Mucha gente no es consciente de que la investigación no es solo fuente de bienestar, sino también de crecimiento económico

27/07/2012

Entrevista a Miguel Ángel del Pozo

Miguel Ángel del Pozo (San Sebastián, 1967) es el jefe de grupo del laboratorio de Señalización por Integrinas del CNIC, centro del que forma parte desde 2004. Ese año obtuvo uno de los premios EURYI (European Young Investigator Award), el germen de lo que hoy son las ayudas que otorga el Consejo de Investigación Europeo (ERC) para potenciar la carrera de jóvenes promesas de la ciencia. El pasado 15 de Junio recibió el Premio Ciencias de la Salud de la Fundación Caja Rural de Granada que, si bien mucho más modesto en cuanto a dotación económica, el Dr. del Pozo valora especialmente por lo que supone de apoyo a la Ciencia en estos tiempos de crisis económica. Como todas las investigaciones que se llevan a cabo en el CNIC, la que ha motivado este premio, publicada el año pasado en la prestigiosa revista Cell, tiene un importante componente traslacional. De hecho, si las cosas van bien y la financiación sigue llegando, podría llegar a mejorar el diagnóstico del cáncer de mama, predecir mejor su pronóstico y, en un futuro más lejano, tener incluso implicaciones terapéuticas.

Su trabajo da un nuevo impulso a la investigación ya existente sobre el papel de la caveolina 1 (Cav-1) pero ¿qué le hizo pensar en la presencia de esta proteína en el estroma y no en las propias células tumorales como hasta la fecha?

Se podría hablar de un componente de casualidad, aunque yo prefiero utilizar la expresión ‘tirar del hilo’. La hipótesis de partida estaba basada en un trabajo previo nuestro publicado en Journal of Cell Biology en 2007, que firmó como primera autora mi primera becaria predoctoral, Araceli Grande. Ahí ya vimos que esta proteína, Cav-1, estaba implicada en la migración celular y sobre todo en su componente direccional, lo cual te hace inmediatamente pensar en invasión y en metástasis, porque para que la célula pueda desplazarse desde el tumor inicial necesita una migración dirigida. Aunque hicimos esa conexión, no pensamos que la proteína jugase ese papel necesariamente en el estroma que rodea al tumor, y no en el propio tumor. Nosotros trabajábamos con un modelo de ratón deficiente en Cav-1, y para ensayos “in vitro” se utilizan clásicamente unas células denominadas “MEFs” (fibroblastos del embrión de ratón); pues bien, el fibroblasto es una de las células más importantes en el estroma. Por lo tanto, ya estábamos trabajando con estroma y teníamos la hipótesis de que esos hallazgos de Araceli eran posiblemente importantes para metástasis… pero no nos estábamos preguntando por el papel de la caveolina estromal en cáncer. La pregunta real fue una cuestión fisiológica: habíamos hecho el trabajo en 2D y pasamos a un sistema 3D; en dicho sistema, los fibroblastos producen una matriz en la que se pueden colocar otras células. Ahí es donde realmente hicimos la conexión, porque veíamos que la matriz creada por fibroblastos con Cav-1 o sin Cav - 1 era muy distinta. Entonces pensamos que una aplicación clara era la progresión tumoral. Pero también pensamos que esto era relevante para la arquitectura tisular normal, para el desarrollo de los órganos, la organogénesis. Nosotros abrimos las dos avenidas, pero los editores y revisores en Cell insistieron en resaltar las implicaciones del trabajo en la progresión tumoral.

¿Había en la literatura científica algún antecedente destacable?

Sí. Es curioso porque, mientras llevábamos a cabo nuestra investigación, nos encontramos con dos trabajos publicados en el mismo número de American Journal of Pathology sobre el papel de caveolina-1 en el estroma en progresión tumoral. Sin embargo, sus conclusiones eran opuestas a lo que estábamos viendo. De hecho, son dos artículos a los que contradecimos. Nuestra explicación para esta aparente contradicción es que en dichos trabajos se habla de estroma sin haber utilizado ningún marcador molecular de estroma; es importante distinguir el linaje celular, ya que todo lo que

en un tumor no es célula tumoral se denomina estroma (endotelio, fibroblastos, linfocitos, macrófagos...). Nuestros hallazgos se refieren a los fibroblastos asociados a tumor (TAFs), pero desconocemos el tipo celular en los otros estudios. La verdad es que cuando vimos dichos artículos pensamos: “Esto nos va a traer problemas”. De hecho, los revisores nos pidieron contrastar lo que ellos habían demostrado pero, al hacerlo, obtuvimos unos resultados que reforzaban nuestros datos.

Usted publicó su trabajo en Cell, que además lo destacó entre sus artículos destacados. Ahora que ha pasado casi un año ¿cómo valora la acogida de la comunidad científica a sus hallazgos? ¿Le consta haber ‘provocado’ nuevas investigaciones en este campo?

La acogida ha sido muy buena. El mismo año Cell había publicado el trabajo de los investigadores Christophe Lamaze y Pierre Nassoy, del Instituto Curie de París, sobre un tema relacionado. La conclusión de ambos trabajos es que las caveolas están implicadas en la respuesta celular a la fuerza mecánica. Desde que en 1992 se clonara Cav-1, la primera proteína implicada en la formación de las caveolas, hasta ahora sigue habiendo mucha controversia sobre cuál es la verdadera función de estas estructuras. Estos dos trabajos ponen a las caveolas en el mapa de la respuesta celular y tisular a la fuerza mecánica, en la recepción de la señal mecánica [el del grupo francés] y en la transducción de la misma [el nuestro], y creo que esto va a abrir un campo muy fértil de investigación. Respecto a la otra derivada, la relación entre cáncer y la presencia de Cav-1 en el estroma, tras la aparición del artículo nos han contactado grupos que trabajan en cáncer informándonos de que también estaban empezando a percibirlo. Ellos también están observando que caveolina-1 es un buen marcador en el estroma de la progresión tumoral.

¿Y cree que el trabajo será fuente de colaboraciones con otros grupos de investigación?

Sí, sin duda este trabajo está siendo fuente de colaboraciones. La publicación en Cell ha llevado a trabajos conjuntos con patólogos en EEUU y con físicos españoles, y también con los investigadores del Instituto Curie que publicaron en Cell sobre el aplanamiento de caveolas ante la fuerza mecánica. Asimismo hemos iniciado colaboraciones con clínicos en hospitales de Madrid.

¿Y de financiación?

Esperamos que lo sea pero, desgraciadamente, estamos ahora mismo en un periodo muy malo en lo que a financiación se refiere. Nunca he tenido un momento como grupo independiente tan productivo, pero a la vez tan difícil y competitivo para obtener financiación externa. Mucha gente (entre ellos muchos políticos) no es consciente de que la investigación no es solo fuente de bienestar, sino también de crecimiento económico, siempre y cuando la investigación se pueda trasladar a una patente o a una aplicación industrial. Desde los centros más monotemáticos y con más apoyo institucional, como el CNIO y el CNIC, debemos intentar lograr esa traslación en un beneficio económico para el país. Pero, para eso, hace falta invertir mucha cantidad de dinero y durante mucho tiempo, no es una inversión a corto plazo. Si lo piensan desde un punto de vista de rendimiento político en el corto plazo, es muy negativo; pero si se mirasen en el espejo de otros países que han hecho eso antes, verían que son los están en primera línea. Nuestros políticos deberían distinguir entre “gasto” e “inversión”; los recortes en investigación no van a traer prosperidad a medio o largo plazo.

Aunque el trabajo de Cell se centró en el cáncer, es evidente que tiene implicaciones en otros procesos y enfermedades ¿podría definir brevemente cuáles?

Ya en el propio estudio de Cell explicamos las implicaciones en el remodelado mecánico de tejidos durante el desarrollo, en la formación de órganos, en la reparación tisular. En el trabajo mostramos ejemplos en piel y en mama, y estamos colaborando con el grupo de Borja Ibáñez para intentar aplicarlo en el área cardiaca. Tenemos planeadas otras colaboraciones internas, por ejemplo con el grupo de José Luis de la Pompa en desarrollo vascular, así como externas, pero nos hacen falta más recursos humanos y económicos para poder llevarlas a cabo.

En su trabajo vieron que la proteína estaba expresada a niveles más altos en pacientes de cáncer. ¿Se sabe si Cav-1 está ligada a la aparición o a la progresión del tumor?

Nosotros estudiamos la expresión de caveolina en cáncer de mama, colon, riñón y en metástasis de

melanoma y en todos los casos había un aumento de la proteína en el estroma. En concreto, en el caso de cáncer de mama vimos que cuando había más caveolina en el estroma el pronóstico de esas pacientes y su tasa de supervivencia era menor. Pero lo que no aún no sabemos es porqué en esos fibroblastos asociados a tumor hay más caveolina. ¿Ya la tenían o se ha inducido por el tumor? En esa pregunta están centradas muchas de nuestras investigaciones actuales. También estamos tratando de ampliar el estudio no solo a caveolina, sino en general al papel de la fuerza mecánica en la progresión celular. En este sentido, estamos intentando, junto con el grupo de María Montoya, encontrar genes que estén implicados en esta respuesta biomecánica. Para ello hay que ver qué genes están implicados en la respuesta mecánica mediante un estudio bioinformático, porque hacer un screening de todo el genoma es muy costoso. Además, a mí me resulta más atractivo combinar el abordaje de "ir a pescar" [hacer un screening de genoma completo] con una hipótesis previa, en este caso la de estudiar los genes implicados en la respuesta mecánica. Desde los comienzos de la medicina se sabe que el bulto duro asociado a muchos tumores sólidos es una forma de diagnosticar el cáncer, pero ha habido poca investigación en ese sentido; es posible que esas propiedades físicas (dureza, rigidez...) sean importante para el establecimiento o la progresión del tumor. Es crucial investigar en ese área.

Una derivada lógica de su tesis sería pensar que inhibir la Caveolina-1 podría ser una estrategia contra el cáncer…

Creo que sería muy bueno intentar diseñar y producir un inhibidor de la caveolina-1, pero mi laboratorio no tiene la capacidad para hacer eso. Sin embargo, Cav-1 es un regulador "maestro" de la respuesta mecánica, y hemos descubierto que lo hace a través de la contracción del citoesqueleto de actina-miosina, mediante la regulación de la GTPasa Rho, vía su inhibidor natural p190RhoGAP. Para la aplicabilidad de estos hallazgos necesitamos la implicación de empresas biotecnológicas y farmacéuticas, que estamos buscando junto a la OTRI del CNIC. Nuestro hallazgo también es seguramente relevante para el diagnóstico y sobre todo para establecer el pronóstico de las pacientes, ya que si se hacen biopsias a pacientes en un estadio inicial, por ejemplo de cáncer de mama, y se identifica a aquellas que tienen más caveolina-1 en el estroma (porque en la pieza de la biopsia siempre hay algo de estroma), se podría saber qué enfermas van a tener peor pronóstico y a lo mejor se les podría prescribir un tratamiento de radio o quimioterapia más agresivo.

Usted es un caso paradigmático de éxito de un joven científico español ¿qué consejos daría a alguien que esté desesperado por el estado actual de la ciencia por los recortes?

Es verdad que yo tuve mucha suerte como joven científico que empieza su propio grupo, porque conseguí una financiación muy buena (y sobre todo en un momento crítico) gracias al EURYI. Sin ese apoyo económico en ese momento es difícil tener una carrera científica exitosa, porque la investigación competitiva de primer nivel es muy cara. El mejor consejo que le puedo dar a un joven científico que tenga mucha motivación es que, si tiene una o varias ideas en las que cree, la persiga firmemente y trabaje muy duro. Desgraciadamente, si en este país no encuentran el apoyo necesario, deben emigrar a otro país; es muy triste decir esto, pero creo que estamos en un momento en el que España no está dedicando los recursos que debe a investigación. Nosotros en el CNIC somos unos privilegiados, y aquí (junto con unos pocos centros más del país) sí se puede hacer. En cualquier caso, creo que si alguien está convencido de que lo que quiere hacer es importante a nivel científico, ha de ser perseverante e intentar conseguir esa financiación, sin olvidar que hay que solicitar financiación no solamente a agencias españolas, sino en todo el mundo, sobre todo a las instituciones europeas en este momento. También hay que rodearse de buenos investigadores, intentar reclutar a gente muy buena, pero ésta no va a venir a un laboratorio por muy bueno que sea el jefe si no hay financiación.

En concreto ¿cuáles son los pros y los contras del CNIC para ejercer su trabajo?

En primer lugar, el apoyo económico, de recursos y de unidades. Lo que tenemos en la Unidad de Imagen Avanzada para estudios de imagen de animal in vivo no existe prácticamente en ningún centro del mundo. En Genómica ("deep sequencing", etc), Microscopía (espectroscopía, multifotón, etc) y Proteómica (cuantitativa de última generación) también estamos muy bien La plataforma de screening que hay en la Unidad de Celómica también es estupenda, aunque necesitamos un poco más de financiación para hacerla competitiva a nivel europeo. En Bioinformática sí creo que habría que reclutar a más investigadores de diferentes perfiles y fortalecer esa unidad.

En segundo lugar, el ambiente científico es excepcional; de hecho, el punto más fuerte del CNIC es la colaboración entre científicos básicos y clínicos. Creo que hay que reforzar un poco más la investigación básica, porque trasladar es traducir del lenguaje básico al clínico, y es necesario partir de un lenguaje que traducir. La investigación sobre el “bosón de Higgs” ilustra esta idea; en este caso Europa ha invertido grandes sumas en una investigación básica que inicialmente “solo” aspira a profundizar en nuestro conocimiento de cómo se genera y organiza la materia; sin embargo, como otras investigaciones fundamentales en Física, estoy seguro de que se encontrarán aplicaciones muy útiles, incluyendo nuevas técnicas de diagnóstico en Medicina. En el CNIC podríamos invertir en la investigación de la respuesta tisular a la fuerza mecánica, ya que estamos en un centro cardiovascular y la fuerza mecánica es un elemento muy importante en el corazón y el árbol vascular, pero que paradójicamente ha sido poco estudiada. Esto se podría reforzar con expertos en mecánica, como físicos y especialistas en transducción de estímulos mecánicos. Igualmente, hay que potenciar las áreas de Biología de Sistemas y Computacional si queremos ser un centro de referencia mundial.

Por último, me gustaría resaltar el apoyo administrativo, creo que también somos unos privilegiados en eso. En definitiva, creo que hay muy pocos centros en España en los que se puede hacer una investigación competitiva a nivel mundial y el CNIC es uno de ellos.

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/mucha-gente-no-consciente-que-investigacion-no-solo-fuente-bienestar-sino-tambien