"Para hacer ciencia es esencial ser proactivo y no esperar a que tu proyecto avance por sí solo"

28/04/2021

El Dr. Jacky Goetz trabaja en métodos de imágenes intravitales y fuerzas biomecánicas durante la progresión de los tumores.

Jacky Goetz se graduó en farmacología y biología celular en la Universidad de Estrasburgo en Francia y se trasladó a Canadá al laboratorio de Ivan Robert Nabi, en la Universidad de Montreal y posteriormente en la Universidad de Columbia Británica. En 2007 se doctoró por la Universidad de Montreal y de la Universidad de Estrasburgo. Durante su postdoctorado, **Jacky Goetz** se trasladó al laboratorio de Miguel Ángel del Pozo en el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares

(CNIC) para estudiar el microambiente tumoral. Posteriormente, se incorporó al laboratorio de Julien Vermot en el Instituto de Genética y Biología Molecular y Celular (IGBMC). En 2012, obtuvo el **Premio al Joven Científico de la Sociedad Francesa de Biología Celular** y el Grand Prix de Cancérologie de la Fondation Del Duca (Académie des Sciences) y el Prix Ruban Rose Avenir 2020 . En 2013, fundó su propio grupo de investigación, "**Biomecánica de tumores**", en Estrasburgo para trabajar en métodos de imágenes intravitales y fuerzas biomecánicas durante la progresión de los tumores. Actualmente es el Coordinador del programa NanoTumor (Programa Fédérateur Aviesan, 2020-2022).

- *Sus trabajos se dirigen actualmente a profundizar en los procesos de metástasis. ¿Puede explicarnos cuáles son sus líneas de trabajo principales?*

Durante los últimos cinco o seis años hemos estado investigando en el laboratorio los diferentes pasos que se producen en el proceso de metástasis tumoral en distintos modelos animales. Además, hemos desarrollado tecnologías emergentes para analizar la metástasis utilizando una resolución de imágenes muy alta.

En este sentido, hemos sido pioneros en el desarrollo de una técnica, en colaboración con nuestros colegas en Heidelberg, denominada microscopía electrónica correlativa intravital. Gracias a esta técnica podemos observar cómo las células tumorales promueven la metástasis y, así, entender cómo está sucediendo realmente este proceso tan dañino.

Asimismo, estamos interesados en comprender cómo funcionan las **fuerzas mecánicas**, lo que está relacionado con el trabajo que hice en Madrid durante mi primer postdoctorado, y cómo dichas fuerzas mecánicas afectan a la metástasis.

Sin embargo, mientras que en el CNIC estaba trabajando principalmente en las fuerzas mecánicas que provienen de la matriz extracelular para los tumores circundantes, ahora estamos investigando principalmente las fuerzas generadas por fluidos, como el flujo sanguíneo que solo afecta la circulación.

En resumen, el proyecto principal es comprender cómo el flujo sanguíneo afecta la formación de metástasis tumoral y, sabemos que lo hace de muchas maneras diferentes.

Por último, algo que está relacionado con esta última cuestión, es que los tumores generan y comparten vesículas muy pequeñas, vesículas a nanoescala, en la sangre. Esto es algo que sucede en muchas otras enfermedades, especialmente en patologías inflamatorias, pero nosotros estamos interesados en el contexto de la progresión del cáncer. Y sabemos que los tumores generan vesículas. Por eso, estamos realmente interesados en cómo se alimentan para que estas vesículas lleguen a órganos distantes, lejos de esos tumores, y preparen el microambiente para promover la metástasis.

El proyecto principal es comprender cómo el flujo sanguíneo afecta la formación de metástasis tumoral y, sabemos que lo hace de muchas maneras diferentes

Y esto nos importa por muchos aspectos. Un ángulo es la microscopía porque, cuando comenzamos el proyecto, no había un buen modelo, ningún buen enfoque para rastrear estas pequeñas vesículas, porque son muy pequeñas. Mi laboratorio está centrado en comprender cómo se comportan en el flujo sanguíneo, porque pensamos que este es el paso clave en la manera en la que se difunden en el organismo.

Además, hemos establecido un nuevo modelo animal, el embrión de pez cebra, que nos permite rastrear estas vesículas en el animal a velocidades muy altas en el flujo sanguíneo. Y al hacerlo, hemos entendido un poco más cómo se detienen en regiones vasculares específicas y cómo pueden preparar el inicio de metástasis posteriores.

- *Este es probablemente el desafío más importante en el tratamiento del cáncer. ¿Cómo se*

puede detener la metástasis antes de que se inicie?

La idea de detener la metástasis antes de que ocurra es algo que se puede hacer en modelos animales, pero en pacientes será muy complicado porque es muy arduo tener acceso a pacientes que tienen un tumor primario con metástasis en etapas muy tempranas.

El objetivo principal de mi equipo es comprender los mecanismos fundamentales que están en la base de la metástasis. Al hacerlo, podríamos identificar nuevas dianas terapéuticas que, definitivamente, sean seguras. Por ejemplo, en el trabajo que hicimos sobre el **flujo sanguíneo y la metástasi**s, identificamos en la superficie de la célula tumoral algunos receptores que intervienen en la estabilización de la célula tumoral dentro de los vasos sanguíneos. Y hemos identificado una nueva variación que les permite salir de la circulación y formar metástasis. Y esto es algo a lo que podríamos dirigirnos para inhibir este proceso de metástasis.

Y hay otra cosa que descubrimos cuando observamos el impacto del flujo sanguíneo en la metástasis tumoral que es que, en realidad, el flujo sanguíneo es capaz de adoctrinar los vasos sanguíneos; es decir, básicamente hace que las células endoteliales que generan estos vasos sanguíneos sean reactivas al flujo sanguíneo cuando hay una célula tumoral. Y, cuando así ocurre, hemos demostrado que el microambiente vascular se involucra en un proceso que llamamos remodelación endotelial. Dicho proceso expulsa las células desde la vasculatura.

Y cuando diseccionamos esto un poco más, identificamos el mecanismo molecular de esta remodelación endotelial que está parcialmente impulsado por una vía de señalización que es muy conocida, VEGFR, implicada en la angiogénesis. Ahora hemos visto que se puede inhibir, con los medicamentos clásicos disponibles en el mercado, las primeras etapas de la remodelación vascular y alterar la metástasis.

Sin embargo, aplicarlo a un paciente humano es una cuestión muy delicada en este fenómeno de metástasis temprana. A nivel clínico estaríamos más interesados en dirigirnos a la metástasis ya establecida, para así encontrar formas de matar la metástasis establecida, aunque no es precisamente lo que estamos estudiando en mi laboratorio.

- *En un escenario idealista, ¿sería posible predecir que este tumor primario va a sufrir metástasis?*

Predecir es muy complicado. Desde luego que hay formas de prevenir que se inicie la metástasis. Por ejemplo, una forma de hacerlo sería a través de las vesículas extracelulares, ya que afectan la capacidad que tienen estos tumores para ser compartidos y diseminar vesículas extracelulares, y se puede reducir considerablemente la cantidad de metástasis que generan.

Dirigir laboratorio implica aprender a hacer muchas cosas en un tiempo reducido

Pero es algo muy complejo porque, si bien es cierto que los tumores pueden formar metástasis cuando haces experimentos en modelos de ratón, algunos tumores, aunque se trate del mismo linaje celular generarían metástasis y, en otros ratones, no lo harían. Entonces, hay una combinación de muchos factores diferentes que desencadenan la metástasis.

- *Actualmente dirige su propio grupo ¿tiene tiempo todavía para hacer investigación en el laboratorio?*

Dirigir laboratorio implica aprender a hacer muchas cosas en un tiempo reducido. Si quieres continuar investigando y haciendo ciencia, debes poder hacerlo de una manera corta y rápida porque básicamente te ocupas de la mayoría de las cosas que no son ‘per se’ científicas.

En mi opinión, **la mejor opción para poder seguir haciendo ciencia es identificar a las personas que trabajan contigo con las que puedes hacer ciencia y que, básicamente**, serán ellos los que investigan y te acerquen la ciencia a ti.

Desafortunadamente, al menos a mi nivel, ya no puedo seguir haciendo ese trabajo de investigación. Y lo echo de menos, como por ejemplo cuando estaba aquí el CNIC porque yo era la persona que hacía el experimento e impulsaba el proyecto y analizaba los resultados.

Es por eso que, recientemente, **me marché una temporada a trabajar a Sídney** (Australia) para volver un poco al laboratorio y alejarme un poco del equipo. Afortunadamente sabía que estaba siendo dirigido por personas en las que confiaba en Francia. Me tomé un poco de tiempo para hacer algunos experimentos. Y fue algo muy divertido e interesante. En mi opinión, es esencial no estar muy lejos de la ciencia durante demasiado tiempo porque la ciencia real, a la que me refiero, es hacer experimentos.

- *¿Por qué decidió volver una temporada al laboratorio?*

Volver al laboratorio, además, te da una idea de lo que puedes preguntar y esperar de las personas que trabajan en tu equipo porque, a veces, siendo un jefe de laboratorio, todos los estudiantes de cualquier equipo del mundo te dirán que "**mi jefe está loco porque me ha pedido que hiciera esto y esto en una semana**".

Y no es solo es porque queramos que las cosas vayan rápido, es más bien porque estamos perdiendo la noción de la realidad de lo que realmente supone llevar a cabo un experimento y analizar todo el trabajo. Así que cuando vuelves al laboratorio te das cuenta de que, a veces, no es una buena idea ir tan rápido.

- *¿Y cómo jefe de laboratorio ejercer de mentor con los investigadores y estudiantes más joven?*

Tuve la suerte de tener una mentora muy buena. En cierto modo, fue buena porque estaba siempre presionándome mucho, en el buen sentido. Siempre me presionó para que buscara, por ejemplo, mejores y más precisos análisis, incentivándome para que hiciera más experimentos, para asegurarme de que todo estaba correcto. Me enseñó y entrenó para ser capaz de resumir un conjunto de datos, que había adquirido durante semanas, tratando siempre de reconstruir básicamente las diferentes piezas de un rompecabezas y hacer este trabajo con regularidad. Y creo que esto es esencial. Esto es lo que me permitió venir aquí a Madrid y ganar mucha autonomía. Estaba trabajando con **Migue**l [Del Pozo], él era muy bueno al permitirme trabajar, pero no necesariamente le pedía tanta ayuda en términos de tutoría porque ya sabía cómo trabajar y me dio la libertad de hacerlo lo que, en mi opinión, fue muy beneficioso para mí porque posteriormente, alcanzas una etapa diferente y puedes hacer tu propio proyecto.

En esa fase solo necesitas ayuda en algunas partes de los proyectos, financieramente o para obtener ayuda de un técnico, y básicamente dejar que el proyecto avance.

- *¿Qué cualidades debe de tener un buen mentor?*

Una cualidad que creo que tengo, y que proviene de mi propia experiencia de mentoría, es la forma de estimular a la gente. Estoy bastante seguro de que la mayoría de mis investigadores dirá justo lo contrario, que es lo peor de mí.

En mi opinión, para hacer ciencia es esencial ser proactivo y no esperar a que tu proyecto avance por sí solo. Y eso es lo que intento que mis estudiantes hagan. Es tu bebé, es tu proyecto, estás trabajando en tu pregunta científica específica y, si tienes esa pequeña pasión que todos los científicos tienen, quieres que tu proyecto avance rápido y esté bien hecho. Y, para ello, debes hacer esfuerzos adicionales.

Me gustaría dedicar más tiempo a las discusiones individuales con mis estudiantes. Este es uno de los principales inconvenientes de estar demasiado ocupado cuando tienes otras responsabilidades

que te alejan de la vida real en el laboratorio. Si cambiara algo, esto es algo en lo que tendría que concentrarme y, desde luego, habría que sacar más tiempo.

- *¿Se puede percibir qué investigador es 'diferente' a los demás?*

Definitivamente puedes, sí, aunque yo no tengo tanta experiencia porque todavía soy joven; pero, definitivamente, puedes distinguir a los estudiantes que tienen esa pasión.

Puedes intuirlo en la forma en que hablan de ciencia y cómo escuchan tu propio proyecto porque se les ocurren preguntas, a veces muy ingenuas, pero percibes que se han interesado. Una de las cosas que me gusta preguntar a los estudiantes que vienen a mi laboratorio es algo muy simple: ¿hay algo en ciencia muy cercano a nuestros proyectos en el que te encantaría trabajar o que conocías de antemano? No encuentro muchos estudiantes que vengan con preguntas específicas y digan sí, estoy realmente interesado en esto porque he estado leyendo mucho sobre esta enfermedad bacteriana, etc. Hay pocos que tengan esta sensibilidad. Pero al mismo tiempo, no significa que los demás no sean buenos científicos: algunos puede que sean tímidos o no tengan la experiencia suficiente para saber en qué podrían estar trabajando. Por eso debes ser sensible a este tipo de perfil porque puedes encontrar muchos buenos estudiantes entre los jóvenes que no necesariamente saben a dónde quieren ir.

- *¿Recuerda el momento en el que decidió ser científico?*

Hace poco celebré mi 40 aniversario con muchos amigos y hablamos un poco sobre el pasado. Y todavía hoy puedo identificar exactamente en qué momento me interesé por la ciencia.

Yo tenía 17 años y estaba en el instituto en clase de biología estudiando las estructuras 3D de las proteínas usando un software y jugando con estructuras 3D de moléculas. Cuando regresé a casa les dije a mis padres "hoy he hecho algo que ha cambiado mi vida". Fue ese momento, hasta ese día no sabía que estaba interesado en la biología, en el que supe que quería convertirme en científico.

En términos de lo que realmente te interesa hacer o cuál es la principal pregunta científica que quieres hacer, creo que, al menos en mi caso, está relacionado principalmente con la primera experiencia de laboratorio que has disfrutado durante la Universidad.

Y para mí es mi trabajo en el glioblastoma, en cómo evolucionan, cómo se forman, cómo se vuelven invasivos. Estaba observando la migración de células tumorales y este tipo de cosas. Haga lo que haga, siempre vuelvo a este tipo de preguntas: cómo los tumores se vuelven invasivos, cómo se vuelven metastásicos

- *También se ha dedicado a la divulgación científica. ¿Por qué cree que es importante?*

Cuando vivía en Vancouver (Canadá) era columnista de un periódico mensual en francés. **Tenía mucha libertad para elegir el tema y me encantaba. Seleccionaba un tema libremente y escribía sobre él; realmente disfruté haciéndolo**. De hecho, todavía me encanta escribir y leer mucho sobre ciencia. Pero, cuando me mudé de regreso a Europa, a Francia, me puse en contacto con muchos periódicos, pero fue un poco más difícil hacerlo.

- ***El Dr. Jacky Goetz impartió el Seminario 'Multiscale tracking of metastasis in vivo' invitado por el Dr. Miguel Ángel del Pozo.***