

Encuentros en la Biología



20
AÑOS

ALFRED RUSSEL WALLACE
(1823-1913)

WALLACE100



Genética
Historia de un polimorfismo

Técnica de neurobiología
"Brainbow"

Genómica y bioinformática
Un año de ENCODE

Equipo Editorial y Créditos

Co-Editores:

José María Pérez Pomares

jmperezp@uma.es

Biología del desarrollo y cardiovascular
Coordinación general- Editoriales- Entrevistas

Miguel Ángel Medina Torres

medina@uma.es

Biología Molecular y de Sistemas-Biofísica-
Bioquímica
*Coordinación general- Editoriales- Monitor-
Maquetación*

Comité editorial ejecutivo:

Alicia Rivera

arivera@uma.es

Neurobiología
Enfermedades neurodegenerativas
La imagen comentada

Ana Grande

agrande@uma.es

Genética-Virología, Patogénesis virales
Rincón del doctorando

Antonio Diéguez

dieguez@uma.es

Filosofía de la Ciencia
A Debate- Recensiones

Carmen González

carmen.glez@uma.es

Biblioteconomía
Calidad y difusión

Enrique Viguera

eviguera@uma.es

Genética- Genómica
Monográficos- Eventos especiales

José Carlos Dávila

davila@uma.es

Biología Celular -Neurobiología
¿Cómo funciona?

Juan Carlos Aledo

caledo@uma.es

Bioquímica-Biología Molecular,
Energética de procesos biológicos
Vida y obra

Juan Carlos Codina

jccodina@uma.es

Microbiología, Educación Secundaria
Ciencias en el Bachillerato

Luis Rodríguez Caso

caso@eelm.csic.es

Técnicas de Laboratorio
Calidad y difusión

Ramón Muñoz-Chápuli

chapuli@uma.es

Biología del desarrollo y cardiovascular
*Coordinación de edición electrónica-
Foros de la Ciencia*

Encuentros en la Biología

Revista de divulgación científica

(Indexada en Dialnet)

Edición electrónica:

www.encuentros.uma.es

Correspondencia a:

Miguel Ángel Medina Torres

Departamento de Biología Molecular y Bioquímica

Facultad de Ciencias

Universidad de Málaga

29071 Málaga

medina@uma.es

encuentrosenlabiologia@uma.es

Entidad editora:

Universidad de Málaga

Editado SIN FINANCIACIÓN INSTITUCIONAL

Depósito Legal: MA-1.133/94

ISSN (versión electrónica): 2254-0296

ISSN (versión impresa): 1134-8496

Diseño:

Raúl Montañez Martínez (raulemm@gmail.com)

Comité editorial asociado:

Alberto Martínez

almarvi@wanadoo.es

Educación Ambiental, E. para el Empleo

Alejandro Pérez García

aperez@uma.es

Microbiología, Interacción planta-patógeno

Enrique Moreno Ostos

quique@uma.es

Ecología- Limnología

Félix López Figueroa

felix_lopez@uma.es

Ecología-Fotobiología, Cambio climático

Francisco Cánovas

canovas@uma.es

Fisiología Molecular Vegetal, Bioquímica y
Biología Molecular

Jesús Olivero

jesusolivero@uma.es

Zoogeografía, Biodiversidad animal

Juan Antonio Pérez Claros

johnny@uma.es

Paleontología

Margarita Pérez Martín

marper@uma.es

Fisiología Animal

Neurogénesis

María del Carmen Alonso

mdalonso@uma.es

Microbiología de aguas, Patología vírica de
peces

María Jesús García Sánchez

mjgs@uma.es

Fisiología Vegetal, Nutrición mineral

María Jesús Perlés

Mjperles@uma.es

Geomorfología, Riesgos medioambientales

M. Gonzalo Claros

claros@uma.es

Bioquímica-Biología Molecular y Bioinformática

Raquel Carmona

rcarmona@uma.es

Ecofisiología, Biorremediación

Salvador Guirado

guirado@uma.es

Biología Celular -Neurobiología

Trinidad Carrión

trincar@uma.es

Ciencias de la Salud, E-Salud

Periodicidad:

Encuentros en la Biología publica 4 números
ordinarios (uno por trimestre) y al menos 1
número extraordinario monográfico al año.

El equipo editorial de esta publicación no se hace
responsable de las opiniones vertidas por los autores
colaboradores.

EDITORIAL

La portada del presente número de *Encuentros en la Biología* recuerda que en 2013 estamos celebrando el centenario de la muerte del gran científico Alfred Russel Wallace. *Encuentros en la Biología* se une a la celebración con un comentario sobre la iniciativa Wallace 100 y su logotipo, así como con la reproducción de una biografía previamente editada en el número 125, dentro del Año Darwin. La autora de dicha biografía, la Dra. María Victoria Ruiz Pérez, se ha prestado a revisar y "actualizarla", de forma que la biografía contenida en este número no es exactamente la misma que se publicó en 2009. Además, hemos querido resaltar la diferencia cambiando la tipografía, añadiendo dos fotografías de Wallace, una orla y el logotipo de Wallace 100.

Por otra parte, continúa nuestra colaboración con el área de

divulgación de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular, publicando dos artículos que originalmente vieron la luz en la URL SEBBM Divulgación en Noviembre y Marzo de 2013: un artículo sobre *Vitamina D y cáncer*, firmado por el prestigioso investigador Alberto Muñoz y un artículo titulado *El factor de crecimiento nervioso seis décadas después*, escrito por José María Frade, del Instituto Cajal (CSIC), en memoria de Rita Levi-Montalcini (1909-2012). José María Frade es autor del semblante biográfico de Levi-Montalcini publicado en la *Galería de Retratos de Mujeres en Bioquímica* que publicamos íntegramente en el número extraordinario con el que celebramos el vigésimo aniversario de *Encuentros en la Biología* (volumen 5, número 141, invierno de 2012/2013, página 66). Entre las secciones

habituales, en el presente número de *Encuentros en la Biología* no faltan los *Foros de la ciencia*, *La imagen comentada* y la sección *Monitor* y vuelven a aparecer contribuciones para las secciones *Los Premios* (en esta ocasión, un breve comentario sobre el Premio Nobel de Medicina o Fisiología 2013) y *Cómo funciona*. En este último caso, un joven licenciado en Biología explica el sistema "Brainbow" para el estudio del mapa conectómico neural. Este número del otoño de 2013 se completa con la historia de un polimorfismo, un comentario sobre el Proyecto ENCODE y una sección *Foros de la ciencia Especial XI Encuentros con la Ciencia*, donde se incluye la programación de este exitoso ciclo de conferencias divulgativas.

Los co-editores

51

Índice

Editorial	51
Foros de la Ciencia	52
La imagen comentada	53
Monitor	54
SEBBM Divulgación	55
¿Cómo funciona? Sistema "Brainbow"	61
Historia de un polimorfismo	65
Premio Nobel de Medicina o Fisiología 2013	69
Celebrando a Wallace	71
Un año de ENCODE	75
XI Encuentros con la Ciencia	78



Estar al día:

El número de eventos científicos que se organizan en todo el mundo ha crecido tanto en los últimos años que resulta complicado hacer una previsión de aquellos que nos interesan. Y no resulta raro que nos enteremos de un seminario o workshop del mayor interés para nosotros un vez que se ha celebrado. Por esto es conveniente contar con un calendario tan detallado y actualizado como el que mantiene la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM) en la dirección:

http://www.sebbm.es/ES/sala-de-prensa_13/la-agenda-de-la-ciencia_125?all=1

Pero si lo que deseamos es conocer noticias científicas organizadas por temas concretos y actualizadas continuamente, un aliado puede ser 35webs, y particularmente el apartado dedicado a la Biología en la dirección:

<http://biologia.35webs.com/>

35Webs.com se dedica a la difusión de noticias clasificadas por

especialidades, se actualiza varias veces al día, y es posible incluso hacer la selección de temas muy concretos gracias a un sistema de etiquetado de las noticias. Es decir, dentro de Biología podemos buscar las noticias más recientes relativas a "hongos", "fotosíntesis", "virus" o "Genética".

La célula viva:

Si queremos aprender más sobre cómo funcionan las células, en la dirección: <http://www.cellsalive.com> podemos observar vídeos y animaciones espectaculares sobre células vivas, animales, vegetales y microbianas. Los estudiantes pueden divertirse haciendo puzzles y resolviendo pruebas relativas a la estructura y función de las células. También pueden descargarse modelos celulares para ser rotulados, y aprender de esta forma los conceptos básicos de la organización celular. Parte de esta información es gratuita, y parte es comercial, pero los contenidos de libre acceso merecen una visita.

Un interesante blog sobre Biología:

<http://www.thebioblog.com/>

En este excelente blog podemos leer y comentar los tópicos más variados, desde los últimos avances en Biología hasta las tribulaciones de los jóvenes científicos. No falta incluso la diversión, proporcionada en una entrada reciente por una desternillante parodia de Lady Gaga, embarcada en un Bad project. Eso sí, acompañada por unas interesantes reflexiones de un investigador postdoctoral acerca de qué hacer cuando se está trabajando en un mal proyecto.

52

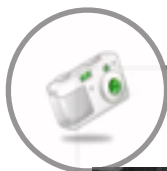
Ramón Muñoz-Chápuli chapuli@uma.es



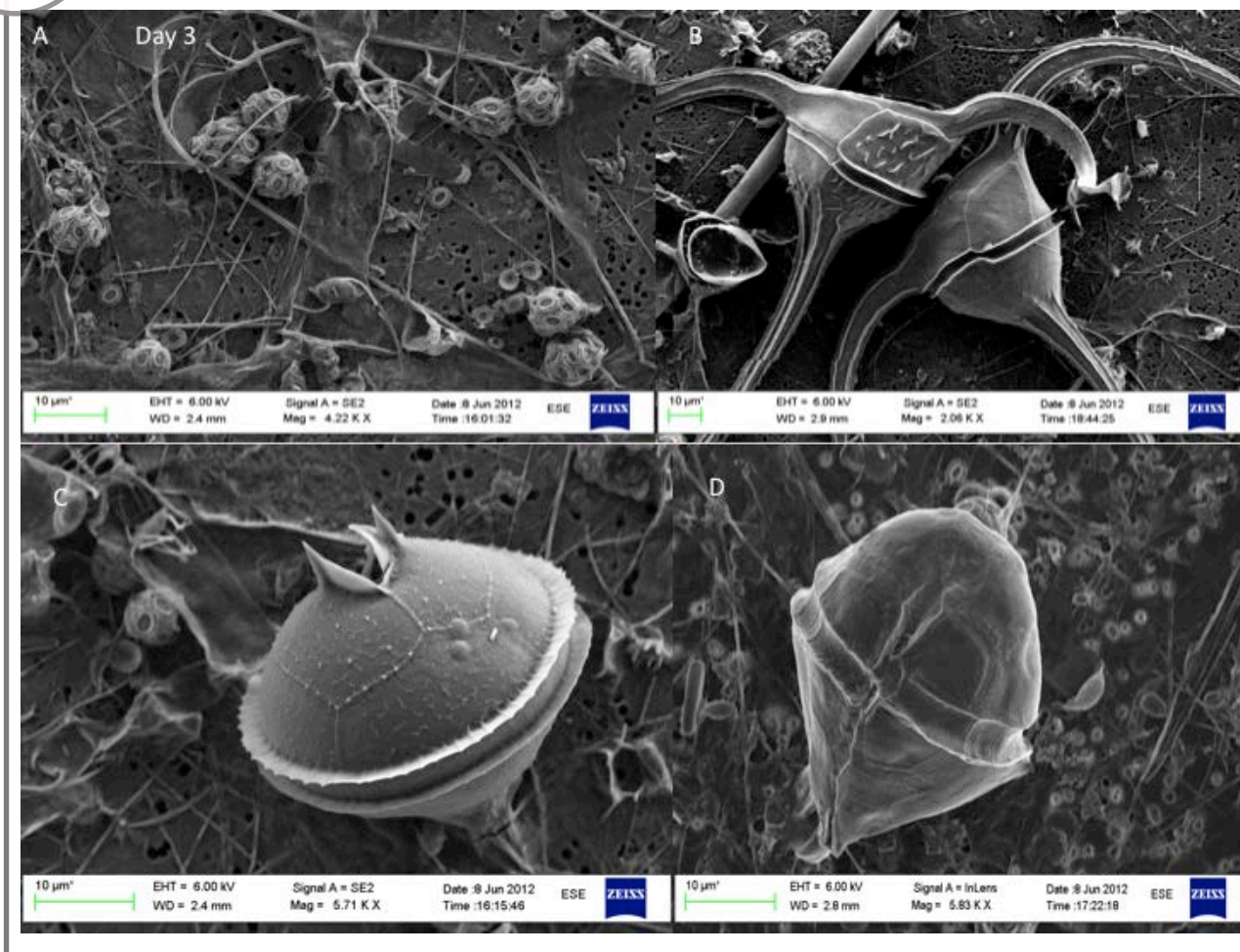
Instrucciones para los autores

La revista **Encuentros en la Biología** es una publicación que pretende difundir, de forma amena y accesible, las últimas novedades científicas que puedan interesar tanto a estudiantes como a profesores de todas las áreas de la biología. Además de la versión impresa, la revista también se puede consultar en línea en <http://www.encuentros.uma.es/>. **Cualquier persona puede publicar en ella** siempre que cumpla las siguientes normas a la hora de elaborar sus originales:

- 1 Todos los manuscritos deberán ser inéditos o contarán con la autorización expresa del organismo que posea los derechos de reproducción. Además, deben tener alguna relación con el objetivo de la revista —los que simplemente reflejen opiniones se rechazarán directamente—.
- 2 El formato del documento puede ser RTF, SXW/ODT (OpenOffice) o DOC (Microsoft Word). Debido a las restricciones de espacio, la extensión de los mismos no debe superar las 1600 palabras; en caso contrario, el editor se reserva el derecho de dividirlo en varias partes que aparecerán en números distintos.
- 3 Cada contribución constará de un título, autor o autores, y su filiación (situación académica; institución u organismo de afiliación; dirección postal completa; correo electrónico; teléfono). Para diferenciar la afiliación de diferentes autores utilice símbolos (*, #, ¶, †, ‡) después del nombre de cada autor.
- 4 Los nombres de las proteínas se escribirán en mayúsculas y redondilla (ABC o Abc). Los de los genes y las especies aparecerán en cursiva (*ABC*, *Homo sapiens*). También se pondrán en cursiva aquellos términos que se citen en un idioma que no sea el castellano.
- 5 En esta nueva etapa, contemplamos aceptar que aquellos autores que no tengan el castellano como lengua materna puedan remitir sus manuscritos en inglés. Una vez aceptado, un resumen del mismo en castellano sería elaborado por el propio equipo editorial.
- 6 Las tablas, figuras, dibujos y demás elementos gráficos, en blanco y negro puros, escalas de grises o color, deberán adjuntarse en ficheros independientes. Las figuras, las fórmulas y las tablas deberán enviarse en formatos TIFF, GIF o JPG, a una resolución de 300 dpi y al menos 8 bits de profundidad.
- 7 Cuando sean necesarias, las referencias bibliográficas (**cuatro** a lo sumo) se citarán numeradas por orden de aparición entre paréntesis dentro del propio texto. Al final del mismo, se incluirá la sección de Bibliografía de acuerdo con el estilo del siguiente ejemplo:
Einstein Z, Zwestein D, DReistein V, Vierstein F, St. Pierre E. Saptial integration in the temporal cortex. Res Proc Neurophysiol Fanatic Soc 1: 45-52, 1974.
En caso de citar un libro, tras el título deben indicarse la editorial, la ciudad de edición y el año.
Si el texto principal no incluye referencias bibliográficas, se ruega a los autores que aporten 3-4 referencias generales "para saber más" o "para más información".
- 8 Aquellos que quieran contribuir a la sección **La imagen comentada** deberán remitir una **imagen original** en formato electrónico con una resolución mínima de 300 dpi y, en documento aparte, un breve comentario (de no más de **300** palabras) de la misma. Dicho comentario describirá la imagen, destacará la información relevante que aporta y/o especificará los procedimientos técnicos por los que se consiguió.
- 9 Los co-editores considerarán cualesquiera otras contribuciones para las diferentes secciones de la revista.
- 10 Envío de contribuciones: el original se enviará por correo electrónico a los co-editores (medina@uma.es, jmperezp@uma.es) o a cualquier otro miembro del comité editorial que consideren más afín al contenido de su contribución. Aunque lo desaconsejamos, también se pueden enviar por correo ordinario (Miguel Angel Medina, Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Universidad de Málaga, 29071 Málaga, España) acompañados de un CD. No se devolverá ningún original a los autores.



LA IMAGEN COMENTADA



53

Microorganismos planctónicos bajo el microscopio.

Morfología celular de muestras de plancton analizadas por microscopía electrónica de barrido durante la campaña oceanográfica *Phytestress*, en Raunenford (Noruega) en Junio de 2012. Las imágenes representan la comunidad natural existente en un experimento de acidificación oceánica y limitación de hierro al tercer día experimental, antes de un *bloom* del cocolitofórido *Emiliana huxleyi*. (A); Haptoficeas-*Emiliana huxleyi* (nanoplancton, 2-20micras) B,C,D); Dinoflagelados (microfitoplancton, mas de 20 micras). B, *Ceratium sp*, C,D) especies no clasificadas.

Micrografías tomadas por Tanya Tsagaraki © (Centro Helénico de Investigación Marina, Grecia) en el Departamento de Microbiología Acuática de la Universidad de Bergen (Noruega), dentro del proyecto de Investigación Fitoestres MICINN-CTM/MAR-2010, Investigadora Principal María Segovia (Departamento de Ecología, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga).

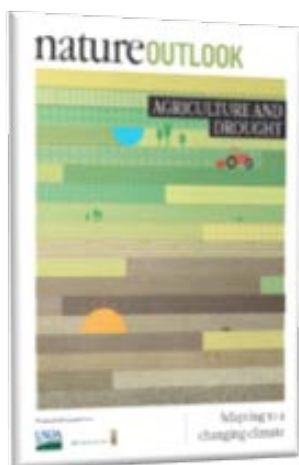
Tanya Tsagaraki
Centro Helénico de Investigación Marina, Grecia

María Segovia
Área de Ecología de la Universidad de Málaga
segovia@uma.es

Agricultura y sequía:

Entre las previsiones asociadas al cambio climático se encuentra la probabilidad de mayores y más frecuentes episodios de sequía. El número del 25 de Septiembre de 2013 de la revista *Nature* ha publicado *Nature Outlook Agriculture and Drought*, un especial que examina el tema de la sequía y su impacto en una agricultura sostenible y capaz de alimentar una población humana en continuo crecimiento.

Este especial consta de una colección de 8 breves comentarios, cinco artículos previamente publicados en las revistas *Nature* y *Nature Climate Change* y una colección de enlaces a otros

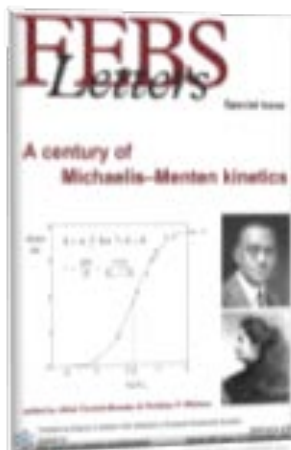


recursos. Los artículos reproducidos (en orden de fecha original de publicación) abordan "Soluciones para un planeta cultivado", dos estudios de la microbiota que habita en las raíces de *Arabidopsis*, un análisis retrospectivo que muestra que ha habido pocos cambios en los episodios de sequía durante los pasados 60 años y "Adaptaciones del maíz norteamericano a las variaciones de temperatura". Todos los contenidos están libremente disponibles durante 6 meses.

Enlace: http://www.nature.com/nature/journal/v501/n7468_supp/index.html

Centenario de la ecuación de Michaelis y Menten:

En 2013 se cumplen 100 años de la publicación de la famosa ecuación de Michaelis y Menten, que rige el comportamiento cinético de muchas enzimas. En nuestro número especial 141 celebrando el 20 aniversario de la revista *Encuentros en la Biología* reproducimos el breve semblante biográfico que de Maud Leonora Menten (1879-1960) escribió la Dra. Catalina Lara Coronado para la "Galería de retratos de mujeres en Bioquímica", publicada originalmente en el espacio web de la SEBBM (*Encuentros en la Biología* 6: 61,2013-2013). El pasado 2 de Septiembre de 2013, la revista *FEBS Letters* publicó en línea y en formato impreso un número monográfico celebrando los 100 años de la ecuación cinética de Michaelis y Menten. Este número monográfico ha tenido como



editores especiales a Athel Cornish-Bowden (uno de los más reputados especialistas en cinética enzimática) y Christian P. Whitman. El número consta de un editorial, dos artículos retrospectivos, ocho artículos de revisión y catorce artículos de investigación original que ofrecen una completa panorámica de la enzimología contemporánea. Uno de los artículos retrospectivos muestra la traducción hecha al inglés por T.R.C. Boyde del artículo original enviado por Leonor Michaelis y Maud Leonora Menten el 4 de Febrero de 1913 y publicado

en *Biochemische Zeitschrift* 49, 335-369 (1913).

Enlace:

<http://www.sciencedirect.com/science/journal/00145793/587/17>

Premios Lasker 2013:

Como ya es tradicional, la revista *Nature Medicine* se hace eco de la concesión de los prestigiosos premios Lasker de investigación médica básica, investigación médica clínica y de servicio público en su número de Octubre de 2013. En esta ocasión lo hace con un prefacio escrito por Joseph L. Goldstein, premio Nobel y componente del jurado Lasker, cinco artículos escritos por los premiados (Thomas C. Südhof y Richard H. Scheller, premio copartido en investigación médica básica por sus estudios sobre la liberación de los neurotransmisores; y Graem M. Clark, Ingeborg Hochmair y Blake S. Wilson, premio conjunto en investigación médica clínica aplicada por sus trabajos con implantes cocleares) y una entrevista a Bill y Melinda Gates, receptores del premio al servicio público por los esfuerzos de la Fundación Bill y Melinda Gates para mejorar la salud en el Tercer Mundo. Los primos Lasker tienen justa fama de servir como "antesala" a la concesión del premio Nobel, pues muchos premiados por la fundación Lasker lo fueron a posteriori por el comité Nobel. Este año se han batido todos los records en el caso del Dr. Thomas C. Südhof, quien con apenas un mes de intervalo se ha visto agraciado con la concesión del premio Lasker de investigación médica básica y el premio Nobel de Medicina o Fisiología 2013 (véase el comentario al Premio Nobel en la sección *Los Premios* en este mismo número de *Encuentros en la Biología*). Los siete textos mencionados están libremente disponibles en: <http://www.nature.com/nm/journal/v19/n10/index.html>





La Ciencia al alcance de la mano 55

Tenemos el placer de presentar en la revista "Encuentros en la Biología" dos contribuciones seleccionadas entre las publicadas *on-line* en la sección «La Ciencia al alcance de la mano» de la web de la SEBBM, sección auspiciada por el Programa de Divulgación de la SEBBM, una de las sociedades científicas más influyentes en España. Los originales de estos artículos aparecieron publicados en Noviembre y Marzo de 2013, respectivamente. Estos y más artículos podréis encontrarlos en:

(http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10).

Coordinadores: José Manuel Bautista, Catalina Lara, María de los Ángeles Pajares, Gemma Rodríguez-Tarduchy e Isabel Varela Nieto.



Autor: Alberto Muñoz Terol
Instituto de Investigaciones Biomédicas de Madrid (IIBM)

Vitamina D y cáncer

Resumen: La vitamina D, o más exactamente su metabolito la $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D₃ ($1\alpha,25(OH)2D_3$, calcitriol), es uno de los principales reguladores de la expresión génica. Modula la transcripción de centenares de genes y la actividad de enzimas y vías de señalización. Sus efectos sobre la proliferación y diferenciación celulares han disparado el interés en la $1\alpha,25(OH)2D_3$.

Summary: Vitamin D, particularly its metabolite $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃ ($1\alpha,25(OH)2D_3$, calcitriol), is a main regulator of gene expression. $1\alpha,25(OH)2D_3$ modulates the transcription rate of hundreds of genes and the activity of several enzymes and signalling pathways. A series of novel effects recently described make of $1\alpha,25(OH)2D_3$ an attractive subject of study.

El sistema de la vitamina D. Una vitamina es un compuesto que el organismo necesita pero no puede sintetizar, y, por ello, debe obtener del medio. La vitamina D (vitamina D3 o colecalciferol en el reino animal) no es según esta definición una vitamina, pues el 90% de la presente en el organismo se sintetiza en la piel por la acción de la luz ultravioleta (UV)-B solar sobre el 7-dihidrocolesterol. La dieta humana es pobre en vitamina D y sólo cubre el 10% de las necesidades del organismo. El colecalciferol, inactivo biológicamente, es hidroxilado en el hígado y posteriormente en el riñón, colon, mama, próstata, hueso y diversos tipos de células del sistema inmune formándose $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D3 ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, calcitriol), la molécula activa, que actúa como una hormona con alta afinidad de unión a VDR, receptor de la vitamina D. VDR es un factor de transcripción de la superfamilia de receptores nucleares expresado en todos los tipos celulares del organismo en los que se ha investigado, que se une a secuencias específicas de nucleótidos (elementos de respuesta a vitamina D o VDRE) presentes cerca o en los genes cuya transcripción controla. La unión de la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ al VDR causa una serie de cambios en las interacciones de éste con diversas proteínas (co-activadores y correpresores transcripcionales) que determinan la inducción o represión de la transcripción génica. Tres estudios de *ChIP-Seq* en distintos tipos celulares han identificado más de mil sitios de unión de VDR en el genoma humano y, conjuntamente con estudios transcriptómicos empleando *arrays*, sugieren la existencia de centenares de genes regulados por la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (1). Además, la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ induce efectos rápidos independientes de transcripción que incluyen la regulación de canales iónicos, fosfolipasas, quinasas y fosfatasa.

Durante décadas se ha considerado a la vitamina D un regulador de la absorción intestinal de calcio y fosfato y de la biología de osteoblastos y osteoclastos en el hueso. Esta visión ha cambiado radicalmente desde que en 1981 se describió que la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ inhibe la proliferación de células humanas de melanoma e induce la diferenciación de células leucémicas de ratón. Estos resultados, y otros muchos desde entonces, mostrando la capacidad de la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ de inhibir la proliferación e inducir la diferenciación de células cancerosas en cultivo y su tumorigenicidad en modelos animales, de modular diversas respuestas del sistema inmune y de ejercer acciones antimicrobianas han disparado el interés del estudio del sistema de la vitamina D. Esto se refleja en un crecimiento exponencial del número de publicaciones, que en 2012 fueron 3.600 en *PubMed*.

Vitamina D y cáncer. Hasta La posible acción preventiva y/o terapéutica de la vitamina D y sus derivados se está estudiando en pacientes con diversos tipos de cáncer, siendo los datos en cáncer colorrectal especialmente esperanzadores. Estudios epidemiológicos indican una relación inversa entre la ingesta de vitamina D en la dieta o la exposición a la luz solar y el cáncer colorrectal. Más aún, los niveles de calcidiol ($25(\text{OH})\text{D}_3$) en el suero se correlacionan inversamente con el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal, y en menor medida otras neoplasias (2), y un meta-análisis ha descrito que concentraciones sanguíneas de calcidiol de 82 nM se asocian a una reducción del 50% del riesgo de esta neoplasia (3), la de mayor incidencia en España. Existen numerosos ensayos clínicos empleando tratamientos, únicos o combinados con quimioterapia u otros compuestos, con vitamina D3, $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ o análogos (www.clinicaltrials.gov). En esta línea, un informe publicado en 2008 titulado *Vitamin D and Cancer* de la *International Agency for Research on Cancer*, perteneciente a la *World Health Organization*, concluye que la relación causal entre la deficiencia de vitamina D y el cáncer colorrectal es probable, pendiente de mayores estudios epidemiológicos y clínicos prospectivos. Una reciente revisión de los ensayos clínicos realizados asume que por defectos en su diseño o ejecución no es posible aún definir la utilidad de la vitamina D y sus derivados en la prevención y/o terapia antitumoral (4).

Mecanismo de acción de la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en cáncer de colon. Nuestro grupo inició en 1999 el estudio de los efectos de la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en células humanas de cáncer de colon. Hemos descrito que la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ induce la expresión de E-cadherina, proteína fundamental para la adhesión intercelular en epitelios cuya expresión se pierde en la transición de adenoma a carcinoma, considerada un supresor de invasividad (5). Además, la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ antagoniza la vía Wnt/ β -catenina, iniciadora y crucial en carcinogénesis colorrectal, por al menos tres mecanismos: a) la inducción de interacción directa entre VDR y β -catenina, que causa la inhibición de la actividad transcripcional de la β -catenina; b) la redistribución de la β -catenina desde el núcleo a las uniones adherentes de la membrana plasmática; y c) la inducción de DICKKOPF (DKK)-1, un inhibidor de la vía (5,6) (Figura 1).

Varios estudios indican que la expresión de VDR se relaciona con un buen pronóstico de los tumores colorrectales, y que aumenta en los estadios tempranos de la progresión (pólipos y carcinomas de grado bajo), disminuyendo en los carcinomas avanzados. Nuestro grupo ha descrito la represión del gen VDR por los factores de transcripción SNAIL1 y SNAIL2, y la sobre-expresión de éstos en los tumores de colon en un número elevado de pacientes (7). Estos datos sugieren una eficacia mayor del

tratamiento con la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y sus análogos en las etapas tempranas de la progresión del cáncer colorrectal y quizá especialmente en su prevención.

Hemos realizado estudios de transcriptómica y proteómica que han permitido identificar RNAs, microRNAs y proteínas cuya expresión está regulada por la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en células de cáncer de colon. Por su potencial interés en el control del fenotipo celular, algunos han sido estudiados en profundidad como CST5/cistatina D, un supresor tumoral, SPROUTY-2, un regulador de la señalización por el EGF y KDM6B/JMJD3, una demetilasa de histonas (6). En definitiva, la vitamina D es el precursor de una hormona, la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, de importantísimos efectos pleiotrópicos con potencial aplicación clínica en cáncer y quizá otras enfermedades (autoinmunes, infecciosas, neurológicas) cuya biología constituye una interesante área de investigación.

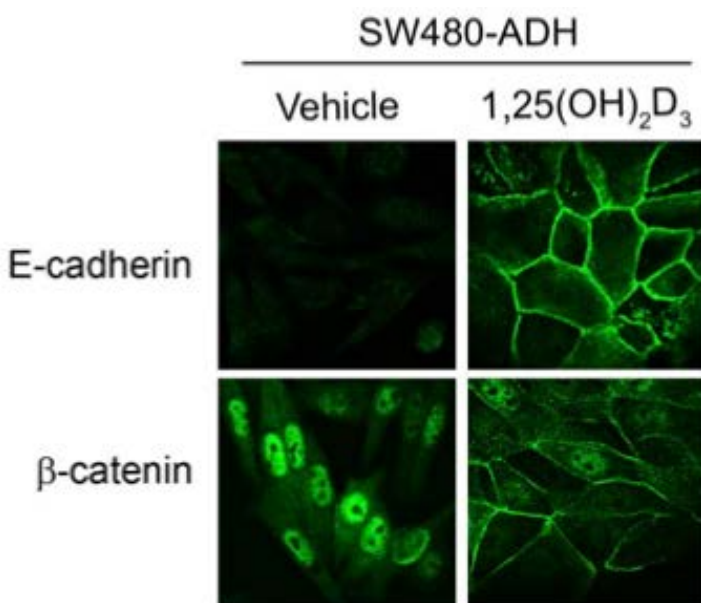


Figura: Control de cadherinas y cateninas por vitamina D. Imágenes de microscopía confocal de células humanas SW480-ADH de cáncer de colon mostrando por inmunofluorescencia la expresión de las proteínas E-cadherina y β -catenina tras 48 h de tratamiento con $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ o vehículo. La $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ induce la expresión de E-cadherina y la relocalización de β -catenina desde el núcleo a la membrana plasmática.

SEMBLANTE BIOGRÁFICO DEL AUTOR

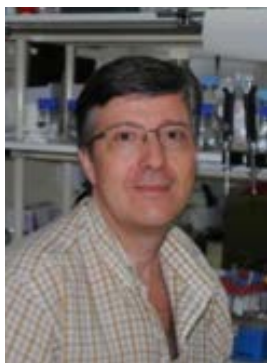
Alberto Muñoz es Profesor de Investigación del CSIC en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de Madrid (IIBM). Doctor en Ciencias por la Universidad Autónoma de Madrid, trabajó en el *European Molecular Biology Laboratory* (Heidelberg) y el *Institut für Molekulare Pathologie* (Viena) sobre los genes *erbA*, contribuyendo a la caracterización de la proteína *c-erbA* como el receptor de las hormonas tiroideas. En el IIBM ha investigado los efectos de estas hormonas y los genes *erbA* en el cerebro y la glándula mamaria, y desde 1999 estudia la acción de la vitamina D, la vía Wnt/ β -catenina y su interrelación en cáncer de colon. Ha sido Coordinador de Biología Molecular y Celular en la ANEP y miembro y Coordinador Adjunto del Área Biología y Biomedicina del CSIC, es Patrono de la Fundación Científica de la Asociación Española contra el Cáncer y ha recibido varios premios por sus trabajos sobre receptores nucleares y cáncer.

REFERENCIAS

1. Carsten, C. and Campbell, M.J. Vitamin D receptor signaling mechanisms: integrated actions of a well-defined transcription factor. *Steroids*, 78: 127-136, 2013.
2. Giovanucci E. Epidemiology of vitamin D and colorectal cancer. *Anticancer Agents Med Chem*, 13: 11-19, 2013.
3. Deeb et al. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer*, 7: 684-700, 2007.
4. Lazzeroni et al. Vitamin D supplementation and cancer: review of randomized controlled trials. *Anticancer Agents Med Chem*, 13: 118-125, 2013.
5. Pálmer et al. Vitamin D3 promotes the differentiation of colon carcinoma cells by the induction of E-cadherin and the inhibition of β -catenin signaling *J Cell Biol*, 154: 369-387, 2001.
6. Pereira et al. Vitamin D and colon cancer. *Endocr-Rel Cancer*, 19: R51-71, 2012.
7. Pálmer et al. The transcription factor SNAIL represses vitamin D receptor expression and responsiveness in human colon cancer. *Nat Med*, 10: 917-919, 2004

58

El factor de crecimiento nervioso seis décadas después. Artículo especial en memoria de Rita Levi-Montalcini



Resumen: El 30 de diciembre de 2012 falleció Rita Levi-Montalcini con 103 años de edad. Rita fue descubridora del primer factor de crecimiento conocido, el NGF, por lo que fue laureada con el Premio Nobel de Medicina en 1986. Desde su descubrimiento, este factor ha sido fuente constante de sorpresas.

Summary: *Rita Levi-Montalcini passed away on December 30th, 2012, at the age of 103 years. Rita discovered the first trophic factor in being characterized, the nerve growth factor (NGF). For this discovery she was laureated in 1986 with the Nobel Prize of Medicine. During the last six decades NGF has been a constant source of surprises.*

Autor: José María Frade
Instituto Cajal, CSIC

El factor de crecimiento nervioso (NGF, del inglés *nerve growth factor*) fue descubierto y caracterizado a principios de los años cincuenta del siglo pasado por Rita Levi-Montalcini (1), neurocientífica laureada con el Premio Nobel de Medicina en 1986 por dicho descubrimiento. Rita ha fallecido recientemente a la edad de 103 años, trabajando incansablemente como el primer día (2). El presente artículo es un homenaje a su memoria como precursora de un área de investigación crucial para la Neurobiología.

Rita Levi-Montalcini trabajó inicialmente en Italia, su país natal, tratando de entender el mecanismo que ajusta el número de neuronas sensoriales al tamaño del órgano inervado durante el desarrollo embrionario. La idea prevalente a principios del siglo XX era que los tejidos diana “instruían” de algún modo a los ganglios sensoriales para que se generase el número apropiado de neuronas. Rita mostró que esta visión era errónea al demostrar que las neuronas se producen en número mayor del necesari-

rio y su número se ajusta por eliminación de las sobrantes mediante lo que se ha denominado muerte neuronal programada. Rita pudo demostrar posteriormente la existencia de un factor trófico en cantidad limitante que permite la supervivencia de solo aquellas neuronas sensoriales que son necesarias. Este factor fue denominado NGF.

Un avance significativo en el estudio del NGF fue la identificación de dos fuentes naturales de éste: las glándulas salivales del ratón y el veneno de serpiente. La facilidad de obtención de este factor (3) permitió la identificación por distintos laboratorios de sus receptores de membrana (4). Para ello se empleó NGF marcado radioactivamente con ^{125}I , lo cual permitió caracterizar bioquímicamente los distintos tipos de receptores que existían. Los datos obtenidos demostraron que las neuronas

sensoriales y simpáticas poseen un número limitado de receptores de alta afinidad y gran cantidad de receptores de baja afinidad, de los cuales se ignoraba su identidad molecular. El primer receptor de NGF en ser caracterizado molecularmente, a mediados de los años 80, fue denominado inicialmente NGFR (del inglés *nerve growth factor receptor*). Se trataba de una molécula de membrana de 75 kDa, cuyo ADNc se identificó en 1986 (5). Pronto se vio que este receptor carecía de dominios catalíticos, por lo que era una incógnita el mecanismo por el que ejercía sus efectos en el interior de las células. La demostración posterior de que este receptor podía interactuar con todas las neurotrofinas complicó aún más su significado biológico. Su capacidad receptora múltiple hizo que fuese rebautizado como receptor p75 común de las neurotrofinas (p75^{NTR}, del inglés *p75 neurotrophin receptor*). El descubrimiento a principios de los años 90 de que el receptor tirosina quinasa TrkA era el receptor neurotrófico específico de NGF (6), junto con la ausencia de mecanismos conocidos para la transducción de la señal de p75^{NTR}, se tradujeron en la idea de que p75^{NTR} colaboraba con TrkA para generar el receptor de alta afinidad caracterizado años atrás. Por su parte, p75^{NTR} sería el receptor de baja afinidad. Las distintas funciones conocidas en ese momento para el NGF, que incluían la supervivencia y diferenciación neuronal y la nocicepción, se vincularon directamente con TrkA, mediadas por las tres vías clásicas de los receptores tirosina quinasa: la activación de Ras, de PI3K/Akt y de PLC γ (ver Figura).

Un cambio copernicano en la visión del NGF fue el descubrimiento a mediados de los años 90 de su capacidad inductora de muerte celular (7). Este concepto fue recibido con gran sorpresa, pues el NGF era conocido como factor neurotrófico desde hacía más

de cuarenta años. Se vio que la capacidad apoptótica del NGF estaba mediada por el receptor p75^{NTR}, que en esos años ya era conocido por ser el primer miembro de la familia de "receptores de muerte" (o *death receptors*) tales como FasR y el receptor de TNF α (TNFR). No obstante, el me-

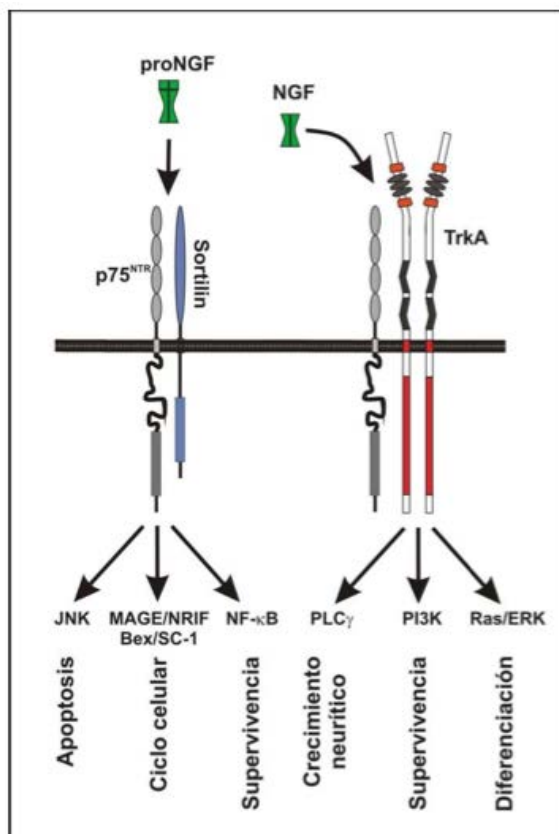


Figura: Bioseñalización mediada por NGF. Esquema de las rutas de señalización y los efectos fisiológicos ejercidos por el proNGF y su forma madura, NGF, a través de sus los receptores p75^{NTR} y TrkA. La señalización apoptótica de proNGF requiere la presencia del correceptor Sortilina. p75^{NTR} coopera con TrkA en la señalización neurotrófica de NGF.

canismo inductor de apoptosis de p75NTR difiere de la ruta clásica de FasR/TNFR pues no forma trímeros ni activa caspasa-8. En este sentido, se ha demostrado que p75NTR induce la ruta de JNK para favorecer la muerte neuronal. Durante los primeros años del presente siglo se demostró que la molécula inductora de apoptosis a través de p75NTR era realmente proNGF (ver figura), la forma inmadura de NGF preponderante en el sistema nervioso. ProNGF, induce apoptosis a través de p75NTR ayudado por el correceptor Sortilina, en tanto que la forma madura de NGF, carente del péptido pro, induce su efecto trófico a través del receptor TrkA, un efecto que es potenciado por el propio p75NTR.

Otra sorpresa reciente ha sido descubrir que el NGF puede regular el ciclo mitótico tanto en células neurales como no neurales. Este efecto puede ser mediado por TrkA, pero también por p75NTR, cuyo dominio intracelular interacciona con factores de transcripción reguladores del ciclo celular. De hecho, la capacidad de p75NTR para translocar su dominio intracelular al núcleo facilita esta función. La capacidad de proNGF/p75NTR para inducir la duplicación del ADN en neuronas, demostrada recientemente por nuestro laboratorio (8), se traduce en la existencia de poblaciones definidas de neuronas tetraploides en el cerebro normal.

60

SEMBLANTE BIOGRÁFICO DEL AUTOR

José María Frade (Madrid, 1966) es licenciado en Ciencias Biológicas por la Universidad Complutense de Madrid y doctor en Ciencias por la Universidad Autónoma de Madrid (1994). Realizó su tesis doctoral en la influencia de las proteínas de la matriz extracelular sobre la neurogénesis, dirigida por Alfredo Rodríguez-Tébar. Durante 1995 trabajó en el Instituto Cajal estudiando el papel de las neurotrofinas en la diferenciación neuronal. Entre 1996 y 1998 trabajó con Yves- A. Barde en el Instituto Max-Planck de Neurobiología, demostrando la inducción de apoptosis por NGF a través del receptor p75NTR. A finales de 1998, regresó al Instituto Cajal para trabajar sobre la reactivación del ciclo celular en neuronas provocada por p75NTR. En agosto de 2000, obtuvo una plaza de Científico Titular. En la actualidad es Investigador Científico del Instituto Cajal donde estudia la regulación del ciclo celular en neuronas durante el desarrollo del sistema nervioso y en situaciones patológicas.

REFERENCIAS

- 1) http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/febrero-2012---rita-levi-montalcini-_640
- 2) Manca A, Capsoni S, Di Luzio A, Vignone D, Malerba F, Paoletti F, Brandi R, Arisi I, Cattaneo A, Levi-Montalcini R (2012). Nerve growth factor regulates axial rotation during early stages of chick embryo development. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 109: 2009-2014.
- 3) Bocchini V, Angeletti PU (1969). The nerve growth factor: purification as a 30,000-molecular-weight protein. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 64: 787-94.
- 4) Frade JM (2005) Las neurotrofinas y sus receptores. *Mente y Cerebro* 14: 10-15.
- 5) Chao MV, Bothwell MA, Ross AH, Koprowski H, Lanahan AA, Buck CR, Sehgal A (1986). Gene transfer and molecular cloning of the human NGF receptor. *Science* 232: 518-521.
- 6) Klein R, Jing SQ, Nanduri V, O'Rourke E, Barbacid M (1991). The trk proto-oncogene encodes a receptor for nerve growth factor. *Cell* 65: 189-197.
- 7) Frade JM, Rodríguez-Tébar A, Barde YA (1996). Induction of cell death by endogenous nerve growth factor through its p75 receptor. *Nature* 383: 166-168.
- 8) Morillo SM, Escoll P, de la Hera A, Frade JM (2010). Somatic tetraploidy in specific chick retinal ganglion cells induced by nerve growth factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107: 109-114.

¿CÓMO FUNCIONA?

Sistema "Brainbow" para el estudio del mapa conectómico neural a gran escala

Manuel Pedro Jiménez García

Licenciado deen Biología y becario predoctoral, CABIMER
manubiomed42@gmail.com

61

Introducción a las técnicas de estudio del mapa conectómico neural

Comprender la contribución de las interconexiones neuronales en la función del cerebro ha sido una preocupación que los neurocientíficos han tenido a lo largo de los años. Para poder dar respuesta al estudio de la función del encéfalo se requieren varios tipos de datos:

- Un primer tipo se basa en realizar un mapa físico del circuito neuronal, indicando las conexiones sinápticas entre neuronas.
- Un segundo tipo va enfocado a la comprensión de cómo viaja el impulso nervioso por esos circuitos neuronales cuando se percibe un estímulo, se toma una decisión o se lleva a cabo una determinada acción.
- Un tercer tipo de datos, puesto que el circuito puede sufrir modificaciones, tratará la información referente al cambio del circuito y las señales que viajan por él, con respecto al tiempo.
- Finalmente, se necesitarán herramientas específicas que permitan convertir todos los datos obtenidos en una explicación del **mapa conectómico neural**. En esa línea están trabajando los neurocientíficos, para desarrollar una herramienta que permita la interpretación de los datos obtenidos.

Así pues, uno de los objetivos principales en neurociencia es mapear los diferentes circuitos neuronales con la finalidad de dilucidar los mecanismos que subyacen a la actividad, integridad y posibles alteraciones del cerebro en los trastornos neurológicos y psiquiátricos. Por tanto, el desarrollo de una metodología que permita visualizar los circuitos neurales, con la máxima resolución, que se aproxime a las condiciones en el organismo vivo, es esencial para extraer la mayor información posible y que posibilite la comprensión del proceso neuropatológico de estudio.

Durante el pasado siglo XX, los neurocientíficos han usado diferentes técnicas neuroanatómicas para el estudio de la conectividad neural como son las tinciones de células individuales mediante impregnaciones de plata o inyecciones intracelulares, y también las técnicas microscópicas para el trazado neuronal. Sin embargo, estas técnicas tienen limitaciones que han de complementarse con otras aproximaciones para conocer en detalle el conectoma neural.

Recientemente, una de las técnicas que han permitido una revolución en neurociencia en este sentido, solventando alguna de estas limitaciones, ha sido el sistema Brainbow, que se comentará a continuación.

Generalidades de la técnica Brainbow

La complejidad inherente de los circuitos neuronales en mamíferos, incluido el hombre, plantea serios problemas para el

estudio de las neuronas individuales y sus diferentes conexiones, ya que se ha de encontrar una técnica de tinción o marcaje que permita el estudio de la morfología y conexiones de una neurona concreta dentro del conjunto de sus neuronas vecinas, así como el circuito desempeñado por todas ellas.

La técnica *Brainbow* permite identificar células individuales, diferenciándolas del resto de neuronas vecinas, en el encéfalo de cualquier modelo animal mediante el marcaje fluorimétrico selectivo que se obtiene mediante la expresión combinatoria de proteínas fluorescentes distintas, como son las proteínas roja (RFP, *Red Fluorescent Protein*), azul cian (CFP, *Cyan Fluorescent Protein*), verde (GFP, *Green Fluorescent Protein*), amarilla (YFP, *Yellow Fluorescent Protein*), naranja (OPF, *Orange Fluorescent Protein*), y otras.

La técnica *Brainbow* se basa en el sistema genético de recombinación *Cre/lox*, que permite un cambio en la estructura permitiendo activar la transcripción de la construcción génica introducida dentro de la célula, que dará lugar a la proteína fluorescente por escisión, inversión o recombinación intercromosómica de ese ADN que codifica para la/s proteína/s fluorescente/s. De esta manera, a partir de un único transgén (o varias copias del mismo) se pueden generar varias proteínas fluorescentes. Además, debido a que la expresión de una u otra proteína fluorescente se realiza en el genoma de la célula, hace posible que la célula completa incluyendo todas sus prolongaciones (dendritas y axón), adopten un único color, lo que permite distinguir a esa célula y ver sus conexiones neuronales.

A este conjunto de técnicas basadas en el sistema de recombinación *Cre/lox* se las denominó "**Brainbow**", ya que se podría traducir como "cerebro-arco-iris", debido a la amplia paleta de colores que permite generar atendiendo a la combinación de proteínas fluorescentes.

Estrategias *Brainbow in vitro* para generar expresión diferencial de los genes

Existen diversas estrategias del sistema *Brainbow* para la expresión de múltiples proteínas fluorescentes a partir de un único transgén. De manera genérica se destacan dos de ellas, la **Brainbow-1** utiliza el sistema *Cre* de escisión de sitios *lox* incompatibles con el objetivo de generar múltiples eventos de recombinación, mientras que la **Brainbow-2** utiliza el sistema *Cre*, pero con segmentos invertidos de ADN flanqueados por sitios *LoxP* en orientación reversa y dispuestos en tándem, es decir, repetidos, para generar diferentes eventos de recombinación.

Estos eventos de recombinación ocurren gracias a la herramienta genética *Cre/lox*, que permite, mediante la enzima *Cre* recombinasa y las diferentes secuencias *lox* de ADN intercaladas en genes concretos de una construcción genética, generar nuevas y diferentes construcciones génicas a partir de uno o más sucesos de recombinación específica de sitio, que ocurren con una probabili-

dad similar, independientemente del tipo de secuencia *lox* utilizada.

Siguiendo la estrategia **Brainbow-1** se han diseñado dos sistemas que, atendiendo al número de proteínas fluorescentes que se pueden obtener dependiendo del evento molecular que tiene lugar, son: **Brainbow-1.0** y **Brainbow-1.1**. La primera utiliza el sistema *Cre* con excisión de ADN y genera tres proteínas fluorescentes: roja (RFP), amarilla (YFP) o azul (CFP), y por tanto marca las células de esos colores. Por otro lado, **Brainbow-1.1** también utiliza el sistema *Cre* con excisión de ADN, pero produce cuatro proteínas fluorescentes: naranja (OPF), roja (RFP), amarilla (YFP) y azul (CFP) (Figura 1).

En cuanto a **Brainbow-2** se han diseñado dos sistemas: **Brainbow-2.0**, que utiliza el sistema *Cre* con inversión del ADN, generando dos proteínas fluorescentes diferentes: roja (RFP) y azul (CFP); y **Brainbow-2.1**, que utiliza el sistema *Cre* tanto con escisión como inversión del ADN y permite formar múltiples eventos de recombinación, generando cuatro proteínas fluorescentes dife-

tes sistemas **Brainbow** empleando más de una copia de las proteínas fluorescentes, haciendo posible que la co-expresión diferencial de múltiples copias de estas construcciones genere mezclas de proteínas fluorescentes, permitiendo colorear a la célula de la combinatoria de fluorocromos de estas proteínas. Este proceso se ha constatado en mayor detalle *in vivo*, permitiendo marcar neuronas individuales e incluso células gliales, con más de 90 tonalidades de colores.

Existen diferentes parámetros experimentales que afectan a la combinatoria de colores obtenida, pudiendo alterar el color de marcaje de la célula. Estos factores pueden ser: la elección del promotor, así como el número de copias del transgén que se generen, la longitud del transgén, la eficiencia y duración del proceso de recombinación, la temperatura y el medio de cultivo (*in vitro*), y el estado fisiológico del animal (*in vivo*).

Técnica **Brainbow** *in vivo*

A partir de los ensayos *in vitro* que han permitido desarrollar los diferentes sistemas **Brainbow**, el siguiente paso ha sido constatar este marcaje fluorimétrico en un modelo animal, es decir, realizar una aproximación de la técnica **Brainbow** *in vivo*. Para ello, se creó el ratón transgénico **Thy1-Brainbow** que permite expresar el sistema **Brainbow** en diferentes tipos neuronales del encéfalo. Se utilizaron los sistemas **Brainbow-1** y **Brainbow-2**, bajo elementos reguladores del gen *Thy1*, que tiene una tasa de expresión elevada en múltiples tipos neuronales, demostrándose que los eventos de recombinación y la posterior expresión diferencial de los genes se mantienen de igual manera *in vitro* e *in vivo*.

Más adelante, se profundizó en el conocimiento de la expresión combinatoria de diferentes proteínas fluorescentes en un mismo tipo celular de este ratón transgénico, de manera que se obtiene una amplia paleta de colores en diferentes tipos celulares, siendo las causas de este aumento en la gama de colores: la recombinación independiente de múltiples copias de la construcción introducida, así como las recombinaciones parciales que se den entre copias, todo ello en un tipo neuronal determinado. En la figura 2 se muestran dos ejemplos concretos en los que se insertan tres copias de la construcción del sistema **Brainbow-1.0**, que genera

tres proteínas diferentes que forman diez colores.

La utilidad del sistema **Brainbow** para analizar las diferentes conexiones neuronales depende del número de colores distinguibles que presenten dichas neuronas. Llegados a este punto cabría preguntarse, ¿Cuántos colores podrían generarse para permitir un equilibrio entre la especificidad de marcaje neuronal y el diferente color que se genere? Se pueden generar tantos colores como per-

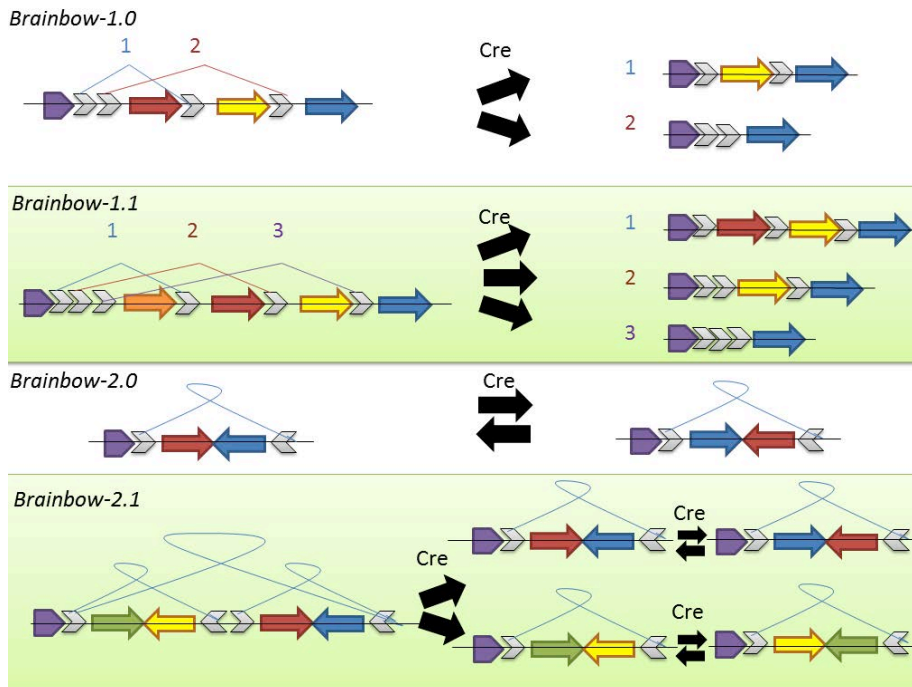


Figura 1: Estrategias **Brainbow**. En **Brainbow-1.0** y **Brainbow-1.1**, los pares *lox* incompatibles o heteroespecíficos crean dos o tres posibilidades de escisión, que posibilitan la expresión de distintas proteínas fluorescentes. En **Brainbow-2.0**, los sitios *loxP* se localizan en posición reversa, definiendo un segmento de ADN invertido en donde dos genes de proteínas fluorescentes se localizan enfrentados: esta construcción se invierte mientras *Cre* recombinasa esté activa, y cuando se estabilizan los genes de proteínas fluorescentes no invertidos, se expresan. En **Brainbow-2.1**, dos unidades invertidas se posicionan en tándem, ofreciendo una escisión e inversión adicionales, promoviendo un total de cuatro posibles expresiones de proteínas fluorescentes. Imagen adaptada de Weissman et al. (2011) donde la flecha morada es el promotor constitutivo y las flechas de colores indican las secuencias codificadoras de las diferentes proteínas fluorescentes.

rentes: roja (RFP), verde (GFP), azul (CFP) y amarilla (YFP), (Figura 1). La utilización de una u otra proteína fluorescente puede modificarse de la construcción génica.

En definitiva, todos estos sistemas se han realizado atendiendo a una única copia del gen que codifica para la proteína fluorescente, el cual, tras los sucesos de recombinación pertinentes, producirá una única proteína fluorescente, haciendo que la célula fluoreszca con ese color. Sin embargo, se pueden utilizar los diferen-

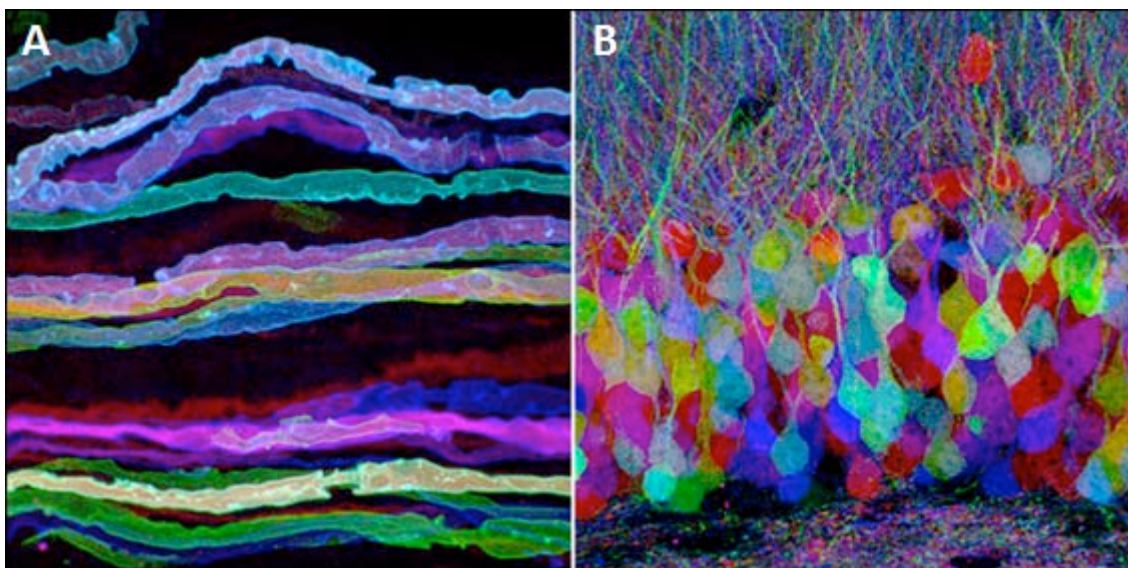


Figura 2: Expresión combinatoria de las proteínas fluorescentes a causa de la integración en tándem de más de un transgén. Se indican en los diez colores que se pueden obtener únicamente con la combinatoria de tres proteínas fluorescentes: azul (CFP), verde (GFP) y roja (RFP). En (A) se muestra el nervio oculomotor de un ratón *Thy1-Brainbow-1.0* donde se observan axones motores en diferente color, según el tipo celular de origen, y en (B) se muestra el giro dentado de un ratón *Thy1-Brainbow-1.0*, donde distintas neuronas adquieren un color diferente. Imagen obtenida de Livet et al, (2007), licencia Creative Commons (CC).

63

mita la combinatoria de proteínas fluorescentes según el número de copias del transgén introducidas, de manera que si una determinada cepa de ratón transgénico *Thy1-Brainbow* posee, por ejemplo, 8 copias del transgén, las poblaciones neuronales mostrarán un perfil colorimétrico mayor que si tuvieran menor número de copias. Se estima que para 8 copias se pueden obtener hasta 89 colores diferentes, y para 16 copias, 166 colores. Todo ello permite diferenciar componentes neuronales específicos de circuitos complejos.

Especificidad de marcaje celular

Uno de los objetivos fundamentales de la técnica *Brainbow* es el marcaje selectivo de diferentes tipos neuronales (o de sus etapas de desarrollo) y sus conexiones para poder generar un mapa conectómico neural. Se sabe que esta técnica marca células de un mismo tipo, dentro de una determinada población celular, con diferentes colores pero permitiendo identificar al tipo celular y facilitando la visualización de sus interacciones.

Este sistema debe cumplir una serie de requisitos para permitir el marcaje específico de un tipo celular, como son:

- La utilización de un **promotor de alta expresión** de toda la construcción genética, como es el promotor *Thy1.2* o el de citomegalovirus (*CMV*), que permiten expresar niveles medibles de proteínas fluorescentes. Además de la utilización de **elementos reguladores que optimicen la expresión** como regiones eficientes de iniciación de la traducción y una señal de poliadenilación adecuada en el ARN mensajero,
- El uso de **etiquetas de expresión (Tag)** fusionadas con la secuencia que codifica para la proteína fluorescente que se vaya a expresar en la construcción, como pueden ser secuencias que codifiquen aminoácidos hidrófobos que permitan un anclaje en la membrana plasmática o de otros orgánulos, así como otras

secuencias que permitan el anclaje a diversas estructuras moleculares axonales, dendríticas, o del soma neuronal. Todo ello ayuda en el marcaje específico de un tipo neuronal concreto, y por otro lado, un marcaje a nivel subcelular.

- El diseño de **iniciadores o inductores de la recombinación mediada por Cre recombinasa**, lo que permitirá una expresión homogénea de la/s proteína/s fluorescente/s en diversos tipos celulares. Actualmente existen inductores y recombinasas Cre específicos comerciales para marcar la retina y neuronas motoras, entre otros.

- Las **características fotoquímicas de las proteínas fluorescentes**, que dependen de las secuencias que las codifican y del entorno físico-químico de plegamiento proteico. Actualmente, se siguen generando nuevos colores y con diferentes características fotoquímicas.

- Las **estrategias genéticas que permiten generar animales transgénicos** que expresen una o más proteínas fluorescentes, ya que permitirán diferente eficiencia de expresión, así como especificidad de marcaje.

Aplicaciones directas. Estudio del trazado neuronal y de la interacción glial

Las aplicaciones del sistema *Brainbow* cubren fundamentalmente el estudio de circuitos neuronales de mayor complejidad, permitiendo construir mapas conectómicos neuronales. El sistema se probó inicialmente en regiones del encéfalo conocidas, como la capa granular del cerebelo, permitiendo obtener datos de la tipología celular, la forma y disposición de las fibras musgosas en este nivel, así como los contactos sinápticos entre las fibras musgosas y las dendritas de las células granulosas. Todo ello se acompaña de

reconstrucciones tridimensionales, mediante programas informáticos específicos, a partir de la información obtenida mediante microscopía de fluorescencia y confocal de las secciones de encéfalo analizadas.

Por otro lado, se quiso testar si el sistema *Brainbow* se puede utilizar para el estudio de la interacción glial, partiendo de estudios previos de las relaciones anatómicas entre las células gliales y de sus interacciones con neuronas. Se comprobó que la técnica *Brainbow* proporciona un método alternativo para el estudio de la interacción glial, que permite corroborar procesos ya conocidos, y aumentar el grado de conocimiento con mayor detalle. Se ha demostrado que el sistema *Brainbow* permite observar interacciones entre células gliales vecinas tales como los astrocitos, la glia de Bergmann del cerebelo y las células de Schwann.

Perspectivas de futuro de la técnica *Brainbow*

La técnica *Brainbow* mediada por el sistema genético *Cre/lox*, permite realizar estudios a gran escala de interacción celular en diferentes modelos animales. Existen, además, otros sistemas alternativos al *Cre/lox* como el *CreER* o *CreERT* que generan resultados similares en la combinatoria de colores y marcaje neuronal, permitiendo en un futuro generar sistemas aún más específicos y controlados que permitan el estudio estandarizado de zonas anatómicas muy concretas.

Por otro lado, los sistemas que permiten generar una combinatoria de unos 100 colores diferentes son muy útiles para la visualización y el estudio de las conexiones de un gran número de neuronas, ya que una mayor cantidad de colores permite discernir entre neuronas con elevada resolución, llegando incluso al nivel de la sinapsis, sin tener que utilizar la microscopía electrónica. Por lo tanto, la principal ventaja del sistema *Brainbow* a este nivel es que la utilización del sistema de regulación *Thy1* permite marcar específicamente ciertas poblaciones neuronales.

Las perspectivas de futuro van encaminadas al diseño de nuevas construcciones genéticas que permitan vencer las limitaciones actuales, permitiendo expandir aún más el espectro cromático y las características fotoquímicas de las proteínas fluorescentes. El conocimiento de diferentes promotores eficientes y específicos de tipo celular, junto con la obtención de construcciones genéticas específicas del modelo animal y del tipo celular, la optimización de las técnicas de obtención de micro-secciones de tejido y la estandarización de la microscopía de fluorescencia y confocal, contribuirán, sin duda, a la mejora de la resolución final de estas técnicas. Todo ello encaminado al avance del conocimiento del encéfalo animal y humano, que nos permita dilucidar con mayor precisión los eventos celulares patológicos que ocurren en enfermedades como el Alzheimer, el Huntington y otras neuropatologías que afectan a una gran parte de la población.

64

Lecturas recomendadas para saber más:

1. Dhawale, A., Bhalla, U.S. (2008). The network and the synapse: 100 years after Cajal. *HFSP J.* 2 (1): 12–16.
2. Lichtman, J., Livet, J., Sanes, J. (2008). A technicolour approach to the connectome. *Nature Reviews Neuroscience.* 9 (6): 417–422. doi:10.1038/nrn2391.
3. Livet, J., Weissman, T. A., Kang, H., Draft, R. W., Lu, J., Bennis, R. A., Sanes, J. R., Lichtman, J. W. (2007). Transgenic strategies for combinatorial expression of fluorescent proteins in the nervous system. *Nature.* 450(7166), 56–62. doi:10.1038/nature06293.
4. Shaner, N. C., Steinbach, P. A., Tsien, R. Y. (2005). A guide to choosing fluorescent proteins. *Nature Methods* 2, 905–909.
5. Livet, J., Hampel, S., Chung, P., McKellar, C., Hall, D., Looger, L., Simpson, J. (2011). *Drosophila Brainbow*: a recombinase-based fluorescence labeling technique to subdivide neural expression patterns. *Nature Methods* 8 (3): 253–260. doi:10.1038/nmeth.1566.
6. Sauer, B. (1987). Functional expression of the Cre-Lox site-specific recombination system in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Cell Biol* 7: 2087–2096.

NOTA DE LOS EDITORES: Véase “*Mapas del cerebro*” en la sección *Monitor de Encuentros en la Biología* 143, donde se comenta la publicación de un *Focus on Mapping the Brain* en el número de Junio de 2013 de la revista *Nature Methods*. Ese *Focus* contiene, entre otros, el artículo (5) de la lista de “Lecturas recomendadas para saber más”.



Historia de un polimorfismo

Carlos E. Rodríguez

Unidad de Proteómica. Servicio de Biotecnología. Edificio de Bioinnovación.
Parque Tecnológico de Andalucía. Universidad de Málaga
carrodri@uma.es

Ocurrió en el país de las especias. En la cuna del ajedrez y del sistema de numeración. Ocurrió en la lejana India. Y se extendió por el mundo.

Así podría comenzar nuestra historia. No es una historia de princesas y maharajás, sino de un tema mucho más mundano, el nacimiento de una isoforma de una proteína. Una simple proteína tan abundante en nuestras venas, como desconocida por las personas ajenas, y no tan ajenas, a la ciencia. Se trata de la haptoglobina, presente en todos los mamíferos, una proteína adelantada a su era porque, desde tiempos inmemoriales, descubrió las bondades de la reutilización y el reciclado para evitar que nos ahogemos en nuestros propios residuos.

Durante el recambio natural de los hematíes se libera al torrente sanguíneo la —ésta sí— famosa hemoglobina. No menos ínclita debiera ser la proteína que hoy nos ocupa; mas si, salvo honrosas excepciones, la historia siempre olvidó a los escuderos, ¿qué decir de los basureros, barrenderos y otros limpiadores? La haptoglobina se une con fuerza a la transportadora de oxígeno para evitar que el grupo hemo pueda dañar nuestros tejidos vasculares al reaccionar con los lípidos de membrana —tan susceptibles a la oxidación— y la lleva a la planta de reciclado del hígado, donde se recupera y reutiliza el grupo hemo [1].

Dramática situación podríamos encontrarnos en el caso de una liberación masiva de hemoglobina — como ocurre en procesos de hemólisis intravascular— que atraviesa la barrera glomerular de la nefrona y daña irreversiblemente al riñón. Pero su inseparable globina amiga, la 'hpto', está siempre atenta, en concentración elevada, no sólo para salvarnos de esta relativamente infrecuente eventualidad, si no también para ayudar a impedir que las bacterias infecten nuestro vulnerable torrente sanguíneo, gracias a que restringen la disponibilidad del hierro que les resulta tan necesario para proliferar.

Aún restan por describir otras importantes funciones de esta proteína, que usa la versatilidad para dar rentabilidad a su tarea de vigilancia. En determinadas circunstancias, ciertas citoquinas deciden aumentar, aún más, su concentración para emplear las cualidades de reparador vascular, o por su capacidad angiogénica e inhibitoria de la producción de prostaglandinas. Por todo ello tiene el gran honor de pertenecer a los reactantes de fase aguda que hacen de escudo ante los procesos inflamatorios o de necrosis tisular.

La denominación del gen de la proteína estrella de este artículo es HP y codifica dos cadenas diferentes, denominadas con las dos primeras letras del alfabeto griego. Hasta donde llegan nuestros conocimientos actuales, la cadena β es idéntica en todos los humanos; sin embargo la cadena α tiene tres isoformas comunes, dos de ellas se diferencian únicamente dos aminoácidos y se denominan en función de su movilidad electroforética como $\alpha 1S$ «lenta» (slow) y $\alpha 1F$ «rápida» (fast) [2], la otra nació en la India hace unos dos millones de años. Surgió en un desconocido *Homo* antepasado, del que sabemos algo que ni siquiera sé de mí mismo, su fenotipo de haptoglobina era 1S-1F. Esto quiere decir que presentaba ambos alelos, HP 1S y HP 1F, y un error en la meiosis hizo que se insertase la secuencia de bases de un alelo en el otro, para dar lugar a una cadena de peso molecular casi doble denominada $\alpha 2$, en un proceso conocido como entrecruzamiento desigual (figura 1).

Ya que somos los únicos *Homo* que quedamos sobre la faz de la tierra, esta isoforma es exclusiva de los humanos. Después se diseminó por todo el planeta, manifestando no sólo cierta ventaja evolutiva, sino también la existencia de una cadencia migratoria, ya en la prehistoria. No obstante, su distribución mundial con presencia mayoritaria en Asia oriental y minoritaria en África, América, así como en otras poblaciones insulares, o tribus indígenas aisladas nos permite deducir su origen.

¿Y a qué debe su ventaja evolutiva la cadena $\alpha 2$ frente a las $\alpha 1$?

Pues fijaos que la cadena $\alpha 2$ tiene peores prestaciones en cuanto a la principal función de esta proteína se refiere, o sea, se fija peor a la hemoglobina; sin embargo, su mayor tamaño puede mejorar la acción protectora renal. El aumento de tamaño de la molécula completa de haptoglobina es mucho mayor del que se derivaría por la duplicidad de talla de la cadena $\alpha 2$ frente a la $\alpha 1$. Y esto es por el hecho de que la nueva isoforma, índica aborígen, forma dos puentes disulfuro, en lugar de uno, con sus análogos α . Esto da lugar a la presencia de cadenas tan variables como refleja la figura 2, y cuyo peso molecu-

65

lar oscila entre 86 y 300 kDa para el fenotipo 2-1, y entre 170 y 900 kDa para el 2-2 [3]. Ni las peores afectaciones glomerulares evitarían que se filtren correctamente estas macromoléculas.

Pero quizás no es esta su principal ventaja, sino la derivada de otra propiedad, en principio, más sorprendente, ya que por sí sola la cadena α_2 es capaz de aglutinar a *Streptococcus pyogenes*, es decir, emula a los anticuerpos; no obstante, bien mirado, no es una cualidad tan rara, pues existe cierta homología entre la estructura primaria de la cadena α y las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas. Aunque en realidad las cadenas α y β son principalmente homólogas a las serín-proteasas del plasma sanguíneo, donde las serinas del centro activo están reemplazadas por alaninas, y a otras proteínas plasmáticas como la trombina, el activador tisular del plasminógeno y la plasmína. Esto apoya el hecho de que las proteínas van evolucionando a partir de proteínas preexistentes sin necesidad de reemplazarlas, sino añadiendo una nueva cualidad al líquido o tejido donde ésta se encontraba, lo que explica la utilidad de la duplicidad de genes para una proteína, o el porqué de la existencia de los pseudogenes. Conviene señalar que la haptoglobina presenta un único gen en los monos del nuevo mundo, y tres en los monos del viejo mundo y otros homínidos más cercanos a los humanos, que perdimos uno por el camino y sólo tenemos dos (figura 3). Estos genes pueden estar «agazapados» mientras esperan salir de su silenciamiento con posteriores mutaciones, o pueden ser funcionales en ciertas circunstancias como el gen HPR (haptoglobin-related protein, >90% de homología con la haptoglobina), el cual conserva la capacidad enlazante de la hemoglobina liberada al plasma. Su utilidad se encuentra en el contexto de la actividad biológica del factor lítico del tripanosoma que nos hace resistentes al *Trypanosoma brucei*, responsable de la enfermedad del sueño [4]. Y aquí encontramos otro posible mecanismo de la evolución, pues es precisamente en la población negra donde encontramos polimorfismos para el gen HPR, polimorfismos ausentes en el resto de las etnias, lo cual induce a pensar que la población más expuesta a la enfermedad ha desarrollado las nuevas isoformas. ¿Necesitamos las enfermedades y otros contratiempos para evolucionar? No seré yo quién dé la bienvenida al SIDA u otras enfermedades emergentes, a las guerras y a las crisis, a los cambios climáticos y a los grandes meteoritos; no seré yo quién las dignifique, ni quién les dé las gracias; pero ya nunca las veré de la misma manera. Puede ser que un primer cometa trajera la vida a nuestro planeta, y puede ser que un último se la lleve, mas los que llegaron en medio tampoco vinieron en balde. Tú que hollaste la Pangea, ¡bienhallado! Tú que abandonaste la gran tierra, ¡buen viaje!

67

Quien me presentó a la proteína protagonista de este artículo, fue la mayor intoxicación alimentaria que ha sufrido nuestro país: el «síndrome del aceite tóxico», más conocido como el Caso de la Colza, o simplemente el síndrome tóxico. Más de 20 000 afectados y de 2500 muertes resumen tristemente sus consecuencias. Sin embargo, no todos los que consumieron el aceite adulterado enfermaron. Muchos de sus familiares no se vieron afectados en absoluto. Se intentaron buscar entonces razones genéticas de este hecho, y algunas se encontraron. Entre ellas, ¿sabéis qué? Sí, sí, el polimorfismo en la haptoglobina [5].

¡Bienaventurados los polimorfos, vosotros heredaréis la tierra!

Ocurrió en el país de las especias, en la lejana India. Y se extendió por el mundo...

Ahora sigue entre nosotros, nos ayuda y nos protege. Evolucionará. A buen seguro. Mas aún nos acompañará un gran trecho.

¡Haptoglobina!, te siento muy cercana, por mis venas corres y socorres. Quizás el tiempo te olvide, yo no lo haré, pues los escritos son nuestra memoria, incluso después del último viaje... a las estrellas.

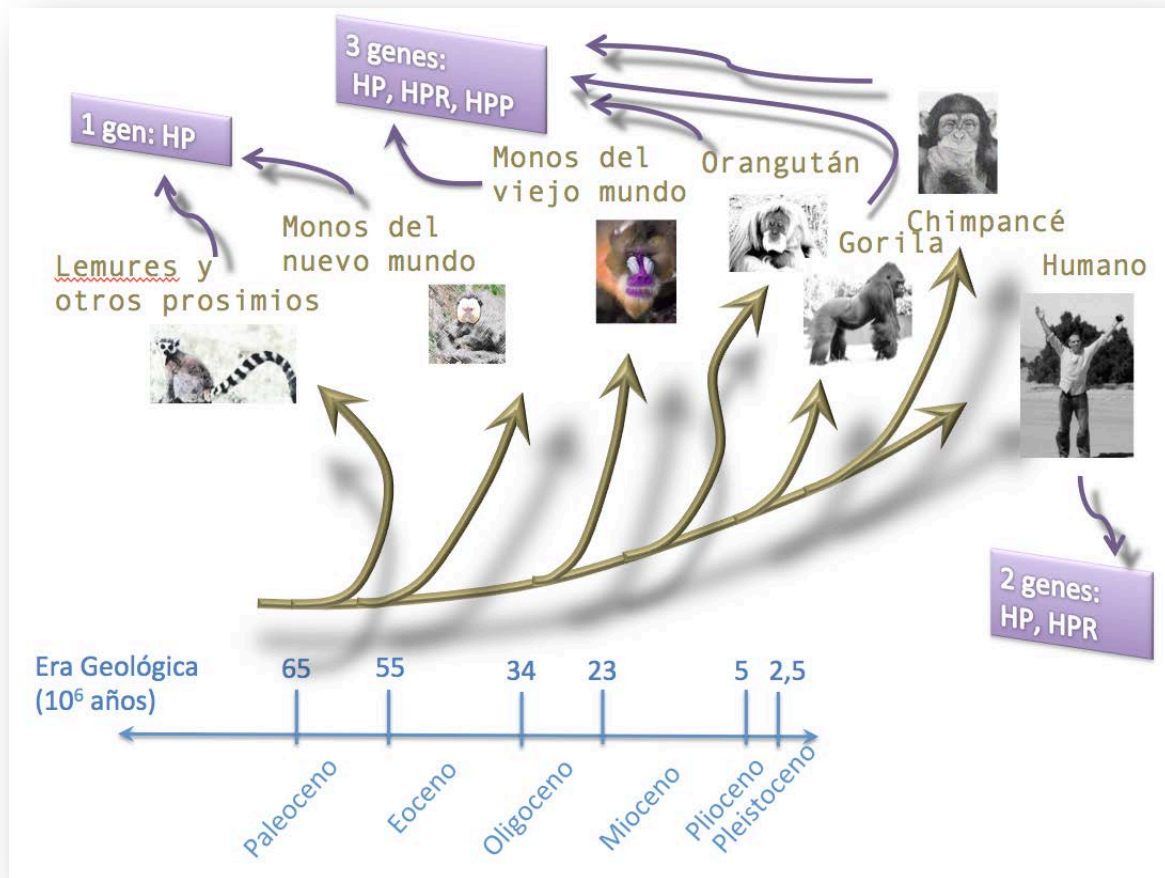


Figura 3: La haptoglobina presenta un único gen (HP) en los monos del nuevo mundo, y tres (HP, HPR, HPP) en los monos del viejo mundo y otros homínidos más cercanos a los humanos, que perdimos uno por el camino y sólo tenemos dos (HP, HPR).

Bibliografía citada:

1. Braeckman L, De Bacquer D, Delanghe J, Claeys L, De Backer G (1999). Associations between haptoglobin polymorphism, lipids, lipoproteins and inflammatory variables. *Braeckman L, De Bacquer D, Delanghe J, Claeys L, De Backer G. Atherosclerosis. Apr;143(2):383-8.*
2. Koy C, Mikkat S, Raptakis E, Sutton C, Resch M, Tanaka K, Glocker MO (2004). Mass spectrometric protein structure characterization reveals cause of migration differences of haptoglobin alpha chains in two-dimensional gel electrophoresis. *Proteomics. 2004 Dec;4(12):3921-32.*
3. Langlois, Delanghe (1996). Biological and clinical significance of haptoglobin polymorphism in humans. *Clinical Chemistry 42:10: 1589-1600.*
4. Drain J, Bishop JR, Hajduk SL (2001). Haptoglobin-related Protein Mediates Trypanosome Lytic Factor Binding to Trypanosomes. *J Biol Chem. 2001 Aug 10;276(32): 30254-60.*
5. Rodríguez C, Quero C, Domínguez A, Trigo M, Posada de la Paz M, Gelpí E, Abián J (2006). Proteotyping of human haptoglobin by MALDI-TOF profiling: Phenotype distribution in a population of toxic oil syndrome patients. *Proteomics. Apr;6 Suppl 1: S272-81.*



Premio Nobel de Medicina y Fisiología 2013

El pasado 7 de octubre, el Comité Nobel del Instituto Karolinska de Estocolmo comunicaba oficialmente el Premio Nobel en Fisiología o Medicina de 2013. Ese mismo día, uno de los galardonados con el premio, Thomas C. Südhof, recibía la noticia cuando se encontraba camino de Baeza (Jaén), donde estaba invitado a participar en un workshop sobre Neurociencia en la Universidad Internacional de Andalucía (UNIA). El profesor Südhof tuvo que detener el coche que conducía cuando se enteró por teléfono de la noticia, mostrándose completamente sorprendido (para oír la conversación telefónica completa consulte el siguiente enlace: <http://www.nobelprize.org/mediapl ayer/index.php?id=1953>). Más tarde, en la sede Antonio Machado de la UNIA, y antes de pronunciar su conferencia, Südhof era recibido con un caluroso aplauso como reconocimiento del preciado galardón, que hacía justicia a una intensa trayectoria investigadora en el campo de la biología celular de la neurona.

Dejando a un lado el dato puramente anecdótico, este año los galardonados con el Nobel en Fisiología o Medicina han sido los investigadores estadounidenses James E. Rothman y Randy W. Schekman, y el investigador alemán antes mencionado Thomas C. Südhof por sus descubrimientos de la maquinaria que regula el tráfico vesicular, un proceso fundamental en la biología de las células.

El transporte y la fusión de vesículas son elementos críticos en numerosos procesos fisiológicos, incluyendo la comunicación neuronal, la liberación de hormonas por células endocrinas o la liberación de citoquinas por células del sistema inmune. Numerosos trastornos neurológicos e inmunológicos, y también enfermedades como la diabetes se caracterizan por fallos en el

sistema de transporte vesicular en las células.

El sistema de transporte y fusión de las vesículas permite a la célula liberar su carga en el momento justo y en el lugar adecuado dentro y fuera de la célula. Este sistema funciona, con los mismos principios básicos, en organismos tan diferentes como las levaduras o los seres humanos.

Precisamente Randy Schekman, fascinado por cómo la célula organiza su sistema de transporte, decidió estudiar su base genética usando la levadura como modelo. Schekman identificó tres clases de genes que controlaban diferentes aspectos del sistema de transporte celular, proporcionando de esta forma nuevos conocimientos sobre la maquinaria implicada en el transporte de vesículas en la célula.

Otro de los galardonados, James Rothman, estudiando el transporte vesicular en células de mamíferos, descubrió un complejo proteico que permite el acoplamiento y la fusión de las vesículas con sus membranas diana. El proceso era el mismo tanto si ocurría dentro de la célula como si la vesícula se unía con la membrana externa para liberar su contenido al exterior. La existencia de tantas proteínas diferentes, y su unión en combinaciones específicas, aseguraba que la carga se liberara en una localización precisa.

El "leitmotiv" de Thomas Südhof era conocer cómo se comunicaban entre sí las células nerviosas en el cerebro. Los neurotransmisores son las moléculas señaladoras en las sinapsis, y estas moléculas se encuentran en el interior de vesículas, que se fusionan con la membrana externa del terminal presináptico cuando el impulso nervioso alcanza su membrana. Se sabía que este proceso era dependiente de calcio, y Südhof buscó las proteínas sensibles al calcio en las neuronas, iden-

tificando la maquinaria molecular que responde al influjo de iones de calcio y dirige rápidamente a las proteínas cercanas para la unión de las vesículas a la membrana externa del terminal. Tras la fusión de las membranas se produce la liberación del neurotransmisor. El descubrimiento de Südhof explica cómo se logra la precisión temporal y cómo se libera a voluntad el contenido de las vesículas.

Con sus descubrimientos, los tres laureados de este año han contribuido a una mayor comprensión del exquisito y preciso sistema de control para el transporte y liberación de sustancias dentro y fuera de la célula, abriendo de esta forma posibles vías para el tratamiento de aquellas enfermedades cuyo origen implica alteraciones de dicho sistema.

Para más detalles sobre los premios Nobel de 2013 sugerimos visitar la página de la Fundación Nobel: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2013/.

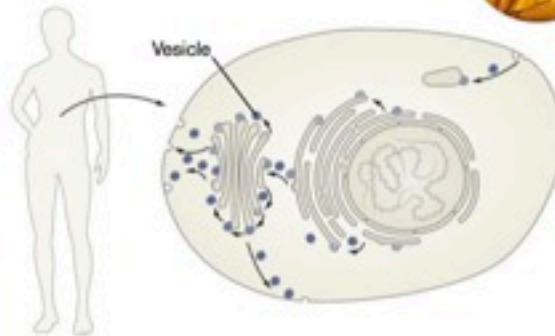




The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2013



Proper functioning of the cells in the body depends on getting the right molecules to the right place at the right time. Some molecules, such as insulin, need to be exported out of the cell, whereas others are needed at specific sites inside the cell. Molecules produced in the cell were known to be packaged into vesicles (pictured in blue), but how these vesicles correctly deliver their cargo was a mystery.



Randy W. Schekman

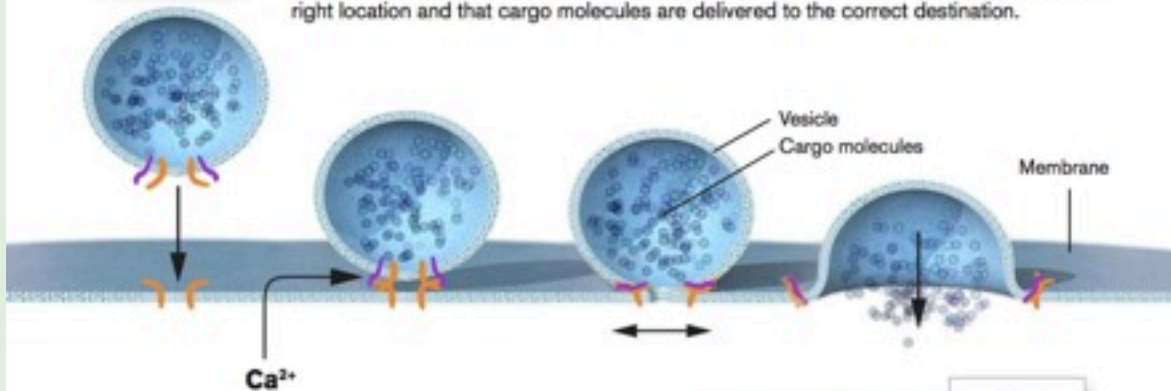


Randy W. Schekman discovered genes encoding proteins that are key regulators of vesicle traffic. Comparing normal (left) with genetically mutated yeast cells (right) in which vesicle traffic was disturbed, he identified genes that control transport to different compartments and to the cell surface.



James E. Rothman

James E. Rothman discovered that a protein complex (pictured in orange) enables vesicles to fuse with their target membranes. Proteins on the vesicle bind to specific complementary proteins on the target membrane, ensuring that the vesicle fuses at the right location and that cargo molecules are delivered to the correct destination.



Thomas C. Südhof



Thomas C. Südhof studied how signals are transmitted from one nerve cell to another in the brain, and how calcium controls this process. He identified molecular machinery (pictured in purple) that senses calcium ions (Ca^{2+}) and triggers vesicle fusion, thereby explaining how temporal precision is achieved and how signaling substances can be released from the vesicles on command.

Celebrando a Wallace



Encuentros en la Biología no quería permanecer ajena a una efemérides singular para la historia de la Biología: en 2013 se cumplen 100 años de la muerte de Alfred Russel Wallace (1823-1913). Para celebrar este centenario, Encuentros en la Biología quiere hacerse eco de la iniciativa WALLACE 100, una asociación internacional informal de organizaciones con proyectos diseñados para celebrar este centenario. El logotipo de esta asociación muestra tres machos de la mariposa *Ornithoptera croesus*, la más famosa de las 113 especies y subespecies de mariposas del sudeste asiático a las que Wallace dio nombre. El color anaranjado del logo es similar al de la propia mariposa. Wallace capturó el primer espécimen macho de esta hermosa mariposa en 1859 en la isla indonesia de Batchian. El Museo de Historia Natural británico alberga en su espacio web NaturePlus el blog Wallace 100. Durante el Año Darwin, Encuentros en la Biología quiso también rendir un modesto homenaje a Wallace y lo hizo mediante la publicación de una biografía escrita por M^a Victoria Ruiz Pérez, por entonces una becaria predoctoral (Encuentros en la Biología 2 (125): 49-51, 2009). Ya doctora, M^a Victoria se ha prestado gustosa a revisar y "actualizar" aquella biografía. Abajo se reproduce esta versión remozada.

71

La extraordinaria vida de Alfred Russel Wallace

WALLACE100

Este año celebramos el 100 aniversario del fallecimiento de Alfred R. Wallace, y desde la editorial de Encuentros en la Biología se me ha invitado a visitar un artículo sobre la figura de este interesante personaje, que tuve el placer de escribir en esta misma revista hace cuatro años (Encuentros en la Biología 125: 49-51, 2009). Para aquellos que no hayan oído hablar de él, podemos presentar a Wallace como un apasionado naturalista y explorador del S.XIX de gran curiosidad e inteligencia que nos dejó aportaciones de gran interés en los campos de la biología evolutiva, la antropología, la biogeografía y la ecología. Para ir abriendo boca, mencionaremos dos puntos de su biografía que resultan muy ilustrativos sobre el peso intelectual de Wallace. En primer lugar, sus viajes y observaciones lo llevaron a postular una serie de teorías sobre la formación y existencia de las llamadas zonas biogeográficas, cuyos principios siguen vigentes hoy en día. Por otra parte, un suceso de tintes anecdóticos, pero que sigue encendiendo la imaginación de muchos y que no carece de importancia: siendo aún desconocido en el mundillo científico de su época, Wallace desarrolló una teoría de la evolución por medio de la selección natural de forma paralela al mucho más famoso Charles Darwin, y parece que fue precisamente la "amenaza" de la inmediata publicación de la teoría de Wallace lo que espoleó al veterano científico a hacer públicas sus propias ideas, a las que tanto debe la Biología moderna. ¿Quieren saber más sobre esta figura fascinante? Adelante, son bienvenidos a pasar unos minutos (espero que amenos e instructivos) con este gran hombre.

Desde sus orígenes, la vida de Wallace parece sacada de una novela de Dickens. Nacido en 1823 en una familia respetable, pero pobre, vivió una infancia marcada por la estrechez (baste decir que, de sus nueve hermanos, cinco murieron antes de alcanzar los veintidós años) y con apenas trece años abandonó los estudios para empezar a trabajar, aunque su insaciable curiosidad lo llevó a continuar su formación de forma autodidacta. Durante varios años desempeñó



diversos trabajos en el mundo de los negocios, y aprendió cartografía, trigonometría, geometría, construcción de edificios, mecánica y química aplicada a la agricultura. Descubrió su interés por la Historia Natural y especialmente por la botánica, la geología y la astronomía. Sus lecturas lo llevaron a descubrir las obras de Owen, el fundador del socialismo británico, que influyeron profundamente en la visión política del joven Wallace. Otras lecturas que tuvieron gran peso en su desarrollo intelectual fueron las narraciones de los viajes de Humboldt, de la estancia a bordo del Beagle de Charles Darwin, o la obra de Malthus *Essay on the Principle of Population*, que le inspiró las mismas reflexiones sobre la lucha por la supervivencia que a Darwin. En 1844 se publicó anónimamente *Vestiges of the*



Natural History of Creation, obra de Robert Chambers, que presentaba una hipótesis sobre una "ley de desarrollo" de los seres vivos, según la cual las especies tendían a transformarse unas en otras aumentando su grado de complejidad hasta llegar al ser humano, todo bajo la planificación de un diseño divino. La obra causó cierta polémica y tuvo grandes opositores, pero despertó en Wallace el deseo de poner a prueba tal "ingeniosa hipótesis". Espoleado por su mente inquisitiva e inquieta, Wallace, junto a su amigo Henry W. Bates, se embarcó rumbo al Amazonas con el objetivo de recopilar datos que pusieran a prueba las ideas expuestas en *Vestiges*. Para costear sus gastos, Wallace se dedicó a cazar y disecar todo tipo de insectos, pájaros y otros animales que luego enviaba en barco a Londres, donde su agente Samuel Stevens se encargaba de venderlos. Wallace pasó cuatro años en el Amazonas, recopilando tanta información como pudo. A su vuelta a Inglaterra en Agosto de 1852, el barco en el que viajaba naufragó. Wallace fue recogido por otro navío que estuvo también a punto de hundirse durante una tormenta. A pesar de la mala experiencia, poco después de su llegada a tierra firme Wallace estaba ya planeando un nuevo viaje, esta vez hacia las lejanas islas del Archipiélago Malayo. Durante ocho años, desde Abril de 1854, Wallace recorrió Sumatra, Bali, Lombok, Borneo, Cibeles, Gilolo, Ternate, Batchian, Timor, Ceram, las islas Aru, la península de Vogelkop, Komodo, Sarawak... Vivía



de acuerdo con los recursos locales, y viajaba en canoas, goletas mercantes o barcos de vapor. Durante todo su viaje continuó con su tarea de recopilación de especímenes, de cuya venta obtenía la financiación suficiente para costear sus andanzas. La captura de ejemplares distintos de cada especie le permitió observar de cerca la variabilidad entre los individuos, y ciertas ideas, que desde hacía tiempo rondaban su mente, empezaron a tomar peso. En 1855 publicó un artículo, *On the Law which has Regulated the Introduction of New Species*, que prefiguraba ya su teoría de la selección natural, y que tuvo poco o ningún impacto en el mundillo científico. El uno de marzo de 1858, tras un ataque de fiebre de malaria que lo asedió durante su estancia en Gilolo, Wallace se refugió en su casita de Ternate, donde los ataques persistieron intermitentemente varios días. Parece ser que entre fiebre y fiebre Wallace dio por fin con la clave que andaba buscando hacía tiempo, y el resultado de su revelación fue un artículo que tituló *On the Tendency of Varieties to Depart Indefinitely from the Original Type*, que culminó el seis de marzo. Posiblemente, el día 9 Wallace envió el artículo por barco a Inglaterra, dirigido ni más ni menos que al ya famoso Charles Darwin. No hay evidencias de cuándo llegó la carta a manos de Darwin; sin embargo, otra carta



73

que Wallace envió el nueve de marzo, y que iba dirigida a su amigo Frederick Bates, llegó a Leicester el tres de junio. No obstante, Darwin afirmó no haber recibido la carta hasta el 18 de junio. Desgraciadamente, no se conserva el sobre ni ninguna otra prueba que ratifique sus palabras. Según el propio Darwin, fue el ocho de junio cuando por fin dio con la clave perdida que necesitaba para vertebrar la teoría que había estado gestando durante veinte años: el principio de divergencia. En aquellas fechas Darwin no tenía aún en mente la idea de publicar su obra definitiva sobre la selección natural, sino que contaba aún con desarrollarla unos años más antes de presentarla al público. Sin embargo, la recepción de la carta de Wallace cambió la situación: actuó como un acicate para Darwin, forzándolo a adelantar la presentación de la que sería la mayor obra de su vida. Tras consultar a sus amigos Lyell y Hooker, y sin poder comunicarse con Wallace, perdido en las islas malayas al otro lado del mundo (recuerden que la carta de Wallace a Bates “apenas” había tardado tres meses en llegar a destino), llegaron a una solución que permitía a Darwin conservar el privilegio de prioridad científica a la vez que hacía público el artículo de Wallace. El uno de julio de 1958 Darwin presentó ante la Sociedad Linneana un resumen de su trabajo por medio de una carta que había escrito en 1857 a Asa Gray, así como extractos de un ensayo no publicado de 1844. Posteriormente, se procedió a la lectura del artículo original de Wallace. Algunos han querido ver una historia de conspiración en este episodio, y proponen un pacto entre Darwin, Lyell y Hooker por el cual Darwin aprovechó



algunas de las ideas de Wallace para completar su propio trabajo. Si bien la enorme coincidencia que llevó a dos hombres tan distintos a alcanzar las mismas conclusiones, y al más joven de ellos a apelar, de entre todos los científicos de Inglaterra, al segundo para la defensa de su teoría, pueden despertar suspicacias en aquellos que gustan de la polémica, lo cierto es que el propio Wallace se consideró siempre en deuda con Darwin por la defensa que éste hizo de su trabajo. No olvidemos que Wallace era un naturalista relativamente joven, sin formación académica, de orígenes humildes y desconocido entre los científicos de su época. La asociación de su nombre al de Darwin le aseguró que su teoría fuera tenida en cuenta. Las relaciones entre Darwin y Wallace fueron siempre de mutuo respeto y admiración, y jamás existió entre ellos la más mínima sospecha. En 1859 Darwin publicó por fin *"The Origin"*, y envió a Wallace una copia. Éste calificó a la obra de Darwin como *the "Principia" of Natural History*.

Wallace volvió a Inglaterra en 1862. En los siguientes años publicó varios artículos y libros. Además de sus múltiples aportes a la Historia Natural y su co-autoría de la teoría de la selección natural, Wallace ocupa un especial papel en la Biología como fundador de la Biogeografía, como se comentó al principio de este texto. Baste decir que los que hemos estudiado la muy hermosa carrera de Biología seguimos conociendo la llamada "Línea de Wallace" más de un siglo después de la publicación de sus trabajos. En 1889 publicó *Darwinism*, su único tratado sobre selección natural. El título de su obra deja claro el talante desinteresado y humilde de este hombre extraordinario. Durante años Wallace sufrió penurias económicas, e incluso fue necesaria la intervención de Darwin para que se le otorgara una pensión. Como ocurre con frecuencia con las personas dotadas de mentes sobresalientes, Wallace fue también bastante excéntrico, tal vez precisamente a causa de la curiosidad y la pasión que lo caracterizaban. Mostró un gran radicalismo político y social, se posicionó activamente en contra de la utilización de vacunas, se adentró en los más que dudosos mundos del espiritismo y el mesmerismo... A pesar de las polémicas que esas actividades pudieran suscitar, lo cierto es que en sus últimos años su trabajo fue reconocido y premiado por varias instituciones científicas, e incluso recibió la Orden del Mérito de la Corona en 1908. Wallace murió en 1913, a los 90 años, tras una vida larga, intensa y enormemente fructífera.

M^a Victoria Ruiz Pérez

Doctora en Biología

Departamento de Biología Molecular y Bioquímica

Facultad de Ciencias

Universidad de Málaga

mariaviruz@uma.es

Algunas fuentes interesantes sobre Wallace:

- Crane, L. 2006. Was Wallace more Darwinian than Darwin himself? In Cain, J.: First Class Essays. [www. ucl. Ac. Uk/sts/cain/firstclass/index.htm](http://www.ucl.ac.uk/sts/cain/firstclass/index.htm)
- Gould, S.J. 1980. Wallace's fatal flaw. *Natural History*, 89: 26-40.
- Quammen, D. 2008. The Man Who Wasn't Darwin. <http://ngm.nationalgeographic.com/2008/12/wallace/quammen-text.html>
- Sarkar, S. 1998. Wallace's belated revival. *J. Biosci.* 1: 3-7.
- Shermer, M. In Darwin's shadow. *The Life and Science of Alfred Russel Wallace: A Biographical Study on the Psychology of History*. Chapter 5: A Gentlemanly Arrangement: Alfred Russel Wallace, Charles Darwin & the Scientific Priority Dispute. Oxford: Oxford University Press <http://www.michaelshermer.com/darwins-shadow/excerpt/>
- Smith, C.H. 2004. Wallace's Unfinished Business: The "Other Man" in evolutionary theory. *Complexity*, 10: 25-30.
- Smith, C.H. Alfred Russel Wallace: A Capsule Biography. *The Alfred Russel Wallace Page*, <http://www.wku.edu/~smithch/index1.htm>.

NOTA DE LOS EDITORES: La edición de Octubre de 2013 de la revista *Investigación y Ciencia* publica una semblanza biográfica de Wallace firmada por Andrew Berry y titulada "Wallace, el evolucionista radical", que es traducción del artículo original publicado en *Nature* 496: 162-164, 2013. En el espacio web de nuestra revista pueden acceder a la biografía de Wallace contenida en la obra *Darwin's Universe: Evolution from A to Z* de Richard Milner.

Un año de ENCODE

El Proyecto ENCODE (*ENCyclopedia Of DNA Elements*), financiado por el NHGRI (*National Human Genome Research Institute, USA*), se marcó como objetivo la identificación de todas las regiones de transcripción, de asociación a factores de transcripción, estructuras de cromatina y modificaciones de histonas en la secuencia del genoma humano. Gracias a la identificación de estos elementos funcionales, actualmente el 80% de los componentes del genoma humano tienen ya al menos asociada una función bioquímica. El 5 de Septiembre de 2012, el grueso de los resultados de ENCODE se hizo libre y accesible a todo el mundo a través de la aplicación *Nature ENCODE Explorer*, accesible en: <http://www.nature.com/encode/>

Hace unos meses pedimos a tres estudiantes de Biología que escribieran un comentario sobre el Proyecto ENCODE. Ahora, celebrando el aniversario del lanzamiento de *Nature ENCODE Explorer*, *Encuentros en la Biología* lo publica.

75

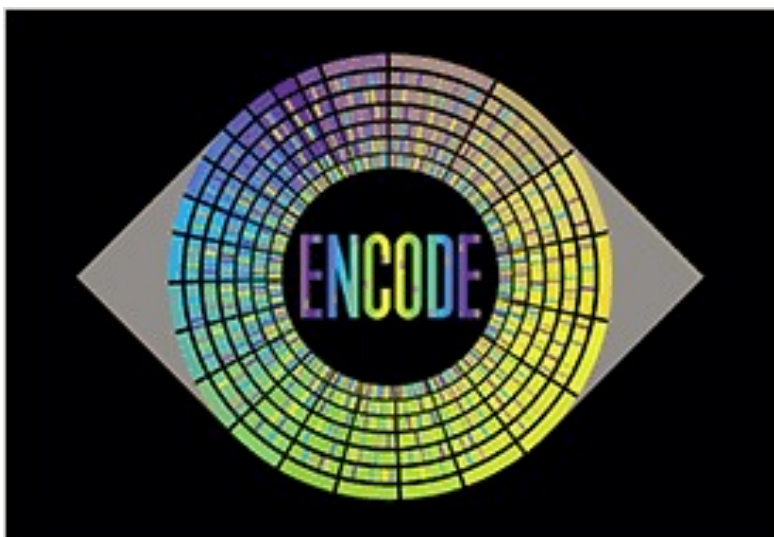


Imagen que acompañó el lanzamiento del *Nature ENCODE explorer* el 5 de Septiembre de 2012

La entrada de siglo nos trajo uno de los momentos más esperados por la comunidad científica: la secuenciación del genoma humano. En 1990 comenzó el llamado Proyecto del Genoma Humano, que logró secuenciar en 2003 el primer genoma humano completo. La expectativa radicaba en los prometedores logros que se llevarían a cabo tras semejante avance en el conocimiento. Tras este gran evento para la ciencia, comenzó el denominado Proyecto de los 1000 Genomas, que finalizó en octubre de 2012 con la secuenciación de 1092 genomas de individuos diferentes. Cuál fue la sorpresa para todos cuando se percataron de que en realidad no habían hecho nada más que rasgar la punta del iceberg. No solo la solución no estaba en los genes, sino que el compendio de mecanismos que llevan asociados para regular su expresión se presentaba casi inexpugnable. Pero la comunidad científica se mueve con retos y el reto se

ha convertido en hazaña con la publicación en el año 2012 (más de una década después de la secuenciación del genoma humano) del proyecto ENCODE, lanzado por el NHGRI (*National Human Genome Research Institute*) de Estados Unidos. ENCODE es el acrónimo en inglés de *Encyclopedia of DNA Elements*, cuyo origen se remonta al año 2003. En su fase inicial ENCODE abarcó tan solo un 1% del genoma; ya en el año 2007 se publican los primeros resultados. El proyecto culmina con el análisis completo del genoma cinco años después. Este proyecto se ha podido llevar a cabo gracias a las nuevas tecnologías de secuenciación que permiten secuenciar genomas enteros en tiempos impensables



Proyecto ENCODE

José Joaquín Serrano Morales, M^a
Carmen Ocaña Farfán, Elena Díaz
Santiago
Alumnos de último curso de Biología, Universidad de Málaga
conguino@hotmail.com
meru_wolf@hotmail.com elenads@msn.com

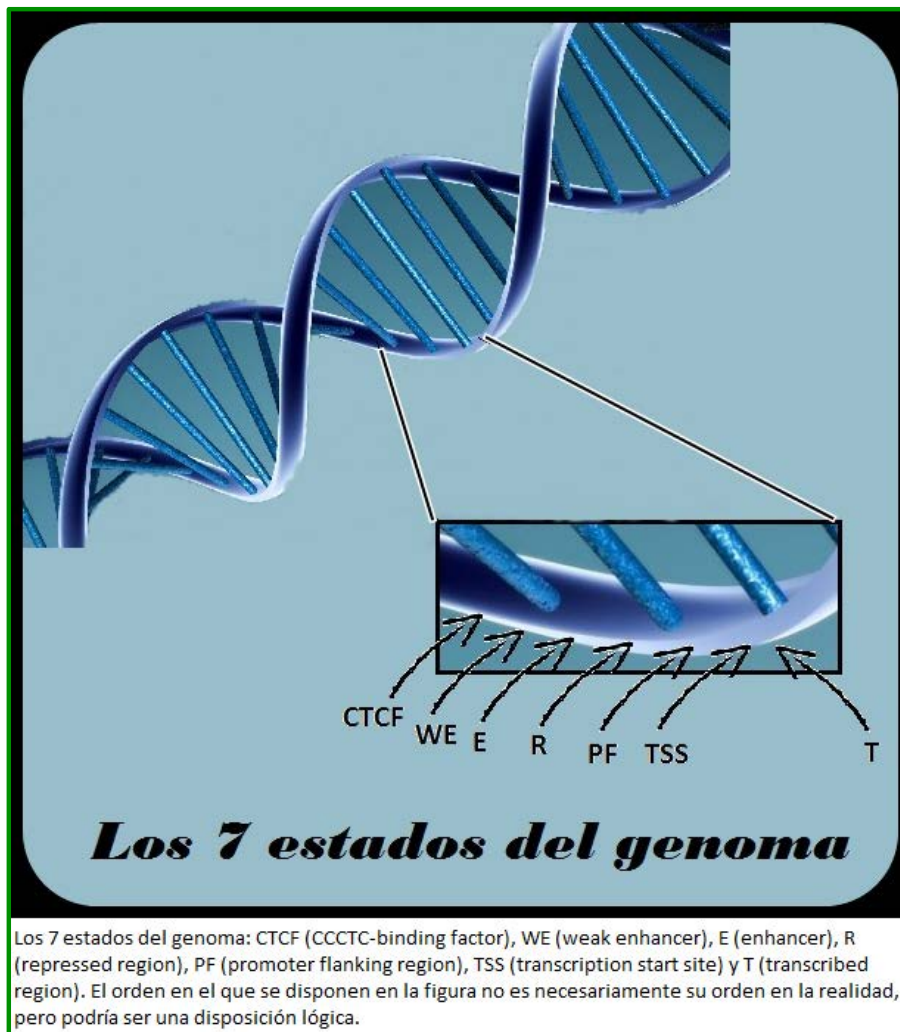
hace solo una década además de realizar análisis más precisos, con un amplio repertorio de ensayos funcionales. La automatización que brinda la gran cantidad de *software* informático para realizar estudios comparativos ha permitido que un total de 442 investigadores pertenecientes a 32 instituciones distintas hayan realizado y estudiado la actividad del genoma completo de 147 tipos celulares distintos y que sus resultados fueran publicados por separado en la revista *Genome Research*. Al mismo tiempo la revista *Nature* ha publicado una visión general del proyecto, en septiembre del año 2012. Estos artículos y los datos generados son de libre acceso para cualquier científico de cualquier lugar del mundo. Para todos aquellos interesados en acceder en más profundidad aquí dejamos el enlace de la página desde la cual se puede acceder a los distintos artículos:

<http://www.nature.com/encode/#/>.

¿Pero cuál es la intención del proyecto? ENCODE pretende localizar en el genoma los elementos funcionales del mismo. Un elemento funcional es todo aquel segmento discreto del genoma que codifica un producto definido o que muestra una función bioquímica determinada. Entre estos elementos funcionales se encuentran regiones transcritas de ARN, regiones codificantes para proteínas, sitios de unión a factores de transcripción, estructura de la cromatina y

modificación de histonas, con lo cual no se incluyen únicamente genes, sino también elementos reguladores, ARNs no codificantes, transcritos con *splicing* o ajuste alternativo, etc. Todos estos elementos nos ponen sobre aviso de la poca importancia que hasta ahora se le había dado al mal llamado ADN "basura". Sin embargo, gracias al proyecto ENCODE sabemos que el 80% del genoma tiene una función, es decir, tiene una actividad bioquímica específica. Formando parte del proyecto ENCODE encontramos a GENCODE, que se encarga del estudio de los loci codificantes y transcritos con *splicing* alternativo, loci no codificantes con evidencias de transcripción, y pseudogenes.

Analizando 1640 bases de datos e integrando los resultados de los experimentos llevados a cabo en los 147 tipos celulares diferentes por los distintos laboratorios y asociaciones se han descrito importantes características acerca de la organización y la función del genoma humano. Quizá la más relevante sea la división del genoma en siete estados de la cromatina: CTCF (del inglés, *CCCTC-binding Factor*), E (*Enhacer*), PF (*Promoter Flanking region*), R (*Repressed region*), TSS (*Transcription Start Site*), T (*Transcribed region*) y WE (*Weak Enhacer*). Tres de ellos son estados "activos", en concreto, los estados E y WE, que son regiones potenciadoras que se diferencian en la fuerza de la potenciación, y el estado CTCF, que posee numerosos sitios



de unión a CTCF, encargado de la regulación de la estructura de la cromatina. Por otro lado, hay un estado represor, el estado R; el estado TSS corresponde a los promotores, incluyendo los sitios de inicio de la transcripción, y enriquecido en factores de transcripción que actúan cerca de los promotores y en las ADN polimerasas II y III; un estado PF, que incluye regiones flanqueantes a los promotores y un estado T, que constituye las regiones transcritas. La diferencia entre unos estados del genoma y otros se basó en la observación de los patrones de accesibilidad a la cromatina, y de diferentes modificaciones de las histonas en residuos de lisina específicos, que conllevan la asociación de diferentes marcadores de acetilación y metilación, como pueden ser H3K27ac o H3K4me1. La acetilación y la metilación poseen funciones antagónicas, de forma que la acetilación favorece la transcripción porque relaja la cromatina, mientras que la metilación reprime la transcripción. Así, se han visto diferentes niveles de metilación en los diferentes estados del genoma, presentando una mayor metilación los estados que forman parte de genes, es decir, el estado T, y un menor grado de metilación en las regiones promotoras, como TSS. Además, hay diferencias de metilación entre los dos estados potenciadores, estando más metilado el estado WE, menos activo. Con ello, puede deducirse que la metilación en los promotores da lugar a su represión, mientras que en genes aumenta la actividad transcripcional. Es obvio pues que el estado WE presente un mayor grado de metilación que el estado E, ya que es menos activo.

Por otra parte, las regiones de lo que se llama cromatina abierta están caracterizadas por presentar hipersensibilidad a la DNAasa I, que además es característico de regiones reguladoras, por lo que es lógico pensar que, por ejemplo, el estado CTCF represente zonas de cromatina abierta.

Otras aportaciones interesantes de este proyecto son la afirmación de que la modificación de histonas y la unión a factores de transcripción están implicados de alguna forma en la transcripción y, por tanto, en el nivel de expresión, y además que hay suficiente información en los promotores como para explicar la mayoría de la variación en la expresión del ARN. Se trata también la distribución de los sitios de unión a factores de transcripción, que no se distribuirían de manera aleatoria a lo largo del genoma, sino que lo hacen en función de los promotores y de otros sitios de unión a factores de transcripción.

Del proyecto ENCODE también podemos destacar sus estudios acerca de la variación genómica humana, analizando diferentes variantes en los elementos funcionales tratados por ENCODE. Para ello, utilizaron el genoma de un individuo que fue secuenciado en el proyecto de los 1000 genomas, además del genoma de sus padres, de forma que pudiera comprobarse la variación alelo-específica. Con esto, se comprobó que un 1% de los sitios de unión a factores de transcripción son específicos del

haplotipo de uno de los parentales, de forma que no se encuentra presente en el otro.

La última aplicación importante que mencionaremos del proyecto ENCODE es la relación entre variantes genómicas asociadas a enfermedad. Para su estudio, se analizaron diferentes polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) que dan lugar a un fenotipo concreto, de los cuales la gran mayoría son regiones intrónicas o intergénicas, por lo que podemos deducir que una enfermedad no tiene que venir dada de forma obligada por un gen o una modificación de éste. En estos estudios se vio que una gran proporción de SNPs solapan con sitios hipersensibles a DNAasa I, con lo que se deduce que estos SNPs forman parte de regiones reguladoras, y que también coinciden con sitios de unión a factores de transcripción. Es interesante el caso de un *gene desert* (grandes fragmentos de ADN que carecen de regiones codificantes para proteínas) en el cromosoma 5 que contiene ocho SNPs asociados a enfermedades inflamatorias, como la enfermedad de Crohn. En concreto, los datos recogidos por ENCODE refuerzan la hipótesis de que las variantes genéticas de este fragmento del cromosoma modulan la expresión de los genes flanqueantes y que, además, estas variantes afectan de manera alelo-específica al nivel de ocupación del factor de transcripción GATA, lo cual influye en la susceptibilidad a la enfermedad de Crohn. Así, estos SNPs influirían en las variantes funcionales y, por tanto, llegarían a poseer una función de forma indirecta.

El proyecto ENCODE provee de una fuente importante de datos para la comunidad científica, y además ha permitido un mayor entendimiento del genoma humano gracias al análisis de múltiples elementos funcionales, descubriéndose varios aspectos acerca de la expresión y la regulación. Sin embargo, los mismos autores admiten que los resultados no pueden tomarse en cuenta en las proporciones que se dan, ya que los experimentos se realizan sobre dos líneas celulares, de forma que realmente los datos deberían infravalorarse. En tan solo cinco meses ENCODE ha recibido 52 citaciones en *Web of science*, 108 en *CrossRef* y 73 en *Scopus*, algunas de las principales bases de datos de la comunidad científica, lo que nos indica la enorme repercusión que está teniendo la publicación de estos datos dentro de la comunidad científica.

Como estudiantes de Biología tenemos que decir a todo aquel que pretenda profundizar en el tema que los artículos que recogen toda la información referente a ENCODE presentan mucha información en forma de gráficas complejas y tablas de datos, lo cual hace que estos artículos sean difíciles de leer y comprender para un estudiante, estando más orientado, por tanto, a especialistas en la materia y personal docente e investigador en el ámbito de la Genética y la Biología Molecular.

NOTA DE LOS EDITORES: La publicación de los resultados del Proyecto ENCODE ha suscitado un vivo debate (del que dan cuenta algunas de las más destacadas revistas de investigación y algunos de los más frecuentados foros de la ciencia) acerca de las fortalezas y debilidades de los proyectos a gran escala con inversión cien/mil millonaria en el actual contexto de la ciencia.



Foros de la ciencia

ENCUENTROS CON LA CIENCIA

La excelente iniciativa de divulgación científica *Encuentros con la ciencia* inició su decimoprimer ciclo de conferencias el lunes 7 de octubre en la sala *Ámbito Cultural de El corte Inglés* en Málaga con un absoluto éxito de público y crítica. El interesante programa confeccionado para esta edición garantiza que el éxito se repita acto tras acto con una sala abarrotada de ciudadanos ávidos de ciencia. Desde hace unos años los *Encuentros con la ciencia* cuentan con un excelente espacio *web*, que en su versión remozada funciona como un moderno *blog* dinámico lleno de noticias y enlaces de gran interés. *Encuentros en la Biología* quieren felicitar y agradecer a los organizadores de los *Encuentros con la ciencia* por tan feliz y fructífera iniciativa. Desde la pasada edición, el espacio *web* de los *Encuentros con la ciencia* ofrecen no sólo acceso a información sobre los ciclos de conferencia sino también a vídeos grabados en formato HD con las conferencias íntegras, de forma que se beneficien de unas conferencias amenas y de alto nivel todos quienes tengan conexión a internet y entren en la dirección: <http://www.encuentrosconlaciencia.com>. Además, desde esta dirección se pueden descargar los contenidos de los libros *Encuentros con la ciencia* y *Encuentros con la ciencia II*, con resúmenes de todas las conferencias impartidas en las seis primeras ediciones.

XI ENCUENTROS CON LA CIENCIA

ORGANIZAN
Dr. Enrique Viguera, Dra. Ana Grande y Dr. José Lozano (Universidad de Málaga)
Julia Toval (Sociedad Malagueña de Astronomía)
María Argibay (I.E.S. Cánovas del Castillo)
Centro del Profesorado de Málaga

PATROCINAN
Ambito Cultural de El Corte Inglés
Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular
FECYT
Euronutra

COLABORAN
Fundación CIEDES
Ayuntamiento de Málaga
MUY interesante
Universidad de Málaga

SEDE DE CONFERENCIAS Y EXPOSICIÓN
Ambito Cultural de El Corte Inglés de Málaga
(Edif. Hogar - Planta Baja
Dpto. de Librería en calle Hilera, s/n)

CONFERENCIAS 2013

7 octubre, lunes 18:30 h.
Evolución de la mente: del animal al ser humano
Dr. Antonio J. Díez-Lucena. Universidad de Málaga

14 octubre, lunes 18:30 h.
De la oncología molecular a las terapias personalizadas: desafíos en la práctica clínica
Dr. Mariano Barbacid. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas

28 octubre, lunes 19:30 h.
Corazones pequeños, grandes y cicatrices rencorosas: desafíos de la medicina cardiovascular en el siglo XXI
Dr. José María Pérez Pomares. Universidad de Málaga

4 noviembre, lunes 18:30 h.
Metástasis: la invasión de las células malignas
Dr. Pedro Fernández Salguero. Universidad de Extremadura

18 noviembre, lunes 19:30 h.
Genomas, matemáticas y supercomputadores
Dr. Oswaldo Trelles Salazar. Universidad de Málaga

22 noviembre, viernes 18:30 h.
Susceptibilidad genética al cáncer: no somos todos iguales
Dra. Clara Ruiz Ponte. Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica

2 diciembre, lunes 18:30 h.
Cómo mentir con estadísticas
Prof. Santiago Cárdenas. Universidad de Málaga

EXPOSICIÓN

18 noviembre 2013 - 18 enero 2014
¿Y tú qué? Yo, Científico
Enrique Viguera Minguez
Vanessa Torregrosa Castañón
Manuel Mari-Bella
Ana Grande Pérez
Miguel Ángel Sabadell
Marcos Ruiz Soler
Antonio Díez-Lucena
Andrea Nieto Quero
Ignacio Barrionuevo
Alberio Jiménez Schuhmacher
David Bueno Vallejo

TEATRO CIENTÍFICO

15 diciembre, lunes 18:30 h.
¿Por qué todo el mundo es idiota menos yo y alguno de mis amigos?
Bartolomé Luque, Javier Mateos y Roberto Malo

www.encuentrosconlaciencia.es
Imagen: Andrés Medina / Diseño: Laura López Barreira