



ENTREVISTA A MARA DIERSSEN

Científica. Neurobióloga del Centro de Investigación Genómica de Barcelona.

Mara Dierssen: Soy Mara Dierssen, soy neurobióloga, trabajo en el centro de regulación genómica. Mi laboratorio se dedica fundamentalmente a intentar comprender las bases genéticas de enfermedades humanas complejas que afectan al sistema nervioso central, y nos dedicamos sobretodo al retraso mental, síndrome de *down*, y a trastornos neuropsiquiátricos: pánico, ansiedad, trastornos compulsivo, obsesivo, convulsivo...y en cierta medida a trastornos de abusos de sustancias, pero de forma más marginal.

Grid Spinoza: ¿Qué condiciones necesitas para hacer investigaciones en este ámbito?

MD: Nosotros trabajamos con modelos animales, no trabajamos en humanos, aunque sí que intentamos que haya un espíritu translacional en nuestra investigación. Es decir: empezamos en el ratón pero acabamos en lo humano. ¿Cómo lo hacemos? Nos nutrimos de la información que surge de estudios genéticos en humano para determinar cuales podrían ser buenos candidatos, desde el punto de vista genético o genómico, para producir una enfermedad de esas características. A partir de allí, se obtienen los modelos animales, que esto no lo hacemos nosotros directamente. Y nosotros lo que intentamos básicamente es: primero validar el modelo, entender si realmente está siendo un buen modelo de la enfermedad que intentamos entender, pero después la ventaja de ese modelo es que tu puedes abrir ese cerebro, entrar dentro y ver que es lo que sucede. Y lo puedes ver en condiciones basales, en diferentes momentos del desarrollo, en el adulto...es decir, de alguna forma tienes una ventaja cualitativa muy importante respecto al humano porque tu puedes seguir toda la progresión de la enfermedad, incluso establecer biomarcadores, que en nuestro caso son sobretodo conductuales, de cómo se va a desarrollar esa enfermedad.

GS: ¿Cuanto tiempo se necesita para tener un modelo animal y después hacer todo el análisis y las observaciones?

MD: Es largo, quiero decir, para cada una de las enfermedades, crear un modelo ya es mucho tiempo: puede ser un año, año y medio, dos años, depende de la complejidad del modelo. Pero una vez que tienes el modelo, la verdad es que los diferentes proyectos pueden llevar menos tiempo, pueden ser más rápidos. Un poco la idea es haber validado buenos modelos de enfermedad mental. Hay algunos de ellos que son comerciales. Cuando trabajo con síndrome de *down* puedo trabajar, digamos, con modelos que ya están a la venta. Entonces simplemente los compro. O puedo trabajar con modelos de nuevos genes, digamos, y entonces sí que hay que generarlos. En cada proyecto varía un poquito el *timeload*.

GS: ¿Y que ingredientes dirías que mejoran las condiciones o facilitan que puedas investigar mejor?

MD: Mira, es, hay varios elementos que son fundamentales. El ambiente científico: eso para mí es el más importante. Es decir, el impulsar un laboratorio en un entorno científico pobre es lo más difícil del mundo. En cambio, las interacciones con otros científicos, la posibilidad de presentar tus resultados, de discutirlos en un foro científico realmente competitivo es, para mí, de las cosas más importantes a la hora de hacer investigación de buen nivel.

Por supuesto, los medios, los medios son muy importantes, quiero decir, el tener unos buenos servicios técnicos: en mi caso pues un buen estabulario que ayude a los científicos, que no ponga obstáculos... el poder colaborar con esos servicios científicotécnicos en implementar esas tecnologías, el poder tener un diálogo muy estrecho con las personas y que esas personas que son las que son técnicos comprendan el sentido o el alcance de la investigación, para mí es fundamental también.

Y luego, obviamente, las personas que tienes en el laboratorio, el poder tener personas... A mí me parece, en ese sentido me parece que está bien que haya recambio para que las personas no se apoltronen en sus sitios de investigación, pero de alguna manera tiene que haber una cierta continuidad también porque nosotros trabajamos sobretodo en un proceso de formación continuada y el hecho de tener que renovar a las personas de forma excesivamente frecuente es un lastre tremendo porque la inversión en tiempo, en esfuerzo que tú tienes que poner para formar de nuevo a una persona es realmente importantísimo y eso frena, frena la investigación. Entonces, de alguna forma necesitas una cierta continuidad en las personas.

Y por último, lógicamente, la financiación. Sin financiación... nosotros, todos nosotros trabajamos en base a financiación competitiva en la cual tú te tienes que mover en unos estándares, tienes que competir por los fondos y si no hay suficientes fondos en el país, o no se dedican suficientes a la investigación, si no se la da la suficiente importancia, es inútil hablar de investigación competitiva. En este momento que estamos con la crisis económica es un problema tremendo porque para poder llegar a los niveles de investigación competitivos a nivel internacional se requiere una financiación que es muy superior a la que se dedica en España a la investigación, pero mucho más elevada y de forma mucho más continuada y sobretodo no dependiente de las veleidades políticas. En ese sentido nuestro país está, sigue estando, a la zaga (por mucho que haya mucha publicidad al respecto) de otros países.

GS: ¿Qué tiene que tener un proyecto de investigación para competir con éxito?

MD: Mira en mi experiencia, depende un poco de las *calls*, de las convocatorias. Es decir, lo primero que tienes que hacer es saber dónde estás y a qué convocatoria tienes que aplicar. Pero dentro de eso, para mí un proyecto tiene que tener una serie de ingredientes. Obviamente, en los proyectos de más de ideas emergentes y demás tienes que ser más ambicioso, más competitivo, en el sentido de nuevas ideas, ideas originales. Es muy importante la idea. Para repetir lo que hace todo el mundo, pues ya, todos sabemos hacerlo y no tiene mucho sentido. Yo creo que sobretodo, hay mucha gente que confunde el presentar buenas ideas con los conceptos tan manidos como la multidisciplinariedad. La multidisciplinariedad está de maravilla, pero no se trata de ponerse la etiqueta de "soy multidisciplinar" y con eso ya basta. Tiene que haber una buena idea detrás. La multidisciplinariedad tiene que tener un sentido. No es "yo me cojo un modelo y lo diseco desde todos los puntos de vista". Sí, pero: por qué? para qué? Es decir, tiene que haber un concepto detrás que esté apoyando esa multidisciplinariedad. Pero además tiene que haber otras cosas. yo estoy viendo cada vez más la inclusión de nuevas tecnologías, fíjate, de nuevas tecnologías, no por el hecho de que sean nuevas tecnologías, sino porque son nuevas visiones: de repente veo las cosas desde una perspectiva, desde un ángulo que no las había visto nunca. De eso se trata, un poco, no?

Y luego a mí me parece que es fundamental en un proyecto de investigación la claridad de ideas, la claridad de exposición. O sea, el que tú tengas una idea maravillosa, si no la sabes explicar, no sirve de absolutamente nada porque no la van a entender.

Y luego, el ser muy sistemático y organizado en el plan de trabajo y en el cómo tú quieres contestar a la pregunta científica que haces. Quiero decir, si tú tienes una muy buena pregunta pero no la sabes contestar, es

un mal proyecto. Y si tu tienes muy buena metodología pero no tienes una muy buena pregunta, sigue siendo un mal proyecto. O si esa pregunta se la estás haciendo de manera incorrecta al sistema, es un mal proyecto porque el sistema te va a responder una tontería, no?

GS: ¿Cuáles son los mecanismos para motivar estas ideas?

MD: Fíjate, yo creo que la propia investigación que uno hace, ya le llevan a uno a preguntas que son importantes, y quizás lo único que hace falta a veces, es salirse de tu nicho de investigador e intentar ver las cosas desde una perspectiva más amplia. Y a veces te das cuenta que las preguntas más absurdas no están contestadas, las más obvias. Para alguien que viene de fuera, no están contestadas. Y a veces nos ponemos a indagar tanto en el mecanismo y a profundizar tanto, que perdemos esa perspectiva y entonces perdemos la noción de qué es importante, qué falta, y para mí muchas veces es eso. Y luego el *brainstorming*, el hablar de tus ideas con gente rara, con yo que sé, con artistas (risas) no es que sean raros, igual somos más raros nosotros, pero raro para hablar en este ámbito, no?...con filósofos, con gente así, a veces surgen ideas curiosísimas....A mí me encanta me encanta, por ejemplo, el cruce de caminos, el cruce de campos. Yo hablando con los bioinformáticos, de repente veo, veo la otra perspectiva. O hablando pues eso, con la gente que se dedica más a tecnología, a los técnicos que hablábamos antes: pues ese cruce de ideas es a veces lo más productivo.

GS: ¿Entonces tu recomiendas salirse del sistema científico para inspirarse de nuevas ideas?

MD: A veces las ideas surgen de formas muy raras. A veces la mejor idea la tienes hablando con tu madre. Quiero decir, que yo nunca descarto la opinión de nadie porque me parece que a veces, incluso aunque no tenga sentido, de repente te enciende una luz que no eras consciente que estaba allí.

GS: ¿Qué fases detectas en un proceso de investigación?

MD: Claro, varía mucho en función de los campos, en función de las aproximaciones experimentales que uno utiliza. Cuando uno está utilizando una aproximación experimental como la mía, lo primero que tienes es que observar el fenómeno, es decir, la primera fase es observacional. Es decir: qué es lo que hay? A partir de allí, con un conocimiento previo, tu puedes ir aportando ideas para organizar una hipótesis de trabajo, para proponer una hipótesis de trabajo. Las hipótesis de trabajo normalmente se basan, tanto en la observación que estás haciendo como en lo que tu conoces del problema que quieres estudiar. Entonces, esa definición del problema, inicial, es lo que te va a permitir, digamos, generar, esa aproximación experimental. Primero tienes que saber qué es lo que quieres preguntar, lo que decíamos antes, para poder preguntarlo de forma adecuada. Entonces para poder hacer esa pregunta de forma adecuada, también tienes que tener un buen conocimiento del campo. Lógicamente luego tienes que hacer un diseño experimental, y ese diseño experimental para mí es fundamental. El hacer un buen diseño experimental, seguramente es uno de los pasos más importantes para conseguir que esa investigación de unos frutos de una forma lógica y relativamente fácil.

Pero para mí, hay también un cierto componente de la fórmula ensayo-error. Es decir: tu propones un plan experimental precioso, todo estupendo, coherente, meticuloso, riguroso y de repente el primer experimento ya no te sale. Entonces tienes que tener la flexibilidad de ideas como para no quedarte anclado en tu idea inicial y decir "bueno, pues no iba por aquí, vamos a cambiar", no? Y en ese sentido yo creo, fíjate, los...tal y como está organizado el sistema de financiación es excesivamente rígido. La ciencia tiene que ser algo cambiante, modificable, adaptable porque tu te tienes que adaptar, tu no sabes lo que te vas a encontrar, eso es lo bonito de la ciencia, es un reto. Entonces pues como no sabes lo que vas a encontrar, a lo mejor lo que después encuentras te hace ir por otro sitio. Esa flexibilidad, por desgracia, no la tenemos. Y luego la flexibilidad de poder introducir elementos que a lo mejor a la gente les parecen muy raros. Yo estoy ahora desarrollando un modelo de trastorno obsesivo-compulsivo y necesito comprar quilos y quilos de chocolate y claro, eso a la gente se lo explicas y no entiende nada y le parece fatal. Y como pido yo eso en un proyecto de investigación? Pues oye, pues sí, pues hay que hacerlo por qué? porque necesitas esa flexibilidad, poder introducir esos elementos diferentes, creativos en esa investigación que haces.

Y luego, la capacidad de interpretar los resultados y de interpretarlos de forma correcta: ni en exceso ni en defecto. Es decir: hay que intentar encontrarles sentido, pero no a toda costa...hay veces, pues que no... Entonces, cuando no lo tiene, el saber determinar en que medida es un fallo técnico o metodológico. Es decir, he hecho mal la pregunta o al hacerla la instrumentación de esa pregunta ha sido mala o no, o simplemente es una realidad biológica, que no es que esté mal el experimento sino que es así y simplemente no coincide con lo que tu esperabas o con lo que otros han descrito que eso también es un problema.

GS: Y al final del proceso, ¿qué es lo que se consideraría un resultado?

MD: Es decir, vamos a ver. Hay resultados de experimentos: eso es un paso más. El resultado del proyecto es que tu puedas contestar a la pregunta que habías hecho. Es decir, tu tenías una pregunta y la he podido contestar hasta aquí y lo que he visto es esto. O no la he podido contestar en absoluto porque me he dado cuenta que no tenía sentido, pero en cambio he contestado a esto otro. Pero, finalmente, lo importante también...el director del "*Journal biological chemistry*" hablando un día con él me decía: "Es que, cuando has acabado los experimentos es cuando empieza la ciencia y entonces hay que escribirlo y comunicarlo". Fíjate, el proceso de comprensión, de articulación del proyecto, muchas veces acaba cuando tu se los estás contando a alguien porque en ese momento, de alguna forma, tienes que ordenar tus ideas, tienes que hacerlo comprensible y muchas veces sucede que cuando haces ese esfuerzo para contarlo...yo a mis estudiantes siempre les hago contar sus resultados, incluso de experimentos puntuales, en una cosa que llamamos los *dataclubs*. Pues los *clubs* estos de resultados, que hacemos entre nosotros, son para que la gente se acostumbre a exponer sus resultados y a discutirlos en público, Y eso les obliga a ordenar sus ideas y cuando lo explican es cuando se dan cuenta: "Oye , pues es verdad,no?" Y piensa que el proceso de creación es un proceso completamente dinámico y la ciencia es creación.

GS: ¿ Qué se considera un error dentro del proceso de investigación?

MD: Un error...si se entiende un error como un mal resultado, o un resultado negativo, ahí tenemos que tener cuidado en determinar en que medida ha sido realmente un error metodológico, es decir,me he confundido al pipetear, por decir una tontería, no?Lo que pensaba que estaba echando en el tubo A lo estaba echando en el tubo B, por ejemplo, que eso puede pasar... O si realmente, simplemente es un resultado negativo. Entonces claro, el problema en ciencia es que tenemos...es un mal campo en el que moverse nuestra sociedad actual porque necesitas tener una tolerancia a la frustración muy alta porque la vida del científico es frustración constante. Entonces, si la frustración te la tomas como "Uf! Que fallo, que mal, que desastre", intentas sacarle partido como puedes, te vas a perder muchas cosas. Entonces yo creo que la frustración, el que haya un error como tu dices, un resultado negativo, en realidad es un reto y hay que verlo como tal, no? un acicate para seguir: "Pues si no va por aquí, por donde va? Y esto que significa?" Y a veces, el "esto que significa?" los experimentos erróneos, son los que muchas veces aportan más a la ciencia. Entonces, yo...a mi no me va para nada descartar un experimento a no ser que esté segura de que ha habido un fallo metodológico. Yo nunca descarto experimentos: están ahí, los intento entender. Entonces a veces, evidentemente no te puedes empecinar tampoco, pero a veces sacas mucha más información de un resultado aparentemente negativo, que de un resultado positivo. Pero eso, claro, depende también de los campos.

GS: ¿Entonces para ti no existiría un fracaso de la investigación o puedes pensar en alguna situación donde sí hay una investigación fracasada?

MD: Para mi el fracaso de la investigación sería considerar que es un fracaso. Obviamente, yo que sé, yo no trabajo en humano pero me imagino que si estoy intentando validar un tratamiento y fracasa en el sentido que no produce los efectos esperados , seguramente eso si se puede considerar un fracaso. En investigación básica ese tipo de fracasos son más raros porque lo que tu tienes son resultados positivos o negativos, pero en realidad estás intentando validar una hipótesis. Y en el caso de que fuera así, que no hubiera tanto ese efecto que tu esperas y tal, mientras no hay una toxicidad en el caso del paciente, que hagas daño, para mi eso sí que sería un fracaso, pero sino, en principio y con todos los mecanismos que en este momento existen de seguridad, yo creo que es relativamente infrecuente.

GS: Pero el no poder publicar porque se te acumulan los experimentos fallidos, a lo mejor es un fracaso...

MD: Para mi (pensar) eso es un error. Creo que la publicación tiene que ser el *end point*, bueno pues uno de los objetivos tiene que ser poder comunicar los resultados a la comunidad científica, pero me parece un error darle una importancia exagerada a la publicación por la publicación porque eso muchas veces lleva y está llevando, a la gente a cometer fraude y fraude científico y eso a mi me parece terrible, terrible! Que la presión que llevamos sea tan elevada, que la gente se sienta como casi en la necesidad de mentir para poder publicar. A mi eso me parece una barbaridad.

Para mi, es también un error el sobrestimar por ejemplo, el valor del índice de impacto o el que sea tan difícil el publicar resultados negativos...cuando todos sabemos que realmente, si hubiera el "*Journal of negative results*" sería una de las publicaciones más citadas en el mundo mundial porque a todos nos pasa, no? Y además, creo que es una falta de visión, fíjate, tanto por parte de las agencias, de los propios centros y desde luego de las

revistas. Porque a veces te ayuda mucho más un artículo que muestra un resultado negativo, que el que te lo enseña todo precioso, que ya está hecho y yo que sé...y la competitividad en ciencia, en ese sentido, creo que nos ha ayudado en muchas cosas y perjudicado en algunas, pero bueno, yo creo que poco a poco, esto del índice de impacto y la publicación se está relativizando al menos.

GS: ¿Hasta que punto es importante el sistema de revisión de *papers* para que la ciencia vaya avanzando?

MD: A mi me parece fundamental, a mi me parece fundamental, quiero decir...y además se tiene que hacer bien porque mucha gente...el problema es que estamos todos tan sobresaturados de trabajo que claro, a mi cuando me llegan 25 proyectos para evaluar...claro, tu tienes allí una responsabilidad. Esa persona se está jugando una publicación importante, finalmente se está jugando la posibilidad de continuar en ciencia, la publicación, la financiación, etc,etc, etc...con lo cual tu tienes que ser muy riguroso pero tampoco puedes dejar pasar las cosas. Quiero decir, para mi el problema del *peer review* en este momento, es que no se hace de forma constructiva. Ese es el problema. Para mi, un revisor no tiene que ser un tío que se cargue el proyecto o el *paper*. Tiene que ser una persona que ayude de forma constructiva a la persona que está publicando para que esa persona pueda...y todos lo sabemos: cuando te dan unos comentarios que están bien, aunque te rechacen el artículo, te da igual porque tu dices "oye, pues jo, cuanto he aprendido", no? Y además en ciencia yo creo que todos deberíamos ser conscientes de que hay un proceso de aprendizaje toda la vida, no? Pero claro, que pasa, que hacer una revisión constructiva cuesta mucho más, lleva muchísimo más tiempo y además te tienes que poner más en el papel de, digamos, en la piel del investigador, le tienes que intentar entender, no le puedes rechazar el *paper* porque no ha hecho 17 experimentos más. Le puedes proponer: "oye, estaría interesante: no podrías hacer esto?", "pero como no habéis hecho esto?" bueno le puedes decir "había este experimento que es crucial". Pero quiero decir, el problema que tiene el sistema actualmente es que la gente se intenta cargar todos los *papers* que no sean el suyo y eso no puede ser. Eso es una barbaridad.

GS: Se dice que ha subido la calidad de la investigación, ¿qué significa la calidad de una investigación? ¿está relacionado con presentar proyectos arriesgados? ¿cómo se evalúa la calidad?

MD: Para mi, la calidad de la investigación se debería evaluar con ...tendría que ser un paradigma múltiple de evaluación. No creo que el hecho de simplemente, presentar más proyectos arriesgados, o de hacer mejor el *lobby* para conseguir mejores proyectos...me parece fenomenal, eh? e indica que ya estamos en posición de hacer el *lobby*, lo cual es muy bueno, quiere decir que ya estamos ahí...pero no es lo único. Para mi, casi lo refleja más el que el investigador medio, en este momento, sea capaz de presentar sus resultados de forma competitiva a proyectos internacionales, que haya cada vez más coordinadores europeos, de proyectos europeos, que haya cada vez más artículos españoles en revistas buenas, que cada vez más se invite a investigadores españoles a dar *lectures*, es decir, conferencias plenarias en los congresos internacionales...que cada vez se valore más la participación de los investigadores españoles en foros internacionales, no solamente de congresos, sino de otros foros científicos o de política científica... todas esas cosas están claramente indicando que estamos en un mejor momento de la investigación, aunque, yo creo que todavía nos falta bastante, eh? y yo sigo viendo mucha diferencia entre por ejemplo, los centros competitivos nuevos, que se han formado en los que se favorece mucho esta investigación de alta calidad, se favorece la competitividad...y eso tiene muchos puntos negativos también pero yo creo que tiene un valor añadido importante y es que realmente, los investigadores españoles que están en esos centros se ven expuestos a un entorno internacional, a un entorno muy competitivo, y eso nos hace que de forma natural, esté subiendo mucho la calidad de los proyectos.

GS: De cara a seguir elaborando nuestro glosario de terminología común relacionada con los procesos de investigación artística y científica, nos gustaría que nos describieras que es para ti un "experimento".

MD: Un experimento es la aproximación experimental. Es decir, la aproximación a una pregunta científica que yo planteo al sistema, al sistema neurobiológico en mi caso.

GS: ¿Y un laboratorio?

MD: Para mi sería ese entorno donde las ideas se concretan en respuestas.

GS: ¿Cómo describirías metodología?

MD: La forma de contestar las preguntas.

GS: ¿Y resultado?

MD: Un resultado es un *read out*, es sí, lo que puedo leer, la lectura, sería la lectura que me proporciona un experimento y que me sirve para corroborar o rechazar una hipótesis.

GS: ¿Y una hipótesis?

MD: Una hipótesis es, a ver, como te lo diría yo... sería la...propuesta que yo hago, la propuesta mecanística que yo hago respecto a un problema biológico.

GS: ¿Y un éxito?

MD: Para mí, el éxito de una investigación tiene dos partes. La primera es la satisfacción intelectual que me produce el haber podido contestar a una pregunta. La segunda, las puertas que abro para nuevas preguntas. Y la tercera, la relevancia que tiene para las personas. Como yo trabajo en enfermedad, a mí me interesa mucho que lo que yo encuentro en el tubo le sirva a la gente.

GS: ¿Cómo es la tensión entre la competitividad y la colaboración en el sistema científico?

MD: A nivel de los centros, depende mucho de cómo se lleve el centro. Yo creo que el científico, en general, si lo dejas solo, es muy colaborativo. El problema es la presión que ponga el sistema sobre ese científico. Si el sistema pone la presión de forma equivocada, lleva a la competitividad, si lo pone de forma correcta, lleva a la colaboración. Entonces para mí, el problema no está en las personas, está en el sistema.

GS: ¿Qué crees que es una investigación artística?

MD: Fíjate, para mí, el proceso de creación en el arte y en la ciencia son bastante similares porque lo que haces es moverte por terrenos inexplorados intentando encontrar esas luces en la lejanía que nunca se habían visto. En música pues sería esa composición que nadie ha oído y que dice muchas cosas. En ciencia sería ese experimento que nadie ha hecho y que te dice todo lo que querías saber. O sea, que para mí son muy paralelos los procesos. En cierta medida los científicos somos artistas y nuestras investigaciones son creaciones artísticas. De alguna forma, siempre se ha querido relacionar la rigurosidad con la ciencia y la no rigurosidad con el arte, pero yo creo que lo único que cambia es el tipo de aproximación que se hace al problema.

www.gridspinoza.net

Grid Spinoza es un proyecto de Hangar.org y el Parque de Investigación Biomédica de Barcelona y recibe el apoyo de:

