

Departamento de Biotecnología Microbiana
Centro Nacional de Biotecnología. CSIC.

“Las investigaciones en Biotecnología tienen que repercutir en el sistema productivo y en la sociedad”

Miguel Vicente es Jefe del Laboratorio de Control Genético del Ciclo Celular en el Centro Nacional de Biotecnología del CSIC.

La genética molecular es el eje central de la carrera profesional de Miguel Vicente, una disciplina a la que lleva aportando su conocimiento y dedicación desde hace más de treinta años, cuando descubrió, casi por casualidad, un libro que haría tambalear los cimientos de una abrumadora curiosidad científica.



Miguel Vicente Muñoz

Elena Higuera Rabadán

Líquidos comunes que se mezclan transformándose en ‘pócimas mágicas’ a los ojos de un adolescente, sardinas abiertas de par en par que dejan escapar pistas sobre los primeros misterios de la vida, rudimentarios experimentos de laboratorio expuestos a la curiosidad de quien se atreve a ver en ellos algo más que una práctica académica de obligado cumplimiento. Lo que para muchos bachilleres constituye una auténtica prueba de superación visceral, o un puro trámite en el mejor de los casos, para otros supone el comienzo de un fascinante periplo hacia las entrañas del conocimiento científico.

Este es el viaje de Miguel Vicente, un científico con una temprana vocación investigadora convertida hoy en una fructífera carrera profesional. Desde bien pequeño Miguel ya disfrutaba “cacharreando” con lo que caía en sus manos, una afición encaminada hacia las Ciencias Naturales a raíz de las disecciones de sardinas que tuvo que practicar en el colegio. “Entonces me pareció que era muy interesante estudiar Biología porque nos permitía entender cómo funcionábamos los seres vivos, algo que todavía me resulta fascinante”, afirma. La especialización en biología molecular vendría con los años, y puede decirse que casi por casualidad. Una feria del libro puso ante sus ojos dos obras interesantes y el dinero justo para una de ellas. Animales del mar o virus. Ésa era la disyuntiva. Una elección que se saldó con una clara victoria de los segundos a favor de lo que podríamos llamar la genética molecular.

Licenciado en Biología por la antigua Universidad Central de Madrid (hoy Complutense), obtuvo su grado de Doctor en la misma institución, aunque el trabajo de experimentación para la tesis doctoral lo desarrolló en el CSIC, concretamente en lo que entonces era el Instituto de Biología Celular, que hace años pasó a formar parte de lo que hoy en día es el Centro de Investigaciones Biológicas. Su deseo de formación continua le llevaron a cruzar el charco, rumbo a los Estados Unidos de América donde vivió su primer periodo posdoctoral, una etapa muy bien aprovechada en lo que a instrucción se refiere, pero no así en el número de publicaciones obtenidas, como lamenta el propio investigador. Su segunda estancia posdoctoral, esta vez en Edimburgo, parece despertarle mejores recuerdos: “Este laboratorio era uno de los que más activamente estaba trabajando en aspectos muy interesantes sobre la descripción de la división de las bacterias. Allá por 1975 nunca habiéramos soñado que podríamos llegar a definir un proceso esencial como es la división celular, en los términos moleculares de proteínas que interaccionan unas con otras, que tienen sus respectivas actividades y que se colocan en unos sitios concretos con gran precisión”.

"Debemos desarrollar ensayos que se puedan usar para la selección de alto rendimiento de inhibidores, que serían los nuevos antibióticos necesarios para combatir las resistencias a los antibióticos clásicos"

Tras la grata experiencia adquirida en suelo escocés, Miguel regresó al Instituto de Biología Celular en donde estableció un pequeño grupo de investigación con sus dos primeros becarios: Encarna Martínez Salas, hoy investigadora en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, y Antonio Tormo, que en la actualidad es Decano de la Facultad de Ciencias de la Universidad Complutense. Desde 1998 ejerce como profesor de investigación en el Centro Nacional de Biotecnología (CNB) al frente de un equipo de trabajo especializado en el estudio de la proliferación de las bacterias. Además, en la actualidad es el Jefe del Departamento de Biotecnología Microbiana.



Manipulación de células

La principal línea de investigación que ocupa el tiempo y el esfuerzo del equipo capitaneado por el Profesor Miguel Vicente se centra, a grandes rasgos, en estudiar cómo se comportan las proteínas que inician la formación de un anillo en el centro de la célula. Este anillo lo forman un conjunto de proteínas que, unidas, permiten que la célula pueda dividirse en dos mitades prácticamente iguales mediante lo que se denomina el 'septo de división'. Se trata de un mecanismo que funciona muy bien en bacterias como *Escherichia coli* (*E. coli*). "Estas proteínas del septo de división logran que una bacteria pueda reproducirse en condiciones ideales en sólo 20 minutos", afirma. "Esto quiere decir que si coges una bacteria por la noche y la pones a cultivar, cuando llegas a la mañana del día siguiente, tienes tantos 'individuos' como la población española".

Pero *E. coli* no es la única bacteria que estudia el grupo. *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella enterica* y *Mycobacterium* engrosan la lista de los microbios que acaparan el interés de su laboratorio. El primero de estos seres, uno de los causantes de la neumonía, protagoniza un proyecto en el que colaboran con un equipo italiano de investigación, *Salmonella enterica*, que estudian en colaboración con otro grupo del CNB, produce peligrosas diarreas y el tercero, *Mycobacterium tuberculosis*, es el responsable de la mayor cantidad de casos de tuberculosis en el mundo y, al mismo tiempo, el epicentro de un trabajo de investigación europeo en el que también está presente el grupo de Miguel Vicente.

La manipulación de células constituye el día a día del laboratorio del Profesor Vicente. Sus investigaciones resuelven grandes incógnitas como qué es lo que ocurre cuando una célula no puede dividirse. Aunque las conclusiones de su equipo, a este respecto, están a punto de ver la luz, Miguel Vicente nos ha adelantado algunas claves que no entrarían en conflicto con la 'exclusividad' de la inminente publicación, pero que nos dan una idea de la reacción de las células ante determinadas situaciones que se escapan de su rutinario ciclo vital.

Para estudiar estas anomalías, han creado artificialmente una bacteria a la que pueden despojar voluntariamente de una de las proteínas que intervienen en su división. De esta forma, al impedir que se divida, sigue creciendo, pero lo hace de forma alargada asemejándose a una especie de filamento. En palabras de Miguel Vicente, "esta manipulación de la bacteria le resulta letal, sin embargo, nosotros esperábamos que esa letalidad fuera fruto de su no división y que, una vez que le permitiéramos producir esa proteína implicada en su división, la bacteria se recuperaría. Pero eso no ha sido así. No se recupera. Y no sólo eso. La falta de esta proteína afecta también a la separación correcta de los cromosomas". La conclusión última de toda esta larga cadena de efectos es la muerte de la célula. "Lo que hemos conseguido ver es que la célula que no puede dividirse es mucho más sensible a determinados cambios en el ambiente que, por el contrario, no supondrían ningún problema para una célula normal. Lo que en un principio pensábamos que no tendría ningún efecto sobre la célula, finalmente termina por provocar su muerte", concluye.

Proyecto de riesgo

En el año 2004 el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) puso en marcha el programa “Proyectos Intramurales de Frontera” (PIF). Su objetivo era favorecer la incursión de investigadores del CSIC en nuevas temáticas, mediante la financiación de proyectos que, por su carácter innovador, no encajasen en las líneas prioritarias de las convocatorias públicas.

En este contexto, el grupo de Control Genético del Ciclo Celular obtuvo una subvención para desarrollar uno de estos proyectos de riesgo, en colaboración con otros grupos provenientes de diferentes disciplinas científicas. Detrás de un nombre tan largo como “Biología sintética de la división celular: reconstrucción del proto-anillo de división bacteriana en el tubo de ensayo” se esconde unos objetivos de similares dimensiones: reconstruir en el tubo de ensayo, o en condiciones asimilables al tubo de ensayo, el proceso de producción del septo en la división bacteriana.

“El riesgo de este proyecto reside en que no sabemos si es posible hacerlo”, afirma con envidiable naturalidad el Profesor Miguel Vicente. Y matiza: “Nosotros hasta el momento lo que hemos hecho es tomar una proteína y averiguar qué propiedades tiene, o coger una célula y observar cómo una proteína se coloca en un determinado lugar. Pero no hemos sacado esa proteína, la hemos puesto con otras cuantas en un sistema no celular y le hemos pedido que reproduzca las funciones que llevaría a cabo en la célula”.

El fin último y más ambicioso del proyecto sería reconstruir todo el proceso de división celular pero, como reconoce el propio investigador, resulta evidente la necesidad de avanzar poco a poco, con pasos más elementales para poder llegar a obtener el resultado esperado. Además, recuerda que es preciso valorar otros factores de riesgo con los que cuenta esta investigación: “No todos los componentes de la investigación son fácilmente manipulables en el tubo de ensayo, ni tampoco sabemos a ciencia cierta si se nos escapa alguna de las propiedades de alguna de las proteínas que no hayamos identificado correctamente”.

Una de las exigencias de los proyectos PIF es que deben realizarse conjuntamente por, al menos, tres grupos de investigación del CSIC. En este sentido, el trabajo del equipo de Miguel Vicente cumple sobradamente con el requisito, ya que cuenta con la colaboración de grupos de microscopía de fuerza atómica, ultracentrifugación, predicción de estructuras moleculares, análisis en vesículas de lípidos, física teórica y un largo etcétera.

Aplicaciones prácticas

Las investigaciones que se llevan a cabo en el Laboratorio de Control Genético del Ciclo Celular comparten un fin de merecido reconocimiento social: mejorar nuestra salud. “Nuestros trabajos no sólo deben ser académicamente excelentes, sino que además tienen que tener una repercusión en el sistema de producción y en la sociedad”, asegura el director del equipo, y explica: “Debemos desarrollar ensayos que se puedan usar para la selección de alto rendimiento de inhibidores, que serían los nuevos antibióticos necesarios para combatir las resistencias a los antibióticos clásicos”.

Los resultados del equipo se han visto favorecidos por la extensión de la genómica, sobre todo por el estudio del transcriptoma (perfiles de expresión de todos los genes presentes en el genoma), una técnica que han usado para poder observar ciertos aspectos que de otro modo hubiesen sido difícilmente identificables. A pesar de ello, Miguel Vicente se muestra un tanto escéptico con respecto

“La investigación en antibióticos no es sencilla. Los antibióticos fáciles de encontrar ya se han encontrado. Para descubrir uno nuevo hoy es preciso mucho dinero y tiempo de investigación y de desarrollo”

a las virtudes 'absolutas' de la genómica. "Las tecnologías de análisis global de transcripción todavía presentan problemas, tanto a nivel de análisis técnico como de procesamiento posterior de resultados. Si consiguiésemos tener un sistema que nos ofreciese la fotografía del conjunto de la célula, de cómo se está comportando en un determinado momento o a qué nivel se están expresando sus genes, entonces sí que tendríamos una auténtica enciclopedia de la célula. De momento, lo que está claro es que es bastante difícil que el análisis genómico por sí solo nos vaya a responder a todas nuestras preguntas".

Del laboratorio a la farmacia

Hoy en día es de sobra conocida la relación amor-odio que une y separa a los profesionales de la investigación biológica con quienes pueden hacer que sus largas jornadas de trabajo tengan su recompensa. Y es que para que un ensayo experimental produzca los efectos deseados, otros tantos deben quedarse en el camino. Es más, aun cuando los resultados obtenidos podrían servir para mejorar nuestra salud y bienestar, no resulta tarea fácil convencer a las empresas privadas de la importancia de poner la mano -y la cartera- en el fuego, con el consiguiente riesgo de salir escaldado, en beneficio de intereses principalmente humanitarios.

Esta situación es bien conocida por aquellos que, como Miguel Vicente han dedicado gran parte de su vida a la búsqueda de respuestas biológicas que nos ayuden a vivir un poquito mejor. De hecho, el grupo de trabajo que coordina consiguió patentar un método para determinar el estado de crecimiento y viabilidad de una población bacteriana FtsZ+, con la certeza de que su hallazgo podría conllevar el desarrollo de alguna aplicación orientada a determinar, dentro de una población de bacterias en un ambiente, aquellas que estaban dividiéndose de manera activa y distinguirlas de las que se encontrasen muertas o en fase de latencia. Sin embargo, esta esperada aplicación práctica aún no ha llegado.

Con conocimiento de causa, el Profesor Vicente analiza el momento actual de la investigación en biotecnología microbiana y el papel que en esta parcela científica desempeñan las compañías farmacéuticas. "La investigación en antibióticos no es sencilla. Los antibióticos fáciles de encontrar ya se han encontrado. Para descubrir uno nuevo hoy es preciso mucho dinero y tiempo de investigación y de desarrollo", asegura y añade que "en las últimas décadas sobran los dedos de una mano para contar los nuevos antibióticos que se han introducido en el mercado, lo que conduce a que la capacidad de respuesta frente a infecciones apenas haya variado en la última década".

Para Miguel Vicente parte de la responsabilidad de esta 'sequía' productiva corresponde a las empresas farmacéuticas, quienes con sus fusiones han provocado un efecto "perverso" sobre el trabajo de investigación. "Las grandes compañías resultantes de las fusiones necesitan tener unos retornos a sus inversiones muy elevados y los antibióticos no son precisamente un mercado que produzca este tipo de retornos, sencillamente porque estamos ante medicinas que curan", afirma proporcionando un argumento de peso, aunque lamentablemente desolador, para explicar su tesis: "Una medicina que cura, desde el punto de vista de la salud puede ser estupenda, pero desde el punto de vista comercial es horrorosa, porque el enfermo, o bien se muere y no necesita tomarla más, o bien se cura y se olvida de ella para siempre". A su juicio, las compañías farmacéuticas han desincentivado la investigación en antibióticos, lo que ha dejado a su grupo, como a otros tantos, en una posición muy complicada en un problema que, además de afectarles profesionalmente como investigadores, constituye un verdadero revés para la salud pública.

"Como los organismos oficiales no se dediquen a incentivar la I+D, para que al menos algunas de sus fases se lleven a cabo en entornos académicos, creo que no vamos a conseguir nada", concluye

"Una medicina que cura, desde el punto de vista de la salud puede ser estupenda, pero desde el punto de vista comercial es horrorosa, porque el enfermo, o bien se muere y no necesita tomarla más, o bien se cura y se olvida de ella para siempre"

Miguel Vicente, un investigador de excelencia que, a pesar del aparente tono pesimista del final de nuestra entrevista, se muestra satisfecho con el camino que ha seguido la genética molecular en las últimas décadas. “La evolución de mi campo de trabajo desde que me inicié en esto hasta el día de hoy es realmente impresionante”. Una retrospectiva memorable con la que enfrentarse a las últimas etapas de una larga expedición por los paisajes de la ciencia.

FICHA TÉCNICA

Centro: Centro Nacional de Biotecnología. CSIC.

Investigador: Miguel Vicente Muñoz

Dirección: c/ Darwin, 3
28049 Madrid

Teléfono: 91 585 46 99

Email: mvicente@cnb.es

Página web: www.cnb.uam.es/~mvicente/

Líneas de investigación: Interacción entre proteínas del septador, control de la expresión de genes de división, filogenia y división celular, análisis global de la transcripción, etc.