

## INVESTIGACIONES E INVESTIGADORES EN LA UAM

Continuamos en este número de la revista con la sección: *Investigaciones en la Universidad Autónoma de Madrid*, con la que se pretende dar a conocer investigaciones relacionadas con diversas disciplinas científicas que se han desarrollado o se están llevando a cabo en la UAM, con el fin de describir de una forma simple y didáctica tales trabajos, y con ello los contenidos de diversas ramas del conocimiento, y cumplir así con la finalidad inherente a esta revista de divulgar la ciencia así como de contribuir al surgimiento de posibles ideas o iniciativas para posteriores investigaciones por parte de los jóvenes científicos, o de estudiantes universitarios de grado o posgrado que están en disposición y voluntad de llegar a serlo.

Se recogen a continuación algunos *relatos* de investigaciones realizadas por varios profesores de la UAM, los cuales se recogieron en una publicación conmemorativa del cumplimiento de los cuarenta años por parte de esta universidad y relativos a las siguientes disciplinas: *Biomedicina, Historia Contemporánea, Química y alimentación, Matemáticas y Bioquímica.*

### A) BIOMEDICINA

#### SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR IMPLICADA EN DAÑO CARDIOVASCULAR Y RENAL

*Marta Ruiz Ortega*  
*Dpto. de Medicina. UAM*

En los últimos años mi investigación se ha centrado en el estudio de los mecanismos moleculares implicados en las patologías cardiovasculares y renales, con el fin de buscar nuevas dianas terapéuticas o marcadores de diagnóstico o pronóstico de la progresión de la enfermedad.

Uno de los problemas de nuestra sociedad es el envejecimiento de la población, asociado al aumento de enfermedades como la hipertensión y la diabetes. Todo esto ha contribuido al aumento número de pacientes con patologías renales. Los actuales tratamientos empleados en clínica tan sólo consiguen retardar la progresión de estas patologías, y la mayor parte de los pacientes progresan inexorablemente hasta insuficiencia renal terminal y requieren tratamiento de sustitución (hemodiálisis o diálisis peritoneal) y posterior trasplante renal.

En este momento trabajo en varias líneas de investigación en el área cardiovascular y renal. Estos dos campos están muy relacionados, siendo los accidentes cardiovasculares la principal causa de muerte de los pacientes con enfermedad renal crónica.

Uno de los tratamientos con mejores resultados demostrado en clínica en patología renal es el empleo de bloqueantes de la angiotensina II, ya que presentan efectos renoprotectores. En este tema mis estudios pioneros que contribuyeron a ampliar el conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en estos efectos beneficiosos. Así, demostré que la Angiotensina II es una verdadera citoquina proinflamatoria, que activa la vía de señalización del NF- $\kappa$ B, factor de transcripción clave en la regulación de la respuesta inmune e inflamatoria. Posteriormente observé que la angiotensina II es capaz de activar de forma directa la vía de las proteínas Smad, principal ruta de señalización de TGF $\beta$ , participando de esta forma en procesos de fibrosis vascular y renal.

En esta línea continuo investigando nuevos mediadores en estas patologías. Una de nuestras hipótesis se basa en la observación de que en situaciones de daño renal se reactivan procesos

implicados en desarrollo embrionario, induciéndose genes, como CTGF/CCN2 y Gremlin, y activándose rutas de señalización como Notch, cuya modulación podría dar lugar a nuevas opciones terapéuticas. Estas investigaciones se realizan en colaboración con varios grupos nacionales de REDinREN, red de Investigación cooperativa del ISCIII, centrada en la enfermedad renal, y con varios colaboradores internacionales, como el doctor Sergio Mezzano, de la Universidad Austral de Chile con el que estamos estudiando el rol de Gremlin en las patologías renales, con el Dr. Roel Goldschmeding, Universidad de Utrecht, Holanda, investigando las acciones de CTGF en diversas patologías, con el Dr. Satoru Eguchi, Temple University, Filadelfia, USA centrados en la ruta del EGFR, y con la Dr. Catherine Godson, de University College Dublin, Irlanda, en nuevos mediadores.

Recientemente he comenzado una nueva línea de investigación en epigenética. Estudios recientes han demostrado que factores implicados en el daño renal, como estrés oxidativo, inflamación, toxinas urémicas o estados metabólicos alterados, como la hiperglicemia en la diabetes, pueden inducir cambios epigenéticos modificando la expresión génica, alterando la respuesta inmune y contribuyendo al daño cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica. Las modificaciones epigenéticas son potencialmente reversibles y por ello representan una importante oportunidad para descubrir nuevas dianas terapéuticas. En esta línea he demostrado que los inhibidores de proteínas BET (dianas epigenéticas que participan en la acetilación de proteínas), mejoran el daño renal experimental, al disminuir procesos inflamatorios, a través de la modificación de la cromatina genes específicos, inhibiendo la activación de NF- $\kappa$ B, y modulando la respuesta Th17, sugiriendo que los inhibidores BET podrían tener aplicaciones terapéuticas en patología renal.

## **B) HISTORIA CONTEMPORÁNEA**

### **LA HISTORIA COMO ESPEJO**

*José Luis Neila Hernández*

*Dpto. de Historia Contemporánea. UAM*

Al caracterizar la novela, Stendhal proponía el lema estético “un espejo que el escritor pasea a lo largo del camino”, como garantía de objetividad y realismo. De algún modo, el historiador, indisociable de su tiempo vivido, recoge en el seno de su espejo el reflejo de su entorno espacial y temporal, cuyas coordenadas determinan, así mismo, la propia noción de la Historia como objeto de estudio y conocimiento. Desde la modesta experiencia del que escribe, mi trabajo ha sido el reflejo de las inquietudes y ambiciones intelectuales sentidas por otros muchos colegas que compartimos “nuestro tiempo”. Estas inquietudes fueron aflorando y adquiriendo contornos más definidos en la recta final de los estudios de licenciatura, a mediados de la década de los 80, en la UCM. Los primeros pasos hacia la investigación, que concluiría años más tarde en mi tesis doctoral, ya definirían un itinerario que determinaría mi vida como historiador: la Historia de las relaciones internacionales.

¿En qué medida mi trabajo ha sido un espejo de esa realidad social objeto de estudio y del propio devenir de la disciplina? Cuando leo los trabajos de otros colegas, no puedo verme sino reflejado en sus pensamientos. Y todo ello, además, en un viaje en cuyos caminos los cambios y desafíos en la historiografía y en las demás ciencias sociales han modificado sustancialmente los planteamientos teóricos, conceptuales y metodológicos de la historiografía de las décadas centrales del siglo XX. Los planteamientos metodológicos y la propia naturaleza temática de la tesis doctoral ilustran estos cambios en el plano de la Historia de las relaciones internacionales: la escala regional de estudio, al ámbito mediterráneo, frente a la primacía del estudio de las relaciones bilaterales y la propia orientación del tema hacia las cuestiones de la seguridad colectiva y la defensa nacional, precipitaban hacia el medio internacional unos estudios que, tradicionalmente, se habían polarizado hacia el análisis del conflicto interno y el papel de las fuerzas armadas en el decurso de la sociedad española contemporánea.

De estos cimientos, emanarían las principales líneas de investigación que han polarizado mi

actividad posterior: el estudio de la administración exterior; de la política mediterránea de España en el curso del siglo XX; de la dimensión internacional de la transición y consolidación democrática, así como de la articulación de la política exterior democrática, amparado en mi caso en proyectos de investigación sobre los que pretendía aportar una perspectiva comparada entre la experiencia de la II República y la Monarquía democrática actual; y, por último, una labor que ha ido frecuentemente acompañada por la reflexión historiográfica como esfuerzo omnicomprendivo sobre los avances, las dificultades y los retos de la disciplina.

## **C) QUÍMICA Y ALIMENTACIÓN**

### **ALIMENTOS FUNCIONALES Y SALUD**

*Susana Santoyo Díez*

*Dpto. de Química Física Aplicada. UAM*

La investigación del grupo de Ciencia y Tecnología de los Alimentos de la UAM al cual pertenezco, se centra en los alimentos funcionales. Dichos alimentos son aquellos que se consumen como parte de una dieta normal y que, además de aportar los nutrientes tradicionales, contienen componentes biológicamente activos que ofrecen beneficios para la salud y reducen el riesgo de sufrir enfermedades. El interés por estos alimentos se ha intensificado en los últimos años debido a la aparición en el mercado de una gran cantidad de ellos. Uno de los aspectos a considerar respecto a este tipo de productos se refiere al establecimiento de evidencias científicas de su efecto beneficioso en el organismo, y otro a su seguridad.

Así, la investigación que llevamos a cabo en la UAM se dirige a la obtención y caracterización de nuevos ingredientes alimentarios bioactivos y a su aplicación al desarrollo de nuevos alimentos funcionales, junto con el estudio de su actividad biológica, su biodisponibilidad y su seguridad alimentaria. Con esto se pretende, no sólo obtener nuevos ingredientes bioactivos, sino demostrar científicamente las alegaciones de reducción del riesgo de padecer enfermedades. Para la obtención de estos ingredientes bioactivos se parte de productos naturales como pueden ser las plantas aromáticas (romero, orégano y tomillo), algas y microalgas, uvas y subproductos de la vinificación, aceites comestibles, y se emplean tecnologías limpias de producción. Dentro de estas tecnologías de extracción de compuestos bioactivos, en este grupo se trabaja con la extracción mediante CO<sub>2</sub> supercrítico y agua subcrítica.

Estas técnicas suponen una serie de ventajas respecto de las tradicionales, ya que emplean fluidos como el agua y el CO<sub>2</sub> que no son tóxicos para su uso alimentario, y son más rápidas y efectivas que las tradicionales. Esta investigación se lleva a cabo mediante proyectos del Plan Nacional o contratos con empresas de alimentación en las que sólo ha participado el grupo de investigación, u otros donde se cuenta con la colaboración de varios grupos y empresas, lo que indica el interés que hay por la relación entre alimentación y salud; interés que viene promovido por la necesidad de ofrecer respuestas claras a los consumidores ante la avalancha de productos alimenticios que prometen beneficios para la salud.

## **D) MATEMÁTICAS**

**¿BELLA, FRÍA Y AUSTERA? ¡MATEMÁTICA!**

*Pablo Fernández Gallardo*

*Dpto. de Matemáticas. UAM*

Como si de Violante proviniera, con este encargo me veo en gran aprieto. Hablar de uno mismo produce (inevitable) pudor y la (fundada) sospecha de no tener muchas cosas interesantes que decir.

Pero el soneto ha de completarse, así que, con permiso del lector, y en lugar de describir mi trayectoria investigadora o disertar sobre la matemática en general (lo que según Hardy conduce irremediabilmente a la melancolía), añadiré dos o tres pinceladas sobre mi experiencia en la universidad.

Me viene el recuerdo, de mis tiempos de estudiante, de cómo veía uno a sus profesores: figuras impecables, llenas de sabiduría. (Bueno, vale, había de todo, pero permitan que me deje arrastrar por la nostalgia y que los recuerde así). Luego, con el tiempo y la oportunidad de tratarlos en la distancia corta, esa imagen mitificada se diluye. Y se certifica que hay de todo: tipos extraordinarios (por su brillantez) y dedicados (por su entrega a las labores docentes e investigadoras); y otros que, ¡ay!... Lichtenberg (Georg Christoph), mezclando agudeza y mala leche, decía que «los denominados matemáticos exigen a menudo que se los tenga por pensadores profundos, aunque entre ellos abunden los mayores zopencos que encontrarse puedan».

Parte de la tarea de un profesor universitario tiene que ver con la docencia: parte fundamental (creo), y sin la repercusión que merece (afirmo). Parece ser que Séneca decía que los hombres aprenden mientras enseñan. ¡Pues cuánta razón tenía! Al menos así ha sido en mi caso: he aprendido muchas cosas forzado por la necesidad de transmitir las a los alumnos, y favorecido por las (encantadoras) reglas de mi Departamento sobre rotación de la docencia: prohibido repetir asignatura más de dos años seguidos. Bendita costumbre que me ha permitido dictar (y disfrutar de) cursos de lo más variado.

Déjenme, por último, que hable de divulgación. No existe, entre los matemáticos, una tradición de divulgación como la que se da, por ejemplo, entre físicos o biólogos. Quizás intimidados por la opinión popular de que las matemáticas son inaccesibles, o en algún caso recreándose en ella, los matemáticos no han hecho grandes esfuerzos por transmitir sus conocimientos y su lenguaje al público general. Parece que eso está cambiando en los últimos tiempos. Aunque, ¡atención!, el lenguaje matemático es intrínsecamente complicado. Las matemáticas son bellas: una belleza fría y austera, como la de una escultura, así la describía Bertrand Russell; pero difíciles de transmitir. En ocasiones, cuando uno intenta comunicarse matemáticamente con audiencias generales no tiene, recurriendo a jerga futbolística, ni el público ni el árbitro a favor. Pero, ¡qué satisfacción produce cuando el paisano se te acerca al final de la charla, sonriendo y concediendo que «nunca creí que se pudiera disfrutar de las matemáticas...»! Hagan la prueba. Es impagable.

Pues eso... Contad si son catorce, y está hecho.

## **E) BIOQUÍMICA**

### **¿PRIORIDAD CELULAR? EL OXÍGENO**

*Luis del Peso Ovalle*  
*Dpto. de Bioquímica. UAM*

Los seres humanos, al igual que la mayoría de los animales, somos absolutamente dependientes de un aporte adecuado de oxígeno. Por ejemplo, nuestro cerebro no puede sobrevivir en ausencia de oxígeno más que unos pocos minutos. Por ello, cuando el aporte de oxígeno es insuficiente, nuestro organismo pone en marcha toda una serie de mecanismos encaminados a restablecer su disponibilidad. De hecho, la existencia de nuestro sistema circulatorio atiende (entre otras) a la necesidad de llevar oxígeno a todos nuestros tejidos.

Cuando la demanda de oxígeno de un tejido crece, por ejemplo el músculo bajo ejercicio físico, se aumenta el número de vasos sanguíneos que lo abastecen. Todos estamos familiarizados con la necesidad del oxígeno y con la manera que nuestro cuerpo reacciona ante su falta o aumento de de-

manda. Sin embargo, ¿cuál es la razón por la que nuestros tejidos dependen de este gas? Y, en particular, ¿cómo “miden” nuestros tejidos la cantidad de oxígeno? ¿Cómo “se dan cuenta” nuestras células de que les llega una cantidad suficiente o insuficiente de oxígeno? En mi grupo de investigación estamos interesados en contestar a estas preguntas. En concreto, nos interesa el mecanismo por el que el oxígeno es capaz de activar/desactivar algunos de nuestros genes y, de esta forma, hacer que nuestro organismo se adapte a la cantidad de oxígeno disponible. El simple hecho de que un gas sea capaz de regular determinados genes en nuestras células es, en sí, sorprendente.

Por otro lado, esta investigación, en último término, aborda el estudio de la regulación de la actividad (transcripción) de los genes, que es uno de los retos pendientes en Bioquímica/Biología Molecular. Por estas razones, éste es un tema de investigación muy interesante desde el punto de vista académico, pero además, como todo conocimiento básico, puede tener una gran repercusión práctica. En este sentido, las patologías más importantes en nuestra sociedad, cáncer y enfermedades cardiovasculares, cursan con falta de oxígeno a los tejidos afectados. Por ello, el conocimiento básico de cómo nuestras células “sienten” la falta de oxígeno y cómo responden a ella, puede permitirnos desarrollar nuevas formas de diagnóstico y tratamiento para estas patologías.

En resumen, la investigación que realizamos sobre los mecanismos moleculares de respuesta a la falta de oxígeno, pretende responder a preguntas centrales sobre la fisiología celular y, como consecuencia, puede resultar un avance de relevancia para la clínica.