DNA antiguo: fue el que secuenció el primer DNA mitocondrial neandertal y lanzó el proyecto genoma. Escribo este texto a principios de febrero de 2014 y en lo que llevamos de año Pääbo ha publicado un segundo genoma neandertal de 50 000 años con una secuencia de alta calidad (*Nature*), un DNA mitocondrial de un homínido de 400 000 años de la Sima de los Huesos de Atapuerca (*Nature*), un nuevo método de separación del DNA antiguo de las contaminaciones del DNA moderno, el mayor enemigo de estas investigaciones (*PNAS*) y un análisis de los restos genéticos neandertales en más de mil genomas humanos contemporáneos (*Nature*). Tomo aire y sigo.

En un capítulo especialmente inspirado, Lalueza quita importancia al nombre que les demos a los fósiles, superando el nominalismo, necesario pero obsesivo, de la taxonomía. Lo relevante es que ahora podemos saber cómo eran y conocer mejor a nuestros antepasados inmediatos, a nuestros primos neandertales o denisovanos (unos perfectos desconocidos hasta hace nada de los que se conserva un huesecillo de un dedo y un genoma completo) y aún los antepasados por conocer que nos aguardan agazapados en los paleogenomas. ¿Qué grupos sanguíneos tenían? ¿Tenían el bagaje genético del habla y la

gramática? ¿Qué estructuras familiares y poblacionales tenían? ¿Cómo era su pigmentación o el color de sus ojos? ¿Qué podemos decir de su fisiología o de sus patologías? ¿De qué color eran sus cabellos? ¿Sentían el sabor amargo? Podemos resucitar proteínas de seres extinguidos, receptores o enzimas, y caracterizarlos funcionalmente. Podemos plantearnos *neandertalizar* animales de experimentación. Como Carles Lalueza, no alcanzo a ver los límites de nuestra ignorancia.

El libro es sin duda una pequeña joya de la divulgación de una ciencia actual acelerada, pues recorre los aspectos científicos del estudio genético de nuestros antepasados, sus avances y limitaciones, los saltos tecnológicos en secuenciación masiva que hacen posible lo imposible hace muy poco, pero a la vez nos hace sonreír, pensar y dudar. Claro, después de los descubrimientos y las novedades vienen las contradicciones y debates, el abandonar viejos esquemas filogenéticos por otros insospechados, el caer en la cuenta de que sabemos muy poco de temas a la vez complejos y cercanos, como son nuestros orígenes. Lalueza confiesa que tuvo que cambiar sus planteamientos sobre la evolución humana tras ver que los datos apoyaban justo lo contrario de lo que él había creído y defendido hasta entonces. «Lo increíble tiene que redefinirse a cada momento [...] este es el implacable funcionamiento de la ciencia.» El autor también desvela sus temores por la reformulación de un racismo basado no en rasgos visibles sino en huellas genéticas (burradas del estilo, los auténticos europeos somos los que llevamos más de un 1 % de genes neandertales). El libro está dedicado a Javier Foratea, director del yacimiento de El Sidrón hasta su fallecimiento en 2009, el año del 150 aniversario de *El origen de las especies*, del bicentenario de Darwin y del anuncio del primer borrador del genoma neandertal. #

Juli Peretó

DEPARTAMENT DE BIOQUÍMICA I
BIOLOGIA MOLECULAR
INSTITUT CAVANILLES DE BIODIVERSITAT
I BIOLOGIA EVOLUTIVA
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Crear Ilusión (en memoria de Roberto Fernández de Caleyá)

«Las 3 cabezas [de Cancerbero] simbolizan el pasado, el presente y el porvenir; el tiempo, que recibe y devora todas las cosas. Que fuera vencido por Hércules prueba que las Acciones heroicas son victoriosas en el Tiempo y subsisten en la Memoria de la Posteridad.»

Jorge Luis Borges,
en *El libro de los seres imaginarios*
Madrid: Alianza Editorial, 1998

El 23 de enero de 2014 hizo 10 años de la muerte de Roberto Fernández de Caleyá, fundador y primer director de la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva (ANEP) y una de las personas que más han hecho por apoyar el desarrollo de la investigación científica en España. Roberto, ingeniero agrónomo y catedrático de química general y bioquímica, dedicó una década de su vida (1985-1995) a la política científica. Tuvo la suerte de coincidir con dos Ministros sensibles e inteligentes, José María Maravall y Javier Solana, y un puñado de políticos que conocían la Ciencia en primera persona y que entendieron y apoyaron sus esfuerzos, Emilio Muñoz, Luis Oró, Pedro Ripoll, Elías Fereres, Ana Crespo y, muy especialmente, Juan Rojo. Todos ellos pasaron de forma transitoria y elegante por la política y volvieron de nuevo a su profesión.

En 1985 Roberto se incorpora a la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica (CAICYT) y participa en la elaboración de la Ley de la Ciencia, especialmente en el diseño de una Agencia de Evaluación Científica, la ANEP, que, a través de un proceso de «evaluación por pares», orientara la inversión del Estado en investigación. De 1986 a 1989 Roberto crea y dirige la ANEP, y demuestra en este cometido su talento, buen hacer e inmensa capacidad de trabajo. Como él mismo señala, se da cuenta enseguida de que *lo más importante de una empresa es la componente humana*.^{1,2} Por ello buscó entre los científicos jóvenes a los más destacados en su área e intentó *convencerles de que se sumaran al proyecto para formar un equipo coherente*. Los recursos administrativos de personal e infraestructuras fueron muy escasos, pero Roberto hace de la necesidad virtud y elabora *una unidad*

ágil, flexible y participativa que quizá con más medios no hubiera conseguido tan buenos resultados.

Se organiza el trabajo en torno a 12 grandes áreas científicas (las *ponencias*) con un *coordinador* al frente de cada una. Los proyectos de investigación son evaluados por otros científicos (evaluación por *pares*) que deben reunir competencia en el tema y lejanía física y de intereses con los autores del proyecto. Las decisiones referentes a la financiación de los proyectos se toman en comisiones que tienen en cuenta toda la información disponible. De esta manera se informan proyectos individuales o colectivos, ayudas para infraestructuras o para la industria, o cualquier otra actividad en la que sea conveniente cuantificar la valía científica de un investigador, un equipo o un proyecto.

El éxito de la ANEP fue inmediato, y rápidamente empezaron a solicitar sus informes no solo los organismos oficiales, sino comunidades autónomas, entidades y fundaciones públicas y privadas. La idea fue también novedosa a nivel internacional y la ANEP recibió solicitudes de evaluación procedentes de otros países y de organismos internacionales. Aparte de la mejora en el aprovechamiento de recursos, la ANEP tuvo un efecto aún más importante: *crear ilusión*.^{1,2} Una ilusión que se contagiaba y se extendía como una epidemia. En poco tiempo la Agencia se ganó el respeto de los investigadores y de las Instituciones y su arbitraje se aceptó con naturalidad y responsabilidad. Contribuyó a educar a nuestra sociedad en el gusto y el aprecio por la investigación científica. Los artífices del funcionamiento diario del sistema, los científicos de a pie, que colaboraban en la evaluación de proyectos y el funcionamiento de las comisiones, fueron también partícipes de esa ilusión colectiva; respetaban las reglas y daban lo mejor de sí mismos sin pedir nada a cambio. Percibían que, en la Agencia, los políticos estaban al servicio de los científicos y que las decisiones se hacían en base a razones objetivables; que su trabajo era útil y se trataba con respeto; un estilo cuidadosamente diseñado y aplicado desde los puestos de responsabilidad. También por aquellos años (1987) se crea el Fondo de Investigaciones Sani-

tarias (FIS),³ con el que el Ministerio de Sanidad complementa la investigación biomédica. Desde un primer momento, y gracias a la sintonía con el director del FIS, el Dr. José Ramón Ricoy, se coordinan esfuerzos con la ANEP.

En 1989, Roberto Fernández de Caleyá organiza, con la ayuda del profesor Pedro Pascual, la Comisión Nacional Evaluadora de la Actividad Investigadora (CNEAI), que realiza una evaluación de las contribuciones científicas de los investigadores que trabajan como funcionarios en la Universidad, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, y otros entes públicos. Esas evaluaciones se realizan cada 6 años (los *tramos* de investigación) y el éxito en las mismas conlleva una pequeña mejora salarial. Tras una cierta oposición inicial, el sistema de tramos de investigación (coloquialmente, los *gallifantes*) acaba instaurándose con una aceptación generalizada y constituye un elemento didáctico que educa en el aprecio y valoración de la actividad investigadora.

En el período entre 1990 y 1995, Roberto Fernández de Caleyá es nombrado director general de Investigación

Científica y Técnica y continúa, desde su puesto, apoyando el desarrollo de la investigación científica. Tras una etapa inicial con grandes mejoras, Roberto considera que el apoyo a la investigación científica se está estancando; que la inversión en investigación y desarrollo, que había crecido espectacularmente acercándose a la Europea hasta 1994, ha dejado de crecer; son los *años perdidos*.^{2,4,5} Consecuente con sus principios, Roberto presenta su dimisión en 1995. Recuerdo perfectamente el acto de despedida, celebrado en el Salón de Actos del CSIC, abarrotado de personas y de afecto. Pérez Rubalcaba, que ocupaba entonces un alto cargo en el Ministerio, envió un telegrama que decía: «Roberto, espero que nos veamos de nuevo pronto. Si no es por que vuelves tú, por que salgamos nosotros». Pero Roberto no volvió a entrar en la política. Fue director del Museo Nacional de Ciencias Naturales en 1996 y 1997, y luego regresó a su cátedra en la Universidad Complutense de Madrid hasta su muerte en 2004.

Roberto Fernández de Caleyá acometió acciones lúcidas y valientes, que cambiaron la historia de la investigación científica en España. Merece por ello

nuestro afecto y nuestro recuerdo. Gracias Roberto, por crear ilusión. #

Javier García-Sancho

CATEDRÁTICO DE FISIOLÓGIA DE LA
UNIVERSIDAD DE VALLADOLID
FUE COORDINADOR DE FISIOLÓGIA Y
FARMACOLOGÍA DE LA ANEP

Bibliografía

- 1 Fernández de Caleyá R.: Los comienzos de la evaluación científica en España. *Quark, Ciencia, Medicina, Comunicación y Cultura* 2001; 22-23: 26-8.
- 2 Fernández de Caleyá R.: *De churras y de merinas: ¿biodiversidad en la ingeniería?* Discurso de ingreso en la Real Academia de Ingeniería, 2001.
- 3 Ricoy J.R.: Del nacimiento del FIS a la consolidación de un sistema de investigación sanitaria. *Quark, Ciencia, Medicina, Comunicación y Cultura* 2001; 22-23: 33-6.
- 4 Lafuente A., Oro L.A.: El sistema español de ciencia y tecnología, diez años después. *Papeles y Memorias de la Real Academia de Ciencias Morales y Políticas* 2001; 9: 48-61.
- 5 Pascual P.: Ha desaparecido la ilusión. *Boletín de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular* 2001; 131: 4-5.

Émile Zuckerkandl, autor de la teoría del reloj molecular y pionero del estudio de la evolución molecular

(4 de julio 1922 – 9 de noviembre 2013)

A finales del año pasado falleció Émile Zuckerkandl, una de las figuras fundamentales en los inicios de la investigación de la evolución a nivel molecular. Cuando hace 10 años revisamos cuáles eran en nuestra opinión las ideas más influyentes en el origen de la bioinformática, el concepto de reloj molecular, que Émile Zuckerkandl propuso en 1962, fue la que consideramos a la cabeza de esa clasificación. Desde entonces la relectura de algunas de las publicaciones de Émile durante su *década prodigiosa, 1962-1972* suponen un reencuentro con un lenguaje sorprendentemente próximo en el que Émile desgrana uno por uno los grandes temas que aún nos ocupan.

En esas publicaciones, planteó conceptos como el alineamiento y comparación de secuencias, la definición de regiones conservadas en una familia de secuencias, la importancia de las tasas de sustitución, la incidencia de los reempla-

zamientos múltiples, la importancia de las diferencias entre las secuencias de isoformas para su función específica, o el concepto de covariación.

Émile también fue el primer defensor del uso de moléculas biológicas en el estudio del origen de la vida, construyendo las bases de la filogenia molecular. En estos tiempos inciertos, es satisfactorio ver cómo un concepto científico básico tiene capacidad para transformar el discurso científico, como en este caso el papel de la selección en la evolución en la controversia entre neutralismo y selecciónismo, y también estar detrás de aplicaciones prácticas, como por ejemplo, el análisis de la competición entre líneas celulares en la progresión de tumores.

La figura de Émile es atractiva tanto como protagonista de la creación de un campo científico y fundador de la primera revista (*Journal of Molecular Evolution*), como por una cierta aureola de posterga-

ción. Es bien posible que su contribución intelectual haya sido ensombrecida tanto por su proximidad a Linus Pauling, como por su dedicación a tareas administrativas primero en Montpellier en los años sesenta y posteriormente en el Linus Pauling Institute.

En cualquier caso parece ahora claramente establecido que Émile desarrolló la idea del *reloj molecular* de modo completamente independiente, en una época en la que Pauling estaba dedicado a la lucha contra la proliferación de las armas nucleares, que le valió su segundo premio Nobel. Parece históricamente posible que en vez de Pauling, Walter A. Schroeder hubiera sido el coautor de los primeros trabajos sobre el reloj molecular, de no habérselo impedido sus creencias religiosas. De hecho, es en su laboratorio de Caltech donde en los años sesenta Émile comenzó a interesarse por la comparación de secuencias de distintos organismos

utilizando inicialmente fragmentos proteolíticos de hemoglobina separados por cromatografía y posteriormente las primeras secuencias de hemoglobina y citocromo C. Basándose en estas observaciones, durante una de sus frecuentes estancias en el Marine Laboratory en Woods Hole, Émile descubrió el paralelismo entre la divergencia en secuencias y la propia divergencia de las especies. Una idea-fuerza a partir de la cual propuso la existencia del patrón de cambio persistente, al que más tarde denominó *reloj molecular*. El concepto inicial fue ajustado posteriormente para tener en cuenta las diferencias en la velocidad de cambio de distintas proteínas y entre regiones de una misma proteína. Aunque Émile consideró el reloj molecular como la interpretación lógica de la divergencia entre especies a escala molecular, lo cierto es que sus publicaciones supusieron una discontinuidad argumental en el curso de la biología, hasta el punto que el propio Pauling calificó de «oportunidad para decir algo escandaloso» su primera publicación sobre este tema (*Molecular disease, evolution and genetic heterogeneity*, publicado en una conferencia en honor al fisiólogo Albert Szent-Györgyi).

Continuar su trabajo, estudiando cómo opera la evolución a escala molecular y defendiendo públicamente la enseñanza de la teoría de la evolución, como él mismo hizo, es la mejor forma de honrar la memoria de Émile Zuckerkandl. #

Alfonso Valencia

CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES
ONCOLÓGICAS (CNIO)
MADRID

Lecturas adicionales sobre la vida y obra de Émile Zuckerkandl

<http://paulingblog.wordpress.com/tag/emile-zuckerkandl/>

Zuckerkandl E.: Fifty-year old and still ticking... an interview with Emile Zuckerkandl on the 50th anniversary of the molecular clock. Interview by Giacomo Bernardi. *J Mol Evol* 2012; 74: 233-6.

Tres publicaciones clave de Émile Zuckerkandl

Zuckerkandl E., Pauling L.B.: Molecular disease, evolution, and genetic heterogeneity. En: Kasha M., Pullman B. (eds.): *Horizons in Biochemistry*. Nueva York: Academic Press, 1962: 189-225.
Zuckerkandl E., Pauling L.: (1965) Evolutionary divergent and convergence in proteins. En: Bryson V., Vogel H.J. (eds.): *Evolving Genes and Proteins*. Nueva York: Academic Press, 1965: 97-166.
Zuckerkandl E., Pauling L.: Molecules as documents of evolutionary history. *J Theor Biol* 1965; 8: 357-66.

La exposición «Moléculas de la Vida» viaja a Sevilla

Tras su paso por el Museo Nacional de Ciencias Naturales de Madrid, «Moléculas de la Vida» viaja al Museo Casa de la Ciencia de Sevilla, donde permanecerá expuesta hasta el 24 de agosto.

«Moléculas de la Vida» es una exposición temporal e itinerante, creada en el marco del 50 aniversario de la SEBBM, que plantea un recorrido interactivo por las moléculas básicas que componen las células del organismo, favorecen la salud y participan de nuestra vida diaria. Entre los protagonistas de la exposición se encuentran la molécula del DNA, depositaria de la información genética, la molécula del agua (H₂O), componente del 80 % del cuerpo humano, y la glucosa, fuente principal de energía para el organismo. Los visitantes también pueden aproximarse a otras moléculas que, sin formar parte del cuerpo humano, juegan un papel importante en nuestra vida cotidiana, como el índigo, que aporta el color azul a los pantalones vaqueros, y la celulosa, empleada en la fabricación de papel, tejidos, celuloide y explosivos, entre otras aplicaciones.

Entre septiembre de 2013 y enero de 2014, período en que «Moléculas de la Vida» estuvo expuesta en Madrid, el Museo Nacional de Ciencias Naturales recibió más de 75 000 visitas, un 10 % más que en meses anteriores. En Sevilla

confiamos repetir el éxito de afluencia. Para ello, y como complemento a la exposición, la Casa de la Ciencia ha organizado visitas guiadas de martes a domingo para público general y educativo, además de un taller, «Descubre tu ADN», a través del cual los participantes pueden aislar su DNA a partir de las células contenidas en su boca, y llevarse a casa la muestra en un pequeño recipiente. Este taller se realizará los viernes, sábados y domingos (más información: www.casadelaciencia.csic.es/talleres).

Tras exponerse en Sevilla, la muestra viajará a Granada en septiembre de 2014, coincidiendo con la celebración del Congreso anual de la SEBBM. Allí permanecerá hasta mayo de 2015, para trasladarse después al Museo Domus de A Coruña, que la acogerá hasta finales de ese año.

La exposición ha contado con la financiación de la Convocatoria de Ayudas para el fomento de la Cultura Científica y de la Innovación de la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT), el apoyo de las empresas Zeltia, Merck Sharpe and Dohme, Grifols y Bio-Rad, y la colaboración especial de RNE.

«50 años, 50 moléculas» en A hombros de gigantes

El programa *A hombros de gigantes*, de RNE, incluye desde hace meses un espacio en el que se presentan y explican en detalle qué son y para qué sirven las 50 moléculas preseleccionadas para la exposición. Los *podcasts*, conducidos por el Dr. Álvaro Martínez del Pozo, se encuentran disponibles entrando en: <http://www.sebbm.es>.

También pueden consultarse las explicaciones e imágenes de estas molé-

culas en el apartado «50 años, 50 moléculas» de la web de la SEBBM; a través de esta sección, los visitantes han podido votar por sus molécula(s) favorita(s) durante todo 2013.

YO IBA PARA BRIOSO CORCEL,
PERO CREO QUE ME FALLO LA EPIGENÉTICA



NÉSTOR