



Entrevista a Javier Rojo (Investigador Científico del CSIC)

“Iniciativas como Carmusys permiten formar de la mejor manera a los que serán los futuros investigadores de la Unión Europea”

Sevilla, 10/12/2012. El intercambio de conocimiento con valor europeo se ha convertido, en las últimas décadas, en una de las principales herramientas para los grupos de investigación que aspiran a incrementar su relevancia científica. El Laboratorio de Glicosistemas, un equipo vinculado al Instituto de Investigaciones Químicas (IIQ), se encuentra entre esos grupos que trabajan, desde la colaboración y la interdisciplinariedad, con el fin de aumentar su presencia a nivel internacional.

Por este motivo, desde 2009, el Laboratorio de Glicosistemas ha organizado una red de formación a través de la investigación, de la cual se han beneficiado numerosos jóvenes, que han podido ampliar sus conocimientos en el área de la química biológica y, en concreto, en el papel desempeñado por los hidratos de carbono en los procesos biológicos.

Trabajos en colaboración con grupos de Francia e Italia, a través de las correspondientes acciones integradas y bilaterales, dieron lugar al núcleo del que partió el proyecto Carmusys, una red de formación europea (*Initial Training Network*), que ahora está a punto de completarse. La iniciativa, que cuenta con un componente industrial, fue canalizada a través del programa People del 7º Programa Marco de la Unión Europea, que dio el visto bueno a la propuesta y la financió hasta finales de 2012.

Para conocer de cerca esta red Carmusys, hablamos con su coordinador, el investigador Javier Rojo.

¿Qué balance harías de esta iniciativa?

El balance de estos años, en los que se han contratado y se han formado trece jóvenes estudiantes



Desde el Instituto de Investigaciones Químicas, Javier Rojo ha coordinado una red de trabajo internacional en torno a los carbohidratos.

Perfil científico

Javier Rojo se doctoró en Ciencias Químicas por la Universidad Autónoma de Madrid, bajo la dirección del Profesor Juan Carlos Carretero. Posteriormente, realizó dos estancias postdoctorales: la primera, en el laboratorio del Profesor Jean-Marie Lehn en Estrasburgo (1995-1998); y la segunda, dirigida por el Profesor Larry McLaughlin en el Boston College en Estados Unidos (1998-1999). En 2000 se incorporó al Grupo de Carbohidratos del IIQ, y un año después consiguió un contrato Ramón y Cajal.

En 2004 obtuvo plaza de Científico Titular del CSIC, y en 2011 promocionó a Investigador Científico. Sus investigaciones se enmarcan en el desarrollo de estructuras glicodendríticas y sus aplicaciones biológicas. En concreto, sus estudios se centran en el diseño, síntesis y caracterización de sistemas multivalentes basados en dendrímeros y dendrones convenientemente funcionalizados para poder conjugar carbohidratos y otras moléculas de interés biológico.

Asimismo, ha sido adjunto al coordinador de la Agencia Nacional de Evaluación (ANEP) entre febrero y mayo de 2012; y ejerce como coordinador del área de Ciencia y Tecnologías Químicas del CSIC desde el 28 de abril de 2012 hasta hoy.

de doctorado y dos estudiantes postdoctorales, es muy positivo. Estos estudiantes se han movido en un entorno científico excepcional, muy multidisciplinar, en el que se han encontrado con químicos, inmunólogos, microbiólogos, virólogos, biólogos moleculares, etc.; todos ellos expertos en sus respectivos campos y trabajando en un proyecto común y de gran relevancia, como es el desarrollo de moléculas que se van a usar como herramientas para estudiar la entrada de patógenos en las células a través de un receptor denominado DC-SIGN.

En este marco, se han hecho contribuciones significativas: se han organizado seminarios, se han realizado intercambios de estudiantes entre los laboratorios que componen la red, reuniones semestrales, etc. Todo ello ha contribuido a la formación de los estudiantes, lo cual ha quedado demostrado con la madurez y los conocimientos alcanzados por los estudiantes que han participado en esta red. Esta iniciativa permite formar de la mejor manera posible a los que serán los futuros investigadores dentro de la Unión Europea.

Entre todas las actividades de Carmusys, ¿cuáles destacarías?

Destacaría, en primer lugar, las reuniones y seminarios temáticos (*workshops*), que se han celebrado semestralmente, ya que la interdisciplinariedad científica se hace patente de una forma directa en la discusión de resultados entre los miembros de la red durante estas reuniones. A esto se le suma el enriquecimiento personal que trae consigo el contacto directo entre todos los miembros de Carmusys (investigadores principales y estudiantes), que provienen de dife-

rentes países, universidades, centros de investigación, hospitales, etc., y que presentan distinta formación y culturas.

Además, la oportunidad de poder participar en los *workshops*, donde se han seleccionado temáticas de relevancia que permiten complementar los conocimientos y en los que hemos contado con especialistas internacionales como ponentes, contribuye enormemente a la formación de los estudiantes.

Otra actividad formativa destacable han sido las estancias largas y cortas, los denominados *Secondments*, realizados por los estudiantes en otros laboratorios que forman parte de la red. Gracias a ellas, los estudiantes no sólo han adquirido nuevos conocimientos y especialización, sino que también han conseguido mayor madurez, conociendo otros lugares de trabajo y otros países. Hecho que, sin duda,

será de gran utilidad para aquellos que enfoquen su futuro profesional al campo de la investigación.

En Carmusys han participado doce equipos de investigación europeos con notable prestigio. ¿Qué experiencia habéis obtenido del contacto con ellos?

La experiencia ha sido muy positiva, ya que Carmusys nos ha ofrecido un marco perfecto para colaborar con grupos excelentes y complementarios, con los cuales hemos podido abordar este proyecto multidisciplinar. Aparte de la colaboración que ya teníamos establecida, la posibilidad de extender estas colaboraciones a otros grupos en otras áreas de conocimiento ha sido muy interesante y productiva.

Para abordar los objetivos, se definieron desde el inicio cinco grupos de trabajo, los llamados *Work Packages*, que han marcado la hoja de ruta

del proyecto. El desarrollo del trabajo se puede ver como una continua concatenación de cooperaciones entre los doce grupos. La facilidad para organizar reuniones cada seis meses ha permitido llevar a cabo un seguimiento más cercano del proyecto, un intercambio más fluido de información y una mayor facilidad para alcanzar los objetivos marcados.

En estas condiciones, los estudiantes se encuentran ante un panorama excepcional, difícil de encontrar en otras circunstancias. Gracias a ello, han establecido nuevos contactos, que les valdrán en el futuro para realizar una estancia postdoctoral, una futura colaboración en sus comienzos como investigadores independientes, etc. Los diferentes aspectos y objetivos del mismo han permitido establecer diferentes colaboraciones bilaterales o multilaterales, incluyendo

más grupos de investigación. También se ha llevado a cabo el intercambio de estudiantes entre laboratorios y, sobre todo, la oportunidad de discutir ideas, que podrían dar lugar a nuevos proyectos y colaboraciones en el futuro.

Uno de los retos del proyecto consistía en mejorar el diseño y la síntesis de carbohidratos, con el propósito de desarrollar inhibidores para el bloqueo de patógenos. ¿Cuáles han sido los principales progresos en estos estudios?

Gracias a la complementariedad de los grupos en Carmusys, se ha podido hacer un diseño racional de nuevos inhibidores, y éstos se han evaluado en modelos celulares para determinar su actividad biológica. La combinación de estudios teóricos (computacionales) y las herramientas sintéticas nos han permitido preparar bibliotecas de compuestos, a priori

¿Qué es la glicociencia?

El término "glicociencia" aún sigue siendo desconocido para la mayor parte de la ciudadanía e, incluso, para los jóvenes investigadores que se inician en la química biológica. Sin embargo, la proyección de este campo científico en la biología y la medicina nos hace pensar en un ámbito de estudio con cierta relevancia social.

Javier Rojo nos explica de forma divulgativa en qué consiste la glicociencia y sus posibles aplicaciones:

"Los hidratos de carbono, también conocidos como carbohidratos, son una familia de biomoléculas muy diversas y que están implicadas en numerosos procesos biológicos. Durante mucho tiempo, estas biomoléculas han estado relegadas a un segundo plano en comparación con otras, como las proteínas o los ácidos nucleicos. La razón de ello reside en dos

factores: el primero se basa en el desconocimiento que durante años se ha tenido del papel que desempeñan los carbohidratos. Inicialmente, se consideraban simplemente una fuente de energía para los seres vivos (glucosa) y también se le atribuía un papel estructural, por ejemplo constituyendo una parte importante de la pared vegetal (celulosa), algo poco atractivo para los investigadores.

Por otra parte, sus estructuras muy diversas y complejas hacían su síntesis y, por lo tanto, su estudio, casi un reto inalcanzable. Sin embargo, en la década de los setenta y, principalmente en los ochenta, el desarrollo de las herramientas sintéticas adecuadas y de técnicas analíticas más potentes y sofisticadas permitieron el acceso a estas estructuras e ir descubriendo poco a poco el papel fundamental que juegan en los procesos

biológicos. Nace así la glicobiología o, en un sentido más amplio, la glicociencia.

La glicociencia se podría definir como aquella rama de la ciencia que estudia los hidratos de carbono y su papel en los diferentes procesos biológicos en los que participan. Hoy día, podemos decir que los carbohidratos que cubren la superficie de la mayoría de las células de mamíferos son responsables de la interacción y comunicación de la célula con su entorno y son responsables del 'comportamiento social de la célula'.

A modo de ejemplo, una célula normal, cuando se convierte en tumoral, uno de los rasgos más significativos que podemos detectar en ella es que los hidratos de carbono que se encuentran en su superficie han cambiado (han variado su estructura y/o su concentración). Esto

implica que el comportamiento de la célula (su comunicación con el entorno) ya no va a ser normal. Entre los muchos procesos en los que los carbohidratos tienen un papel fundamental, podemos destacar: el desarrollo embrionario, la diferenciación celular, los procesos inflamatorios, los procesos de infección, la progresión tumoral, la metástasis, etc.

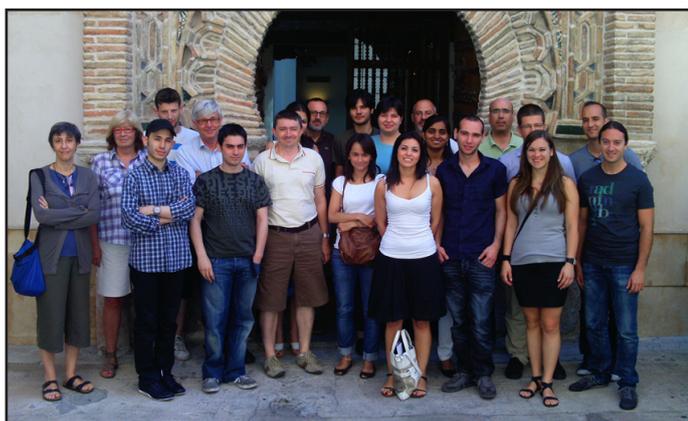
Esto nos da una idea de la importancia que tiene entender el papel de los carbohidratos, para poder actuar sobre ellos, y de ahí el interés que está despertando la glicociencia en la comunidad científica y en la sociedad, dado el impacto que puede tener, y que de hecho ya está teniendo, en el desarrollo de fármacos, de vacunas y, en general, de herramientas para entender estos procesos de vital importancia para los seres vivos".



1



2



3



4

La red Carmusys ha facilitado el contacto entre científicos procedentes de diversos centros de investigación internacionales y de áreas de estudio complementarias. Periódicamente, se han celebrado reuniones, seminarios o *workshops* en distintas ciudades europeas, como, por ejemplo, las realizadas en París (imagen 1), Ámsterdam (2), Toledo (3) o Praga (4).

con actividad biológica. Estos compuestos se han analizado utilizando diferentes test *in vitro* y se han podido seleccionar unos pocos compuestos que presentan una actividad biológica muy significativa.

Otro aspecto importante que se ha abordado es la selectividad de estas moléculas frente a diferentes receptores. Es fundamental, para evitar efectos secundarios, que los compuestos sintetizados interaccionen específicamente con el receptor objetivo. En nuestro caso, era esencial que nuestros compuestos interaccionaran con el receptor DC-SIGN de forma selectiva y no lo hicieran con Langerina, otro receptor que tiene un papel fundamental en la detección de patógenos y en activar una respuesta inmune para su eliminación. Hemos sintetizado varias moléculas que presentan esta selectividad y que, por tanto, son buenos candidatos para hacer más ensayos.

También, se han preparado sistemas multivalentes que permiten conjugar varias copias de estos ligandos (carbohidratos) para conseguir una presentación multivalente de los mismos. Ésta es una estrategia muy común en el campo de los carbohidratos, que permite aumentar de forma notable la fuerza de interacción con el correspondiente receptor. Usando esta estrategia, hemos obtenido compuestos con múltiples copias de estos carbohidratos y hemos demostrado que se pueden inhibir los procesos de interacción de patógenos con células, de forma muy efectiva en el rango bajo nanomolar.

En definitiva, esta investigación nos ha permitido identificar y sintetizar buenos ligandos para el receptor seleccionado; ligandos que, además, presentan una alta selectividad y que en una presentación multivalente dan lugar a interacciones

muy efectivas con el receptor DC-SIGN, bloqueándolo y permitiendo la inhibición de procesos de infección de diferentes patógenos.

Estas investigaciones se han publicado en revistas de alto impacto y se han presentado en numerosos congresos nacionales e internacionales.

A principios de 2010, vuestro grupo en el IIQ, en colaboración con equipos científicos de Grenoble y Milán, presentaba resultados alentadores para inhibir el proceso de infección del VIH. ¿Ha tenido continuidad esta línea de estudio?

Una gran parte de los trabajos realizados en Carmusys han ido encaminados a mejorar los resultados que ya habíamos obtenido. Por un lado, se intentaba acceder a compuestos más sencillos de sintetizar y con un coste menor, lo que favorecería su preparación en gran escala para realizar experimentos *in vivo* y también favorecer el

acceso de estos compuestos a fases clínicas.

Hemos preparado compuestos más asequibles y fáciles de sintetizar, lo que permitirá su escalado. Además, se han completado los estudios de selectividad que no se habían realizado antes y que son importantes para asegurar la viabilidad de la aplicación de estos compuestos. Estamos en la situación adecuada para abordar ensayos preclínicos y determinar si merece la pena seguir adelante con estas moléculas.

En cualquier caso, se pueden considerar herramientas muy valiosas que pueden utilizarse en glicobiología para diferentes fines: determinación de nuevas dianas biológicas, analizar rutas de señalización mediadas por el receptor DC-SIGN o explorar procesos de internalización para introducir moléculas de forma selectiva dentro de las células dendríticas vía el receptor DC-SIGN