

cicNetwork

CIENCIA Y TECNOLOGÍA

Revista anual de la Asociación Red de Centros de Investigación Cooperativa del País Vasco

Andrea Ferrari

Teófilo Rojo entrevista al profesor
y Director del Cambridge Graphene
Centre

**Transformar el
conocimiento en
actividad económica**

Mesa de Ideas

Reflexiones y visiones para reducir
los tiempos en este proceso

Grafeno

Artículos de José María Pitarke,
Luis E. Hueso y Graphenea

Contenidos

Editorial 04

José María Pitarke, Director General de CIC nanoGUNE, nos habla del grafeno, el primer material bidimensional protagonista de este número

Diálogos científicos 06

Teófilo Rojo entrevista a Andrea Ferrari, Director del Cambridge Graphene Centre, uno de los mayores expertos mundiales en la materia

Investigación en vivo 12

Desentrañando las estrategias metabólicas que mantienen el cáncer "en forma". Arkaitz Carracedo

Nanobiomecánica: la evolución del movimiento a nivel molecular. Leyre Barandiaran y Raúl Pérez Jiménez

Entorno CIC 20

Mesa de ideas

Transformar el conocimiento en actividad económica con José M. Mato, Leire Bilbao, Mikel Álvarez, Ainara Basurko y José Manuel Franco

Artículos de

Luis E. Hueso, Miguel Ángel Muñoz y Oscar Millet

De la ciencia al emprendimiento 56

Un binomio perfecto para producir el material del futuro. Graphenea

Industria e investigación 60

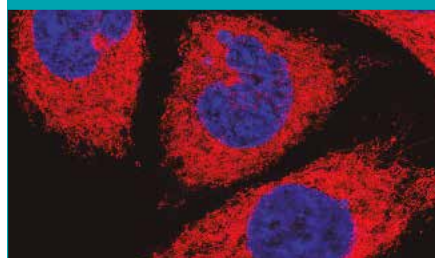
Ingeniería e innovación de las impresoras 3D "made in Euskadi". Tumaker

La experiencia empresarial al servicio de la tecnología más avanzada. Cegasa Portable Energy

La I+D+i, la rueda que no se detiene en la industria farmacéutica. Faes Farma

Científicos ilustres 66

Margarita Salas. Severo Ochoa: una vida dedicada a la investigación





Grafeno: primer material bidimensional

Átomos de carbono en un solo plano formando una estructura hexagonal como la de un panal de abejas. Eso es el grafeno. Su red cristalina está formada por los mismos átomos que forman materiales tan conocidos como el diamante o el grafito de la mina de un lápiz. Sin embargo, el grafeno, en forma estable, se había escapado al escrutinio científico hasta que los investigadores Andre Geim y Konstantin Novoselov de la Universidad de Manchester lograran en 2004 aislar una a una las capas de las que está formado el grafito. Este descubrimiento les valió el premio Nobel de Física del año 2010, tan solo seis años después del hallazgo.

La técnica de la “cinta de cielo” utilizada por los investigadores de Manchester era tan sencilla y efectiva que cientos de laboratorios de todo el mundo pudieron enseguida desarrollar sus investigaciones sobre este material, desvelando, poco a poco, sus asombrosas propiedades. Fue en aquellos inicios, unos meses antes de conocerse el premio Nobel, cuando el Centro de Investigación Cooperativa en Nanociencia nanoGUNE fundó, junto a un grupo de inversores privados, su primera start-up: la empresa Graphenea, hoy líder mundial en la producción de láminas de grafeno de alta calidad. Graphenea, de la mano de su máximo responsable Jesús de la Fuente y de su Directora Científica Amaia Zurutuza, ha desarrollado y patentado métodos avanzados de producción de grafeno, ha participado en importantes investigaciones sobre el mismo, y vende sus productos en todo el mundo, especialmente a centros de investigación y unidades de I+D empresariales. Este exitoso resultado empresarial no se habría dado aquí, en el País Vasco, sin el conocimiento generado por un centro de investigación puntero como nanoGUNE, sin sus expertos científicos y sin su infraestructura de vanguardia fruto de la visión y



José María Pitarke
Director General de CIC nanoGUNE

el apoyo de diversas instituciones públicas y, sobre todo, del Gobierno Vasco.

Y se preguntarán, ¿qué hace que el grafeno sea tan especial? Probablemente la cantidad de superlativos que acumula en su listado de propiedades. Es el material más fino que uno pueda imaginar: tan solo un átomo de grosor, casi un millón de veces más fino que una hoja de papel. Es la estructura cristalina más flexible, el material más resistente, el menos permeable, el mejor conductor térmico, su movilidad electrónica es 100 veces mayor que la del silicio y es muy transparente.

El grafeno se ha convertido, además, en la punta de lanza de toda una familia de materiales bidimensionales formados por una sola capa de átomos, así como de novedosas heteroestructuras formadas por diversas combinaciones de capas monoatómicas, una encima de otra, combinables como si de piezas de Lego se tratara.

En el País Vasco diversos grupos de investigación participan de forma activa en este enorme esfuerzo colectivo que, en apenas 10 años, ha conseguido desvelar y explicar el sorprendente comportamiento de los llamados materiales bidimensionales. El grafeno de Graphenea sirvió para que en el año 2012 se lograra en nanoGUNE atrapar la luz y visualizarla en una sola capa de átomos de carbono, experimento sin precedentes que abriría las puertas al uso del grafeno en dispositivos optoelectrónicos. Una colaboración reciente de nanoGUNE con el Donostia International Physics Center y el Centro de Física de Materiales se adentra en el mundo de la electrónica molecular conectando moléculas con cables de grafeno, y en un terreno más cercano al desarrollo tecnológico Tecnalia trabaja en la creación de sistemas de desalinización de agua de mar basados en el grafeno, en el marco de la iniciativa europea Graphene Flagship, la cual con un presupuesto de mil millones de euros persigue llevar en Europa el grafeno de los laboratorios de investigación a la sociedad. Son cinco las entidades vascas que participan en esta importante iniciativa, entre las que además de Graphenea, nanoGUNE



y Tecnalia se encuentran biomaGUNE y energiGUNE con sus investigaciones en el campo de las aplicaciones biomédicas y el almacenamiento de energía, respectivamente.

El rápido avance de la investigación, los sorprendentes resultados obtenidos, los esfuerzos divulgativos por hacer partícipe a la sociedad de aquello que se está descubriendo y la inmediatez de los tiempos han ido inflando durante estos años un globo de expectativas que, de vez en cuando, parece perder algo de aire. Hemos descubierto el grafeno, entendemos cómo funciona y queremos tenerlo ya en nuestros hogares; pero este desarrollo requiere algo más de tiempo del esperado o del deseado.

De momento, el grafeno ha inaugurado la era de los materiales bidimensionales. Con ellos, estamos comenzando a crear heteroestructuras que nos permitan fabricar materiales a la carta. Nuevos métodos computacionales para la simulación de estas estructuras serán clave para ahorrar esfuerzo en los laboratorios, de forma que teoría y experimentación tendrán que ir de la mano. Queda, como reto importante, seguir avanzando en el desarrollo de técnicas de producción a gran escala (tanto en cantidad como en tamaño) para que diversas empresas incorporen dichos materiales a nuevos productos de alto valor añadido y de mercado. Será necesario un cambio de paradigma en algunas industrias, por lo que el trabajo conjunto con éstas será fundamental.

Con el grafeno y otros materiales bidimensionales a los que éste ha abierto camino se ha creado un área de enormes posibilidades de desarrollo. El trabajo realizado por grupos investigadores vascos en la vanguardia de la ciencia de materiales nos garantiza un posicionamiento clave para poder detectar a tiempo nuevas oportunidades de investigación, desarrollo y emprendimiento. Es imprescindible seguir dotándonos de una base científica puntera que nos permita ser pioneros en este sector.

Consejo Editorial

Ricardo Díez
José Esmoris
Nuria Gisbert
Félix M. Goñi
Joseba Jauregizar
Jesús Jiménez
Luis Liz Marzan
Xabier de Maidagan
José María Pitarke
Jesús M. Rodríguez
Eduardo Anitua
Alfonso Urzainki

Directora

Nuria Gisbert

Colaboran

José María Pitarke
Teófilo Rojo
Raúl Pérez Jiménez
Leyre Barandiaran
Arkaitz Carracedo
Luis E. Hueso
Miguel Angel Rodríguez
Oscar Millet
Margarita Salas
Marieta Vargas

Coordinación

Begoña Ortiz de Latierro
Ciudadano Kane Comunicación

Diseño y maquetación

Ciudadano Kane Comunicación

Reportajes fotográficos

Horst Wagner
Adrián Ruiz de Hierro
Marieta Vargas

Edita

CIC Network

Asoc. Red de Centros de Investigación Cooperativa
del País Vasco

Parque Tecnológico de Bizkaia, Ed. 800

48160 Derio (Bizkaia)

info@cicnetwork.es

Depósito legal

SS-1228-2006



El reto principal que plantean el grafeno y los materiales relacionados es cómo transformar sus propiedades excepcionales en aplicaciones reales

Andrea Ferrari es uno de los investigadores del grafeno y de los materiales relacionados más renombrados del mundo. Profesor de nanotecnología, es el fundador y director del Cambridge Graphene Center. También es Director de Ciencia y Tecnología del proyecto europeo Graphene Flagship, la iniciativa que más fondos ha recibido a nivel mundial para el desarrollo de estos materiales. En este número de CIC Network presentamos una charla entre el Profesor Ferrari y el Profesor Teófilo Rojo, Director Científico del Área de Investigación sobre el Almacenamiento Eléctroquímico de CIC energigUNE, justo antes de que se celebre la Graphene Week 2018 en Donostia-San Sebastián.



Andrea Ferrari es profesor de Nanotecnología en la Universidad de Cambridge. Es el fundador y director del Cambridge Graphene Center y del Centro EPSRC Centre for Doctoral Training in Graphene Technology. Asimismo, es presidente del Consejo Ejecutivo y Director de Ciencia y Tecnología del proyecto Graphene Flagship. Ha sido galardonado con el premio Brian Mercer a la Innovación de la Royal Society, el premio a la Excelencia Marie Curie, el premio Philip Leverhulme, el premio Wolfson al Mérito Investigador de la Royal Society y el premio EU-40 Materials. Ha recibido además el reconocimiento como miembro distinguido de la Sociedad Estadounidense de Física, del Instituto de Física del Reino Unido, de la Sociedad de Investigación de Materiales de los Estados Unidos, de la Sociedad Óptica de los Estados Unidos, y ha ganado asimismo el premio Charles E. Pettinos de la Sociedad Estadounidense del Carbono, y el premio ACS Nano Award Lectureship, entre otros.

Habiendo obtenido el doctorado en Ingeniería Eléctrica por la Universidad de Cambridge tras graduarse en Ingeniería Nuclear en la Universidad Politécnica de Milán, ¿por qué decidió centrar su investigación en un nuevo material llamado «grafeno»? ¿Podría resumirnos su trayectoria profesional?

Empecé a pensar en el grafeno alrededor del año 2000, cuando estaba trabajando en nanotubos de carbono y carbono tipo diamante (DLC). Por aquel entonces disponíamos de técnicas de caracterización óptica muy avanzadas, incluida la espectroscopia Raman, que analiza las vibraciones de los materiales en base a la dispersión de la luz y permite identificar los materiales y establecer sus propiedades fundamentales. Sin embargo, para ello se necesita un entendimiento teórico que conlleva cálculos ab-initio extremadamente prolongados en el tiempo y costosos, o bien una modelización más rápida basada en dos modelos de grafeno; enrollado o plegado. Lo que era bastante extraño hace unos 20 años es que, mientras todo el mundo experimentaba con nanotubos u otras formas de carbono, nadie estaba estudiando directamente el grafeno, la auténtica base de los cálculos teóricos necesarios para comprender tales experimentos. Así pues, en el año 2002/2003 empecé a trabajar en la comprensión de la llamada banda Raman D en el grafeno, en el grafito y en otros materiales de carbono, en colaboración con el grupo de Francesco Mauri. En octubre de 2004 publicamos nuestro primer artículo sobre las propiedades vibratorias del grafeno, la interacción de la luz con dichas vibraciones y la interpretación de la banda Raman D. Esto fue poco después de que se publicara el revolucionario artículo de los investigadores de la Universidad de Manchester sobre la exfoliación del grafeno y sus propiedades electrónicas.

“En el sector energético, el grafeno podría permitir la creación de baterías y supercondensadores innovadores”

El proyecto Graphene Flagship es, junto con el Proyecto Cerebro Humano (HBP), el primer proyecto Flagship de la Comisión Europea en materia de tecnologías futuras y emergentes. En su opinión, ¿por qué la Comisión Europea optó por respaldar la iniciativa sobre el grafeno y no otros proyectos?

No descubrí la iniciativa Flagship hasta mediados del año 2010, más o menos, cuando Jari Kinaret, de la Universidad Chalmers, se puso en contacto con algunas personas para hablar sobre este asunto. Al principio, ni siquiera me di cuenta de que se trataba de mil millones de euros, una cantidad inaudita para proyectos europeos sobre nuevos materiales. A finales del año 2010 presentamos una propuesta para la llamada fase piloto, una acción de coordinación para preparar la propuesta completa para el proyecto Graphene Flagship. Creo que entre 20 y 30 consorcios presentaron diversas

propuestas que cubrían diferentes áreas de investigación. La acción de coordinación inicial del proyecto Graphene Flagship contaba solo con 9 socios: la Universidad de Chalmers, la Universidad de Manchester, la Universidad de Lancaster, la Universidad de Cambridge, la empresa AMO GmbH, el Instituto Catalán de Nanotecnología, el Consejo Nacional Italiano de Investigación, Nokia y la Fundación Europea de la Ciencia. Posteriormente, ese mismo año 2010, se otorgó el Premio Nobel al revolucionario trabajo llevado a cabo por los investigadores de la Universidad de Manchester Andre Geim y Kostya Novoselov. Creo que el hecho de que se otorgara el Premio Nobel el mismo año que presentamos la propuesta, hizo que esta fuera muy potente. Se trataba claramente de un descubrimiento europeo, de una iniciativa europea, y le estábamos diciendo a la Comisión: tenemos esta fantástica ciencia innovadora y necesitamos ayuda para trasladarla desde los laboratorios a las plantas de fabricación. Teníamos una propuesta convincente, un material interesante y el Premio Nobel se otorgó exactamente el mismo año en que se cumplía el plazo de solicitud.

“El grafeno es un descubrimiento claramente europeo y con el proyecto Graphene Flagship pretendemos trasladarlo desde los laboratorios a las plantas de fabricación”

Como presidente del Consejo Ejecutivo del proyecto europeo Graphene Flagship, ¿cuán importante es el respaldo económico procedente de los fondos europeos para mantener la competitividad de la investigación en Europa en comparación con otros países como Japón, China o los EE. UU.?

A pesar de que nos acercamos a la mitad de los primeros 10 años de la iniciativa Graphene Flagship, en términos de gasto todavía nos encontramos a medio camino. Las iniciativas Flagship son fundamentales para mantener la competitividad de la investigación en Europa. Otras iniciativas de la UE, como el Consejo Europeo de Investigación, convierten a la UE, en mi opinión, en el lugar más atractivo donde investigar hoy en día.

La iniciativa europea Graphene Flagship tiene una duración prevista de 10 años y su misión consiste en abordar los grandes retos científicos y tecnológicos a través de la investigación y el desarrollo multidisciplinarios a largo plazo. La investigación llevada a cabo, ¿hará posible la transferencia de tecnología en Europa?

Si nos remontamos al año 2010, cuando se presentó la acción de coordinación original, y a finales de 2013, cuando realmente se inició el proyecto Flagship, y consideramos el punto en que nos encontramos ahora a principios de 2018, está claro que hemos hecho avances significativos. Se han presentado un gran número de patentes en Europa, muchas empresas europeas han empezado a trabajar con el grafeno y materiales relacionados, y la mayoría de ellas son socios o miembros asociados del proyecto Graphene Flagship. Creo que casi todas las empresas europeas interesadas en el grafeno están trabajando, de una forma u otra, con el proyecto Flagship, sus socios o sus miembros asociados. Está claro que tenemos competidores, especialmente en China, Corea y Singapur. Pero, mientras hablamos, continuamos siendo líderes, si tenemos en cuenta toda la cadena de valor y el desarrollo de posi-

“La mayoría de las patentes sobre grafeno en Europa han sido presentadas por socios o miembros del proyecto Graphene Flagship”



Andrea Ferrari y Teófilo Rojo mantuvieron el diálogo durante la Asamblea General de la Graphene Flagship celebrada en Lovaina (Bélgica).

bles aplicaciones. No obstante, necesitamos estar atentos a lo que sucederá en el futuro, ya que la competencia de Asia continúa al alza, empezando por la fabricación en serie. Necesitamos seguir creando el valor añadido necesario para mantener los beneficios de esta tecnología en Europa.

Teniendo en cuenta su experiencia en la investigación sobre el grafeno, ¿cuáles son los principales avances que se han logrado?

El grafeno, considerado como la capa bidimensional ideal de átomos de carbono con una disposición hexagonal similar a un panel de abejas, es un material único con propiedades superiores a muchos otros materiales en términos de características eléctricas y propiedades mecánicas, ópticas, fotónicas, térmicas, etc. El reto consiste en transformar todas estas propiedades excepcionales que se han constatado en experimentos de laboratorio en aplicaciones reales. Y se trata de un gran desafío, ya que no siempre resulta fácil convertir un material de laboratorio en aplicaciones industriales. Si nos fijamos en otros materiales del pasado, veremos que se trata de un proceso que puede durar entre 20 y 40 años. Centrémonos en las fibras de carbono, el desarrollo del silicio para los transistores y superconductores o en cualquier otra cosa en la que pueda pensar que parta como un material nuevo y acabe convirtiéndose en un producto industrial. Así por ejemplo, hay que recordar que los primeros transistores estaban hechos de germanio y pasaron muchos años hasta que se empezó a utilizar el silicio. Entonces, ¿cuándo se inicia este período de 20 a 40 años? Consideramos que comienza

“Es muy importante destacar también que hay casi 2000 materiales que tienen una estructura en capas y que podrían exfoliarse en monocapa, de forma similar al grafeno, pero con propiedades completamente diferentes, complementarias a las de éste”

en el año 2004, pero creo que deberíamos ser más justos y decir que se inicia en el año 2010, cuando se otorgó el Premio Nobel y todo el mundo, incluida la industria, empezó a trabajar con este material. Por consiguiente, es alrededor de los años 2024-2030 cuando deberíamos empezar a juzgar si realmente hemos podido transformar el grafeno en diferentes aplicaciones. Es muy importante destacar también que hay casi 2000 materiales que tienen una estructura en capas y que podrían exfoliarse en monocapa, de forma similar al grafeno, pero con propiedades completamente diferentes, complementarias a las de éste. Estos materiales pueden ser semiconductores, superconductores y aislantes. Actualmente, solo hemos empezado a investigar someramente estas oportunidades, y es que quizás tan solo se han estudiado seriamente 10 de estos materiales y solo un número menor



de ellos, como el nitruro de boro hexagonal, el disulfuro de molibdeno, y tal vez el fosforeno, han atraído un importante volumen de investigación y de desarrollo industrial. Como si esto fuera poco, no solo disponemos de 2000 materiales, sino que, además, podemos combinarlos juntando un material con otro diferente, y para cualquier par de materiales, también podemos cambiar su orientación relativa. Así pues, tenemos casi infinitas posibilidades de investigación y desarrollo para el futuro. Incluso si nos centramos únicamente en el grafeno, simplemente cambiando el ángulo entre 2 capas, es posible obtener un metal, un semiconductor o un superconductor. Y si mezclamos silicio con grafeno, podemos conseguir baterías de calidad superior. Existe pues un sinfín de posibilidades y dudo que lleguemos a descubrirlas todas.

El grafeno tiene un gran número de aplicaciones potenciales, ¿podría subrayar aquellas que considera más innovadoras e importantes en un futuro cercano?

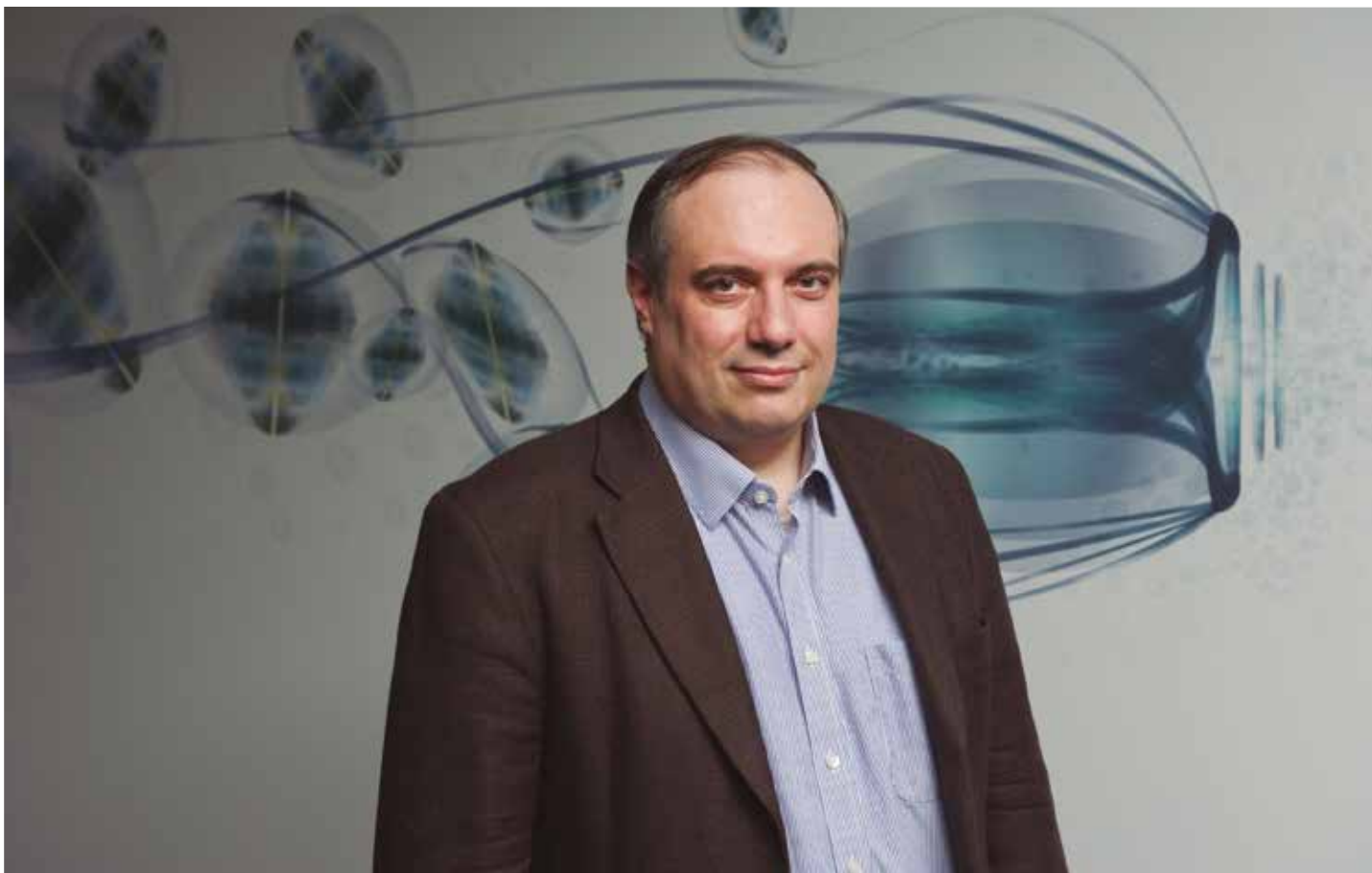
Creo que todas las decisiones que se han tomado en los diferentes paquetes de trabajo del proyecto Graphene Flagship, que van desde la energía, la biología, la fotónica o los sensores, ofrecen posibilidades pioneras. Considero que en el campo de la fotónica y la optoelectrónica tenemos una capacidad

real de obtener una aplicación revolucionaria si conseguimos crear moduladores, detectores y transceptores en base a todo el potencial que ofrece el grafeno. Si lo logramos, superaremos de largo las posibilidades que ofrece la tecnología actual basada en el silicio. En el sector energético, el grafeno podría permitir la creación de baterías y supercondensadores innovadores, hecho que tiene importantes implicaciones. Las aplicaciones en el ámbito de la biomedicina pueden ser igualmente revolucionarias, pero el plazo temporal en el que se desarrollarán será mucho más amplio, dadas las pruebas que es necesario llevar a cabo para obtener la aprobación como nuevos productos sanitarios.

“Necesitamos seguir creando el valor añadido necesario para mantener los beneficios de esta tecnología en Europa”



Un momento del diálogo entre los dos científicos.



Andrea Ferrari es uno de los referentes en el estudio del grafeno a nivel mundial

El proyecto Graphene Flagship cuenta con una importante participación vasca, en la que destacan, entre otros, CIC nanoGUNE, CIC biomaGUNE, CIC energiGUNE, Tecnalia y Graphenea. ¿Qué beneficios aportará al País Vasco?

Todos los socios que ha mencionado realizan una gran contribución al proyecto desde la perspectiva del crecimiento de los materiales, las aplicaciones energéticas, las aplicaciones biológicas, la ciencia básica, etc. De hecho, aparte del País Vasco, España en general siempre ha hecho grandes contribuciones al proyecto Graphene Flagship, no solo en términos de centros de investigación en las universidades, sino también en lo que a la industria se refiere. En este sentido, solo hay que pensar en Graphenea, una de las empresas más conocidas dedicadas al grafeno en Europa.

Además de ser el presidente del Consejo Ejecutivo del proyecto Graphene Flagship, también es el fundador y director del Cambridge Graphene Centre. ¿Cuáles fueron las razones que le llevaron a crear un centro de investigación centrado en el grafeno? ¿Podría informarnos sobre el trabajo que se está llevando a cabo actualmente?

El Cambridge Graphene Centre se creó en el año 2013, tras el anuncio de financiación del proyecto Graphene Flagship, de otra propuesta al Gobierno del Reino Unido para desarrollar tecnología basada en el grafeno y de la obtención de una Synergy Grant del Consejo Europeo de Investigación junto con las universidades de Manchester y Lancaster. Estos comunicados me permitieron convencer a la Universidad para que creara un centro de investigación, ya que disponíamos de la financiación necesaria y una posibilidad real de desarrollar aplicaciones. En octubre de 2015 nos entregaron el nuevo edificio del CGC y empezamos a mudarnos allí. Ahora estamos finalizando la

“Es necesario demostrar que la ciencia puede ser divertida, pero también que una formación científica abre muchas puertas, no solo en el mundo académico, sino también en una amplia variedad de sectores industriales”

instalación de los laboratorios y de las oficinas. En la actualidad, el edificio del CGC acoge a una plantilla de unas 120 personas, a las que se suman muchas otras que trabajan en instalaciones ubicadas en otros puntos de la Universidad, en el Reino Unido, la UE y en todo el mundo. El CGC cubre casi todas las áreas de estudio del grafeno y la investigación de materiales relacionados, desde el crecimiento hasta el procesamiento, la teoría, la espectroscopia, dispositivos que van desde transistores, moduladores, celdas fotovoltaicas, fotodetectores, láseres, baterías, supercondensadores, compuestos de diversos tipos, tintas y recubrimientos, aplicaciones biomédicas, etc.

Hoy en día las vocaciones científicas están experimentando un declive. ¿Qué se puede hacer para fomentarlas?

En Cambridge, cada año observamos un aumento del número de alumnos, tanto en términos de estudiantes de grado como de posgraduados. Celebramos jornadas de puertas abiertas y diferentes actividades a fin de atraer tanto al público general como a los escolares. El proyecto Graphene Flagship cuenta con un sólido equipo de comunicación y divulgación, que colabora



con un gran número de representantes. Creo que es necesario demostrar que la ciencia puede ser divertida, pero también que una formación científica abre muchas puertas, no solo en el mundo académico, sino también en una amplia variedad de sectores industriales.

Este año, la Graphene Week 2018 se celebrará el mes de septiembre en San Sebastián, ¿por qué no deberíamos perdernos esta conferencia?

San Sebastián es una ciudad muy bonita situada en la costa, y en septiembre todavía es posible nadar en el mar. La gastronomía es excelente y es una ciudad excepcional. Además, la Graphene Week es el evento más importante sobre el grafeno. Es la primera conferencia que, gracias al respaldo de la Fundación Europea de la Ciencia, se creó hace ya muchos años sobre el grafeno. Creo que se remonta al año 2008, más o menos. A partir del año 2013 pasó a formar parte del proyecto Graphene Flagship y dejó de ser una conferencia cerrada dirigida únicamente a los oradores invitados para convertirse en una conferencia abierta a la que puede asistir todo el mundo. Todos los

“Todos los actores clave en la investigación sobre el grafeno y los materiales relacionados asisten a la Graphene Week de Donostia-San Sebastián”

actores clave en la investigación sobre el grafeno y los materiales relacionados asisten a este evento anual. También se celebran por supuesto muchas otras conferencias, tanto en Europa (como la conferencia Graphene 2018, que también cuenta con el apoyo del proyecto Flagship), como en el resto del mundo, como por ejemplo en los EE. UU., Corea o China (Graphchina). Así pues, hay muchas opciones donde escoger, pero la Graphene Week sigue siendo la conferencia que uno no puede perderse si se está interesado en encontrar un buen equilibrio entre la ciencia fundamental, la ciencia aplicada, la política científica y el networking.

¿Es el grafeno el descubrimiento más importante de este siglo?

En los años 2004 y 2005, Andre Geim y Kostya Novoselov realizaron experimentos pioneros de física fundamental para demostrar que los electrones realmente vivían en 2 dimensiones en el grafeno, y esto dio lugar a la obtención del Premio Nobel. No obstante, sería presuntuoso decir que este es el descubrimiento más importante del siglo (y estoy seguro de que tanto Andre como Kostya estarían de acuerdo en ello). Afortunadamente para nosotros, la ciencia y la tecnología han progresado enormemente y se han producido un gran número de descubrimientos en diferentes campos. El silicio en sí mismo es un material maravilloso, y es la columna vertebral de casi todas las tecnologías modernas. El grafeno es uno de los materiales excepcionales y divertidos, y el primero de una larga categoría de materiales en capas casi inexplorados. Tenemos el deber de garantizar que no desperdiciamos el potencial de estos materiales. Esto es lo más importante, y si lo logramos, si podemos transformarlo en aplicaciones útiles, entonces el grafeno podría convertirse en uno de los materiales más importantes.



Teófilo Rojo es el Director Científico del Área de Almacenamiento Eléctrico de CIC energiGUNE.



Desentrañando las estrategias metabólicas que mantienen el cáncer “en forma”

Arkaitz Carracedo ^{(1) (2) (3) (4)}

(1) CIC bioGUNE, Bizkaia Technology Park, 801a bld., 48160 Derio, Bizkaia, Spain.

(2) CIBERONC.

(3) Ikerbasque, Basque foundation for science, 48011 Bilbao, Spain.

(4) Biochemistry and Molecular Biology Department, University of the Basque Country (UPV/EHU), P. O. Box 644, E-48080 Bilbao, Spain.

La investigación ilumina un camino incierto cuando se trata de la salud y la enfermedad. Durante toda nuestra existencia los seres humanos hemos tratado de doblar las leyes de la naturaleza que controlan la cantidad de vida de que disponemos. La investigación ha sido y es nuestra herramienta para retrasar el envejecimiento y la muerte. En este siglo, nos enfrentamos a grandes retos que determinarán cuanto y como vivimos: las enfermedades neurodegenerativas, las bacterias super-resistentes y el cáncer, entre otros. En este contexto, la investigación biomédica y el contacto fluido entre academia, industria y clínica son los medios fundamentales de que disponemos, y que tenemos que explotar de un modo inteligente.

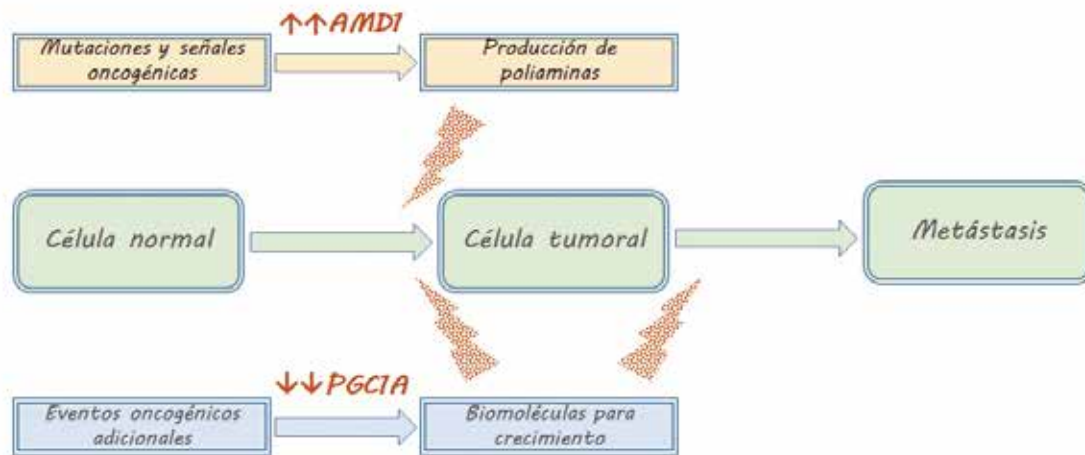


Figura 1: Esquema representativo de la intercalación de señalización oncogénica y vías metabólicas durante la progresión del cáncer.

Uno de los aspectos biomédicos que ha renacido en este siglo es el de la investigación sobre el metabolismo del cáncer. Su relevancia clínica puede ser debatible en cuanto a su aplicación clínica, pero una breve mirada al pasado basta para ponernos en perspectiva.

“Los avances tecnológicos y la investigación oncológica nos permiten hoy aplicar a la clínica conceptos que en el pasado se consideraban observaciones aisladas”

El metotrexato es un fármaco que se utiliza en la actualidad como antitumoral e inmunosupresor. Su origen se remonta a la década de los 50 del siglo pasado, a partir de investigaciones lideradas por el Dr. Sidney Farber. Este compuesto presenta dos características que justifican su importancia en la historia de investigación en cáncer: Ser una de las primeras quimioterapias implantadas en la clínica para el tratamiento del cáncer, y ser una de las primeras estrategias terapéuticas basadas en la manipulación del metabolismo de células tumorales. El metotrexato es un análogo del ácido fólico, un antimetabolito. Su desarrollo se basó en la observación de que el ácido fólico empeoraba el pronóstico de

pacientes con leucemia. Aunque su mecanismo de acción se desconocía cuando se desarrolló, hoy sabemos que la inhibición del ciclo del folato bloquea la producción de intermediarios metabólicos (como el tetrahidrofolato) que son requeridos para la síntesis de ácidos nucleicos. Este fármaco representa la primera demostración del potencial terapéutico de manipular el metabolismo del cáncer.

El segundo ejemplo emana de las investigaciones del premio Nobel Dr. Otto Warburg. El Dr. Warburg reportó en 1927 que las células tumorales presentaban un metabolismo anómalo, dado que exhibían una preferencia para el metabolismo anaeróbico de la glucosa incluso en presencia de oxígeno. El dogma instaurado hasta entonces a partir del estudio de células no tumorales establecía que éste era un proceso de adaptación a la ausencia de oxígeno, mientras que en presencia del mismo las células debían maximizar el rendimiento energético del nutriente a través de su oxidación completa en la mitocondria. Por ello, el Dr. Warburg hipotetizó que dicho comportamiento metabólico radicaba en la incorrecta función mitocondrial de células tumorales. Hoy en día entendemos con mayor detalle, aunque no en su totalidad, el fundamento del denominado “efecto Warburg” o la glicólisis en presencia de oxígeno. Pero más importante aún, los estudios de Warburg impulsaron el desarrollo de una metodología que hoy está instaurada en la mayoría de nuestros hospitales: el **FDG-PET**. De los estudios de Warburg se dedujo que, para mantener el equilibrio energético, las células tumorales debían incrementar en órdenes de magnitud el aporte de glucosa. Esto se ha traducido en un modo de “iluminar” el cáncer. El FDG es un análogo de glucosa modificado para adquirir dos propiedades: que no se metabolice en la glicólisis y que incorpore un isótopo radiactivo (^{18}F) para su visualización por tomografía de emisión de positrones (PET). Con estas propiedades, el FDG administrado en pacientes permite detectar masas tumorales tras un PET, debido a la propiedad que tienen estas células de “comer” más glucosa (algo que también hace el cerebro y el corazón, y por ello estos órganos no son aptos para el uso de este método).

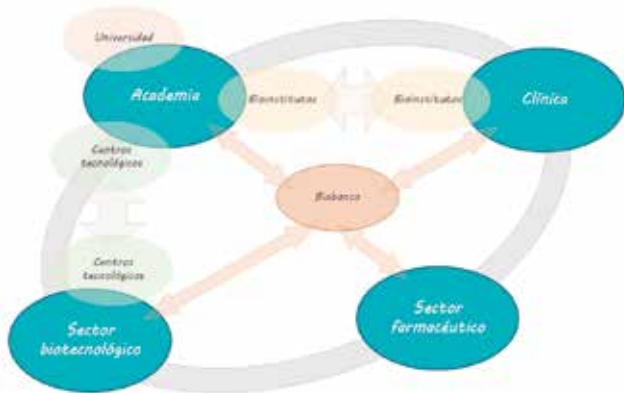


Figura 2: Estrategia de investigación, desarrollo e innovación que ha permitido el desarrollo del presente proyecto, y que engloba el plan de actuación en Euskadi.

“La alimentación representa el contacto más íntimo con nuestro entorno, y por tanto, debemos considerar el impacto que tendrán en el futuro las alteraciones nutricionales y la obesidad en la biología del cáncer”

Con estos dos antecedentes, no cabe duda de que la comprensión y el estudio del metabolismo del cáncer puede dar lugar a nuevas estrategias para detectar y tratar la enfermedad. En los últimos años, la investigación que realizamos en CIC bioGUNE ha arrojado luz sobre diversos aspectos del metabolismo del cáncer, que desarrollamos a continuación (Figura 1).

“La investigación tiene el potencial de ser un motor de riqueza cultural y económica, pero requiere establecer un plan a largo plazo, donde potenciemos las sinergias entre los agentes implicados”

La gasolina del cáncer de próstata.

El cáncer de próstata presenta la mayor incidencia entre los tumores de los hombres, y, a pesar de su alta tasa de curación, ocasiona un número de muertes al año que cuadruplica el ocasionado por accidentes en carretera en España. Cuando preguntamos acerca de la problemática del cáncer de próstata desde el punto de vista clínico, una cuestión prevalece: todavía no comprendemos ni sabemos identificar qué pacientes presentan un cáncer que, a pesar de no presentar características de alta agresividad, puede suponer un riesgo para su vida tras el tratamiento localizado. Con esta pregunta en mente, nos propusimos dilucidar si el metabolismo del cáncer de próstata podría proveernos dicha información. En el laboratorio estudiamos el cáncer desde múltiples perspectivas que presentan diferentes equilibrios entre las posibilidades de manipulación (asignación de causa-efecto) y su cercanía a la realidad de la enfermedad. De lo “más manipulable-menos aplicable” a lo “menos manipulable-más aplicable”, disponemos de modelos celulares, modelos animales y biopsias de pacientes. Para este proyecto, quisimos ir más allá y nos propusimos minar datos provenientes de tecnologías de alto rendimiento (que miden miles de parámetros o moléculas en cada muestra) y que se encuentran disponibles en repositorios públicos. Para ello nos propusimos desarrollar herramientas bioinformáticas, para decidir a priori cual sería la ruta metabólica más prometedora para invertir nuestro tiempo y nuestros recursos. Mirando ahora en retrospectiva, soy consciente de que la decisión que tomamos en ese momento de implementar la bioinformática en el laboratorio ha cambiado el modo en el que hacemos investigación, desarrollamos proyectos y miramos el cáncer. La bioinformática nos permitió seleccionar el candidato más prometedor en base a dos criterios de selección: i) que su expresión se encontrase alterada en múltiples cohortes de pacientes y ii) que los cambios en expresión se asociasen a la progresión del cáncer de próstata. Nuestra búsqueda desembocó en un gen (PGC1A) que conocíamos por su importante papel en el metabolismo de nuestras células normales, y su contribución a enfermedades como la diabetes. Con este candidato como foco de nuestros estudios, nos propusimos acometer un paso que es fundamental en investigación: la demostración de causalidad, esto es, que los cambios de expresión de PGC1A determinaban la progresión de la enfermedad, y no eran una consecuencia de la misma. Los modelos experimentales son instrumentales para acometer este tipo de objetivos. En el laboratorio disponemos de ratones modificados genéticamente, en los que la manipulación de un gen en las células de la próstata, que se ve alterado en pacientes, da lugar a cáncer. Una de las limitaciones (o las oportunidades) de este modelo es que carece de capacidad metastática. Por lo tanto, nos propusimos “humanizar” el modelo experimental, manipulando la expresión de PGC1A para imitar lo que sucede en muestras de pacientes. Los resultados fueron espectaculares: la manipulación de nuestro regulador metabólico en el ratón que desarrolla cáncer de próstata promovió la progresión de la enfermedad a metástasis, lo que confirmaba nuestra sospecha de que el metabolismo es un factor importante en la progresión del tumor, y nos daba una nueva herramienta que trasladar a la clínica. Tras un arduo trabajo en diversos modelos experimentales, Verónica

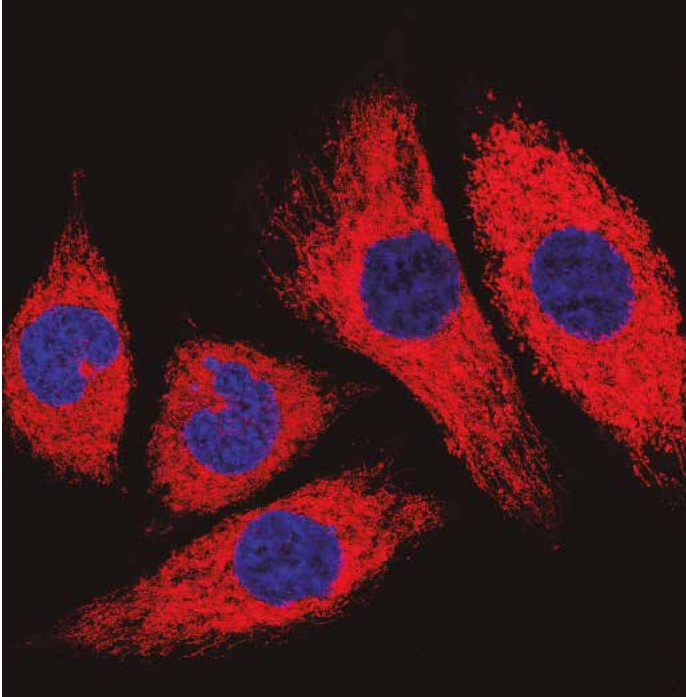
Torrano y Lorea Valcárcel pudieron desengranar el mecanismo mediante el cual PGC1A inhibe la metástasis del cáncer de próstata. Este regulador promueve un estado metabólico que aumenta el rendimiento energético a partir de glucosa y ácidos grasos a expensas de la generación de biomasa. Es por tanto un inhibidor del efecto “Warburg”. Complementariamente, cuando las células tumorales de próstata reducen la expresión de PGC1A entran en un “modo metabólico proliferativo” que creemos que soportará el crecimiento de la masa tumoral una vez las células anidan en un tejido secundario, originando una metástasis.

El estudio que culminó con la complementación perfecta de observaciones clínicas con una explicación mecanística carecía aún del potencial de impactar en la decisión del urólogo para poder identificar de un modo más eficaz aquellos pacientes con mayor riesgo de padecer una enfermedad molecularmente agresiva. Nos planteamos que, dado que PGC1A regula programas de expresión génica, sería factible que pudiéramos construir una firma genética que informase sobre la actividad de este regulador, y en consecuencia sobre la agresividad del tumor. El refinamiento bioinformático nos permitió construir dicha firma y demostrar que efectivamente ese era el caso, y nos inspiró a aplicar modelos matemáticos más sofisticados que en la actualidad estamos tratando de traducir en un biomarcador de agresividad de cáncer de próstata.

“La investigación de primer nivel requiere hacer apuestas por proyectos e ideas arriesgadas, considerando que las revoluciones en ciencia biomédica radican en el éxito de tan sólo un pequeño porcentaje de éstas”

El aceite que lubrica el motor de los tumores.

Las investigaciones que parten del estudio de muestras biológicas de pacientes requieren de una precisa estimación de la variabilidad interindividual que puede influir en la robustez de los datos obtenidos y, por lo tanto, la relevancia de las conclusiones alcanzadas. Para circunvenir esta limitación, nos aliamos con una empresa farmacéutica (AGIOS Pharmaceuticals) y propusimos explotar el potencial de nuestro modelo experimental murino de cáncer de próstata para analizar las fases tempranas de la enfermedad de un modo más robusto y reduciendo la variabilidad. Un análisis metabólico reveló una vía metabólica predominantemente activada en el tejido tumoral de ratones modificados genéticamente. Nos sorprendió que la ruta identificada, que cataliza la biosíntesis de poliaminas, era ampliamente conocida desde la década de los 80, pero las bases moleculares de su regulación aberrante en cáncer de próstata no habían sido clarificadas. Un aspecto determinante de nuestra estrategia de experimentación fue que pudimos validar los resultados en muestras biológicas humanas, en favor de la estrategia de emplear modelos simplificados para el estudio de las bases moleculares de la enfermedad. Las poliaminas son pequeñas biomoléculas que debido a su carga (son policationes) tienen gran afinidad de interacción con los ácidos nucleicos (ADN y ARN). Esto se traduce en que las poliaminas son componentes esenciales para la correcta actividad replicativa, transcripcional y traduccional de la célula. En conjunto, las células que entran en programas proliferativos necesitan coordinar la síntesis de poliaminas, para que éstas “engranen” la maquinaria celular. Con esta premisa, propusimos la hipótesis de que las mutaciones que originan la formación del cáncer de próstata debían activar programas moleculares que coordinasen la producción de poliaminas para sustentar un programa proliferativo. Siguiendo esta línea argumentativa, la biosíntesis de poliaminas representaría una interesante diana terapéutica en este tipo de cáncer. Nuestras investigaciones fueron capaces de



Micrografías de fluorescencia que muestran el complejo entramado de mitocondrias en células tumorales (en rojo, se indica el núcleo celular en azul). Las mitocondrias coordinan la obtención de energía y de biomasa en nuestras células, y desconocemos aún gran parte de su relevancia en las decisiones que toma una célula cancerosa a lo largo de su vida. Fotografía tomada por: Lorea Valcarcel (CIC bioGUNE).

contrastar esta hipótesis, demostrando que la activación de la ruta oncogénica fosfoinosítido 3 quinasa (PI3K) desencadenaba la producción de una enzima clave en la biosíntesis de poliaminas (AMD1). Pudimos corroborar que este mecanismo molecular era operativo en células de cáncer de próstata, en nuestro modelo de ratón, e incluso en muestras provenientes de un ensayo clínico, al que accedimos mediante una colaboración con Memorial Sloan Kettering Cancer Center (EEUU) y el Hospital Vall d'Hebrón de Barcelona. Las protagonistas de este proyecto de investigación, Amaia Zabala y Amaia Arruabarrena, pudieron además demostrar que la inhibición de esta vía metabólica limitaba el crecimiento tumoral, reforzando la noción de que la producción de poliaminas es un proceso explotable terapéuticamente.

“Al investigar los cambios metabólicos del cáncer podemos anticipar como podemos intervenir para continuar reduciendo la mortalidad en esta enfermedad”

Nuestro trabajo contribuye a un esfuerzo internacional que ha emergido en los últimos años y que pretende ahondar en las características del cáncer que nos permitirá detectar y tratar la enfermedad de un modo más eficaz. A lo largo de este proyecto han existido dos componentes imprescindibles para poder migrar el conocimiento a la aplicación clínica, que son parte de una estrategia mayor y más ambiciosa que se viene estableciendo a nivel internacional (Figura 2):

- 1) Nuestro equipo de colaboradores del Hospital de Basurto, que incluye urólogos, patólogos, enfermeras, entre otros y el grupo de investigación

que formamos nos permite impulsar la investigación oncológica tomando lo mejor de los dos mundos de la investigación básica y clínica. Ésta es la única fórmula de éxito para dar pasos sólidos hacia la erradicación del cáncer.

- 2) El Biobanco vasco para la investigación, que ha canalizado la adquisición, gestión y preparación de muestras y datos clínicos provenientes de pacientes. El Biobanco es un organismo imprescindible en un universo investigador en el que la custodia de la muestra y la protección de la información personal del paciente son capitales, y donde los centros de investigación no están puerta con puerta con los hospitales. El Biobanco ha sido y sigue siendo el puente que asegura que básicos y clínicos impulsamos la investigación, protegiendo a la vez los intereses y derechos de los individuos que participan en los estudios de recolección de muestras biológicas y datos clínicos. Esta estructura de investigación translacional, con el potencial tecnológico de nuestro centro de investigación es un revulsivo para el avance de la investigación en cáncer. A estos factores críticos para potenciar la investigación, desarrollo e innovación hay que añadir otros agentes (sectores biotecnológico y farmacéutico) que actualmente tienen una presencia internacional fuerte con un desarrollo local en Euskadi que va *in crescendo*. En este sentido, debemos potenciar el concepto de “Think globally, act locally”, dado que las sinergias y los cambios de paradigma derivan de la identificación de oportunidades colaborativas tras un contacto continuado entre agentes que enfocan la enfermedad desde prismas diferentes.

Referencias

- [1] Arruabarrena-Aristorena, A., A. Zabala-Letona and A. Carracedo (2018). “Oil for the cancer engine: The cross-talk between oncogenic signaling and polyamine metabolism.” *Sci Adv* 4(1): eaar2606.
- [2] Valcarcel-Jimenez, L., E. Gaude, V. Torrano, C. Frezza and A. Carracedo (2017). “Mitochondrial Metabolism: Yin and Yang for Tumor Progression.” *Trends Endocrinol Metab* 28(10): 748-757.
- [3] Zabala-Letona, A., A. Arruabarrena-Aristorena, N. Martin-Martin, S. Fernandez-Ruiz, J. D. Sutherland, M. Clasquin, J. Tomas-Cortazar, J. Jimenez, I. Torres, P. Quang, P. Ximenez-Embun, R. Bago, A. Ugalde-Olano, A. Loizaga-Iriarte, I. Lacasa-Viscasillas, M. Unda, V. Torrano, D. Cabrera, S. M. van Liempd, Y. Cendon, E. Castro, S. Murray, A. Revandkar, A. Alimonti, Y. Zhang, A. Barnett, G. Lein, D. Pirman, A. R. Cortazar, L. Arreal, L. Prudkin, I. Astobiza, L. Valcarcel-Jimenez, P. Zuniga-Garcia, I. Fernandez-Dominguez, M. Piva, A. Caro-Maldonado, P. Sanchez-Mosquera, M. Castillo-Martin, V. Serra, N. Beraza, A. Gentilella, G. Thomas, M. Azkargorta, F. Elortza, R. Farras, D. Olmos, A. Efeyan, J. Anguita, J. Munoz, J. M. Falcon-Perez, R. Barrio, T. Macarulla, J. M. Mato, M. L. Martinez-Chantar, C. Cordon-Cardo, A. M. Aransay, K. Marks, J. Baselga, J. Tabernero, P. Nuciforo, B. D. Manning, K. Marjon and A. Carracedo (2017). “mTORC1-dependent AMD1 regulation sustains polyamine metabolism in prostate cancer.” *Nature* 547(7661): 109-113.
- [4] Torrano, V., L. Valcarcel-Jimenez, A. R. Cortazar, X. Liu, J. Urošević, M. Castillo-Martin, S. Fernandez-Ruiz, G. Morciano, A. Caro-Maldonado, M. Guiu, P. Zuniga-Garcia, M. Graupera, A. Bellmunt, P. Pandya, M. Lorente, N. Martin-Martin, J. D. Sutherland, P. Sanchez-Mosquera, L. Bozal-Basterra, A. Zabala-Letona, A. Arruabarrena-Aristorena, A. Berenguer, N. Embade, A. Ugalde-Olano, I. Lacasa-Viscasillas, A. Loizaga-Iriarte, M. Unda-Urzaiz, N. Schultz, A. M. Aransay, V. Sanz-Moreno, R. Barrio, G. Velasco, P. Pinton, C. Cordon-Cardo, J. W. Locasale, R. R. Gomis and A. Carracedo (2016). “The metabolic co-regulator PGC1alpha suppresses prostate cancer metastasis.” *Nat Cell Biol* 18(6): 645-656.
- [5] Vander Heiden, M. G. (2011). “Targeting cancer metabolism: a therapeutic window opens.” *Nat Rev Drug Discov* 10(9): 671-684.
- [6] Vander Heiden, M. G., L. C. Cantley and C. B. Thompson (2009). “Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation.” *Science* 324(5930): 1029-1033.
- [7] Farber, S. (1949). “Some observations on the effect of folic acid antagonists on acute leukemia and other forms of incurable cancer.” *Blood* 4(2): 160-167.
- [8] Warburg, O., F. Wind and E. Negelein (1927). “The Metabolism of Tumors in the Body.” *J Gen Physiol* 8(6): 519-530.



NANOBIOMECAÁNICA: la evolución del movimiento a nivel molecular

Leyre Baradiaran⁽¹⁾ y Raúl Pérez Jiménez⁽²⁾

(1) Investigadora predoctoral en el grupo de Nanobiomecánica del CIC nanoGUNE.

(2) Ikerbasque Research Profesor y jefe del grupo de Nanobiomecánica del CIC nanoGUNE.

Los animales han desarrollado complejos sistemas de locomoción basados en el movimiento de los músculos. La unidad básica contráctil en los músculos es el sarcómero que se encuentra en todos los vertebrados. Paradójicamente, la fisiología muscular de los vertebrados es extremadamente diversa, sin que se tenga una explicación para ello. En un reciente trabajo, hemos investigado la evolución de las proteínas que componen el sarcómero para estudiar cómo estas han influenciado la evolución de nuestros músculos y su movimiento. Utilizando técnicas computacionales, hemos sido capaces de resucitar fragmentos de la proteína muscular titina de entre 105 y 356 millones de años de edad, los cuales hemos estudiado con técnicas de espectroscopia de fuerzas. Estos estudios nos han permitido identificar los elementos mecanoquímicos de la titina, que han sido directamente responsables de su evolución y la de los músculos, y que nos permiten incluso estimar el tamaño de especies extintas.

Los animales nos distinguimos de las plantas gracias a una característica: el movimiento. El hecho de moverse es la base de nuestro desarrollo fisiológico e incluso social. La habilidad motora ha servido como elemento de culto en todas las civilizaciones; los griegos con las danzas dionisiacas, las olimpiadas que todavía perduran o las danzas que los mayas dedicaban a los dioses entre otros. El movimiento es la base de nuestra existencia y la del resto de animales. La habilidad para movernos y la vasta variedad de movimientos se la debemos a los músculos. El músculo es un tejido que se encuentra en la mayoría de animales.

Los músculos generan movimiento al contraerse o extendiéndose al relajarse. Hay dos tipos de tejido muscular: El tejido muscular liso, que forma parte de las paredes de las vísceras y no está bajo el control de la voluntad; y el tejido muscular estriado, que se fija en los huesos (a través de los tendones) o la piel siendo el encargado del movimiento de los esqueletos y del mantenimiento de la postura corporal. Además, el tejido esquelético ocular ejecuta los precisos movimientos de los ojos. El tejido estriado contiene como unidad anatómica y funcional el sarcómero, que se considera la unidad delimitada entre los llamados discos Z

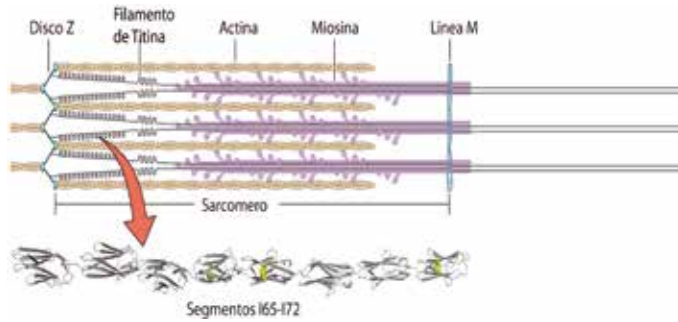


Figura 1: Esquema de la mitad de un sarcómero; desde el disco Z a la línea M. Resaltan las tres principales proteínas del sarcómero: miosina, actina y titina. Abajo esquema del segmento 165-72 de la parte elástica de la titina que hemos estudiado. Sección para hacer la reconstrucción ancestral y probar en el laboratorio. Como se puede observar se compone de 8 dominios. Figura adaptada de la publicación [2].

pasando por la llamada línea M (Figura 1). En su composición destacan las proteínas actina, miosina y titina. Esta última conecta el disco Z a la línea M, ambos componentes que forman la estructura del sarcómero.

Las unidades estructurales de las proteínas son los aminoácidos. En la naturaleza existen 20 aminoácidos diferentes con los que se ensamblan todas las proteínas que existen. La titina es la proteína más grande que se conoce, contiene aproximadamente 30000 aminoácidos mientras que la actina y miosina contienen unos 500. En la titina los aminoácidos se ordenan en diferentes estructuras: dominios inmunoglobulina, fibronectinas y partes no estructuradas denominadas PEVK. La principal función de la titina es aportar elasticidad pasiva al músculo actuando como un muelle. En la evolución de los vertebrados la estructura muscular basada en sarcómeros se ha conservado, a pesar de que la fisiología de los músculos entre los vertebrados sea extremadamente variada. Así, los animales presentan diferentes fisiologías musculares que guardan estrecha relación con su fisionomía y su hábitat. En este contexto, el estudio evolutivo de las especies cobra un papel principal. Según la teoría de la evolución de Darwin, las especies evolucionan a partir de sus ancestros adaptándose a nuevas condiciones, lo que implica cambios fisiológicos que pueden afectar a su capacidad de movimiento. Así, los músculos de los humanos han sufrido una adaptación que los diferencia en fisionomía y movimiento de los músculos de un ratón, de movimiento mucho más rápido. No obstante, en ambas especies el sarcómero sigue siendo la unidad de contracción y la titina, actina y miosina, las proteínas responsables del movimiento. Por tanto, ¿cuál es el origen de la gran diversidad fisiológica de los músculos y sus movimientos? Hasta la fecha no existe una explicación consensuada que proponga un razonamiento científico para la basta diversidad y evolución de los músculos. De las tres proteínas que componen el sarcómero, la titina es la que más ha cambiado su composición de aminoácidos, por lo tanto, esta puede albergar la clave de la evolución de los músculos y su diversidad locomotora. Pero, esto es solo una hipótesis que puede estar tras la gran diversidad de los animales ocurrida tras la llamada explosión Cámbrica ocurrida hace unos 542 millones de años. A pesar de que la titina haya sido objeto de estudio durante décadas, queda mucho por explorar en la correlación entre la heterogeneidad de los músculos y la bioquímica y nanomecánica de la titina.

Hoy en día es posible estudiar la estabilidad mecánica de las proteínas, gracias a complejas técnicas de espectroscopia de fuerza, dando así lugar a la aparición del concepto de nanobiomecánica. De la misma manera que los ingenieros miden la resistencia mecánica de materiales, es posible medir la resistencia mecánica de biomoléculas utilizando técnicas espectroscópicas. Así mismo, la creciente información genética de la que disponemos en la actualidad posibilita nuevas líneas de investigación para el mejor entendimiento de los seres vivos a nivel molecular. Esto incluye el establecimiento de relaciones evolutivas a nivel genético que incluso posibilita inferir la información genética de especies ex-

tintas. Esto es lo que se conoce como Reconstrucción Ancestral de Secuencias (RAS) que ha permitido reconstruir la historia evolutiva de genes permitiendo saber cómo eran las propiedades de organismos ancestrales y las condiciones en las que vivieron [3].

En un reciente trabajo en nuestro grupo [2], el grupo de Nanobiomecánica del CIC nanoGUNE, hemos investigado la evolución de las proteínas que componen el sarcómero para determinar cómo estas han influenciado en el desarrollo evolutivo de nuestros músculos y sus movimientos. En particular, hemos profundizado en el estudio de la mecanoquímica de la titina ya que creemos que la titina podría tener un papel fundamental en la evolución molecular de los músculos de los animales. Para poder estudiar la evolución de la mecanoquímica en la titina primero hemos reconstruido titinas ancestrales y luego se han investigado sus propiedades mecánicas en el laboratorio. Valiéndonos de la técnica de reconstrucción de secuencias ancestrales podemos viajar atrás en el tiempo a nivel molecular y deducir como serían las secuencias putativas de fragmentos de titina de ancestros de especies de vertebrados actuales, incluyendo los últimos antepasados comunes de tetrápodos, saurópsidos y mamíferos. Las proteínas pueden ser obtenidas en el laboratorio y pueden ser sometidas a estudios mecánicos utilizando la técnica de espectroscopia de fuerza atómica lo cual nos permite averiguar con detalle su diseño mecánico que sin duda tendrá una influencia en el movimiento del músculo.

La técnica RAS nos permite discernir los cambios de composición que genes y proteínas han sufrido durante la evolución. Esto nos permite potencialmente obtener información genética sobre especies extintas, como por ejemplo, ca-

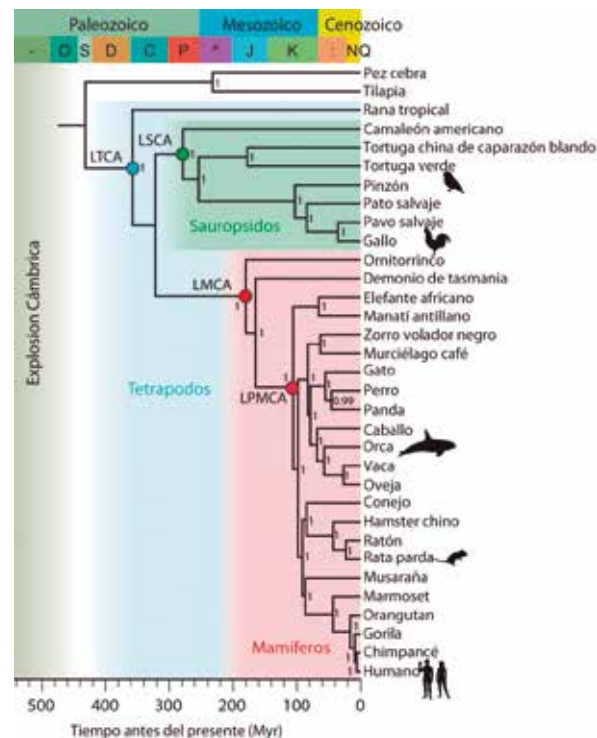


Figura 2: Árbol filogenético de la titina para las 33 especies vertebradas seleccionadas. Entre las especies modernas se destacan con sus siluetas aquellas que hemos estudiado: pinzón, gallo, orca, ratón y humano. Los círculos de los nodos representan los ancestros comunes reconstruidos para su estudio en el de los tetrápodos (LTCA, 356 Millones de años), saurópsidos (LSCA, 278 millones de años), mamíferos (LMCA, 179 millones de años) y mamíferos con placenta (LPMCA, 105 millones de años). La barra de abajo representa el tiempo antes del presente y la barra de arriba representa el periodo geológico al que pertenecieron. Figura adaptada de la publicación [3].

racterísticas fisiológicas y metabólicas o las condiciones ambientales en las que vivían estos organismos ancestrales. Con la información genética o secuencias de proteínas de especies modernas se construye un árbol filogenético (Figura 2). Para ello, se seleccionaron 33 secuencias de proteínas titina pertenecientes a especies vertebradas modernas. Las especies modernas elegidas incluyen mamíferos, saurópsidos (vertebrados amniotas al que pertenecen reptiles y las aves), anfibios y actinopterigios (una clase de peces con estructura ósea). Las diferentes secuencias de aminoácidos que se han utilizado han sido obtenidas de las bases de datos Uniprot y GenomeNet. Las secuencias son organizadas en una matriz denominada alineamiento que permite comparar cada una de las posiciones. A partir del alineamiento construimos el árbol filogenético que se infiere mediante análisis bayesiano empleando un clúster de computación de alto rendimiento. El árbol y alineamiento contienen dos elementos fundamentales que describen la evolución de la titina. El primero es el conjunto de mutaciones que la titina ha acumulado hasta derivar en las diferentes especies. El segundo elemento es la organización de esas especies por parecido genético. Con estos dos elementos, se pueden utilizar técnicas estadísticas para inferir la secuencia más probable de los ancestros de estas especies, representados por cada uno de los nodos de árbol.

Debido al gran tamaño de la titina, se selecciona una porción de la misma representada por 8 dominios situados en la banda elástica de la titina. En concreto, se trabajó sobre los dominios I65-I72. Así, se obtuvieron las secuencias de cinco especies modernas que se utilizaron para estudios comparativos, ya que las especies modernas representan el punto final, momentáneo, de la evolución genética. Los animales actuales que se estudiaron fueron el pinzón, la gallina, la orca, el ratón y humanos. Las especies ancestrales que se han estudiado en el laboratorio son el último ancestro común de los tetrápodos (LTCA, de sus siglas en inglés Last Tetrapod Common Ancestor) que vivió en el periodo Carbonífero hace 356 millones de años; de los saurópsidos (LSCA) que vivió en el periodo Pérmico hace aproximadamente 278 millones de años; de los mamíferos (LMCA) que vivió durante el periodo Jurásico hace 179 millones de años; y por último, el antepasado común de los de mamíferos placentados (LPMCA) que vivió durante el periodo Cretácico hace 105 millones de años. En el laboratorio, las proteínas se sintetizan a partir del gen siguiendo protocolos bien conocidos y establecidos en el ámbito de la biología molecular.

Uno de los aspectos interesantes de reconstruir secuencias de organismos extintos es que la simple comparación con sus descendientes modernos dice mucho sobre los organismos ancestrales. Por ejemplo, del estudio de titinas ancestrales nos dice que en los últimos 350 millones de años, la secuencia de la titina ha variado en un 25% aproximadamente. Para hacernos una idea del significado de este cambio, lo hemos comparado con el cambio sufrido por las otras proteínas musculares, actina y miosina. En el caso de la miosina el cambio ha sido de apenas 10% y para la actina solo un 1%. Esto sugiere que tanto la miosina como la actina se han conservado mucho más durante la evolución y fortalece la teoría de que la titina ha contribuido más activamente a la diversificación molecular del sarcómero. Así mismo, un dato significativo que observamos en esta comparación es que las titinas ancestrales tienen más aminoácidos cisteína que las modernas. Los aminoácidos cisteína son los encargados de establecer los conocidos puentes disulfuro en las proteínas, que son enlaces entre átomos de azufre muy resistentes desde el punto de vista de estabilidad. Esto es significativo ya que la cisteína es uno de los aminoácidos que menos probabilidad tiene de mutar una vez adquirido. Todas estas razones nos sugieren que los residuos de cisteína juegan un rol crucial en la titina. Teniendo en cuenta la importancia de los puentes disulfuro en la mecánica de las proteínas creemos que el número de puentes disulfuro está relacionado directamente con la evolución mecanoquímica de la titina.

Desde un punto de vista experimental, para poder estudiar las propiedades mecánicas de la titina utilizamos la técnica de espectroscopia de fuerza atómica (AFM). Esta técnica, permite trabajar con moléculas individuales las cuales pueden ser sometidas a fuerzas en el rango de los piconewtons, en un proceso

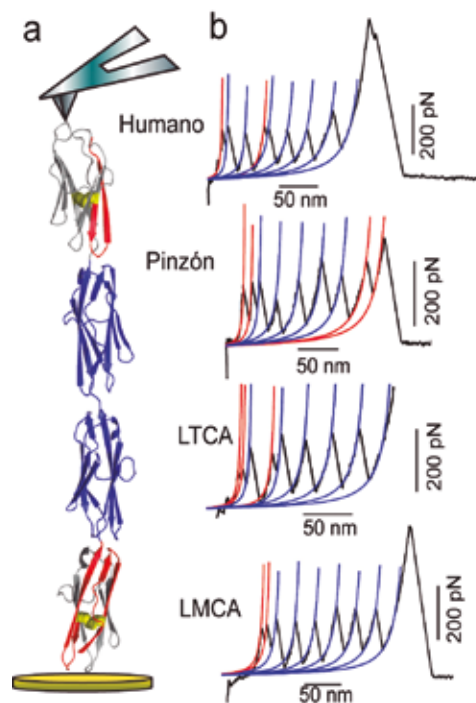


Figura 3. (a) Esquema de la proteína en el espectrofotómetro de fuerza atómica. La proteína se encuentra unida a la punta del cantiléver y la superficie de oro. (b) Representación de las trazas de los experimentos de la poliproteína I65-I72 de la titina. Las trazas representadas en azul son los dominios que se han desplegado del todo. Las trazas en rojo las que contienen puentes disulfuro. De arriba abajo vemos las trazas de la titina humana, pinzón, último ancestro común de los tetrápodos y último ancestro común de los mamíferos. Figura adaptada de la publicación ^[1].

que se asimila a como la titina estaría sometida a fuerza de estiramiento en el mismo músculo. Para ello, las proteínas se sitúan en una superficie de oro y son adheridas a una micropalanca denominada cantiléver que actúa como un muelle. Un complejo mecanismo electrónico produce movimientos precisos de la superficie haciendo que la proteína flexione la micropalanca, la cual, debido a su naturaleza elástica, tiende a volver a su posición inicial aplicando así una fuerza mecánica. Cuando esta fuerza pasa un determinado umbral, la proteína se despliega estirándose por completo. La fuerza a la que se produce este desplegamiento es la llamada estabilidad mecánica y puede ser cuantificada con gran precisión. La extensión de las proteínas al estirarse queda monitorizada, lo cual permite estimar sus resistencia mecánica así como la extensión de una proteína. Esta monitorización es en forma de picos en diente de sierra, donde cada pico representa el estiramiento de una proteína individual. En la (Figura 3) se puede ver el diseño experimental así como resultados experimentales de la medida de estabilidad de diferentes fragmentos de titina. A partir de estos resultados podemos saber qué proteínas son más resistentes mecánicamente lo cual se podrá relacionar con características fisiológicas del movimiento muscular.

El resultado más notable de nuestros experimentos es que la resistencia mecánica de las diferentes titinas ha seguido una tendencia evolutiva por la que las especies ancestrales demostraban una mayor estabilidad mecánica. Dicha tendencia refleja una pérdida paulatina de estabilidad mecánica en los linajes de mamíferos, especialmente (Figura 4). Pero además, se deduce que los animales de menor tamaño poseen titinas de mayor estabilidad mecánica, lo cual nos llevó a preguntarnos si la estabilidad mecánica de la titina está relacionada con el tamaño.

Con objeto de probar esta sugerencia se nos ocurrió probar una simple correlación: la estabilidad mecánica frente a la masa corporal de cada uno de los



vertebrados. De esta correlación surgió una dependencia no lineal que puede ser interpretada como una correlación alométrica (Figura 5). Con frecuencia en la naturaleza se plantean relaciones no lineales que pueden ser descritas acudiendo al concepto de alometría. En biología la alometría se refiere a la variación diferencial de dos características relacionadas, por ejemplo, podemos observar alometría en el crecimiento de las partes de nuestro cuerpo. En evolución, la alometría también se puede apreciar en la variación de características entre especies. La alometría que observamos aquí es justamente evolutiva, es decir, la estabilidad mecánica de la titina ha variado de forma diferente en función del tamaño de las especies. No se trata de la única tendencia alométrica que relacionaría la masa corporal de los organismos con una característica fisiológica como por ejemplo el ritmo metabólico, velocidad, presión arterial o producción de calor. De hecho, con frecuencia se observan relaciones alométricas en sistemas biológicos, incluso para la actividad enzimática se ha sugerido una relación alométrica. Sin embargo, esta es la primera vez que se demuestra una relación alométrica entre una característica fisiológica y un parámetro físico a nivel molecular.

Por simple extrapolación, de esa correlación se puede predecir la masa corporal de las especies extintas. En nuestro caso determinamos un rango de peso para los ancestros comunes: 8-70 g para LTCA, 14-16 g para LSCA, 14-70 g para LMCA y 95-116 g para LPMCA. Pesos típicos para animales con tamaños comprendidos entre los 10 y 40 cm de largo. Estimación que se adapta sorprendentemente bien al tamaño de los fósiles que podrían estar relacionados con estos ancestros.

Nuestros resultados indican que la evolución de la fisiología muscular está aparentemente ligada a la evolución molecular de la titina en los tetrápodos. La reconstrucción de titinas ancestrales nos ha mostrado que las propiedades mecánicas para los dominios de titina del pinzón son similares a los de sus ancestros. Sin embargo, los dominios de titina de los mamíferos de hoy en día han sufrido cambios más drásticos, resultando que las titinas modernas tengan menos estabilidad mecánicas que sus homologas ancestrales. Esta diferencia es significativa teniendo en cuenta que el número de mutaciones en la titina del pinzón y de los mamíferos modernos es similar. Esto podría estar relacionado con el hecho de que los cambios morfológicos y fisiológicos que los mamíferos han sufrido han sido más acusados derivando en una vasta diversidad física y locomotora en estos. Por ejemplo, la gran diferencia de tamaño entre el mamífero más pequeño, la musaraña etrusca, y el más grande, la ballena azul, no se observa en los grupos de aves, reptiles o peces.

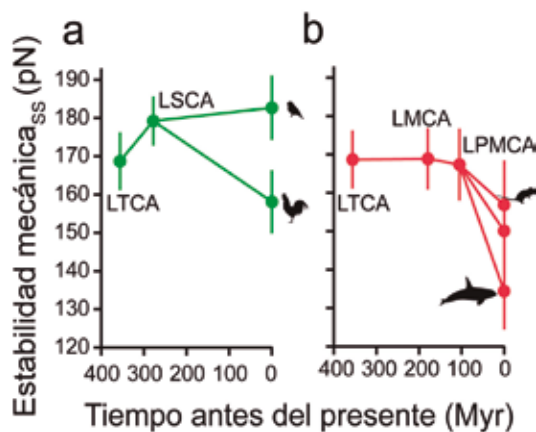


Figura 4. Representación gráfica de la estabilidad mecánica de la titina frente al tiempo en el que han vivido los diferentes organismos. Figura adaptada de la publicación^[1].

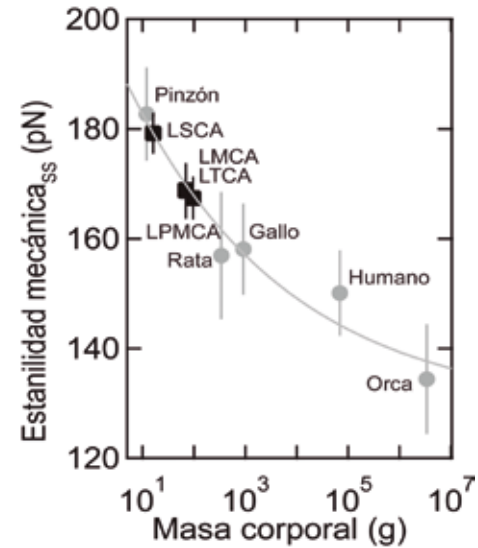


Figura 5. Correlación entre la estabilidad mecánica y la masa corporal de donde se puede extrapolar la masa corporal de especies extintas.

Este fenómeno nos lleva a preguntarnos si la relación entre la mecánica de la titina y la contracción muscular difiere entre las especies con diferentes características fisiológicas. Una posible explicación sería que las rápidas contracciones musculares de los amniotas (una clase de vertebrados pequeños) dependen de la respuesta mecánica de la titina. Bajo fuerzas fisiológicas se ha demostrado que los dominios de la titina se despliegan y repliegan durante las contracciones musculares. Los puentes disulfuro ayudan a que la titina no se estire demasiado y aceleran la velocidad de replegamiento de uno de los dominios, lo que también puede aumentar la velocidad de contracción del músculo. Por esto, creemos que el equilibrio entre la estabilidad mecánica y los puentes disulfuro son clave en la evolución mecánica de la titina.

Los tamaños que hemos obtenido para las especies ancestrales utilizando la correlación alométrica se puede explicar a la luz de los datos en registros fósiles. Hay estudios que han demostrado que tras la extinción masiva en el periodo Devónico tardío, el llamado evento Hangenberg (hace 359 millones de años), la mayoría de especies encontradas en fósiles median menos de 41 cm. Hecho que concuerda con el tamaño que dedujimos para LTCA, que vivió justo después del evento Hangenberg. Los fósiles de los primeros amniotas, que incluyen a los saurópsidos y a pequeños reptiles semejantes a los mamíferos de los periodos del Carbonífero y Pérmico, también se encuentran en ese rango. En el caso de los mamíferos, muchos estudios demuestran que incluso los primeros mamíferos se parecían a pequeños roedores. Lo cual es coherente con lo que predijimos a partir de la información nanomecánica de la titina. Sin embargo, no se puede establecer una comparación directa entre nuestras estimaciones y los fósiles ya que un solo fósil puede ser datado como LTCA, LSCA, LMCA o LPMCA, representando al ancestro común en varios organismos. Estudiar otras regiones de la titina o comparar otras características como la velocidad de contracción de dominios ancestrales y modernos sería interesante para llegar a entender por completo los elementos moleculares que han participado en la evolución de la titina y la conexión que pueden tener con la fisiología muscular.

Referencias

- [1] Perez-Jimenez, R. et al. Single-molecule paleoenzymology probes the chemistry of resurrected enzymes. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 18, 592-596 (2011).
- [2] Manteca, A. et al. Mechanochemical evolution of the giant muscle protein titin as inferred from resurrected proteins. *Nat. Struct. Mol. Biol.* (2017).





Entorno CIC

Mesa de ideas 22

Transformar el conocimiento en actividad económica con [Leire Bilbao](#),
[Mikel Álvarez](#), [Ainara Basurko](#) y [José Manuel Franco](#).
Modera: [José M. Mato](#)

Proyectos de Investigación 30

El grafeno y otros materiales
bidimensionales. [Luis E. Hueso](#)

Baterías de capa fina: una mirada al espacio
exterior. [Miguel Ángel Muñoz](#)

El metaboloma como herramienta diagnóstica. [Oscar Millet](#)

Euskadi en breve 42



Transformar el conocimiento en actividad económica

Mesa de Ideas con Leire Bilbao, Mikel Álvarez, Ainara Basurko y José Manuel Franco. Modera: José M. Mato

La economía del conocimiento es aquella que utiliza el conocimiento como elemento fundamental para generar valor y riqueza por medio de su transformación a información pero, ¿cómo se consigue transformar ese conocimiento en actividad económica? Este es el gran reto al que se enfrenta hoy la ciencia en general y los diferentes territorios que apuestan por esta nueva economía, entre ellos Euskadi. CICNetwork ha reunido a cinco destacados representantes del ecosistema vasco de ciencia y tecnología para buscar respuestas a esta pregunta.

CIC bioGUNE fue el escenario de la celebración de la Mesa de Ideas moderada por su Director General, José María Mato. El debate contó con la participación de Leire Bilbao, Directora General de Innobasque, Ainara Basurko, Directora General de BEAZ-BIZKAIA, Mikel Álvarez, Director de Desarrollo de Negocio y Relaciones Institucionales de Mondragon Corporation y José Manuel Franco, Director General de Vivebiotech.

José M. Mato:

La investigación genera nuevos conocimientos. Estos conocimientos varían en su aplicabilidad, aptitud para el mercado y en la posibilidad de obtener patentes. El objetivo de la mesa es tratar sobre cómo acelerar la velocidad a la que el conocimiento se transforma en actividad económica. Uno de los retos en todos los países es ver como se puede acelerar la velocidad para que un conocimiento

se transforme en actividad económica. Sabemos que no es fácil y si os parece vamos a comenzar con la primera pregunta: ¿Debe investigarse en Euskadi en la frontera del conocimiento aunque sea muy difícil anticipar su aplicabilidad? En otras palabras ¿Consideráis que hay que anticipar la aplicabilidad del conocimiento antes de que se genere?

Mikel Álvarez:

Es una pregunta poliédrica. Depende. El conocimiento básico, el que está en la frontera de la ciencia, también hay que desarrollarlo. El conocimiento surge a veces de que alguien busca una aplicación a algo pero también hay un tipo de conocimiento que tiene que ver mucho con los retos de la curiosidad humana. La curiosidad es generadora y hace que generemos nuevas capacidades sin que estas sean directamente aplicables pero luego habrá un momento en que



José María Mato, Mikel Álvarez, Ainara Basurko, Leire Bilbao y José Manuel Franco en los jardines de CIC bioGUNE.

pueden encontrar aplicación. Seguro que cuando Watson y Crick descubrieron la doble hélice del ADN no estaban pensando en el impacto económico. En un país pequeño como el nuestro habrá cosas que podamos hacer y otras que no pero lo que seguro no podemos hacer es limitar la curiosidad de las personas.

Leire Bilbao:

La investigación básica es necesaria, sobre todo cuando va alineada a retos o desafíos importantes a los que nos enfrentamos. Para avanzar en esos retos es necesaria la curiosidad, asumir riesgos, y la investigación básica juega en ese entorno de riesgo, ya que puede llegar a no ser aplicable, puede ser fallida. El conocimiento que se adquiere es clave para seguir avanzando en dicha investigación o incluso en la decisión de abandonarla y avanzar en otro entorno de investigación, pero la investigación básica, con la industrial y el desarrollo experimental, es decir, ese mix de actividad, es el que puede ayudar a llegar al mercado.

José Manuel Franco:

Estoy de acuerdo, pero matizaría un poco. Es verdad que el estudio básico de hoy es el producto del mañana, ahora bien, con los recursos que tenemos aquí y ahora hay que priorizar, hay que darle a la investigación una orientación hacia la aplicabilidad que no la dejaría para el final del proceso. Tiene que estar presente desde el primer momento.

Ainara Basurko:

Yo también estoy de acuerdo con Mikel, en impulsar la creatividad humana y

la curiosidad en torno a los grandes retos sociales pero complementaría mi respuesta con el punto de vista de José Manuel. Creo que como país deberíamos centrar los esfuerzos en investigación básica en aquellos temas en los que podamos incrementar nuestras fortalezas. Esa acumulación de conocimiento facilitará la aplicabilidad. En resumen, hay que investigar de manera básica para generar conocimiento que nos posicione en determinadas áreas pero también de forma estratégica para que luego nos facilite esa aplicabilidad.

José M. Mato:

Retomando el ejemplo de Mikel Alvarez, Watson y Crick dijeron que encontraron oro porque estaban buscando oro. Esto quiere decir que hay investigaciones que están en esa frontera del conocimiento y surgen porque hay un objetivo claro. ¿Debemos buscar oro en Euskadi en ese conocimiento?

Mikel Álvarez:

Yo por llevarle un poco la contraria a Ainara, aunque en el fondo creo que vamos por el mismo camino, quiero decir que no todo es programable. Eso de que busquen oro los investigadores es como el arte. El arte es difícilmente domable. Los jóvenes se hacen las preguntas porque se les despierta una inquietud de hacer algo nuevo en un campo que les resulta atractivo, no lo hacen motivados porque luego eso pueda ser un negocio. Esto hay que reconducirlo, si se quiere llevándolo hacia algunas cosas que sean de más interés, pero no se puede tener un programa que absorba la curiosidad. Otra cosa es, a partir de aquí, la escala de construcción económica. Igual es otra, pero la escala de construcción universitaria o de los centros de investigación básica tiene que tener un componente

de gran libertad. La libertad de descubrimiento es algo que mueve el mundo.

José Manuel Franco:

Si la pregunta es si en Euskadi se debe investigar en el límite del conocimiento, la respuesta es sí. Luego vienen los matices, no nos podemos dedicar a todo lo que quisiéramos porque nuestros recursos son limitados pero por supuesto que hay que investigar en el límite del conocimiento.



“Hay que tratar de focalizarse pero sin cerrar las fronteras al conocimiento”

José M. Mato

Leire Bilbao:

Cuando tú haces una investigación básica es que tienes un reto, un reto clave en el que tienes que investigar pero también tienes que ver hasta qué límites tienes que llegar. A veces si no llegas a lograr algo en un período de tiempo razonable tienes que descartarlo, pero has conseguido un aprendizaje que puedes emplear en otros ámbitos para llegar a una respuesta adecuada.

José M. Mato:

Ainara, tu antes hablabas de focalizar, ¿a qué te refieres exactamente?

Ainara Basurko:

Me refería básicamente a dos cosas: La primera, que sepamos cuál podría ser su recorrido sin que necesariamente sea la puesta en marcha de un producto en el mercado y segundo que apostemos por áreas en las que somos fuertes; es decir, que nos apoyemos en nuestras principales fortalezas y conocimiento ya generado así como en el potencial del ecosistema existente en el área en cuestión, dado que ello nos facilitará la aplicabilidad.

José M. Mato:

En resumen, tratar de focalizarse pero sin cerrar las fronteras al conocimiento. Insistir en que el conocimiento tiene que ser de valor, dándole esto último por

hecho, ¿qué se puede hacer para mejorar la aptitud al mercado? En los años 50 ir al mercado era muy lento, ahora es mucho más abierto y competitivo y mucha más gente está haciendo lo mismo a la vez. ¿Qué se puede hacer para acelerar la llegada del conocimiento al mercado? ¿Cómo facilitamos este proceso?

Leire Bilbao:

Lo primero habría que aclarar cuál es el mercado, si es Euskadi o el mercado es global.

José M. Mato:

Estamos hablando de un mercado global, el mercado hoy en día es internacional.

Leire Bilbao:

A mí me parece complejo priorizar el ámbito de investigación básica al mercado porque el mercado global es muy amplio. Cada agente debe decidir cuál es su mercado para saber dónde tiene que investigar para obtener unos resultados. Si estamos obteniendo unos resultados en un mercado determinado, la transferencia a ese mercado es conocer muy bien cuál es su demanda y cuáles son sus retos, para conseguir que esa investigación en todos los ámbitos sea efectiva. De esa manera, se conseguirían los resultados adecuados en todo momento.

José Manuel Franco:

Para llegar al mercado de una manera rápida hay que ofrecerle lo que está



“Para llegar al mercado de una manera rápida hay que ofrecerle lo que está necesitando”

José Manuel Franco

necesitando. Esa es una de las claves para que se acelere el flujo de todo el proceso. En la medida en que la generación del conocimiento tenga una cierta orientación al mercado este proceso se acortará. Nosotros en Euskadi tenemos ejemplos en los que hemos comprobado que el proceso no consiste en elaborar un producto y luego salir al mercado a localizar al interesado en utilizarlo y adquirirlo. El proceso más eficiente se construye identificando la necesidad y poniendo en marcha el flujo en sentido contrario.

**Mikel Álvarez:**

Hay una cosa que debemos reflexionar. Nosotros siempre hacemos un esquema de linealidad en el que el punto cero es el descubrimiento y conocimiento y el mercado está al final de la línea. En realidad, si ponemos en un lado el conocimiento y en otro el mercado, en el mercado están los empresarios, los que emprenden un proyecto.

José Manuel Franco:

Yo sería mucho más amplio en eso. El mercado no solo es el negocio, es también la aplicación del conocimiento en la sociedad.

Mikel Álvarez:

De acuerdo, pero hay una cosa que es obvia, la generación de riqueza surge en el momento en que yo vendo algo. En realidad, a veces tendemos a pensar que el conocimiento y las capacidades pueden producir empresa y eso no siempre es así. El hecho de tener capacidades estructuradas en una tecnología no es condición única para tener un éxito en el mercado. La generación de un nuevo



“La curiosidad es generadora y hace que generemos nuevas capacidades sin que estas sean directamente aplicables pero luego habrá un momento en que puedan encontrar aplicación”

Mikel Álvarez



“Cuando creas una empresa de base tecnológica necesitas un gestor para que sea viable y sostenible y esa sostenibilidad viene por inversiones para que tenga más músculo”

Leire Bilbao

proyecto es pendular, viene del conocimiento de producto y servicio y vuelve hasta llegar a un punto intermedio de madurez para acceder al mercado. El conocimiento de algo no nos garantiza la existencia de un proyecto. Todo depende de una cuestión, que haya alguien que quiera comprar esa solución. Yo creo que lo que hay que hacer es generar empresarios, que son los que meten las sondas en el mercado para ver qué es lo que se está demandando. Hay que generar la cultura del emprendizaje. Gente que adquiere el riesgo personal y grupal en los proyectos. Aquí está la clave de la cuestión, más que en el conocimiento mismo.

Ainara Basurko:

Creo que en definitiva estamos hablando de dar pasos en relación a la actividad investigadora que aspire a resolver una necesidad (o hacerla patente) llegando a plantear la generación de nuevos productos o servicios que la resuelva. Es verdad que hay muchos proyectos que se quedan por el camino. En Bizkaia, por ejemplo, cuando analizamos cuántas nuevas empresas innovadoras se crean, de cada 100, observamos que muy pocos proceden de grupos de investigación, de los centros tecnológicos, o universidades. Coincido con Mikel en que hay que implicar en los proyectos de investigación perfiles más orientados al negocio y al mercado. No tengo recetas mágicas, pero hay un momento en el que los proyectos de investigación tienen que ser compartidos con personas más orientadas al negocio y esto tiene que hacerse no al final del proceso, sino desde su germinación. Porque aun así es un proceso complejo.

Mikel Álvarez:

Yo estoy muy de acuerdo y me viene a la cabeza una cosa, los negocios de economía colaborativa que son muy numerosos no tienen prácticamente nada de I+D. Hay que impulsar con fortaleza la parte del emprendimiento en la ciencia.

El liderazgo de un proyecto no es tanto del investigador, que también, sino del que quiere vender algo. El concepto es vender y comprar, así de sencillo.

Leire Bilbao:

Pero para mí el mercado es mucho más amplio que todo eso, ya no sólo es la parte de generar nuevas empresas de base tecnológica o de generar emprendimiento sino que los usuarios podamos ser parte del mercado y yo creo que desde la investigación se tiene que trabajar mucho con el mercado para llegar con mayor rapidez a obtener resultados. Si no conoces los retos del mercado difícilmente vas a llegar a satisfacerlos. ¿Qué puede ser la generación de una nueva empresa de base tecnológica? Sí, pero también puede ser generación de nuevos modelos de negocio o diversificación por parte de la propia organización. El conocimiento de quién es quién y qué necesidades tiene es muy importante a la hora de acotar el tiempo y tener resultados en un menor plazo.

José M. Mato:

El conocimiento por sí sólo no siempre dice para qué vale. Las grandes compañías que se han generado en las últimas décadas están basadas en matemáticas, algunas como Facebook en algoritmos que estaban ahí pero que han necesitado una persona que sepa ponerlos en el mercado. Es evidente que se necesitan empresarios, emprendedores que saben de algo que los investigadores no ven. En este sentido, quería preguntarnos si la iniciativa de crear una comisión industrial en Euskadi que agrupe el conocimiento de centros tecnológicos y CICs, como la que se plantea en el Consorcio Científico-Tecnológico Vasco, puede servir para aumentar la transferencia de ese conocimiento. ¿Pueden ayudar este tipo de estructuras?

José Manuel Franco:

Evidentemente, sí. Volviendo un poco al punto anterior, en esa secuencia que nos describía Mikel con cada uno de los eslabones desde la generación del conocimiento al mercado, es importante que exista una estrecha y permanente interrelación entre todos los tramos y esa comisión puede tener una buena herramienta para ello. Ahora bien, en mi opinión, en ese consorcio tiene que haber una importante presencia del mercado a través de agentes, empresas, expertos en prospectiva, etc. que ayuden a establecer el foco hacia dónde dirigir todo el proceso.

Mikel Álvarez:

El Consorcio Científico-Tecnológico vasco es algo positivo pero es verdad que con esto no estamos hablando del conocimiento básico, hablamos más de un conocimiento aplicado. En ese sentido, cualquier intento de racionalizar y enfocar los recursos es positivo. No obstante, yo creo que hay que saber preservar la libertad de los equipos, que se mueven con una vida propia, que de alguna manera buscan fuentes de financiación, etc. Esa libertad también tiene que ver a veces con la competencia. Yo creo mucho en la sana competencia y este nuevo consorcio es bueno y ayuda a enfocar, pero también debe de contemplar este grado de libertad, con una sana competencia para que lo que se genere sea también más competitivo.

Ainara Basurko:

El éxito de un proyecto empresarial reside en su aceptación en el mercado pero también en la pasión, talento e identificación del equipo emprendedor con el proyecto. En ocasiones los investigadores aglutinan además de la pasión por ahondar más en la actividad investigadora el objetivo de trasladar el conocimiento al mercado en forma de proyecto empresarial combinando habilidades en ambos planos. Pero esto no ocurre muy frecuentemente. Por ello y porque queremos que salgan "cosas nuevas" que permitan a las empresas ser más competitivas, a la sociedad resolver problemas sociales y a las personas que vivan mejor, debemos considerar la incorporación de otros agentes en el ciclo de vida de un proyecto de investigación. Sí, es importante que los proyectos sean conocidos por empresas que están trabajando o tengan interés en temas relacionados. Nos falta perfil emprendedor en muchos proyectos de investigación. Hay que buscar la manera de estar en torno a los proyectos de investigación



Los participantes en la Mesa de Ideas en un momento del debate.

con agentes variados que puedan compartir y complementar objetivos. En este sentido, la comisión industrial o consorcio referido puede ayudar a dar pasos hacia adelante.

José M. Mato:

A veces, cuando uno genera conocimiento, se enamora de ese conocimiento que ha generado y cuando viene un emprendedor y trabaja con ese conocimiento se produce un cambio y, a veces, hay una disrupción en la que se necesitan agentes que den respuesta satisfactoria a los dos. Además, se necesitan emprendedores y capital. Hemos hablado de emprendedores pero no de capital.

Leire Bilbao:

Yo, antes de hablar del capital y por la pregunta que me hace José Mari, quería responder que cualquier iniciativa que ayude a conectar el mix de investigación (básica, industrial y experimental), y sus agentes, si se analizan bien las necesidades, complementariedades, sinergias y modelo de colaboración de confianza, puede ser una buena herramienta, pero necesita mucha dedicación y con personas neutras. En el tema del capital, cuando creas una empresa de base tecnológica necesitas un gestor para que sea viable y sostenible y esa sostenibilidad viene por inversiones para que tenga más músculo. Muchas veces, a este tipo de empresas le falta capacidad económica para desarrollar sus productos y poder competir en el mercado, un mercado complejo.

José Manuel Franco:

Yo no me resisto a comentar que las comisiones o consorcios me dan mucho miedo. Pueden ser una herramienta muy eficiente o pueden dilatar la toma de decisiones. Tienen que tener un objetivo muy claro.

José M. Mato:

Llevar una nueva idea o conocimiento a un mercado es complejo. En este ca-



mino todo el mundo, inversores e investigadores, tienen que estar dispuestos a dejar parte de sus máximos por el bien común e infraestructuras como el consorcio tienen que servir para resolver estos temas.

Ainara Basurko:

La verdad es que nos pasa con proyectos que desde el principio observamos mucho conocimiento pero no capacidades suficientes para traducirlo en un modelo de negocio concreto. Es entonces cuando desde el ecosistema de emprendimiento se trata de buscar perfiles complementarios que ayuden sabiendo que en muchas ocasiones son "experimentos" complejos que difícilmente pueden llegar a buen puerto. Muchas veces es más fácil generar el interés de empresas existentes y que se produzca una transferencia de conocimiento, para lo cual cuanto mayor y más temprano conocimiento exista por parte de la empresa sobre el proyecto, mejor. La simbiosis del equipo emprendedor con la idea empresarial es una clave importante de éxito.

José M. Mato:

Pero Euskadi es un país de pymes y su futuro se basa en que se sigan creando muchas pequeñas empresas. El reto es que se sigan creando este tipo de empresas.

José Manuel Franco:

Sin embargo, hay un aspecto importante a señalar. Las nuevas pymes tecnológicas tienen que superar un obstáculo adicional importante, conseguir transformar esa tecnología novedosa en un producto a escala industrial competitivo en el mercado. Ese salto requiere contar con algunos recursos como mano de obra cualificada, proveedores de desarrollo, recursos financieros estables, etc. que, en nuestro entorno, no se encuentran a disposición de las pymes. En nuestro caso, la biotecnología, estamos en la periferia tecnológica del mundo y tenemos que superar muchos más obstáculos que los países que están más

desarrollados en este campo que nosotros. Es posible que nuestra idea de base haya sido mejor desarrollada pero cuando la tenemos que llevar a ejecución es cuando aparecen esas barreras. Quiero decir con todo esto que nuestro tejido de pymes, en sectores que no son las nuevas tecnologías, tiene un ecosistema más favorable.

Mikel Álvarez:

Esto, José Manuel, se debe a que en nuestro entorno no contamos con empresas grandes. No tenemos empresas que puedan compensar con conocimiento e inversión. Las grandes farmacéuticas por ejemplo subcontratan 2/3 de su investigación. En nuestro caso es imposible.

José Manuel Franco:

Para eso se han puesto en marcha iniciativas como los clústeres. Tenemos que construir aquí con el esquema de cadena de valor lo que es la aportación que tiene una gran empresa, por lo menos hasta que consigamos atraer este tipo de empresas. De momento, tenemos que superar ese hándicap. Es importante darse cuenta de donde estamos y que herramientas tenemos.

Mikel Álvarez:

No sé dónde está la solución. Por ejemplo, en Suiza trabajan en tecnologías médicas 52.000 personas, el doble que en España, y el 75% son empresas menores de 50 trabajadores pero también hay unas cuantas empresas grandes que son captadoras de las pymes. Nuestra mayor dificultad está, una vez más, en el mercado, nos cuesta llegar al cliente y también a intermediarios.



“Donde mejor funciona la transferencia es en aquellos sectores donde hay empresas tractoras o hay un tejido industrial extenso con cadenas de valor bien trabajadas”

Ainara Basurko



Ainara Basurko:

Está claro que donde mejor funciona la transferencia es en aquellos sectores donde hay empresas tractoras o hay un tejido industrial extenso con cadenas de valor bien trabajadas. Es donde funciona el emprendimiento y las colaboraciones.

Mikel Álvarez:

Dada la dimensión del país que tenemos esta situación va a ser inevitable.

José Manuel Franco:

Pero tenemos la obligación de crear un ecosistema que permita atraer empresas tractoras.

Mikel Álvarez:

Nuestras empresas van a tener que pensar que obtenemos producto para venderlo en proximidad o en el B2B, tenemos que vender a empresas de fuera para que luego ellos comercialicen.

Leire Bilbao:

Yo sí que coincido con José Manuel en que tenemos que seguir intentando atraer a estas empresas interesantes, vender nuestro ecosistema, nuestro valor diferencial. Al ser pequeños somos mucho más flexibles, eso sí, hay que potenciar la colaboración para dar respuestas más coordinadas.

Mikel Álvarez:

De acuerdo, pero no olvidemos que los movimientos estratégicos potentes van de la mano de otros requisitos como la llegada de grandes compañías, es el caso de Irlanda. Yo creo que aquí tenemos que pensar en esas conexiones internacionales o empresas grandes de las que vamos a tener que ser proveedores en el campo de la biotecnología.

José M. Mato:

Yo no me centraría sólo en el campo de la biotecnología, creo que se da en todos los campos. No tenemos grandes multinacionales en ningún área.

José Manuel Franco:

Estamos reflexionando sobre cómo conseguir un modelo de transferencia eficiente desde la investigación básica y nos encontramos que, en demasiadas ocasiones, muchas de las buenas ideas que se han convertido en proyectos y realidades tecnológicas con gran esfuerzo de las instituciones públicas que las han financiado, en el último tramo no logran el mejor aprovechamiento y, en definitiva, no se consigue el objetivo que se busca, la contribución al crecimiento

del PIB y la recuperación de la inversión realizada.

Mikel Álvarez:

Algo que me gustaría apuntar es que en el campo de la biotecnología una asignatura pendiente, más allá de la financiación que ya se mueve mucho más, es que tenemos que tener una política de compra pública de tecnología innovadora de verdad, con fondos específicos ya que esto ayuda mucho al desarrollo del sector.

Leire Bilbao:

Totalmente de acuerdo. Pero hablando de la situación que tenemos en Euskadi, con un 96% de pymes, casi ninguno de nuestros sectores desarrolla producto final, la conexión con el cliente final está muy alejada y, por lo tanto, la posibilidad de dar respuesta adecuada a un cliente final es más difícil. Así que tenemos que generar una actuación de cadena de valor diferencial y tener claro en que somos buenos para poder competir con otras multinacionales, que ya tienen su propia cadena de valor y un producto específico. En este sentido, es clave el emprendimiento.

José M. Mato:

Y el estar alejado del producto final, ¿cómo afecta a la innovación y qué se puede hacer para solucionarlo?

Leire Bilbao:

Totalmente, para mí la innovación es buscar solución a determinados problemas para que la empresa crezca y sea cada vez más competitiva y eso, significa que tiene que vender cada vez más. Por lo tanto, el conocer que necesita tu cliente es fundamental. Por eso, es clave tener esa cercanía a determinados clientes, es algo que tenemos que trabajar.

José M. Mato:

La innovación es un término confuso. Todo líder empresarial o responsable de mejorar la competitividad de las empresas está de acuerdo en que es importante. Pero nadie parece estar de acuerdo con lo que realmente es o lo que significa. ¿Cuál es vuestra definición de innovación?

Ainara Basurko:

La innovación es un concepto muy amplio pero, sea lo que sea, lo que está claro es que tiene que traducirse en una mejora de la competitividad (conseguir reducir costes o incrementar ingresos). La innovación puede basarse en producto, en los procesos o también en buscar un nuevo modelo de negocio. Incluso en modelos organizativos, en formas de trabajar y relacionarse las personas



dentro de las organizaciones. Hablamos tanto de innovación tecnológica como de no tecnológica buscando un salto competitivo, para generar más actividad y más empleo.

Mikel Álvarez:

Ainara lo ha descrito muy bien, pero en realidad a mí no me preocupa mucho los diferentes significados de innovación porque yo creo que todos estamos en que lo importante es transformar.

José Manuel Franco:

Yo lo asocio a valor añadido para el destinatario de lo que estás produciendo. Para nosotros, es valor añadido.



José M. Mato:

Creo recordar que había una encuesta de Innobasque que decía que la innovación en las pymes era menor. ¿Esto es así?

Leire Bilbao:

Hay una serie de indicadores clave que si nos comparamos con Europa no estamos muy bien, tenemos que mejorar. Pero la innovación son muchas cosas, lo primero que tienes que tener es una sistemática y una estrategia y esto es un proceso muy largo. En Euskadi, tenemos que mejorar mucho la parte "soft", somos mucho más de proceso y producto, pero hay que mejorar los modelos de gestión, el marketing, personas, nuevos modelos de negocio. Estos gaps los tenemos que cubrir para que esta sistemática de innovación funcione de verdad.

José M. Mato:

La opinión que se tiene de Euskadi es que es un país muy innovador, pero yo creo que tiene que ser mucho más, a todos los niveles. Hay que crear ilusión y pasión y ¿cómo se alimenta esto para tener la misma aceleración que se produjo en los años 80 o 90?

Mikel Álvarez:

Es una pregunta muy difícil porque las circunstancias son diferentes. Los impulsos de las sociedades responden a diferentes factores. En los años 80 en Euskadi entramos en una de nuestras peores crisis por el final de la industria pesada y hubo necesidad de buscar cosas nuevas. Ahora, vivimos en lo global, estamos en un gran resacón, después de la última crisis económica hemos tenido 10 años de mucha pérdida de empleo, los jóvenes han sido los grandes perdedores y, con toda esta resaca, es difícil de hablar de pasión.

Ainara Basurko:

Hemos sido un país muy emprendedor, trabajador y con unos estándares de calidad muy elevados. Creo que seguimos manteniendo la segunda y tercera característica pero en lo relativo a índices de emprendimiento no destacamos en

los últimos años. Sin embargo, se está apostando mucho por el emprendimiento como factor tractor de la competitividad del territorio y comienzan a verse los frutos. Por poner un ejemplo, en los últimos tiempos, en la Universidad, el número de proyectos empresariales de los estudiantes se está incrementando año a año. Creo que poco a poco nuestra sociedad va interiorizando la importancia de emprender, de innovar, de arriesgar, de probar. Es una lluvia fina. Yo sí veo esperanza.

Mikel Álvarez:

Me alegro de esta visión positiva, pero la realidad es que, en estos momentos, es muy difícil encontrar pasión.

Ainara Basurko:

Sí, a veces es más la necesidad. Pero si es una necesidad que mueve actitudes emprendedoras, también nos vale.

José M. Mato:

Nuestra percepción desde los CICs es que sí que hay ilusión, nuevos proyectos, y que muchos de nuestros investigadores lo ven como un espacio de oportunidad.

Leire Bilbao:

Nosotros llevamos años trabajando, tratando de involucrar a los niños de 10 a 16 años con valores para despertar una vocación científico-tecnológica. Es apasionante ver a los jóvenes asumiendo retos y trabajando en equipo para lograr presentar sus proyectos de una manera brillante. Tenemos que seguir trabajando para tener este tipo de perfiles que sirvan de relevo a los investigadores actuales. Hay todavía mucho camino por recorrer pero sí que se han hecho muchas cosas.

José Manuel Franco:

Nuestra experiencia como empresa es que si hemos llegado hasta donde lo hemos hecho es por la ilusión, la motivación, la valía y el esfuerzo de un equipo muy joven que ha sabido implicarse. El personal se ha volcado y esto ha sido y es la base del éxito de cualquier proyecto.

Mikel Álvarez:

Yo no diría que veo el futuro con esperanza, lo veo más de una manera ecléctica. Eso no quiere decir que no tengamos que seguir mejorando. Eso sí, tenemos que ser realistas, la crisis de este siglo ha pegado muy fuerte a nuestros jóvenes que están muy formados, pero también lo están en otros países. Los jóvenes no tienen un futuro claro, tenemos que trabajar para lograr que sea mejor.

Leire Bilbao:

Y entre todos los agentes: privados, públicos, científicos-tecnológicos, etc. Si no, esas personas jóvenes que se han tenido que ir a trabajar fuera, no van a poder volver.





El grafeno y otros materiales bidimensionales

Luis E. Hueso

Desarrolló su carrera investigadora en Italia y en el Reino Unido antes de trasladarse al País Vasco en 2009. En la actualidad es Ikerbasque Research Professor y jefe del grupo de nanodispositivos en CIC nanoGUNE, institución en la que lidera un grupo de veinte investigadores trabajando sobre propiedades electrónicas en la nano-escala.

El descubrimiento del grafeno por parte de Andre Geim y Konstantin Novoselov es un ejemplo de como investigaciones básicas, para las que es mucho más difícil conseguir fondos, pueden derivar en grandes avances para la humanidad. En este artículo se describe cómo se fraguó este nuevo material y se presentan 3 ejemplos de aplicaciones relacionados con la electrónica, la espintrónica y la óptica a escala nanométrica.

La curiosidad es inherente a la búsqueda científica, a nuestro deseo de encontrar respuestas a cuestiones relativas a la naturaleza. En muchas ocasiones las preguntas son relativamente simples y, sin embargo, no han sido aún respondidas de forma concluyente.

Una pregunta razonable es la siguiente: ¿cuál es el espesor mínimo que puede tener un material? Desde un punto de vista completamente ingenuo, se podría pensar que el mínimo espesor es simplemente un átomo. Sin embargo, deberíamos ser conscientes de que existen limitaciones termodinámicas a la estabilidad de materiales puramente bidimensionales y, en cualquier caso, queda la duda de cómo generar dicho material.

Los viernes por la tarde era el tiempo dedicado en el laboratorio del profesor Andre Geim en la Universidad de Manchester (Reino Unido) para hacer experimentos en principio abocados al fracaso. Ese tipo de experimentos para los que es difícil obtener financiación porque son arriesgados y sin una aplicación industrial obvia, pero que sin embargo sustentan el conocimiento científico. Andre Geim tenía una sólida formación en materiales semiconductores y, en esta disciplina, el espesor del material es un parámetro muy importante a tener en cuenta a medida que se produce la miniaturización de los dispositivos lógicos.

Estaba, por lo tanto, interesado en producir materiales lo más delgados posibles pero, al mismo tiempo, conocía bien las limitaciones y los obstáculos que se habían encontrado otros investigadores con objetivos similares en el pasado.

Después de varios fracasos, cambiaron el punto de partida a uno totalmente diferente y con resultados sorprendentes. En lugar de intentar crecer materiales muy delgados partiendo de los átomos individuales probaron a adelgazar un material grueso. Afortunadamente, además de una idea, Andre Geim contaba con un joven investigador dispuesto a dedicar su escaso tiempo libre a realizar los experimentos necesarios: Konstantin Novoselov.

Juntos decidieron que el punto de partida ideal era un material que estuviese formado por capas atómicas levemente ligadas entre sí, de forma que fuesen susceptibles de separarse. Un candidato obvio que cumplía con esta premisa era el grafito, una forma alótropa del carbono que cuenta con una red hexagonal de átomos en el plano unidos por fuertes interacciones de tipo covalente, mientras que cada capa atómica está conectada a sus adyacentes por medio de fuerzas débiles de tipo dipolar o van der Waals. Después de intentar diversos métodos convencionales para adelgazar materiales tal como el bombardeo iónico, probaron una tecnología de "vanguardia" que demostró ser muy adecuada



por la sorprendente calidad de los resultados obtenidos: la cinta adhesiva. Simplemente despegando las capas atómicas del grafito por medio de una cinta adhesiva y situando el material resultante sobre una superficie muy plana de óxido de silicio, Geim y Novoselov llegaron a resultados nunca antes observados.

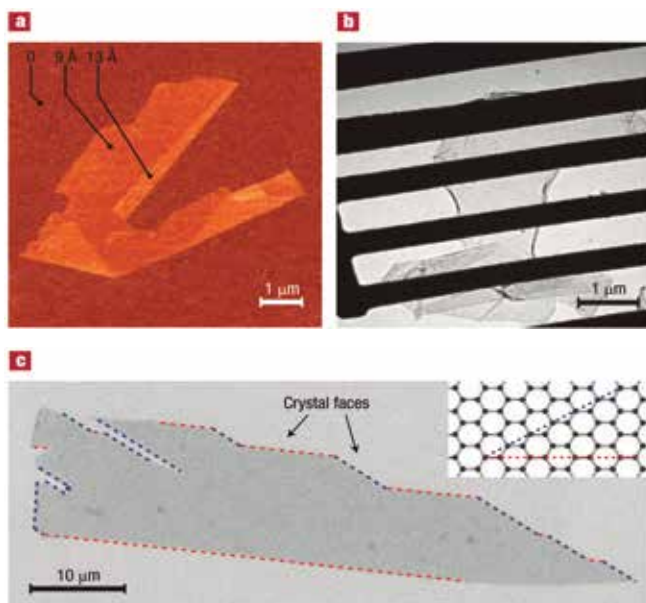


Figura 1. En la imagen (a) se puede observar una muestra de grafeno con diversos espesores, indicando una y dos capas atómicas. En (b) podemos observar una capa de grafeno suspendida entre varios electrodos metálicos. En (c), una imagen de microscopía electrónica de una muestra de grafeno permite observar diversas terminaciones atómicas en los bordes del cristal. Reproducido de A.K. Geim, K.S. Novoselov, Nature Materials 6, 183 (2007).

La caracterización por medio de microscopía de fuerzas atómicas y microscopía Raman llevó a concluir que se habían aislado capas individuales de grafito por medio de la exfoliación mecánica. Siguiendo la nomenclatura ya en vigor, propugnada por el estudio de materiales muy delgados en condiciones de ultra-alto vacío, al nuevo material se le denominó grafeno.

Un aspecto muy importante, y que ha llevado a la fácil caracterización de este material, es el hecho de que sea observable con un simple microscopio óptico si está situado sobre la superficie adecuada (en general, óxido de silicio de un espesor determinado). La interferencia creada por una simple capa atómica es suficiente para que sea visible al ojo humano, ya que tiene un color que es directamente proporcional al espesor. Surge así una forma particularmente fácil de encontrar las capas de grafeno en superficies.

Aún cuando las capas que se obtuvieron originalmente en Manchester (y casi a continuación en New York en el grupo de Phillip Kim en Columbia University) eran muy pequeñas, con tamaños en torno a los pocos micrómetros cuadrados, permitieron muy rápidamente la realización de experimentos relativamente complejos de transporte eléctrico para las que habían sido producidas.

En general, por medio de litografía electrónica, podemos conectar las muestras de grafeno con electrodos metálicos por los que se introduce corriente y permiten leer el voltaje, mientras el dopado electrónico del material se controla por medio de un electrodo de puerta a través del óxido de silicio aislante (Figura 2). De esta forma se mide la resistencia del material, así como otros efectos. En primer lugar, podemos determinar que la movilidad electrónica (que es la facilidad con la que las cargas eléctricas se mueven en un material) es muy elevada, del orden de 10.000 cm²/Vs en aquellas muestras originales. En segundo lugar, y de forma bastante sorprendente, se comprueba que el grafeno mostraba un

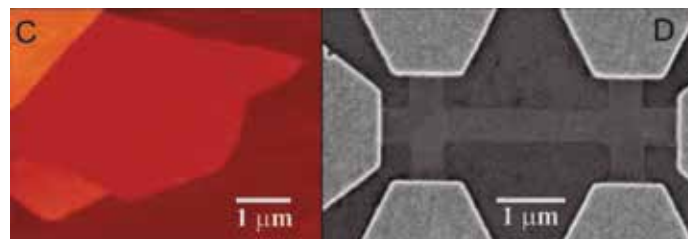


Figura 2. En la imagen de la derecha se puede observar una muestra de grafeno, mientras que a la izquierda podemos ver la misma muestra que ha sido modelada por medio de litografía electrónica y un ataque físico para obtener una forma adecuada para poder situar contactos metálicos que permiten medidas de transporte. Reproducido de K.S. Novoselov, A.K. Geim, S.V. Morozov, D. Jiang, Y. Zhang, S.V. Dubonos, I.V. Grigorieva, A.A. Firsov, Science 306, 666 (2004).

efecto Hall cuántico a temperatura ambiente. Estos dos aspectos combinados son especialmente notables ya que efectos similares se habían observado en semiconductores inorgánicos crecidos por sofisticados métodos experimentales tales como la deposición de haces moleculares, pero nunca en un material tan simple y producido de una forma tan artesanal. El hecho de que el grafeno, en el que los electrones se mueven por una superficie en contacto con agentes contaminantes y atmosféricos, presente propiedades electrónicas tan relevantes llamó la atención rápidamente a multitud de ingenieros por las posibles aplicaciones en electrónica post-silicio.

En paralelo, los científicos se vieron inmediatamente entusiasmados por el hecho de que los electrones en el grafeno no siguen la bien conocida ecuación de Schrödinger de la mecánica cuántica, sino la más compleja ecuación de Dirac en la que se incluyen efectos relativistas. Los electrones en grafeno se comportan de una forma completamente diversa a los de su compuesto padre, el grafito, evidenciando que la dimensionalidad juega un papel fundamental en el comportamiento de los materiales. De la noche a la mañana, se había encontrado una plataforma de estado sólido en la que estudiar de manera sencilla aspectos de física teórica de altas energías y partículas, que anteriormente sólo eran accesibles por medio de experimentos mucho más complejos.

La importancia del descubrimiento del grafeno y del estudio de sus propiedades electrónicas se vio reflejada en una actividad científica sin precedentes, de forma que se convirtió en unos pocos años en el tema más activo de la investigación mundial, así como en el reconocimiento del trabajo original de Geim y Novoselov con el premio Nobel de Física en 2010.

Durante el estudio del grafeno se llegó rápidamente a la conclusión de que podía haber otros materiales formados por capas atómicas susceptibles de ser separadas por métodos mecánicos o químicos. Estos nuevos materiales podrían complementar las carencias del grafeno en diversos aspectos. Por ejemplo, el grafeno carece de una región prohibida en su diagrama energético de bandas, por lo que no puede operar como un semiconductor tradicional. Dispositivos lógicos basados en el grafeno y con una estructura similar a los actuales de silicio no se podrían apagar, con el consiguiente inasumible gasto energético y escasa operatividad.

Materiales ya conocidos en forma natural como los dicalcogenuros de metales de transición o el nitruro de boro hexagonal tienen propiedades similares al grafito, en el sentido de estar compuestos de planos atómicos conectados por fuerzas débiles de van der Waals. Los dicalcogenuros son especialmente interesantes ya que son semiconductores, lo que podría permitir su integración en dispositivos lógicos tales como transistores de efecto campo. El nitruro de boro hexagonal es un aislante, lo que lo hace también atractivo a la hora de combinarse con otras familias de materiales conductores.

Y, si bien todos estos materiales presentan propiedades interesantes en solitario, el hecho de estar formados por capas atómicas individuales permite crear

apilamientos entre ellos. De esta forma se ha conseguido una forma nueva de crear materiales llamada epitaxia de van der Waals. De forma similar al procedimiento de crecer materiales por capas atómicas sucesivas en ultra-alto vacío (el método habitual en, por ejemplo, semiconductores inorgánicos), se pueden ahora producir heteroestructuras de materiales con propiedades diversas abriendo de esta forma un mundo de posibilidades electrónicas y ópticas.

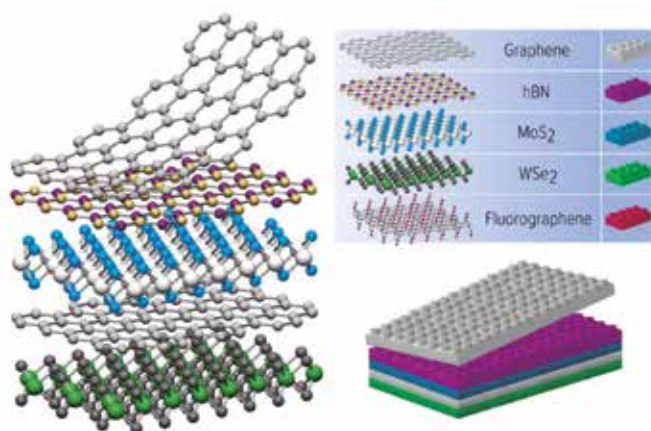


Figura 3. Representación esquemática de las heteroestructuras de tipo van der Waals, en las que diversos materiales atómicamente finos se apilan unos sobre otros para la obtención de nuevas funcionalidades, tal como ocurre con las piezas del juego LEGO representadas en la figura. Reproducido de A.K. Geim, I.V. Grigorieva, Nature 499, 419 (2013).

Una vez presentada de forma escueta la historia del aislamiento de capas atómicas de grafito y de otros materiales relacionados, nos centraremos en algunas aplicaciones particulares del grafito y de sus heteroestructuras. La literatura científica relacionada con materiales compuestos de grafito con otros materiales para aumentar sus propiedades mecánicas y térmicas es inmensa. En este texto revisaremos tres ejemplos relacionados con la electrónica, la espintrónica y la óptica a escala nanométrica.

Transistores

Los materiales orgánicos han encontrado un importante nicho en el campo de la electrónica y, por ejemplo, los emisores de luz orgánicos están presentes en muchas pantallas de teléfonos móviles en la actualidad debido a sus excelentes propiedades de emisión de luz, su bajo consumo y los costes reducidos en su fabricación. Sin embargo, estos emisores de luz orgánicos se deben situar sobre una capa de silicio convencional, de forma que los transistores fabricados en este último material proveen la potencia eléctrica necesaria para iluminar los puntos de luz. Un objetivo de la industria electrónica es remplazar los transistores de silicio en estos dispositivos por otros completamente orgánicos, que aportarían beneficios como la compatibilidad entre todos los materiales del equipo y nuevas funcionalidades como la flexibilidad mecánica. Sin embargo, hasta ahora ha sido imposible realizar transistores orgánicos en arquitecturas convencionales con el rendimiento necesario para proveer de potencia a los emisores de luz.

El grafito ha irrumpido en este campo como el facilitador de una nueva arquitectura de transistores plenamente integrable en pantallas orgánicas. Si bien un metal típico apantalla el campo eléctrico y, por lo tanto, no es adecuado para las puertas lógicas, en el caso del grafito y dada su estructura completamente bidimensional, el apantallamiento del campo no es significativo y se puede utilizar como electrodo inferior en los llamados transistores de efecto campo orgánicos verticales.

En el Grupo de Nanodispositivos de nanoGUNE hemos diseñado y fabricado

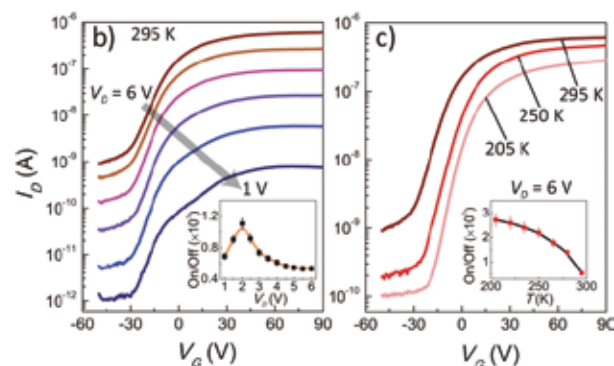
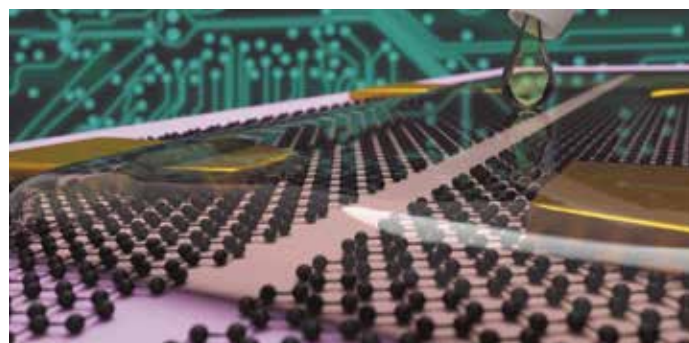


Figura 4. En la imagen superior podemos observar una representación de un dispositivo orgánico vertical con un electrodo inferior de grafito y canal polimérico. Las figuras inferiores (b) y (c) son datos experimentales de dicho dispositivo, en el que la corriente del drenador (I_D) cambia de forma muy efectiva con el voltaje de puerta (V_G), lo que indica un transistor competitivo. Reproducido de S. Parui, M. Ribeiro, A. Atxabal, R. Llopis, F. Casanova, L.E. Hueso, Nanoscale 9, 10178 (2017).

transistores verticales grafito/orgánico con excelentes características. Por ejemplo, un transistor con un canal polimérico de únicamente 100 nanómetros de espesor muestra cambios de corriente entre el estado apagado y encendido de varias órdenes de magnitud. En la Figura 4 se puede observar una imagen idealizada del dispositivo, así como las medidas experimentales que demuestran la excelente capacidad como generadores de potencia.

Luz

La luz (desde el infrarrojo hasta el ultravioleta) tiene una longitud de onda de unos centenares de nanómetros. Por ello, sus aplicaciones en nanotecnología son reducidas y se impone la necesidad de comprimir la luz hasta una escala nanométrica de forma que pueda ser manipulada en la nanoescala. En este sentido, los plasmones son cuasi-partículas formadas por el acoplamiento de los fotones de la luz y los electrones móviles en los metales. Los plasmones están altamente confinados, con una reducción de la longitud de onda muy considerable con respecto a la luz en el vacío. Los plasmones en metales normales tienen muchas pérdidas, con lo que decaen rápidamente y no se pueden manipular de forma adecuada. Sin embargo, el grafito ofrece una plataforma ideal dada su estructura bidimensional y su alta movilidad electrónica: los plasmones en grafito están altamente localizados y pueden ser manipulados.

En nanoGUNE hemos desarrollado en los últimos años una línea de estudio de la luz a la nanoescala en grafito con resultados muy notables. Utilizando un microscopio de fuerzas atómicas modificado para reflejar la luz en la punta del fleje, nuestros colegas del Grupo de Nanoóptica liderado por el Profesor Rainer Hillenbrand han estudiado en detalle los plasmones del grafito a escala nanométrica.

Por ejemplo, en la Figura 5 con la que se ilustra esta investigación, han emplea-



do estructuras metálicas para lanzar plasmones sobre una película de grafeno, de una forma análoga a una lente operando sobre la luz en el vacío. Dependiendo de la forma de la antena nanométrica, los plasmones van a propagarse de una forma u otra. En un caso se dispersarán con un frente de onda circular, mientras que en el otro se concentrarán en un punto focal. Como se puede observar en la figura, la columna izquierda corresponde a las antenas sobre el grafeno, la central a los resultados experimentales obtenidos con el microscopio, y la derecha a las simulaciones que muestran una coincidencia muy notable con el experimento. Por otra parte, utilizando una estructura especialmente diseñada entre una monocapa y una bicapa de grafeno es posible realizar una operación de refracción de los plasmones lanzados desde una antena plana (ver figura inferior). Los plasmones se refractan como la luz visible a su paso por un prisma debido a que el “índice de refracción” efectivo de la bicapa es diferente al de la monocapa.

Con estos ejemplos se muestra de forma concluyente que los plasmones se pueden emitir y manipular en la nanoescala. La longitud de onda de estas cuasi-partículas resulta ser varios centenares de veces inferior a la de la luz en el vacío con lo que presentan una oportunidad perfecta para realizar óptica en una escala en la que sería imposible de otra forma más convencional.

Espín

El espín es una propiedad cuántica de las partículas elementales, como por ejemplo los electrones. Aun cuando parece algo esotérico y confinado al campo de la física de altas energías, los espines se pueden estudiar y manipular en dispositivos de estado sólido y constituyen la base de la espintrónica, o electrónica con espines (en lugar de con la carga del electrón). En la actualidad hay diver-

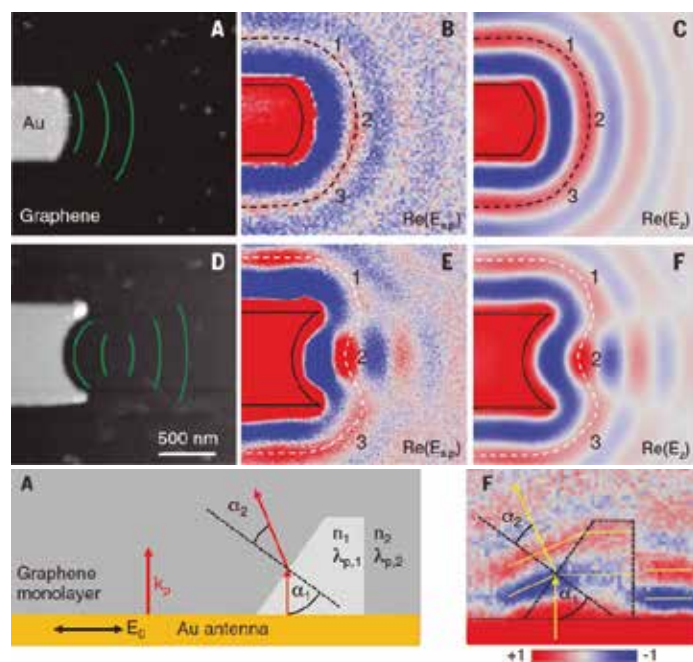


Figura 5. La imagen (A) muestra una estructura metálica que funciona como antena, lanzando plasmones en la película de grafeno sobre la que está colocada. Dada su forma, los plasmones se propagan de forma circular, como se puede observar en los datos experimentales de (B) y la simulación de (C). De forma análoga, un cambio en la forma de la antena (D) permita concentrar los plasmones en un punto focal determinado como se observa en (E) y (F). Los plasmones pueden también sufrir refracción al pasar de una bicapa a una monocapa de grafeno, que poseen distintos índices de refracción efectivos para los plasmones. Como ocurre para la luz visible, la ley de Snell se cumple igualmente en este caso. Extraído de P. Alonso-González, A.Y. Nikitin, F. Golmar, A. Centeno, A. Pesquera, J. Chen, F. Koppens, A. Zurutuza, F. Casanova, L.E. Hueso, R. Hillenbrand, Science 344, 1369 (2014).

sos dispositivos espintrónicos que van desde las aplicaciones comerciales en el mercado (como sensores de lectura en discos duros magnéticos o memorias magnéticas de acceso aleatorio) hasta propuestas para un futuro post-silicio (como integradores de lógica y memoria con espines). Sin embargo, un dispositivo que no se ha realizado aún a pesar del intenso interés que despierta, es el transistor de efecto campo de espín. En este caso es necesario un material capaz de inyectar electrones polarizados en espín en un canal capaz de transportarlos por una distancia razonable (del orden de un micrómetro como mínimo), mientras se realizan operaciones con un campo eléctrico de puerta sobre los espines en el canal. El principal problema de este dispositivo es que, siendo los espines una magnitud no conservativa y que por lo tanto pierden su polarización con el tiempo, es extremadamente complejo encontrar un material en el que los espines puedan viajar y se puedan manipular simultáneamente.

Es en este caso en el que las heteroestructuras de van der Waals pueden resultar muy convenientes, ya que incorporan, de una forma evidente, diversos materiales con distintas propiedades. Con este objetivo, Félix Casanova y yo mismo hemos liderado varios experimentos en nuestro grupo. El grafeno es un material ideal para transportar espines polarizados ya que está formado únicamente por un elemento ligero (el Carbono) que no afecta a la polarización del espín. Sin embargo, es muy poco eficaz para su manipulación, mientras que un semiconductor como el disulfuro de molibdeno o MoS₂ es ideal para este cometido. Gracias a un método llamado “levantar y alinear”, podemos crear estructuras de varios materiales que se crecen por epitaxia de van der Waals y, a continuación, construir un dispositivo electrónico en torno a ellas por medio de litografía electrónica disponible en la sala blanca de nanoGUNE.

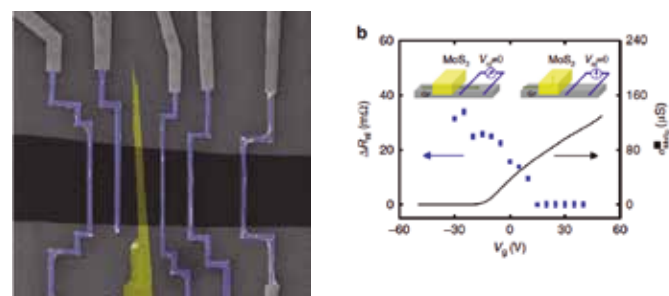


Figura 6. En la imagen izquierda podemos observar una heteroestructura compuesta por una capa de grafeno (material oscuro) y una capa superpuesta de MoS₂ (material amarillo) y contactada por múltiples electrodos de cobalto (en azul). Esta geometría permite realizar un transistor de espín de efecto campo, cuyo resultado experimental se observa en la figura de la derecha, donde la resistencia de espín se representa en puntos azules frente al voltaje de la puerta electrostática (VG). Extraído de W. Yan, O. Txoperena, R. Llopis, H. Dery, L.E. Hueso, F. Casanova, Nature Communications 7, 13372 (2016).

En la siguiente imagen se puede observar una heteroestructura crecida manualmente en la que una capa de MoS₂ se ha situado sobre otra de grafeno, creando una estructura en forma de cruz. En la figura de la derecha se muestra el resultado experimental resultante de esta estructura, de forma que la resistencia de espín se representa en función del voltaje de la puerta electrostática. Como se puede observar, la resistencia de espín (que es proporcional a la polarización de espín) se puede controlar de forma directa y reversible de la misma forma que la resistencia eléctrica se puede controlar en un dispositivo de efecto campo convencional de silicio.

A lo largo de este artículo se presenta una introducción al grafeno y a las estructuras tipo van der Waals, que constituyen muy posiblemente la línea de investigación más importante aparecida en la física de estado sólido en los últimos treinta años. Nuevos materiales han propiciado nuevos fenómenos físicos inexplorados hasta ahora y conducirán al desarrollo de aplicaciones con impacto en el progreso económico de la sociedad actual.



Baterías de capa fina: una mirada al espacio exterior

Miguel Ángel Muñoz

Miguel Ángel Muñoz Márquez es responsable del grupo de Interfases de CIC energigUNE. Licenciado en Física por la Universidad de Valencia y doctor en Física por la Universidad de Warwick (Reino Unido).

La llegada al mercado de las baterías recargables de Li-ion supuso una revolución que sigue afectando a nuestra vida diaria permitiendo la evolución de los dispositivos electrónicos portátiles, las herramientas eléctricas sin cables y la gradual implantación del vehículo eléctrico. Sin embargo, ahora más que nunca, se hace necesaria una revisión de su diseño y los materiales empleados en su construcción que permitan hacer frente a nuevas demandas y superar los problemas de seguridad, envejecimiento y coste que afectan a esta tecnología de almacenamiento energético.

A pesar de la revolución que supuso la llegada al mercado de las baterías recargables de Li-ion y que sigue afectando a nuestra vida diaria permitiendo la evolución de los dispositivos electrónicos portátiles, las herramientas eléctricas sin cables y la gradual implantación del vehículo eléctrico. Ahora más que nunca se hace necesaria una revisión de su diseño y de los materiales empleados en su construcción que permitan hacer frente a nuevas demandas y superar los problemas de seguridad, envejecimiento y coste que afectan a esta tecnología de almacenamiento energético. Para ello, planteamos como una prometedora alternativa, nuevos métodos de procesamiento de capa fina, utilizados frecuentemente en otras industrias y que, aunque no consigan la resolución definitiva de todos los inconvenientes, con toda seguridad significarán una mejora importante en actuales aplicaciones y supondrán la implantación de las baterías de Li-ion de capa fina en nuevos campos de aplicación como los satélites y la sensórica autónoma.

Historia de las baterías de Litio

Desde su comercialización en 1991, las baterías recargables de Li-ion han supuesto una revolución para la portabilidad de dispositivos electrónicos y herramientas eléctricas sin cable. Esta posición dominante en el mercado sobre

tecnologías como Níquel-Metal Hidruro (Ni-MH) o Níquel-Cadmio (Ni-Cd) se debe a las excelentes propiedades de las baterías de Li-ion (Tabla 1) en términos de densidad energética y de potencia, eficiencia, durabilidad, autodescarga en periodos de inactividad y ausencia de mantenimiento, en comparación con otras tecnologías que necesitan de rellenado de electrolito o descargas periódicas para evitar el conocido "efecto memoria" que acorta la vida de la batería. Las baterías de Li-ion están compuestas por varias celdas individuales (Figura 1) conectadas en serie y/o paralelo que definen el voltaje y la capacidad total de la batería. Los electrodos positivo y negativo que forman la celda son una mezcla de material electroactivo (80-90%), aglutinante (10-5%) y aditivo conductor electrónico (10-5%) que se dispersan en un compuesto orgánico para formar una emulsión que se extiende sobre el colector de corriente y que una vez seca conforma el electrodo. Para ensamblar la celda y evitar un cortocircuito interno, los electrodos se colocan enfrentados y separados por una fina membrana porosa que actúa como separador y que en la mayoría de los casos se trata de fibra de vidrio o polipropileno. El electrolito líquido es un material conductor iónico y aislante eléctrico que empapa el separador y confiere así la posibilidad de que los iones de Li viajen entre ambos electrodos (del ánodo al cátodo y viceversa) mientras que los electrones se ven obligados a realizar el circuito externo de la batería.



Por supuesto, no todo son ventajas en la tecnología Li-ion que también cuenta con una serie de problemas sobre los que la comunidad científica sigue trabajando para identificar el origen y encontrar posibles vías de solución. Durante los años de maduración de la tecnología Li-ion se han solventado gran parte de sus desventajas y, a día de hoy, los inconvenientes se reducen a:

- **Seguridad.** Las baterías de Li-ion utilizan electrolitos líquidos basados en disolventes orgánicos que son altamente inflamables, por lo tanto ante cualquier cortocircuito interno existe riesgo de incendio.
- **Coste.** A pesar de que las baterías de Li-ion han reducido enormemente su coste en los últimos 10 años pasando de los casi 1000 €/kWh en 2007 a los menos de 250 €/kWh en 2017. Siendo necesario bajar de los 100 €/kWh para la completa electrificación del transporte.
- **Envejecimiento.** Las baterías de Li-ion no solo presentan el envejecimiento debido al tiempo que transcurre desde su ensamblado hasta su comercialización o puesta en funcionamiento sino que también está determinado por el número de ciclos de carga y descarga que la batería realice y bajo qué condiciones los lleve a cabo.



Figura 1. Esquema de una celda de Li-ion donde se muestran sus componentes fundamentales: ánodo, cátodo, electrolito, separador y colectores de corriente. Imagen elaborada por la empresa de baterías Leclanché^[9].

Tabla 1. Características de las baterías recargables más utilizadas.

Tecnología	Voltaje	Densidad energética		Densidad de potencia	Eficiencia *	Autodescarga	Durabilidad
	(V)	(Wh/l)	(Wh/kg)	(Wh/kg)	(%)	(%/mes)	(ciclos)
Li-ion	3.9	270	350	80-90	2	1500	
Ni-MH	1.2	120	1000	66-92	>5	<2000	
Ni-Cd	1.2	60	150	70-90	10	2000	

* Valores de eficiencia en carga y descarga

Independientemente de que siempre serán demandados mayores niveles de densidad energética y de potencia, el avance de las baterías de Li-ion en otras aplicaciones, como pueden ser el vehículo eléctrico o almacenamiento estacionario, estará íntimamente relacionado con el grado de el avance en la resolución de los problemas pendientes. A día de hoy, la solución más plausible para los problemas de seguridad y envejecimiento pasa por el desarrollo de baterías de Li-ion donde el electrolito líquido se sustituya por uno sólido, inerte y de naturaleza polimérica, cerámica o una mezcla de ambas; que, a pesar de sus limitaciones cinéticas (traducidas en una baja conductividad iónica a temperatura ambiente o inferiores), consigue resolver los problemas de seguridad y envejecimiento; dichos electrolitos no son inflamables y su ventana de estabilidad es mucho mayor que la de los electrolitos líquidos convencionales. CIC energiGUNE es un referente en el desarrollo de nuevos electrolitos sólidos tanto poliméricos como cerámicos. En el caso de los electrolitos sólidos poliméricos ya existen soluciones comerciales de bajo coste que han funcionado con éxito en algunos casos de flotas de vehículos eléctricos compartidos. Sin embargo,

“A día de hoy, la mejor solución para los problemas de seguridad y envejecimiento pasa por el desarrollo de baterías de Li-ion donde el electrolito líquido se sustituya por uno sólido, inerte y de naturaleza polimérica, cerámica o una mezcla de ambas”

los electrolitos sólidos poliméricos deben estar a temperaturas por encima de los 50 °C para que su rendimiento sea adecuado, lo cual implica usar parte de la energía almacenada por la batería en calentarla. A pesar de que los electrolitos sólidos cerámicos también presentan este tipo de limitaciones cinéticas, existen nuevos materiales cuya conductividad iónica es muy superior a la de los electrolitos sólidos poliméricos, llegando así a ser competitivos en funcionamiento a temperatura ambiente; un claro ejemplo de ellos son las cerámicas con estructura tipo garnet $\text{Li}_7\text{La}_3\text{Zr}_{20}\text{12}$ (LLZO), en concreto el LLZO dopado con otros metales como el galio que consiguen mejorar la conductividad iónica y la estabilidad. En el caso de los electrolitos sólidos cerámicos también se resuelven los problemas de seguridad y envejecimiento, siendo el coste todavía una incógnita a falta de datos sobre métodos de producción en masa para este tipo de materiales cerámicos.

Otras posibilidades para las baterías de estado sólido

Lo que en principio parecía un camino sin salida, en referencia a la existencia de materiales cerámicos, que podrían resolver los problemas de las baterías de Li-ion y la falta de métodos para procesarlos adecuadamente, se convirtió en el objetivo principal del proyecto europeo MONBASA (Monolithic Batteries for Spaceship Applications, GA. 687561) financiado con 1 millón de euros y coordinado por CIC energiGUNE, cuyo equipo investigador es experto en almacenamiento de energía eléctrica y análisis y modificación de superficies e interfaces. En el proyecto también participan la Corporación Tecnalia con décadas de experiencia en recubrimiento e ingeniería de superficies, la empresa británica Gencoia Ltd. especialista en el desarrollo de equipos para fabricar recubrimientos y la empresa sueca de fabricación de dispositivos para nano-satélites Nano-Space AB. En dicho proyecto, se plantea la fabricación de baterías de estado sólido en capa fina con electrolito cerámico mediante novedosas técnicas de procesamiento provenientes de la industria microelectrónica. El resultado es una batería de película delgada que se adaptará perfectamente a las necesidades planteadas



Figura 2. Representación isométrica de CubeSats 3U (izquierda), 2U (centro) y 1U (derecha) basados en la plataforma Gom-X de la empresa GomSpace. La unidad mínima, 1U, es un módulo de 10 cm de lado. Imagen tomada de la publicación EPJ Quantum Technology^[12].

en el ámbito espacial. Concretamente como sistemas de almacenamiento energético para nano-satélites, unos completos desconocidos hasta hace poco, que han experimentado un crecimiento remarcable en los últimos cinco años: desde la primera misión en 1998 hasta 2012, el número de lanzamientos de nano-satélites estuvo por debajo de 10 al año, mientras que en los últimos cinco años ha aumentado radicalmente desde los 88 lanzamientos en 2013 hasta los 295 en 2017. Asimismo, las previsiones de crecimiento en los próximos cinco años pasan de los 420 lanzamientos en 2018 y 2019 hasta los más de 700 en 2023. Los nano-satélites (Figura 2) son satélites modulares de un tamaño y masa muy reducidos, que en la mayoría de los casos están basados en un módulo hexaédrico estándar de 10 cm de lado conocido como CubeSat y que se posicionan en órbitas bajas que van desde los 200 a los 2000 km sobre la superficie terrestre.



Figura 3. Representación de un nano-satélite 3U SpooQy-2, sin paneles solares desplegados, donde se puede ver en verde el volumen disponible para alojar dispositivos/experimentos (payload). En rojo las celdas convencionales de Li-ion que conforman el sistema de almacenamiento de energía junto al cual se disponen, en un reducido espacio, todos los sistemas de aviónica. Imagen tomada de la publicación EPJ Quantum Technology^[12].

Hasta el año 2000, los sistemas de almacenamiento de energía en satélites se basaban en baterías de Ni-Cd y Ni-H₂, tecnologías que podían cubrir las necesidades de grandes satélites pero que limitaban el mero hecho de plantearse la reducción del tamaño de los satélites. La irrupción de la tecnología Li-ion supuso abrir las puertas a desarrollar satélites de un tamaño reducido, bajando enormemente los costes del dispositivo final permitiendo, en última instancia, “popularizar” el acceso al espacio para empresas dedicadas a la monitorización de la superficie terrestre, implantación de redes de comunicación con satélites de baja órbita, monitorización del tráfico aéreo y marítimo... La reducción de costes en nano-satélites llega hasta tal punto, que Universidades y Centros de Investigación pueden plantearse realizar experimentos en órbita alojados en los módulos del CubeSat (Figura 3).

“En el proyecto MONBASA se plantea la fabricación de baterías de estado sólido en capa fina con electrolito cerámico mediante novedosas técnicas de procesamiento provenientes de la industria microelectrónica”

Descartada la posibilidad de emplear baterías de Ni-Cd o Ni-H₂, las baterías convencionales de Li-ion han sido los dispositivos elegidos como sistema de almacenamiento de energía en nano-satélites. En algunos casos, las baterías de Li-ion pueden llegar a ocupar más de un módulo del nano-satélite y su carga se realiza siempre mediante paneles solares. Para estas baterías, a las ya mencionadas desventajas de seguridad y envejecimiento se suman los problemas de estabilidad mecánica debidos a las enormes fuerzas G durante la fase de

lanzamiento y la necesidad de disponer de sistemas de presurización y apantallamiento térmico que permitan la presencia de electrolitos líquidos en el vacío del espacio y amortigüen los bruscos cambios de temperatura que se dan en baja órbita y que van desde temperaturas muy por debajo del punto de congelación del electrolito cuando está en la zona de sombra a temperaturas muy por encima del punto de ebullición cuando el nano-satélite está expuesto al sol. Las baterías de estado sólido en película delgada resuelven todos estos problemas al mismo tiempo, ya que su naturaleza sólida le confiere la estabilidad mecánica necesaria en las fases de lanzamiento, total compatibilidad con el entorno de vacío espacial y tolerancia a los cambios de temperatura en órbita. El posicionamiento en órbitas bajas supone que los periodos orbitales están en el intervalo de 90 a 120 minutos, ello suma un requerimiento a los sistemas de almacenamiento de energía en nano-satélites: disponer de una cinética rápida que permita cargas rápidas durante el breve tiempo que los paneles fotovoltaicos del nano-satélite están expuestos a la luz solar. En base a los problemas cinéticos inherentes a los electrolitos sólidos ya mencionados al principio, este último requerimiento podría suponer un serio inconveniente. Sin embargo, debido a que las distancias que deben “recorrer” los iones y los electrones en estas celdas de película delgada son muy pequeñas (por debajo de 5 μm), el resultado es que su comportamiento en carga/descarga rápida es excepcional, muy superior al que presentan las baterías de Li-ion convencionales.

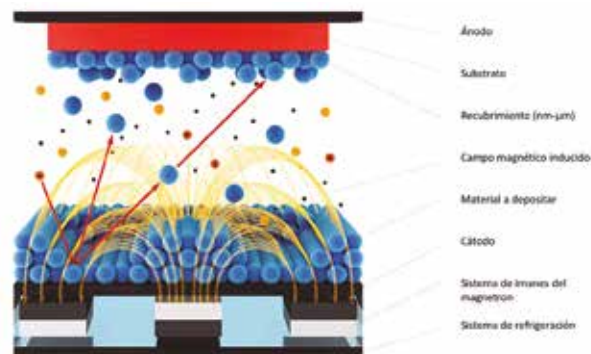


Figura 4. Ilustración de un proceso de pulverización catódica. Imagen tomada de la página web Visual Science.

Celdas de Li-ion en capa delgada

Como decíamos anteriormente, la fabricación de las celdas en formato de película delgada tiene su origen en una combinación de métodos de recubrimiento en fase vapor (PVD, physical vapor deposition) que van desde la evaporación térmica hasta la pulverización catódica por magnetrón (magnetron sputtering, Figura 4), tecnologías en las que el grupo investigador de Tecnalia tiene gran experiencia y que además se han refinado mediante técnicas de control de defectos y sistemas de retroalimentación desarrollados por Gencoa Ltd. y que se emplean en la industria microelectrónica y de vidrios tecnológicos para conseguir recubrimientos de muy alta calidad y que requieren de menor energía en el procesado. Estos métodos de procesado necesitan de equipamiento de vacío que en principio puede ser considerado costoso para una eventual producción a gran escala. Sin embargo, la fabricación de celdas de Li-ion convencionales conlleva el uso de grandes salas con humedad controlada a niveles por debajo de 10%, sistemas de eliminación de los vapores tóxicos procedentes de los disolventes orgánicos usados en varias etapas del proceso y la necesidad de espacio en la planta de producción y tiempo de operario para acondicionar las celdas fabricadas; todos ellos factores que suponen un elevado coste de producción y que, como mínimo, requieren de un detallado análisis comparativo antes de poder descartar la tecnología de capa fina como competitiva a nivel de coste. De hecho, el PVD ya se usa en la producción a gran escala de recubrimientos para multitud de sectores industriales como pueden ser herramientas de corte, recubrimientos decorativos, tribológicos, ópticos, térmicos, células fotovoltaicas, recubrimientos lubricantes, etc.



Figura 5. Comparativa de la ciclabilidad de los electrodos positivos en capa fina desarrollados dentro del Proyecto MONBASA (curva roja) frente a electrodos comerciales convencionales del mismo material electroactivo (curva azul). El fin de la vida útil se considera cuando la capacidad de almacenamiento del electrodo está por debajo del 80% del valor inicial.

Dentro del proyecto MONBASA se han conseguido procesar electrodos positivos y negativos en capa fina directamente depositados sobre los colectores de corriente, con excelentes propiedades electroquímicas y que no requieren de aditivos conductores ni aglutinantes, prescindiendo así de un 10 a un 20% de material con el consiguiente ahorro en coste y masa inactiva en las celdas. Entre los logros del proyecto cabe destacar la fabricación de electrodos positivos de alto voltaje con un potencial de 4.7 V vs Li⁺/Li, frente a los 4.2 V vs Li⁺/Li de los electrodos positivos que encontramos en las celdas de Li-ion que se comercializan actualmente. Los electrodos de alto voltaje en capa fina conseguidos en el proyecto MONBASA se han comparado con electrodos comerciales convencionales del mismo material electroactivo adquiridos a una empresa de fabricación de electrodos. Los resultados obtenidos bajo las mismas condiciones de medida son extraordinarios (Figura 5) ya que los electrodos de capa fina del proyecto MONBASA alcanzan una vida útil un orden de magnitud mayor que la de los electrodos comerciales convencionales. Todo un logro, sobre todo teniendo en cuenta que el ciclado electroquímico se ha realizado a una velocidad relativamente alta equivalente a cargar o descargar completamente la batería en una hora. Lo cual demuestra la buena cinética del electrodo en capa fina a pesar de no disponer de aditivo conductor.

Vista al futuro

Los resultados obtenidos hasta la fecha son muy positivos, ya que el funcionamiento por separado de los componentes desarrollados deja abierta la posibilidad de ir más allá del concepto de batería de estado sólido en capa delgada y pensar en conceptos híbridos, a medio camino entre las baterías convencionales y los sistemas en estado sólido que pueden llegar a aplicaciones en transporte. Las celdas desarrolladas, además de ser idóneas para su aplicación en nano-satélites y, al tiempo que ayudan a que Europa recupere su posición en la industria espacial, también tienen un gran potencial de aplicación en todo tipo

“Las baterías de capa fina tienen un gran potencial de aplicación en todo tipo de sensórica autónoma altamente demandada por la Industria 4.0, identificación por radiofrecuencia, dispositivos “wearable”, implantes médicos y dispositivos flexibles”

de sensórica autónoma altamente demandada por la Industria 4.0, identificación por radiofrecuencia, dispositivos “wearable”, implantes médicos y dispositivos flexibles.

Los métodos PVD jugarán un papel muy importante en el desarrollo de este tipo de baterías y supondrán la implementación de nuevos conceptos de fabricación alimentados por la experiencia adquirida en otros campos de aplicación. Sin lugar a duda, es una oportunidad inmejorable para aprovechar todo el conocimiento generado en Europa y -en particular en Euskadi- durante el auge en el desarrollo de recubrimientos para herramientas de corte.

Agradecimientos

Todos los miembros del proyecto MONBASA (GA. 687561) agradecen a la Comisión Europea y al Programa H2020 la financiación recibida. Todo el trabajo presentado en este artículo ha sido realizado por los investigadores de CIC energiGUNE J. Rikarte, A. Etxebarría, I. Madinabeita, G. Baraldi, F. Aguesse, A. Llordés y M.A. Muñoz-Márquez, por los investigadores de la Corporación Tecnalia F.J. Fernández y A. García, los ingenieros de la empresa Nano-Space AB S. Tiensuu, A. Zaldivar y T.A. Grönland y los investigadores de la empresa Genco Ltd. O. Hernández y V. Bellido.

Referencias

- [1] J.-M. Tarascon and M. Armand. Issues and challenges facing rechargeable lithium batteries. *Nature* 414, 359 (2001).
- [2] <http://www.leclanche.com/technology-products/leclanche-technology/lithium-ion-cells/>
- [3] J. Janek and W. G. Zeier. A solid future for battery development. *Nature Energy* 1, 16141 (2017).
- [4] B. Nykvist and M. Nilsson. Rapidly falling costs of battery packs for electric vehicles. *Nature Climate Change* 5, 329 (2015)
- [5] C. Bernuy-Lopez, W. Manalastas Jr, J. M. López del Amo, A. Aguadero, F. Aguesse and J. A. Kilner. Atmosphere controlled processing of Ga-substituted garnets for high Li-ion conductivity ceramics. *Chemistry of Materials* 26, 3610 (2014).
- [6] N. Lago, O. Garcia-Calvo, J. M. López del Amo, T. Rojo and M. Armand. All-solid-state Lithium-ion batteries with grafted ceramic nanoparticles dispersed in solid polymer electrolytes. *ChemSusChem* 8, 3039 (2015).
- [7] H. B. Youcef, O. Garcia-Calvo, N. Lago, S. Devaraj and M. Armand. Cross-linked solid polymer electrolyte for all-solid-state rechargeable Lithium batteries. *Electrochimica Acta* 220, 587 (2016).
- [8] <http://www.bollere.com/en-us/activities/electricity-storage-and-solutions/electric-vehicles-solutions>
- [9] N. Kamaya, K. Homma, Y. Yamakawa, M. Hirayama, R. Kanno, M. Yonemura, T. Kamiyama, Y. Kato, S. Hama, K. Kawamoto and A. Mitsui. A lithium superionic conductor. *Nature Materials* 10, 682 (2010).
- [10] R. Jaleel, M. Rushton, W. Manalastas Jr, M. Nakayama, T. Kasuga, J. A. Kilner and R. W. Grimes. Effects of gallium doping in garnet-type Li7La3Zr2O12 solid electrolytes. *Chemistry of Materials* 27, 2821 (2015).
- [11] <http://www.monbasa.eu/>
- [12] R. Bedington, X. Bai, E. Truong-Cao, Y. C. Tan, K. Durak, A. Villar Zafra, J. A. Grieve, D. K.L. Oi and A. Ling. Nanosatellite experiments to enable future space-based QKD missions. *EPJ Quantum Technology* 3,12 (2016).
- [13] V. Bellido-González. Plasma-confining magnetic field generation assembly, for sputtering equipment, has fixed and movable magnetic devices having poles to generate magnetic field around target. Patente GB2393321-A; GB2393321-B (2004).
- [14] V. Bellido-González, B. Daniel, J. Counsell, D. Monaghan. Reactive gas control of non-stable plasma conditions. *Thin Solid Films* 502, 34 (2006).
- [15] <https://www.visual-science.com/projects/magnetron-sputtering/technical-illustration/>



El metaboloma como herramienta diagnóstica

Oscar Millet

Jefe de la línea e investigador principal del Laboratorio de Estabilidad de Proteínas y Enfermedades Congénitas de CIC bioGUNE. Experto en la aplicación de la RMN al estudio de biomoléculas, particularmente proteínas, y como su pérdida de estabilidad implica la aparición de patologías.

La metabolómica consiste en el estudio de los compuestos químicos pequeños que resultan de los procesos del metabolismo celular. La hipótesis es que la composición del conjunto de metabolitos (metaboloma) contiene suficiente información acerca del estado patológico de las células y por ende del organismo que las contiene. La metabolómica realiza un riguroso análisis cuantitativo del metaboloma de muestras de biofluidos (típicamente orina y sangre) con el fin de identificar biomarcadores tempranos para el diagnóstico y pronóstico de todo tipo de enfermedades.

El valor diagnóstico de la orina y la sangre

A lo largo de la historia, la comprensión del funcionamiento del ser humano y la preservación de la salud han estado íntimamente ligados a nuestra capacidad de entender e interpretar los fluidos corporales. En la antigua Grecia, Hipócrates, conocido como el padre de la medicina occidental, mentó en varias ocasiones la relevancia diagnóstica de la orina: "Ningún otro sistema u órgano del organismo humano proporciona tanta información por su excreción como lo hace el sistema urinario", escribió. Galeno, por su parte, postula que venas y arterias sirven para la circulación de sangre (y no de aire), pero erróneamente indica que el fluido se genera en el hígado y se consume en el resto de vísceras. Esta noción primitiva del funcionamiento del cuerpo humano se transmitió sin grandes cambios a la medicina medieval, donde el carácter de cada persona estaba basado en un balance único de los cuatro humores básicos (sangre, flema, cólera y melancolía) que daban lugar a los diferentes tipos de temperamentos: sanguíneo, flemático, colérico y melancólico. En este contexto, la enfermedad

se consideraba como un mero desequilibrio en el balance de las relaciones humorales del individuo. Así, en ausencia de análisis de sangre y radiografías, los médicos confiaban en los botes de orina para diagnosticar a las personas enfermas, en total sintonía con la fisiología Galénica. Los facultativos a menudo aventuraban un diagnóstico tan solo después de observar el color, el olor y el sabor de la orina del paciente.

"Un biofluido como la orina contiene suficiente información sobre el estado metabólico del organismo que la ha generado"



Figura 1. Rueda de orinas. Este cuadro contenía 20 colores posibles de orina que iban desde "blanco como agua de pozo" hasta "rojo como oro puro intenso" y "negro como cuerno muy oscuro".

A partir del renacimiento, el acceso progresivo a cadáveres para su disección (en numerosas ocasiones se trataba de presos ajusticiados) facilitó un estudio más metódico de la anatomía del cuerpo humano. Destacan, entre muchos otros, las vanguardistas aportaciones de Vesalius en anatomía y fisiología y, posteriormente, las de Harvey hacia la comprensión del corazón y el sistema circulatorio. Estos avances también impactaron en la manera de encajar la función de los fluidos básicos (orina y sangre) en el rompecabezas del cuerpo humano, pasando del concepto de pneuma en el que el aire respirado por los pulmones se transforma en sangre casi por generación espontánea, a un rol del flujo sanguíneo mucho más concreto y cuantitativo. En paralelo, el descubrimiento de nuevos instrumentos observacionales como el microscopio permitieron acotar y perfeccionar el conocimiento de los órganos y fluidos del organismo y, progresivamente, la medicina se transforma en una verdadera disciplina científica, con metodología rigurosa y carácter predictivo.

Dicha transformación conllevó un incremento del potencial diagnóstico de los biofluidos humanos. Por ejemplo, el cirujano Herbert Mayo utilizaba la orina para diagnosticar síndrome metabólico y sorprende con una analogía culinaria cuando escribe en 1832: "La orina diabética casi siempre es de un color verde pálido o verdoso. Su olor es comúnmente débil y peculiar, a veces se asemeja a suero de leche o leche dulce". A finales de ese mismo siglo se desarrolla el ensayo de la velocidad de sedimentación de la sangre, atribuida mayormente al patólogo polaco Edmund Biernacki y que ha permitido diagnosticar diversas patologías relacionadas con los procesos inflamatorios.

En la actualidad, la irrupción de la biología celular y molecular y la comprensión de los mecanismos sub-celulares a nivel atómico están alcanzando hitos impensables en biología y en biomedicina. Sin embargo, la práctica asistencial actual aún se sustenta de una base de conocimiento basada en la anatomía y la patofisiología. En este contexto, la descripción molecular de los órganos se limita a la medida de una serie de biomarcadores muy básicos: el correcto funcionamiento del hígado se asocia con un nivel adecuado de transaminasas, el

riñón a los niveles de creatinina, el sistema circulatorio a la (no) acumulación de colesterol, etc.... La hipótesis es que, tal y como aventuraba Hipócrates, la orina (y otros fluidos como el suero) codifican mucha información en la naturaleza y concentración de sus metabolitos, y que ésta es suficiente para diagnosticar y/o pronosticar un número relevante de patologías.

Metabolómica de orina y suero

El metabolismo se define como la totalidad de reacciones químicas que se dan en un organismo vivo. La metabolómica es el estudio de las moléculas de pequeño tamaño (menores de 1000 Da) que se encuentran en un material biológico, como suero, orina o cualquier órgano, tejido o célula. Estos compuestos, denominados metabolitos, pueden ser intermediarios metabólicos, moléculas señaladoras, hormonas, antibióticos... y están íntimamente implicados en una plétora de funciones celulares como la energética, el crecimiento, la división celular, el mantenimiento de la estructura celular y la respuesta a estímulos, entre muchos otros. Cualquier alteración que se produzca en el ADN, ARN o en las proteínas constituyentes, por sutil que sea, es preceptiva de provocar cambios sustanciales en las concentraciones de determinados metabolitos (que se erigen en potenciales biomarcadores). Una correcta detección y cuantificación de estos biomarcadores metabólicos está cobrando una creciente importancia para la prevención, diagnóstico y pronóstico de enfermedades de diversa índole, como las neuropatías (Alzheimer o Parkinson), diabetes o los diferentes tipos de cáncer.

"Un análisis por RMN unido a un riguroso examen estadístico permite extraer dicha información de manera reproducible"

La orina es uno de los biofluidos más comúnmente utilizados para realizar análisis clínicos y también metabolómicos. La orina ofrece más ventajas que otros fluidos a la hora de utilizarlo para análisis metabolómicos debido a su relativamente menor grado de complejidad, menor interacción molecular, menor contenido proteico, así como a su fácil procedimiento de obtención. En concreto, las muestras de orina pueden obtenerse de manera fácil e indolora, a diferencia de otras muestras biológicas que pueden llegar a ser inaccesibles o generar un episodio traumático en el donante, particularmente en neonatos o infantes. La orina contiene una composición bioquímica única y característica que proviene de una combinación de factores como el genotipo, el estado fisiológico, nutricional, ambiental etc. De hecho, la función excretora de la orina la hace particularmente apropiada para monitorizar el estado global de un organismo. El grupo de Bertini en Florencia, en colaboración con el equipo de desarrollo de aplicaciones de Bruker demostraron mediante el análisis de muestras de orina humana que el metabolismo presente en la orina se divide entre una parte invariable e idéntica para todas las muestras y una fracción variable que demuestra que los fenotipos metabólicos individuales existen y que valida la hipótesis de que es posible distinguirlos y analizarlos adecuadamente (Assfalg et al. 2008).

Por su parte, las características propias de los sistemas de salud actuales hacen de la sangre un biofluido muy accesible: es relativamente fácil y económico el obtener una alícuota de sangre de uno de los innumerables análisis de sangre a los que nos sometemos a lo largo de nuestra vida. El suero sanguíneo es rico en proteínas, factores de todo tipo y metabolitos, pero, a diferencia de la orina que es un fluido de excreción, las concentraciones de muchos de sus componentes estén muy tamponadas debido a la importancia estratégica de la sangre en el organismo. Dicho esto, el análisis metabolómico y lipidómico de la sangre ha demostrado ser de gran utilidad en el diagnóstico de numerosos trastornos del metabolismo.

Resonancia Magnética Nuclear y Metabolómica

Al final de los años 60, con la introducción de la transformada de Fourier en la espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) y posteriormente en los 70, con la aparición de los imanes superconductores se produjeron los avances tecnológicos necesarios para la aplicación de RMN en metabolismo de biofluidos. Los primeros estudios de metabolómica por RMN datan de los años 80 y se deben mayormente a contribuciones del grupo de Jeremy Nicholson (Nicholson et al, 1983 & 1984). Posteriormente, la aparición de campos magnéticos más intensos y el desarrollo de crio-sondas implicaron un enorme incremento en la sensibilidad de esta técnica y, desde entonces, la RMN de alta resolución ha demostrado su eficiencia en el estudio y análisis metabolómico de todo tipo de biofluidos proporcionando una amplia información del metaboloma en relación a condiciones patológicas o estados fisiológicos de un organismo (Griffin, 2003). La elevada reproducibilidad en las técnicas de RMN proporcionan a esta técnica un gran número de ventajas sobre otras técnicas analíticas: la RMN es una técnica cuantitativa y no destructiva, la preparación directa de las muestras sin necesidad de derivatización, así como la rapidez con la que se pueden hacer medidas la convierten en una técnica muy efectiva, en comparación con los numerosos métodos convencionales que serían necesarios para conseguir los mismos resultados. Todo esto hace que la RMN haya sido utilizada para el estudio de un amplio rango de enfermedades, a través del estudio de sangre, orina, otros fluidos, células y tejidos intactos obtenidos de biopsias.

“Esta técnica exhibe un enorme potencial para la identificación de biomarcadores tempranos frente a enfermedades prevalentes y raras”

El uso de la RMN para el descubrimiento de biomarcadores adolece del hecho de que existen numerosas variables que pueden afectar a la composición metabólica, incluyendo el estrés, ayuno, drogas, género, edad, actividad física, etc. Por ello, es importante identificar y cuantificar el mayor número de metabolitos posible en un número de muestras estadísticamente significativo. En este contexto, el grupo de Wishart ha desarrollado una base de datos en la que se detallan unos 2600 metabolitos encontrados en la orina de humanos (<http://urinemetabolome.ca>), con sus estructuras, concentraciones, así como asociación con enfermedades conocidas (Bouatrah et al, 2013).

Actualmente, ¿Que información podemos obtener?

La orina es un fluido muy rico en metabolitos que además están sobrerrepresentados con respecto a otras concentraciones puesto que la cantidad de orina excretada es limitada. Por defecto se encuentran un buen número de metabolitos hidrosolubles correspondientes al metabolismo primario: amino ácidos, cofactores y grupos prostéticos, mensajeros de señalización secundario, bases nucleicas y un buen número de mono y oligosacáridos. Por contra la concentración de proteínas en orina (proteinuria) es más bien limitada. Mediante la técnica de RMN, estos metabolitos se pueden contrastar dando pie al establecimiento de modelos metabólicos de la población (vide infra).

Dada la relación funcional de este fluido con el organismo, la orina también es una fuente de información de xenobióticos y productos de degradación metabólica. Si bien esto se da para muchas rutas del metabolismo, tan solo unas pocas rutas producen productos de degradación a concentraciones lo suficientemente altas como para que se puedan detectar en un espectro de RMN. Esta situación cambia en presencia de un tratamiento farmacológico, donde los productos de degradación del principio activo administrado acostumbran a ser fácilmente identificables en una muestra de orina.

Finalmente, la orina también contiene algunos metabolitos de origen no humano y que son resultado de los procesos simbióticos con la flora intestinal (microbiota) que tenemos en el tracto intestinal. El análisis de estos compuestos complementa bien un análisis de diversidad de la microbiota, normalmente obtenido a partir de una muestra de heces.

“A través de los espectros de RMN es posible realizar un análisis conjunto del metaboloma mediante la cuantificación de las zonas del espectro de RMN y su posterior análisis estadístico”

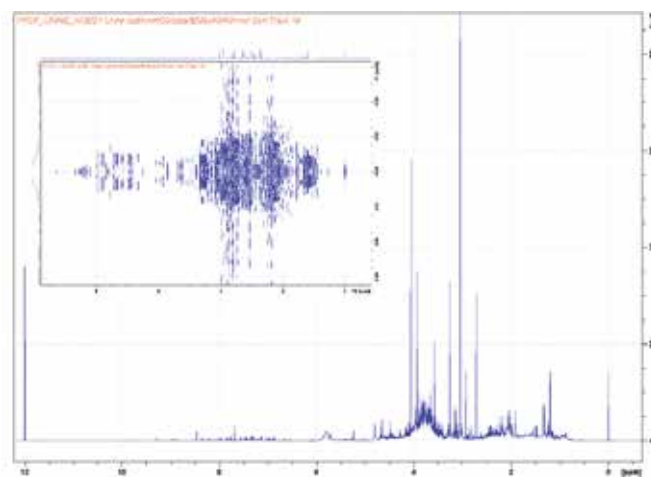


Figura 2. Espectro de RMN monodimensional y bidimensional (inserto) de una muestra de orina, en el que se aprecia la gran riqueza informativa de la muestra.

Por su parte el suero, cuando se analiza mediante RMN, proporciona información cuantitativa de un número limitado de metabolitos que además no acostumbra a ser muy informativo puesto que sus concentraciones se encuentran altamente reguladas. Sin embargo, una fracción importante del espectro está dominada por las lipoproteínas y su análisis sí que proporciona información muy valiosa acerca del circulante de triglicéridos y del ciclo de los ácidos grasos y el colesterol

Metabolómica en neonatos y adultos

En el CIC bioGUNE, y en estrecha colaboración con la empresa Bruker, se ha puesto a punto una metodología para el diagnóstico de diversas patologías en neonatos, basada en el análisis metabolómico de muestras de suero, plasma y orina mediante RMN de alto campo. Para ello se dispone de un equipo especialmente diseñado para el análisis metabolómico de muestras y que cumple con todos los protocolos normalizados de trabajo, requisito imprescindible para una adecuada reproducibilidad de los resultados. A través de los espectros de RMN es posible realizar un análisis conjunto del metaboloma mediante la cuantificación de las zonas del espectro de RMN y su posterior análisis estadístico. Por otra parte, dado que los observables obtenidos de los espectros de RMN contienen una gran información estructural, también es pertinente obtener in-



formación acerca de la naturaleza de los metabolitos responsables de dicha variabilidad.

Entre los proyectos en los que se trabaja en nuestro laboratorio, destaca el análisis de orina de neonatos con el fin de detectar evidencias metabólicas derivadas de una serie de enfermedades congénitas. El objetivo a largo plazo es el de crear una herramienta de apoyo al diagnóstico de desórdenes de carácter metabólico. En concreto, se pretende investigar si existen evidencias experimentales para detectar patologías no frecuentes derivadas de deficiencias congénitas en el metabolismo de carbohidratos, ácidos grasos, lípidos, purinas, pirimidinas etc. Al mismo tiempo se está creando un modelo metabólico de la población neonatal con el fin de determinar cuál es la variabilidad intrínseca en las muestras de orina teniendo en cuenta los factores geográficos, dietarios y los hábitos de la población de este entorno geográfico.

“Se están analizando muestras de orina de pacientes con cáncer de próstata y de hiperplasia benigna de próstata con el fin de discriminar metabólicamente a ambos grupos”

También se trabaja en la detección de biomarcadores en enfermedades hepáticas y en cáncer de próstata. Concretamente se ha analizado suero de pacientes portadores del virus de la Hepatitis C que ha progresado a cirrosis frente a los que no la han desarrollado y se han detectado varios metabolitos que pueden encontrarse involucrados en el desarrollo de la cirrosis hepática (Embate et al. 2016). En el caso de cáncer de próstata, se están analizando muestras de orina de pacientes con cáncer de próstata y de hiperplasia benigna de próstata con el fin de discriminar metabólicamente a ambos grupos.

Finalmente, también se está desarrollando un ambicioso proyecto para evaluar la “salud metabólica” en adultos, que pretende contestar preguntas como ¿se corresponde nuestra “edad biológica” con nuestra “edad metabólica”? Se está implementando la metodología desarrollada en la monitorización de perfiles normales y patológicos de una porción significativa de la población de la CAPV (como región de estudio). Ya se han obtenido más de 20.000 muestras de orina y de suero de las que se están cuantificando alrededor de 150 metabolitos, pertenecientes mayormente al metabolismo primario. Se trata de crear un modelo metabolómico avanzado de la población adulta que pueda ser contrastado frente a muestras de pacientes de un gran número de enfermedades.

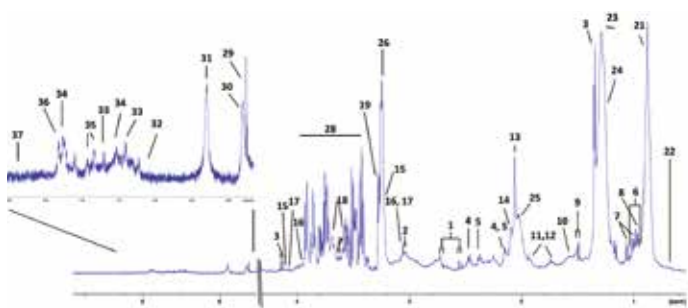


Figura 3. Espectro monodimensional de una muestra de suero humano. Los números indican los picos correspondientes a metabolitos que se han identificado y que se pueden cuantificar.



Figura 4. Espectrómetro IVDr de 600 MHz del CIC bioGUNE, dedicado al análisis metabolómico de muestras de suero y orina.

Referencias

- [1] Assfalg et al. Evidence of different metabolic phenotypes in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Feb 5;105(5):1420-4.
- [2] Bouatra et al. The human urine metabolome. *PLoS One*, 2013 Sep 4;8(9).
- [3] Embate et al. Metabolic Characterization of Advanced Liver Fibrosis in HCV Patients as Studied by Serum ^1H -NMR Spectroscopy. *PLoS One*, 2016 9; 11(5):e0155094.
- [4] Griffin JL. Metabonomics: NMR spectroscopy and pattern recognition analysis of body fluids and tissues for characterisation of xenobiotic toxicity and disease diagnosis. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2003 Oct;7(5):648-54.
- [5] Nicholson et al. High resolution ^1H N.M.R. studies of vertebrate blood and plasma. *Biochem J*. 1983 Jun 1;211(3):605.
- [6] Nicholson et al. Proton-nuclear-magnetic-resonance studies of serum, plasma and urine from fasting normal and diabetic subjects *Biochem J*. 1984 Jan 15; 217(2):365-75.



IK4-TEKNIKER, en colaboración con otros agentes de la RVCTI, estimula la internacionalización de la tecnología vasca con una intensa actividad congresual

La actividad que promueve la visibilización de los logros tecnológicos vascos ha alcanzado este año su máximo histórico con cuatro congresos internacionales

Consciente del impacto que los congresos internacionales de prestigio tienen en el posicionamiento de la Red Vasca de Ciencia, Tecnología e Innovación, IK4-TEKNIKER, desde una fecha tan temprana como 1997, en la que organizó y celebró el entonces denominado "Improving Machine Tool Performance", siempre ha mantenido una constante actividad congresual. Durante el último año han tenido lugar las siguientes citas.

- **14th International Conference on High Speed Machining (HSM):** Esta conferencia se celebró en el Palacio Kursaal de Donostia los días 17 y 18 de abril de 2018. Este es un evento de periodicidad anual que viene siendo organizado rotativamente por: Arts et Métiers (Francia), PTW Darmstadt (Alemania), RCMT (República Checa), la Universidad de Nanjing (China) y el propio IK4-TEKNIKER. A este quinteto se ha incorporado este año IK4-IDEKO en un contexto de colaboración multianual con IK4-TEKNIKER que también incluirá la Asamblea General de la Organización Mundial del Manufacturing CIRP, a celebrarse en el Palacio Europa de Vitoria-Gasteiz en agosto de 2022. El HSM es un congreso de particular interés para la industria manufacturera y metalmecánica vasca en el que se ha ofrecido una amplia visión del estado de cosas en materia de mecanizado avanzado y máquinas-herramienta. En esta edición se han presentado un total de 71 ponencias ordinarias y 8 magistrales ante cerca de unos 200 asistentes procedentes de unos 20 países. <https://www.highspeedmachining.org/en/home>
- **19th CIRP Conference on Electro Physical and Chemical Machining (ISEM XIX):** Se celebró en Bilbao, en el Bizkaia Aretoa de la UPV-EHU de Bilbao, entre los días 23 y 27 de abril de 2018. Esta conferencia, patrocinada por el CIRP y por tanto de muy contrastado prestigio científico, adquiere desde esta edición un carácter bienal. IK4-TEKNIKER, en colaboración con la UPV-EHU y Ona Electroerosión, ya celebró el evento de 2001 (ISEM XIII) repitiéndose este año los mismos co-organizadores. ISEM es un lugar de encuentro ideal para todos aquellos interesados en los procesos de mecanizado no convencional. En esta edición se han presentado un total de 147 ponencias ante un total de 214 asistentes procedentes de 17 países. <http://www.isem2018.com/en/home>
- **IoT Week Bilbao 2018:** Este gran congreso (que ha conitado la presencia de más de mil asistentes de todos los puntos del globo) se celebró entre los días 4 y 7 de junio de 2018 en el Palacio Euskalduna de Bilbao. Se trata de una conferencia anual cuyo organizador permanente es el IoT Forum que, en esta ocasión, lo ha hecho consorciadamente con IK4-TEKNIKER. Con la IoT Week ha llegado a Euskadi el mayor evento congresual en materia de la denominada "Internet de las Cosas", que ha



contado con un amplísimo programa, repleto de sesiones paralelas en relación a las diferentes aplicaciones de esta tecnología: ciudades inteligentes, fabricación 4.0, seguridad, alimentación, etc. Adicionalmente, el congreso ha ofrecido la oportunidad de difusión a los emprendedores merced a un concurso de "start-ups"; también ha puesto a la disposición de los asistentes un gran foro de contactos bajo la fórmula del "brokerage event". En esta edición se han presentado alrededor de 300 ponencias ante un total de más de 1000 asistentes de todo el mundo.

<https://iotweek.org/>

- **LUBMAT 2018: Lubrication, Tribology and Condition Monitoring Conference & Exhibition:** Este es un encuentro de larga tradición entre los organizados por IK4-TEKNIKER (en este caso en colaboración con el socio británico Jost Institute of Tribotechnology y, desde este año, también con Bureau Veritas). La edición de este año tuvo lugar en el Palacio Miramar de Donostia los días 5 y 6 de junio de 2018. Este es un evento que siempre ha pretendido ser el punto de encuentro entre los desarrolladores de tecnología y las empresas productoras de lubricantes y usuarias de la lubricación, con especial atención también a la sensórica, al seguimiento de los dispositivos lubricados y al mantenimiento de la maquinaria. En esta edición se han presentado un total de 106 ponencias y 9 magistrales ante un total de más de 300 asistentes procedentes de todos los continentes. <https://www.lubmat.org/en/home>



El proyecto Relibat, en el que participa CIC energigUNE, persigue el reciclado de baterías de ion litio y la recuperación de materiales valiosos

Se enmarca en el programa vasco Elkartek y también intervienen Fundación Inatec, Gaiker-IK4 e Isea

El mercado mundial de baterías de ion de litio generará unos ingresos de 46.210 millones de dólares en 2022. En una batería formada sobre la base de 24 células que originan una potencia de 40 kW con una intensidad de 7 Ah, se pueden encontrar 4,11 litros de electrolito conteniendo litio en la composición química LiFePO y muchos otros metales valiosos (Cobalto, Cobre, etc).

A resultas de la tensión creciente oferta-demanda en el mercado, los precios del litio se han incrementado en 47% en 2016, estimándose que la demanda se incrementa en un 64% en 2020.

Sin embargo, el nivel actual de reciclaje (minería urbana) es aún muy limitado (<1%) y hay pocas empresas a lo largo de la cadena de suministros en Europa que están involucradas activamente en la recuperación de metales estratégicos presentes en las baterías.

El Proyecto RELIBAT, enmarcado en el Programa ELKARTEK impulsado por el Departamento de Desarrollo Económico e Infraestructuras del Gobierno Vasco, persigue el reciclado de baterías de litio y el desarrollo de tecnologías y modelos económicos para el reciclado integral de sistemas de almacenamiento de energía electroquímica de ion de litio y la recuperación de sus materiales valiosos y críticos.

Para la consecución de este objetivo general serán necesarios otros logros, como la selección de los sistemas de almacenamiento energético más prometedores, el análisis de la viabilidad técnica, económica y medioambiental de las tecnologías para el reciclado, el establecimiento de la validación técnica de la reusabilidad de los materiales recuperados y de la aplicabilidad de los mismos, así como la definición de una "hoja de ruta" de desarrollo tecnológico para el escalado industrial de las tecnologías y modelos económicos para el reciclado y valorización integral.

El proyecto RELIBAT está siendo desarrollado por Fundación INATEC, CIC energigUNE, GAIKER-IK4 e ISEA, todas ellas entidades acreditadas como agentes de la Red Vasca de Ciencia y Tecnología e Innovación.

Nace la Alianza de centros y unidades de excelencia Severo Ochoa y María de Maeztu

Los centros vascos acreditados con estos distintivos son CIC bioGUNE, CIC nanoGUNE, BCAM y BCBL



Los 25 centros científicos y las 16 unidades acreditadas con las distinciones "Excelencia Severo Ochoa" y "Excelencia María de Maeztu" se han unido en una alianza con el objetivo de incrementar la visibilidad nacional e internacional de la ciencia en España y promover el intercambio de conocimiento.

En Euskadi hay cuatro centros acreditados: CIC bioGUNE, CIC nanoGUNE, BCAM (basque center for applied mathematics), BCBL (basque center on cognition brain and language).

La Alianza Severo Ochoa y María de Maeztu (SOMMa) está dirigida por Luis Serrano, director del Centro de Regulación Genómica de Barcelona, mientras que la vicepresidenta es Teresa Garcia-Milà, actual directora de la Barcelona Graduate School of Economics.

El objetivo es incrementar la visibilidad nacional e internacional de la ciencia en España, promover el intercambio de conocimientos, tecnología y buenas prácticas y colaborar con el resto de centros de investigación del país para fortalecer el sistema de I+D+i, además de tener voz en la política científica tanto española como europea.

CIC bioGUNE "Centro de Excelencia Severo Ochoa"

Este distintivo tiene como objetivo financiar y acreditar los centros de investigación que demuestran impacto y liderazgo científico a nivel internacional y que colaboran activamente en su entorno social y empresarial. Los centros de excelencia Severo Ochoa son estructuras organizativas que cuentan con programas de investigación altamente competitivos, situados entre los mejores del mundo en sus respectivas áreas científicas.

El proceso de evaluación y selección se lleva a cabo de forma independiente por un comité científico internacional, integrado por investigadores de reconocido prestigio e impacto.

La acreditación tiene una validez de cuatro años, con posibilidad de renovación, e implica la concesión de una ayuda de un millón de euros anuales durante este periodo. CIC bioGUNE destinará esta inversión al fortalecimiento de la investigación aplicada, así como a la generación de conocimiento fundamental y orientado a ciencias de la vida, a la formación de talento y a la mejora de su visibilidad pública y social.

CIC nanoGUNE "Unidad de Excelencia María de Maeztu"

Las acreditaciones María de Maeztu cuentan con una financiación de 500.000 euros anuales durante cuatro años y se conceden a aquellas unidades que destacan por el impacto y relevancia internacional de sus resultados.

Los requisitos, niveles de exigencia, criterios y procedimientos de evaluación y selección referidos a la excelencia científica no establecen diferencias entre una y otra distinción, que son otorgadas por los resultados científicos y programas estratégicos de los centros y unidades tras una rigurosa evaluación en la que participan más de 100 científicos internacionales de reconocido prestigio. En consecuencia, se garantiza la calidad y el nivel de excelencia de la investigación que desarrollan, estableciéndose las diferencias entre una y otra únicamente en función de la gobernanza, estructura y principios organizativos y gerenciales, así como de la masa crítica mínima exigible a centros y unidades.

La finalidad de la convocatoria es doble. En primer lugar, el reconocimiento y acreditación de los mejores centros y unidades que destacan por el impacto y relevancia internacional de los resultados obtenidos en los últimos cuatro años. En segundo lugar, la financiación de los planes y programas estratégicos elaborados por los centros y unidades para un período de cuatro años con el objetivo de consolidar sus capacidades científicas y contribuir a su liderazgo internacional.

Un grupo de investigación del centro vasco Achucarro colabora en una nueva técnica de microscopía revolucionaria

El nuevo y revolucionario hallazgo que permite obtener imágenes de todas las células de una región del cerebro se ha publicado en Cell



Físicos y biólogos que trabajan en la investigación de las células cerebrales han presentado una nueva y revolucionaria técnica de microscopía que, por primera vez, permite obtener imágenes de todas las células dentro de un área específica del tejido cerebral vivo.

Su principal valor reside en el hecho de que permite obtener imágenes de todas las células vivas no marcadas en una región específica del cerebro, algo que ha sido imposible hasta ahora. El avance científico es el resultado de la colaboración entre grupos de investigación de la Universidad de Burdeos, la UPV / EHU y el centro ACHUCARRO de Leioa. La microscopía es uno de los métodos más utilizados en neurociencia. Esta nueva técnica permitirá que la información que obtenemos se mejore sustancialmente y permitirá ampliar el conocimiento sobre la biología del cerebro.

El doctor Jan Tønnesen investigador del Programa Ramón y Cajal del Departamento de Neurociencias de la UPV / EHU, y que trabaja en el centro ACHUCARRO (Centro Vasco Achucarro de Neurociencia) ubicado en la localidad vasca de Leioa, es uno de los autores de una obra publicada por la prestigiosa revista científica "CELL". El artículo describe una nueva técnica de microscopía conocida como "SUSHI", diseñada para mejorar la formación de imágenes de las células en el tejido cerebral vivo.

La nueva técnica SUSHI (Super-resolution Shadow Imaging) permite que el pequeño espacio lleno de líquido que rodea las células cerebrales se etiquete de una sola vez, obviando así la necesidad de etiquetar individualmente todas las células que uno intenta analizar.

Los directores científicos de CIC bioGUNE y CIC biomaGUNE entre la élite de la investigación europea

Los premios ERC Advanced Grant 2017 proporcionarán 4,9 millones de euros en fondos para los grupos de investigación de los dos profesores Ikerbasque

El Consejo Europeo de Investigación (ERC) ha otorgado dos de sus prestigiosas subvenciones avanzadas ERC a Jesús Jiménez Barbero y Luis Liz Marzán, ambos profesores de investigación Ikerbasque y Directores Científicos en CIC bioGUNE y CIC biomaGUNE respectivamente. En el caso de Jesús Jiménez Barbero, el investigador ha recibido una subvención de 2,5 millones de euros en los próximos 5 años para desarrollar el proyecto titulado "Rompiendo los límites del reconocimiento molecular de hidratos de carbono mediante la Resonancia Magnética Nuclear". La subvención de 2,4 millones de euros otorgada a Luis Liz-Marzán financiará el proyecto titulado "Monitoreo cuatridimensional del crecimiento tumoral utilizando espectroscopía Raman de superficie realzada".

Las subvenciones avanzadas de ERC son las más prestigiosas de Europa. Según el propio ERC, los solicitantes deben ser "líderes excepcionales en términos de originalidad y de la importancia de sus contribuciones de investigación", lo que significa que solo los principales expertos en sus campos particulares presentan propuestas para estas convocatorias. Solo una de cada 10 aplicaciones finalmente se selecciona.

El proyecto dirigido por Jesús Jiménez Barbero, Director Científico de CIC bioGUNE, se centra en el desarrollo de nuevos protocolos de aplicación para la conocida técnica de Resonancia Magnética Nuclear (RMN), con el objetivo de descifrar, a escala atómica, los aspectos clave del reconocimiento molecular de carbohidratos. Estas sustancias, también conocidas como glucanos, azúcares o sacáridos, desempeñan un papel clave en prácticamente todos los eventos biológicos relacionados con la salud y la enfermedad. Como explica el propio Dr. Jiménez Barbero: "El proyecto requiere un enfoque multidisciplinario. Al combinar nuevos desarrollos de RMN con métodos experimentales de síntesis química y con técnicas computacionales, el proyecto pretende comprender mejor los mecanismos detrás de la exquisita selectividad involucrada en la interacción entre cada tipo de glucano y sus receptores biomoleculares".

El objetivo del proyecto de Luis Liz-Marzán, Director Científico de CIC biomaGUNE, será diseñar materiales y métodos que permitan estudiar el crecimiento tumoral en tiempo real en entornos controlados, utilizando andamios diseñados a medida para los tumores. La propuesta incluye el uso de métodos ópticos que eliminan las dificultades inherentes a los métodos existentes, particularmente en relación con su capacidad para observar capas de tejido más profundas. Luis Liz-Marzán explica: "La técnica propuesta, conocida como espectroscopía Raman de superficie mejorada (SERS), permite analizar una amplia variedad de sustancias a muy baja resolución espacial, incluso a concentraciones extremadamente bajas. La efectividad de SERS se puede explicar por el uso de nanopartículas de oro que modifican cómo la luz se refleja en las moléculas, lo que facilita su identificación".





Investigadores de CIC bioGUNE participan en el estudio de una nueva terapia para el daño hepático fulminante inducido por paracetamol

El acetaminofeno (APAP), comúnmente conocido como paracetamol, es el componente activo de muchos medicamentos de venta libre



Un equipo de investigadores de CIC bioGUNE, el Instituto Nacional para el Estudio de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales (CIBEREHD) y la Facultad de Medicina de la Universidad de Vermont han realizado estudios preclínicos sobre modelos de toxicidad de paracetamol, identificando la proteína MCJ como una solución terapéutica en pacientes con insuficiencia hepática fulminante, ocho horas después de la ingestión de la droga.

El acetaminofeno (APAP), comúnmente conocido como paracetamol, es el componente activo de muchos medicamentos de venta libre recetados habitualmente que se usan para tratar el dolor y la fiebre en todo el mundo. Aunque clasificado como un analgésico seguro, el paracetamol ha sido reconocido como la principal causa de insuficiencia hepática aguda tanto en los Estados Unidos como en Europa cuando se consume en dosis altas.

El tratamiento con el antioxidante N-acetilcisteína (NAC) es la terapia estándar tras la hospitalización y se recomienda que se administre como antídoto incluso antes de que se confirme el diagnóstico. Sin embargo, el NAC como tratamiento para la insuficiencia hepática inducida por APAP solo es efectivo las primeras ocho horas después de la ingestión, después de lo cual, si no se observa que el estado del paciente mejore, la única opción es un trasplante de hígado. Alrededor del 29% de los pacientes con insuficiencia hepática aguda inducida por APAP se someten a un trasplante de hígado, por lo que existe una clara necesidad de definir tratamientos nuevos y accesibles que sean eficaces más allá de las primeras ocho horas después de la ingestión.

La investigación publicada se ha centrado en la proteína MCJ. Como explica la Dra. M^a Luz Martínez Chantar, investigadora de CIC bioGUNE: "La proteína MCJ está presente en las mitocondrias, que son instrumentales en la respiración celular y generan energía celular, esencialmente en tejidos altamente metabólicos como el hígado. Esta proteína limita la función de la cadena respiratoria y es un regulador clave de la función de estos orgánulos. La modulación de sus niveles a través de la terapia génica, por lo tanto, da lugar a mitocondrias que son resistentes al daño por paracetamol, evitando la necrosis de hepatocitos y fomentando la regeneración del hígado".

Científicos crean el dispositivo magnético 'conectado' más diminuto, compuesto por una única molécula

La investigación es fruto de la colaboración entre físicos del CIC nanoGUNE, Donostia International Physics Center (DIPC) y Centro de Física de Materiales (CFM, CSIC-UPV/EHU) y químicos sintéticos del CiQUS



Una molécula puede comportarse como el componente más pequeño de un sistema electrónico. Con esa premisa, la investigación en el campo de la electrónica molecular se ha afanado en desarrollar en los últimos años nuevas aproximaciones que acerquen el ansiado objetivo de conseguir que las moléculas puedan ser usadas como componentes electrónicos dotados de lógica.

La revista Science Advances ha publicado uno de los pasos más recientes, fruto de la colaboración entre investigadores de nanoGUNE, DIPC, CFM, CSIC-UPV/EHU y CiQUS. El nuevo trabajo ha permitido 'conectar', por primera vez, un dispositivo molecular formado por una única molécula, utilizando 'cables de grafeno'.

«La idea es fascinante: almacenar y leer información en una sola molécula», explica Nacho Pascual, Profesor Ikerbasque y líder del Grupo de Nanoimagen de nanoGUNE. «Hace mucho que sabemos cómo sintetizar las moléculas, pero hasta ahora nunca habíamos podido conectarlas a un circuito», confiesa.

Para lograrlo, los científicos crearon 'tiras de grafeno' con el propósito de utilizarlas como cables eléctricos, desarrollando también un método a medida que permitiera establecer contacto con la molécula de forma precisa y en lugares predefinidos.

«Descubrimos que el contacto con la molécula influye de manera crucial en cómo se comporta el dispositivo molecular», afirma Jingcheng Li, primer autor del artículo. «Por ello, hemos tenido que recurrir al uso de tecnologías de precisión atómica a la hora de dar el paso de la conexión».

En lo que respecta al proceso de creación de la molécula, los investigadores han empleado en esta ocasión un método químico basado en reacciones guiadas sobre una superficie metálica. «La creación del dispositivo molecular en sí es simple», explica el líder del equipo del CiQUS, Diego Peña.

Los autores demostraron el funcionamiento del nuevo dispositivo molecular utilizando la Microscopía de Efecto Túnel (STM), un método muy avanzado para la visualización de átomos y moléculas que permite medir su comportamiento. Con esta herramienta, los autores del trabajo pudieron comprobar en qué condiciones la información magnética almacenada en la molécula sobrevivía a la conexión, lo que abre una nueva vía en el desarrollo de nuevos materiales para una electrónica más eficiente.

Una investigación de CIC biomaGUNE permite el estudio de la unión de proteínas a nanopartículas en la sangre

Este marcador es clave en el campo del diseño de nanomateriales para aplicaciones biomédicas



El estudio de la corona de proteínas, un recubrimiento espontáneo de la superficie de las nanopartículas que se produce inevitablemente cuando éstas entran en contacto con las proteínas presentes de forma natural y abundante en la sangre, es clave en el campo del diseño de nanomateriales para aplicaciones biomédicas.

La investigación, publicada en la revista Nature Communications, además de permitir el estudio de la corona de proteínas en muestras reales de sangre, abre la posibilidad de medir la corona de proteínas directamente en un ser vivo, utilizando un escáner de resonancia magnética, vía que ya están investigando en CIC biomaGUNE.

El campo de la nanomedicina está experimentando un gran crecimiento. En los últimos años están surgiendo multitud de aplicaciones potenciales de diferentes nanomateriales en el diagnóstico y en el tratamiento de diversas patologías. No obstante, antes de que la nanomedicina sea considerada como una alternativa viable en el campo de la clínica es importante saber qué pasa realmente con las nanopartículas cuando entran en contacto con el cuerpo humano. Una parte importante de la explicación del comportamiento de los nanomateriales para aplicaciones biomédicas está en el diseño de la superficie, ya que en muchas ocasiones se modifica dicha superficie con biomoléculas que tienen una función terapéutica o de dirigir el nanomaterial a un tipo concreto de tejidos, como pueden ser tumores. “Es importante estudiar la corona de proteínas porque podría estar enmascarando las propiedades de la superficie de los nanomateriales que hemos diseñado, puede también estar cambiando su estabilidad o ruta de excreción”, explica la investigadora Mónica Carril.

Un equipo internacional, en el que ha participado Tom Broadhurst, investigador Ikerbasque en la UPV/EHU, identifica la estrella individual más lejana jamás vista

Los astrónomos, que utilizan el telescopio espacial Hubble, le han dado el nombre de Ícaro, por el personaje mitológico griego que voló demasiado cerca del sol

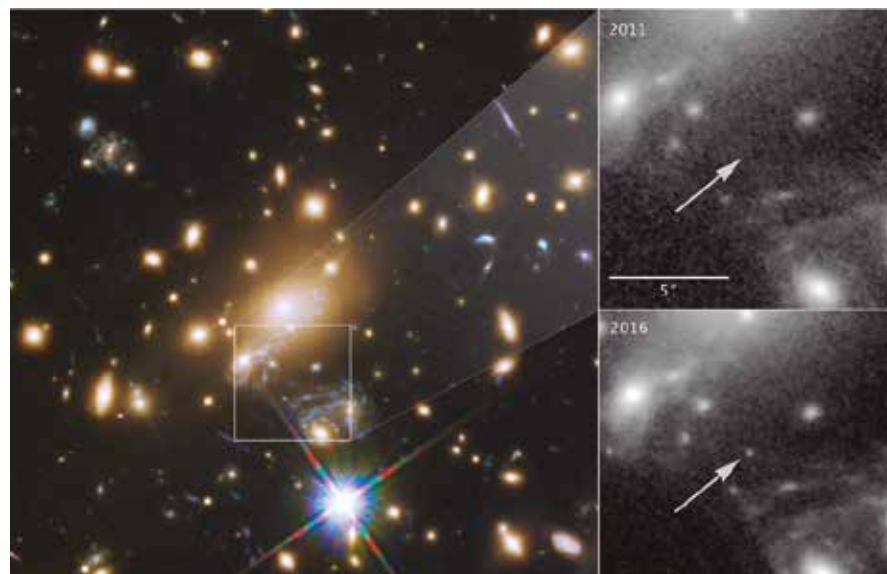
Normalmente hubiera sido imposible apreciar este fenómeno, incluso con los telescopios más grandes del mundo, pero gracias a una carambola de la naturaleza, que ha permitido amplificar enormemente el débil brillo de la estrella, los astrónomos que utilizan el Telescopio Espacial Hubble de la NASA han podido localizarla y establecer un nuevo récord de distancia. Asimismo, la identificación de Ícaro ha permitido descartar una de las teorías sobre la materia oscura.

La estrella está localizada en una galaxia espiral tan distante que su luz ha tardado 9 mil millones de años en llegar a la Tierra. De lo que se deduce que surgió cuando el universo tenía aproximadamente el 30 por ciento de su edad actual.

El descubrimiento de Ícaro a través de lentes gravitacionales abre un nuevo camino para que los astrónomos estudien estrellas individuales en galaxias distantes. Tom Broadhurst, investigador Ikerbasque en la UPV/EHU, es un experto mundial en el campo de las lentes gravitacionales, método que proporciona una mirada excepcional y detallada de cómo evolucionan las estrellas, especialmente las estrellas más luminosas.

La peculiaridad cósmica que hace visible a esta estrella es un fenómeno llamado “lente gravitacional”. La gravedad de un cluster masivo de galaxias actúa como una lente natural en el espacio, doblando y amplificando la luz. A veces, la luz de un solo objeto de fondo aparece como imágenes múltiples. La luz se puede magnificar mucho, de forma que objetos extremadamente tenues y distantes sean lo suficientemente brillantes como para que puedan ser vistos.

La estrella se ha llamado “Ícaro” por el personaje mitológico griego que voló demasiado cerca del sol y cuyas alas de plumas y cera se derritieron. (Su nombre oficial es MACS J1149 + 2223 Lensed Star 1.) Al igual que Ícaro, la estrella solo alcanzó una gloria fugaz vista desde la Tierra, cuando por un instante se multiplicó 2.000 veces su verdadero brillo.



CIC bioGUNE y OWL Metabolomics en un innovador proyecto para desarrollar una mejor prueba diagnóstica de la enfermedad hepática

El objetivo del proyecto LITMUS es optimizar y validar las pruebas de diagnóstico para la evaluación temprana de los pacientes con hígado graso no alcohólico



El proyecto LITMUS, dotado con 34 millones de euros, constituye el primer proyecto europeo de la Iniciativa de Medicamentos Innovadores (IMI) concedido en la CAPV, donde CIC bioGUNE y OWL Metabolomics coordinarán esfuerzos con otros 45 socios internacionales.

La enfermedad del hígado graso no alcohólico afecta aproximadamente al 20% de la población adulta y está estrechamente relacionada con la obesidad y la diabetes tipo 2 (síndrome metabólico), lo que lo convierte en un problema médico, económico y social de primer orden. En la actualidad, la falta de métodos sencillos de diagnóstico temprano provoca que un gran número de pacientes no sea diagnosticado hasta el final del proceso de la enfermedad.

En torno al objetivo de desarrollar y validar mejores biomarcadores para diagnosticar a los pacientes afectados de hígado graso no alcohólico participan 47 socios internacionales, incluyendo centros de investigación de referencia en el campo de la enfermedad hepática (como CIC bioGUNE), empresas biotecnológicas especializadas en el diagnóstico de dicha patología (como OWL Metabolomics) y las principales empresas farmacéuticas asociadas en la European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EPFIA). En el proyecto participa, asimismo, el grupo de Manuel Romero en el Instituto de Biomedicina de Sevilla.

Bajo la coordinación de la Universidad de Newcastle, con el apoyo del socio principal Pfizer, el proyecto se enfrenta al desafío de identificar prematuramente a las personas con enfermedad hepática y que desarrollarán cirrosis hepática o cáncer, para que se les ofrezca la atención adecuada a tiempo. Actualmente, se requiere la realización de una biopsia hepática, que solo se puede llevar a cabo en hospitales especializados.

Inauguración del Centro de Fabricación Avanzada Aeronáutica (CFAA)



El Centro de Fabricación Avanzada Aeronáutica (CFAA) surgió como una idea del Departamento de Desarrollo Económico e Infraestructuras del Gobierno Vasco y de la Diputación Foral de Bizkaia ante la petición de ITP Aero, Danobat Group y 9 empresas más, de apoyo, para poder disponer de un centro de desarrollo de tecnología aplicadas a la mejora de los procesos de producción y de las máquinas necesarias para ello. Tras los primeros contactos se vio la oportunidad de que la UPV/EHU pudiese ser el gestor del centro. En este proyecto participan el Parque Científico y Tecnológico de Bizkaia y la Agencia de Desarrollo Empresarial (SPRI), así como las 49 empresas que actualmente lo integran.

El acto de inauguración se celebró el 15 de noviembre, y contó con la presencia del Lehendakari del Gobierno vasco, Iñigo Urkullu, el Diputado General de Bizkaia, Unai Rementeria, la Rectora de la Universidad del País Vasco, Nekane Balluerka, el CEO de ITP, Ignacio Mataix, y la presencia de las Consejeras del Gobierno vasco, Arantxa Tapia y Cristina Uriarte y del Diputado Foral, Imanol Pradales, además de otros cargos y la presencia de todos los socios industriales.

El CFAA es ya una realidad, está funcionando y es el primero en el Estado, que ocupando un Manufacturing Readiness Level (MRL) de nivel MRL 5-7, está orientado al mundo de los motores de avión. Los actores de esta iniciativa son los necesarios para asegurar el éxito.

El proyecto, que parte de un apoyo inicial del Gobierno Vasco y la Diputación Foral de Bizkaia, se fundamenta en una implicación empresarial, basada en la cooperación entre socios, comprometida para buscar soluciones a los retos comunes, y con dos almas complementarias, la del mundo del diseño y fabricación de motores lideradas por ITP y algunos destacados miembros de su cadena de suministro por una parte, y por otra la implicación del sector de máquina herramienta y tecnologías de fabricación. También la universidad pública vasca UPV/EHU con una fuerte tradición de colaboración en ambos sectores por parte del Departamento de Ingeniería Mecánica. Esta iniciativa cuenta, además, con el apoyo de los clústeres de Máquina Herramienta (AFM) y de Aeronáutica (Hegan).

La inversión inicial ha sido de 9 millones de euros, 5 del Gobierno Vasco y 4 de la Diputación Foral de Bizkaia. El gasto de la actividad corre a cargo de las empresas, con el compromiso de hacer proyectos, y de la Universidad del País Vasco, también en forma de proyectos. En la actualidad existe una lista cargada de proyectos, más de 100, de los que 14 ya han concluido y tres han llegado incluso a transferirse y aplicarse en las empresas. El alma del centro es realizar proyectos colaborativos cuyos resultados den frutos y aplicaciones en corto espacio de tiempo.

NEIKER-Tecnalia obtiene harinas de microalgas para su uso como ingredientes alimentarios saludables

Con ellas se puede preparar pasta, productos de panadería, yogures y preparados cárnicos de alto valor nutricional



NEIKER-Tecnalia ha obtenido harinas nutritivas con alto valor añadido a partir del cultivo de cuatro especies de microalgas. Además, durante el proyecto para estudiar la viabilidad de las algas como ingredientes alimentarios, NEIKER-Tecnalia ha comprobado que la composición química de las microalgas no es un factor intrínseco de la especie, sino que puede modificarse mediante las condiciones ambientales empleadas durante su cultivo.

Así, NEIKER-Tecnalia ha logrado aumentar en las microalgas su cantidad de proteínas y carotenoides, compuestos de elevado poder antioxidante y de creciente demanda en el sector de la alimentación saludable. También ha incrementado en un 50% su aporte de Omega 3.

En función de su composición, estas harinas se han añadido en yogures, pastas, panes y preparados cárnicos, que después han sido testados en diversos paneles de cata para testar su aceptación por parte de los consumidores. La incorporación de harinas de microalgas como ingredientes en estos alimentos los convierte en "Fuente de proteína", "Fuente de Omega 3", "Fuente de cobre" o alimentos con "Alto contenido en Hierro".

Durante la investigación se ha comprobado que los alimentos enriquecidos con microalgas resultan más saludables que sus variantes convencionales. Entre los diferentes alimentos desarrollados, los prototipos elaborados con harinas ricas en Omega 3 resultaron especialmente interesantes debido a la importancia actual de este tipo de ácidos grasos para la salud.

Esta investigación, liderada por NEIKER-TECNALIA, se ha llevado a cabo en el marco del proyecto FICONUT, iniciativa multidisciplinar enfocada a explorar oportunidades de innovación en torno al uso de microalgas como ingredientes alimentarios, financiada por ELKARTEK.

La UPV/EHU y la Universidad de Hannover elaboran un entrelazamiento cuántico entre dos condensados de Bose-Einstein separados físicamente

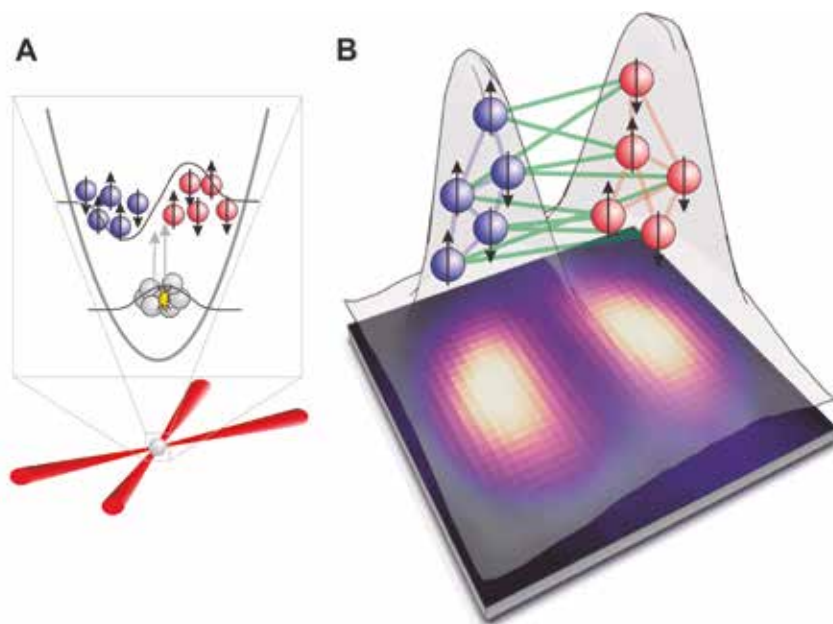
Esta demostración podrá ayudar al desarrollo de algoritmos cuánticos y llevar a cabo computación cuántica a gran escala

La prestigiosa revista Science se ha hecho eco de un novedoso experimento en el campo de la física cuántica en el que han colaborado varios miembros del grupo de investigación Quantum Information Theory and Quantum Metrology del Departamento de Física Teórica e Historia de la Ciencia de la Facultad de Ciencia y Tecnología de la UPV/EHU, liderados por Géza Tóth, Ikerbasque Research Professor, y llevado a cabo en la Universidad de Hannover.

En el experimento, han conseguido el entrelazamiento cuántico entre dos nubes de átomos ultrafríos, conocidos como condensados de Bose-Einstein, donde los dos conjuntos de átomos estaban espacialmente separados entre sí.

El entrelazamiento cuántico fue descubierto por Schrödinger y posteriormente estudiado por Einstein y otros científicos en el siglo pasado. Es un fenómeno cuántico que no tiene análogo en la física clásica. Los conjuntos de partículas que están entrelazadas pierden su individualidad y se comportan como una sola entidad. Cualquier cambio en una de las partículas conduce a una respuesta inmediata en la otra, incluso si están espacialmente separadas. "El entrelazamiento cuántico es indispensable en aplicaciones como la computación cuántica, ya que permite la resolución de ciertas tareas de forma mucho más rápida que en computación clásica", explica Géza Tóth, líder del grupo Quantum Information Theory and Quantum Metrology.

La demostración de que se puede crear el entrelazamiento entre dos nubes en estado de condensado de Bose-Einstein puede dar lugar a una mejora en muchos campos en los que se utiliza la tecnología cuántica, como la computación cuántica, la simulación cuántica y metrología cuántica, dado que estas requieren de la creación y el control de un gran número de conjuntos de partículas entrelazadas. "La ventaja que ofrecen los átomos ultrafríos es que se pueden conseguir estados fuertemente entrelazados que contienen cantidades de partículas superiores en varios órdenes de magnitud a otros sistemas físicos, lo cual podrá ser la base para la computación cuántica a gran escala", relata el investigador.





Científicos de CIC biomaGUNE y CIC bioGUNE participan en una investigación sobre nuevos métodos de diagnóstico para enfermedades neurodegenerativas

Descubren una metodología novedosa para la detección de fibras amiloides de proteínas que suelen estar implicadas en el diagnóstico del Parkinson o el Alzheimer



Las fibras amiloides son estructuras basadas en proteínas mal plegadas que se organizan en una fibra helicoidal. Las proteínas mal plegadas que comprenden estas fibras se caracterizan por una unión fuerte entre sí, creando estructuras que son extraordinariamente resistentes a la eliminación. Este tipo de estructuras se observan en el encéfalo de personas afectadas por diversas enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, el Parkinson o las enfermedades priónicas (vaca loca, etc.), en las que la muerte neuronal ocurre debido a la presencia de tales fibras. Una de las características que comparten estas enfermedades es la propagación de una proteína específica que no se pliega adecuadamente y se acumula en forma de fibras amiloides.

Los resultados de este trabajo abren la puerta a nuevos métodos de diagnóstico para estas enfermedades neurodegenerativas. "Aunque el daño se produce en el cerebro, se cree que las fibras también se forman en otras partes del cuerpo y, por lo tanto, podemos pensar en un sistema de análisis que ayude a complementar las pruebas existentes. Además, desde una perspectiva más fundamental, esta técnica nos permite llevar a cabo estudios cinéticos, es decir, investigar la velocidad de formación de las fibras bajo diferentes condiciones y, quizás, comprender cuáles son los parámetros que pueden acelerar el proceso o incluso aquellos que pueden detener", explica Luis Liz-Marzán, Director Científico de CIC biomaGUNE, donde también trabaja como investigador del programa Ikerbasque.

Investigadores vascos desarrollan una "metasuperficie hiperbólica" en la que las ondas de luz se propagan con una forma invertida

CIC nanoGUNE, el DIPIC y la Universidad Estatal de Kansas publican este logro científico que avanza en el desafío tecnológico de la miniaturización de dispositivos ópticos para la detección y el procesamiento de señales

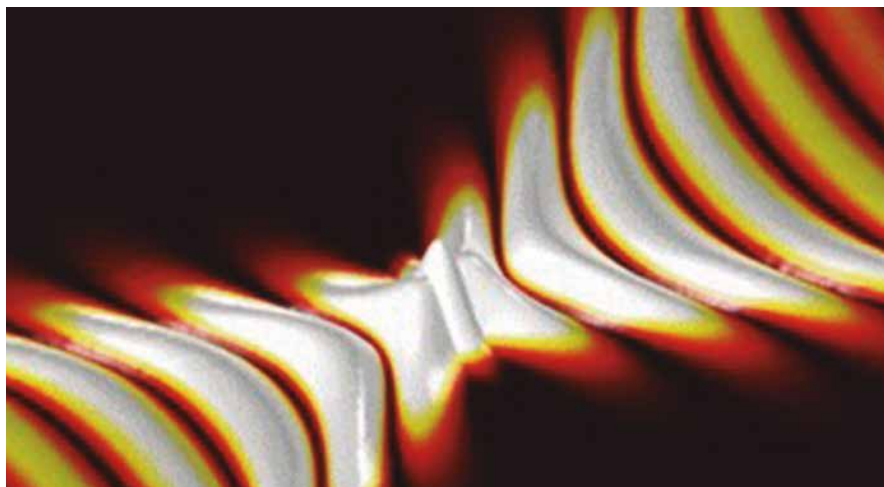
Las ondas ópticas que se propagan desde una fuente puntual normalmente exhiben frentes de onda circulares. "Como las ondas en una superficie de agua cuando se arroja una piedra", explica Peining Li, investigador postdoctoral en nanoGUNE y primer autor del artículo. La razón de esta propagación circular es que el medio a través del cual viaja la luz es típicamente homogéneo e isotrópico, es decir, uniforme en todas las direcciones.

Los científicos ya habían predicho teóricamente que determinadas superficies estructuradas pueden poner la luz "patas arriba" cuando se propaga a lo largo de ellas. "En estas superficies, conocidas como 'metasuperficies hiperbólicas', las ondas emitidas por una fuente puntual viajan sólo en determinadas direcciones y además, con frentes de onda abiertos (cóncavos)", explica Javier Alfaro, estudiante de doctorado en nanoGUNE y coautor del artículo. Debido a su propagación direccional y a que su longitud de onda es mucho más pequeña que la de la luz en el espacio libre o en fibras ópticas, estas ondas podrían ayudar a miniaturizar los dispositivos ópticos para la detección y el procesamiento de señales.

Ahora, los investigadores han desarrollado una metasuperficie para la luz infrarroja. Esta metasuperficie está hecha de nitruro de boro, un material bidimensional similar al grafeno, que posee una extraordinaria capacidad para manipular la luz infrarroja a escalas extremadamente pequeñas. Esta propiedad puede ser empleada para el desarrollo de sensores químicos miniaturizados o para el control de la transmisión de calor en nanodispositivos. Por otro lado, han logrado observar, por primera vez, frentes de onda cóncavos en el infrarrojo gracias a un microscopio óptico muy especial.

Estos prometedores resultados abren la puerta a la utilización de otros exóticos materiales bidimensionales como plataforma para realizar nanocircuitos y metasuperficies hiperbólicas. Además, demuestran que la microscopía de campo cercano puede emplearse para revelar fenómenos ópticos en materiales anisótropos y en metasuperficies.

La investigación ha sido financiada principalmente por subvenciones individuales de las acciones Marie Skłodowska-Curie de la Unión Europea y los programas de becas de investigación predoctoral del Gobierno Vasco y el Gobierno Español, así como de la National Science Foundation americana, y se ha llevado a cabo en consonancia con los proyectos de nanoGUNE dentro de la iniciativa europea Graphene Flagship.





CIBERSEGURIDAD

Un nuevo transmisor para proteger los datos inalámbricos de los piratas informáticos

Investigadores del MIT desarrollan este avance, tan rápido que puede frustrar un ataque

Para el año 2020, los expertos estiman que más de 20.000 millones de dispositivos están conectados formando el IoT, o Internet de las cosas. Pero esos dispositivos son vulnerables a los ataques de hackers que ubican, interceptan y sobrescriben los datos, interrumpen las señales y, en general, causan estragos. Un método para proteger los datos se denomina “salto de frecuencia”, que envía cada paquete de datos, que contiene miles de bits individuales, en un canal de radiofrecuencia (RF) único y aleatorio, para que los piratas informáticos no puedan identificar ningún paquete determinado. Sin embargo, saltar paquetes grandes es lo suficientemente lento como para que los hackers aún puedan realizar un ataque.

Los investigadores del MIT han desarrollado un novedoso transmisor cuya frecuencia salta a cada individuo 1 ó 0 bit de un paquete de datos, cada microsegundo, que es lo suficientemente rápido como para frustrar incluso a los hackers más audaces.

El transmisor aprovecha dispositivos de agilidad de



frecuencia llamados resonadores de onda acústica masiva (BAW) y conmuta rápidamente entre una amplia gama de canales de RF, enviando información para un bit de datos con cada salto. Además, los investigadores incorporaron un generador de canales que, cada microsegundo, selecciona el canal aleatorio para enviar cada bit. Así mismo desarrollaron un protocolo inalámbrico para respaldar el salto de frecuencia ultrarrápido.

BIOINGENIERÍA

Un equipo internacional de investigadores descubre una pieza clave en el proceso de metástasis

El hallazgo podría convertir estos canales en el objetivo de nuevos fármacos que disminuyan el riesgo de propagación de un foco canceroso.

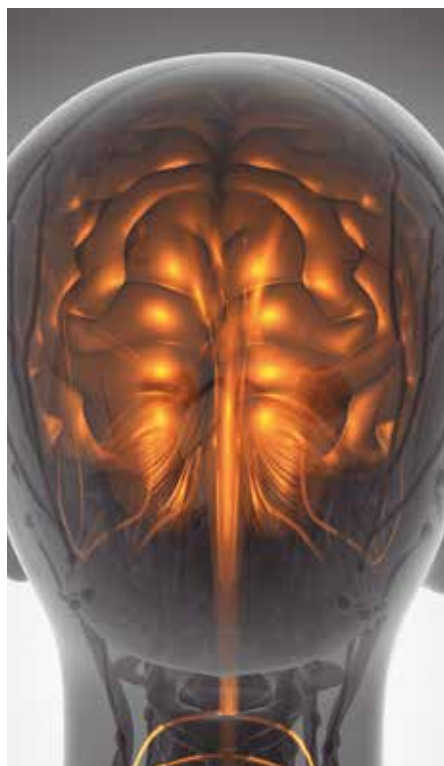
Investigadores del Laboratorio de Fisiología Molecular de la Universidad Pompeu Fabra (UPF), liderado por Miguel Ángel Valverde, han identificado que un nivel bajo del canal Piezo2 dificulta la secreción de serpinas, la invasión y la proliferación; mientras que un nivel alto las favorece. La investigación se ha publicado en la revista *Proceedings of the National Academy of Sciences* y cuenta con la participación de expertos del Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC) y de las Universidades de Grenoble (Francia) y Johns Hopkins (EE UU).

El descubrimiento podría convertir estos canales en el objetivo de nuevos fármacos que disminuyan el riesgo de metástasis. “Nuestro objetivo inicial era averiguar de qué depende que las células del cáncer de mama que producen metástasis en el cerebro liberen las serpinas, para que estas anulen las defensas del cerebro”, explica Carlos Pardo-Pastor, investigador del Laboratorio de Fisiología Molecular de la UPF y primer firmante del artículo. “Durante el recorrido de una célula me-



tastásica, esta tiene que adaptarse a numerosos cambios en las propiedades físicas y mecánicas de su entorno. Por tanto, postulamos que los canales iónicos que detectan cambios mecánicos y osmóticos en las células pueden ser relevantes para la metástasis”, añade Valverde.

El trabajo, realizado con cultivos celulares de cáncer de mama, analiza la presencia de numerosos canales iónicos que pudieran servir para explorar el entorno físico de las células y describe que las de cáncer de mama que específicamente metastatizan en cerebro presentan unos niveles más elevados del canal Piezo2, que lo que las células que no presentan predilección por este lugar de metástasis.



Los canales iónicos son puertas selectivas a través de las cuales los iones entran y salen de la célula. En el caso de los canales Piezo, su apertura permite el flujo de calcio cuando la célula detecta cambios en la rigidez del entorno o cuando esta atraviesa espacios excesivamente estrechos (conocido como confinamiento celular).

Según detalla el estudio, esta señal de calcio desencadena una amplia gama de respuestas que van desde la organización de la estructura esquelética celular a la activación de factores que controlan la expresión de genes necesarios para mantener la proliferación celular, la secreción de serpinas y la generación de unas estructuras conocidas como invadosomas, necesarias para perforar la matriz extracelular y permitir el paso de las células.

BIOMEDICINA

Un estudio abre la puerta a nuevas dianas terapéuticas relacionadas con la microbiota intestinal

La identificación de metabolitos es de gran relevancia para comprender mejor la fisiopatología de alteraciones metabólicas propias de la obesidad

El succinato, un metabolito producido por algunas bacterias de la flora intestinal, cuyos niveles circulantes se encuentran incrementados en pacientes obesos, podría explicar el origen de las alteraciones metabólicas propias de la obesidad al facilitar la inflamación crónica.

El estudio, en el que han participado el Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM) y del Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), abre la puerta a nuevas dianas terapéuticas relacionadas con la microbiota intestinal.

Los pacientes con diabetes y obesidad presentan cambios específicos en la flora intestinal (denominada microbiota) que pueden mediar en las alteraciones metabólicas que poseen. Hasta ahora se sabe que las bacterias de la microbiota intestinal son capaces de producir una serie de metabolitos que pueden llegar a atravesar la barrera intestinal, alcanzando el torrente circulatorio y afectando el perfil metabólico de los pacientes.

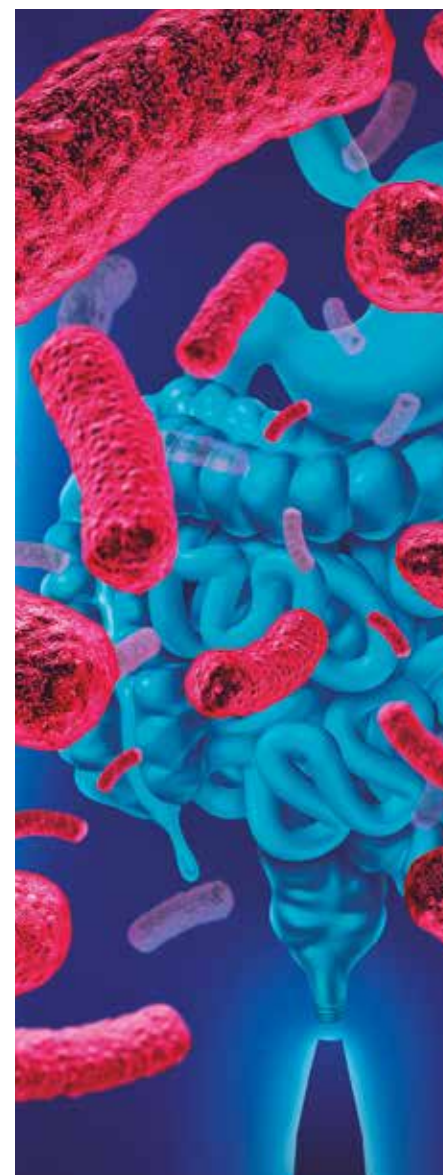
Sin embargo, son pocos los trabajos que claramente vinculan una microbiota específica con cambios de metabolitos cuantificables a nivel circulatorio en estos pacientes. Poder identificar algunos de estos metabolitos es de gran relevancia para comprender mejor la fisiopatología de estas enfermedades.

“Nuestro estudio demuestra por primera vez que los niveles circulantes de succinato, un metabolito producido por algunas bacterias, se encuentra incrementado en sujetos obesos, siendo éste además un buen biomarcador metabólico de control glucémico y lipídico en la obesidad”, asegura Sonia

Fernández-Veledo, investigadora del IISPV y del CIBERDEM.

En este trabajo se demuestra que la composición de la comunidad microbiana, más especialmente la relación entre las bacterias que producen succinato frente a las que lo consumen, está directamente relacionado con los niveles circulantes del mismo.

Se propone que la disbiosis (alteraciones de la composición de la flora bacteriana) asociada a un aumento de la permeabilidad intestinal que suelen tener las personas con obesidad y diabetes, determinan los niveles elevados de succinato circulante que se observa en estos pacientes. En este contexto, el succinato circulante en sangre actuaría facilitando la inflamación crónica, base de las alteraciones metabólicas que acontecen en la obesidad.



ENERGÍA

Investigación para obtener energía de las corrientes marinas en zonas de gran profundidad optimizando los costes

En la actualidad, en Europa y Canadá se están empezando a instalar los primeros parques de carácter experimental en base a dispositivos apoyados en el fondo del mar, denominados de primera generación

Uno de los inconvenientes que plantean los nuevos dispositivos diseñados para aprovechar la energía de las corrientes marinas en altas profundidades es su alto coste de fabricación, instalación y mantenimiento. Para abordar este problema, miembros del grupo de Investigación Tecnológico en Energías Renovables Marinas (GITERM) de la Universidad Politécnica de Madrid (UPM) han desarrollado un método para el análisis del coste del ciclo de vida de un parque de generación de energía eléctrica –basado en estos dispositivos– que puede ser utilizado en fases de diseño tempranas.

Tras el amplio desarrollo de la energía eólica en el mar los expertos coinciden en que el siguiente paso es el aprovechamiento de la energía de las corrientes marinas, que se producen principalmente



por las mareas. En la actualidad, en Europa y Canadá se están empezando a instalar los primeros parques de carácter experimental en base a dispositivos apoyados en el fondo del mar, denominados de primera generación.

Se estima que alrededor del 80% de la energía de las corrientes se localiza en zonas de más de 40 metros de profundidad, por lo que es necesario utilizar nuevos diseños de dispositivos que puedan operar en estas zonas en las que el coste de una gran estructura fijada al fondo hace inviables las soluciones de primera generación. Estos sistemas de segunda generación disponen de sistemas de fondeo, con una base o ancla fija en el fondo y una serie de cables que sujetan el dispositivo al fondo marino.

Amable López, investigador del grupo GITERM, de la Escuela Técnica Superior de Ingenieros Navales de la UPM, explica cómo el grupo de científicos lleva trabajando en esta línea desde hace varios años: “Nuestro dispositivo GESMEY, patentado por la universidad, ha sido el primer diseño probado en el mar a nivel mundial apto para trabajar totalmente sumergido. Gracias a la herramienta de análisis de costes desarrollada, hemos podido evaluar distintas alternativas de diseño con un objetivo final: reducir todo lo posible el coste de producción de la energía y facilitar que esta fuente renovable sea competitiva, desde un punto de vista tanto técnico como económico, ayudando a la lucha contra el cambio climático”.

TECNOLOGÍA

Desarrollan un innovador sensor adherido al diente que monitoriza los fluidos ingeridos

La información se transmite de forma inalámbrica y permiten obtener los niveles de glucosa, sal o alcohol

Investigadores de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de Tufts (EEUU) han desarrollado unos sensores en miniatura, que se pegan a un diente y se comunican de forma inalámbrica con un dispositivo móvil, lo que permite transmitir de forma inmediata información sobre glucosa, sal y alcohol que consume la persona que lo lleva.

Los dispositivos portátiles anteriores para medir la ingesta dietética sufrían limitaciones tales como el uso de un protector bucal, un cableado voluminoso o la necesidad de un reemplazo frecuente a medida que los sensores se degradaban rápidamente.

Los ingenieros de la Universidad de Tufts buscaron una tecnología más adaptable y desarrollaron un sensor con una huella simple de 2 mm de ancho por 2 mm de alto que se puede adaptar y unir flexiblemente a la superficie irregular de un diente. De manera similar a la forma en que se recauda un peaje en una carretera, los sensores transmiten sus datos de forma inalámbrica en respuesta a una señal de radiofrecuencia entrante.



“Hemos extendido la tecnología común de identificación por radiofrecuencia (RFID) a un paquete de sensores que puede leer y transmitir dinámicamente información sobre su entorno, ya sea que esté adherida a un diente, a la piel o a cualquier otra superficie”, añade Frank C. Doble, profesor de ingeniería en la misma universidad.

Los sensores están formados por tres capas intercaladas: una central bioreactiva, que absorbe el nutriente u otros químicos que se detectarán, y las capas externas que consisten en dos anillos de oro de forma cuadrada. Juntas, las tres capas actúan como una pequeña antena, recogiendo y transmitiendo ondas en el espectro de radiofrecuencia.

Además, el sensor cambia su color. Por ejemplo, si la capa central adquiere sal o etanol, sus propiedades eléctricas se desplazarán, haciendo que absorba y transmita un espectro diferente de ondas de radiofrecuencia, con intensidad variable. Así es como los nutrientes y otras sustancias pueden ser detectados y medidos.



MATERIALES

Científicos chinos descubren cómo hacer flexible el diamante, la sustancia natural más dura del mundo

El avance, crear agujas de este resistente material a escala nanométrica, puede llevar al descubrimiento de productos con nuevas propiedades



Los diamantes son apreciados en multitud de aplicaciones industriales por su gran dureza y resistencia. Sin embargo, cualquier intento de deformarlos suele terminar con este valioso material hecho trizas debido a su fragilidad. Investigadores de la Universidad de la Ciudad de Hong Kong (China) han logrado por fin que el duro diamante 'ceda' un poco, aunque para ello han tenido que descender al nanomundo.

En el estudio, publicado por la revista Science, también han participado científicos de Corea, Singapur y EE UU.

El equipo fabricó finas películas de diamante artificial, del que luego extrajeron diminutas agujas de tan solo 300 nanómetros de longitud. Cuando estas 'nanoagujas' de diamante se presionaban con

una punta se observó que podían soportar deformaciones de hasta el 9%, lo que se acerca al límite teórico de la flexibilidad de este preciado material.

"Este trabajo demuestra que el diamante puede alcanzar los mismos valores de resistencia mecánica que otras formas alotrópicas de carbono, como el grafeno o los nanotubos de carbono", informó a la agencia Sinc, el investigador Javier Llorca del Instituto IMDEA Materiales.

"Para alcanzar esa resistencia hay que deformar la red cristalina hasta cerca del 10% -añade-. Cuando la red se deforma tanto, se altera la estructura electrónica y puede haber cambios importantes en las propiedades (catalíticas, electrónicas, etc.) de los materiales, algo que solo se había conseguido en nanooobjetos como los nanotubos de carbono o las láminas de grafeno".

Llorca también destaca que la metodología para fabricar nanoagujas se puede llevar a cabo sobre superficies de cualquier material de forma masiva, lo que ayudará a explorar y aplicar las nuevas propiedades que se alcancen con esas grandes deformaciones de la red cristalina.

El descubrimiento de materiales con nuevas propiedades podría tener aplicación, en el futuro, en la fabricación de biosensores (detectores de biomoléculas), dispositivos de bioimagen y optomecánicos, así como en nanoestructuras de alta resistencia.

ASTROFÍSICA

Investigadores del CSIC concluyen la primera fase de su contribución tecnológica a la misión JUICE a Júpiter

El Instituto de Astrofísica de Andalucía participa en el desarrollo de la cámara JANUS y el altímetro láser GALA

El Instituto de Astrofísica de Andalucía, única institución española que participa en la misión JUICE (Jupiter Icy Moons Explorer, por sus siglas en inglés) de la Agencia Espacial Europea, ha concluido la primera fase de desarrollo tecnológico, con la entrega

de dos modelos de instrumentación geodésica. El instituto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) forma parte de los consorcios internacionales que construyen dos de los instrumentos de esta misión, que se lanzará en 2022 para estudiar Júpiter y sus lunas. "La cámara JANUS y el altímetro GALA trabajarán de forma complementaria para estudiar la superficie y el interior de los satélites. JANUS analizará además la atmósfera del planeta y obtendrá datos complementarios con los de otros instrumentos de la misión", indica la investigadora del CSIC Luisa Lara, que trabaja en el Instituto de Astrofísica de Andalucía y participa en la misión.

Los investigadores han desarrollado la fuente de alimentación de ambos instrumentos, así como la rueda de filtros, diseñada y fabricada íntegramente en el instituto, y la electrónica de control de la cámara JANUS. "Todos los ensayos eléctricos y mecánicos se han realizado con éxito y los modelos están listos para entregarse a la Agencia Espacial Alemana, en el caso de GALA, y a la empresa Leonardo, contratada por la Agencia Espacial Italiana en el caso de JANUS. Pero esto es solo el principio", señala Lara.

Júpiter cuenta con más de 60 satélites conocidos, entre los que destacan Ío, Europa, Ganimedes y Calisto. Junto con el tenue anillo de Júpiter y un trío de lunas pequeñas (Amaltea, Metis y Tebe), forman un mini sistema solar, con órbitas circulares y planas con respecto al ecuador del planeta. Este sistema se ha convertido en objetivo para el estudio de entornos habitables ya que Europa, Ganimedes y Calisto muestran indicios de albergar océanos bajo su superficie. La misión JUICE analizará, a lo largo de tres años, la atmósfera y la magnetosfera del planeta, así como la superficie de Europa, enfocada en la búsqueda de moléculas orgánicas, para centrarse finalmente en Ganimedes, un satélite mayor que Mercurio y el único del Sistema Solar con un campo magnético propio.



BIOQUÍMICA

Identifican un biomarcador no invasivo de la grasa epicárdica en diabetes

Se abre el camino a nuevas herramientas clínicas para la estratificación del riesgo metabólico en pacientes con esta dolencia

Un equipo del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares del (CIBERCV) del Instituto de Salud Carlos III de Madrid y del grupo de Bioquímica Cardiovascular en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, ha identificado un nuevo biomarcador de la grasa epicárdica en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

En un trabajo en colaboración con el CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), que ha sido publicado en Scientific Reports, han demostrado que los niveles circulantes de la forma soluble del receptor LRP1 (sLRP1) están asociados con el volumen de grasa epicárdica en pacientes con diabetes tipo 1.

Esta asociación detectada es independiente de potenciales factores de confusión, por lo que los investigadores proponen al sLRP1 como biomarcador de grasa epicárdica en dicha enfermedad. "Impulsar ensayos basados en esta proteína puede abrir el camino a nuevas herramientas clínicas para la estratificación del riesgo metabólico en pacientes con diabetes tipo 1", indican los autores.

Los enfermos de diabetes tipo 1 presentan un alto contenido de grasa epicárdica, un tejido metabólicamente activo que está íntimamente relacionado

con las alteraciones cardiometabólicas. "La cuantificación de la extensión de la grasa epicárdica tiene un gran interés clínico, pero su evaluación mediante técnicas de imagen cuenta con limitaciones económicas y prácticas evidentes", agregan los investigadores, que consideran fundamental encontrar nuevos biomarcadores no invasivos que reflejen el contenido de grasa epicárdica.

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DMT1), siendo el riesgo relativo de fallecimiento por dolencia arterial coronaria diez veces superior al de personas sanas, especialmente en mujeres. Aunque esta enfermedad se caracteriza por la deficiencia de insulina, tanto la insulinoresistencia como el síndrome metabólico también contribuyen al riesgo cardiovascular en diabéticos.

GEQUÍMICA

Las concentraciones de yodo en la atmósfera se han triplicado durante las últimas décadas en el Atlántico Norte

Un sondeo de hielo en Groenlandia revela un gran aumento de yodo en la atmósfera como consecuencia del incremento de ozono antropogénico y el deshielo del Ártico

Un estudio liderado por investigadores del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) a partir de un sondeo de hielo en Groenlandia muestra que la emisión de yodo a la atmósfera se ha triplicado en las últimas seis décadas. Estos altos niveles de yodo suponen importantes implicaciones atmosféricas, ya que este halógeno promueve la formación de aerosoles, destruye el ozono troposférico, y altera con ello el forzamiento radiactivo en la atmósfera. El estudio se ha publicado en la revista Nature Communications.

"Los análisis geoquímicos llevados a cabo en el hielo, así como los resultados de un modelo de última generación de química de la atmósfera muestran

que el yodo permaneció relativamente estable en la atmósfera desde el siglo XVIII hasta la mitad del siglo XX", indica el director del estudio, Alfonso Saiz-López, investigador del CSIC en el Instituto de Química Física Rocasolano. El análisis se ha realizado a partir de un sondeo de hielo (sondeo RENland ice Cap Project) perforado en la península de Renland, una zona costera de Groenlandia oriental.

Esta muestra ha permitido reconstruir el contenido en yodo en la atmósfera desde el año 1760, al inicio de la Revolución Industrial, hasta 2011, por lo que es el mayor registro de yodo atmosférico en el hemisferio norte. El aumento de yodo en la atmósfera registrado se debe a una combinación de factores: "El incremento de ozono troposférico desde la Gran Aceleración en la década de los años 50 (que induce la emisión de yodo desde los océanos) sumado a la mayor actividad biológica en el Océano Ártico durante el deshielo marino debido al calentamiento global, explican el rápido incremento del yodo atmosférico en las últimas décadas", explica Saiz-López. "El yodo ha llegado a triplicar su concentración en el hielo y en la atmósfera desde 1950", argumenta Saiz-López. "El aumento de yodo en la atmósfera ha acelerado la pérdida de ozono y ha incrementado considerablemente el transporte de yodo y su deposición en los continentes del hemisferio norte. La futura presión climática y antropogénica podría seguir ampliando las emisiones de yodo oceánico con impactos potenciales sobre la salud y el medio ambiente a escala global", concluye el investigador.

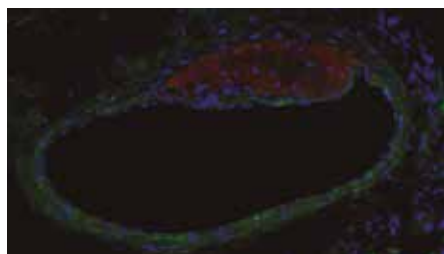




BIOMEDICINA

Hallada una nueva molécula eficaz contra la aterosclerosis y la miocarditis

El neuropéptido intestinal vasoactivo disminuye el número y el tamaño de las placas ateroscleróticas en el corazón, las arterias y la aorta



Un estudio internacional con participación de investigadores del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) ha demostrado que el tratamiento con el péptido intestinal vasoactivo (VIP) disminuye el número y tamaño de las placas ateroscleróticas en el corazón, el arco aórtico y las arterias carótidas y la aorta, y también reduce la hipertrofia, el daño cardíaco y la fibrosis pericárdica característica de la miocarditis.

El estudio, realizado por investigadores del Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra en colaboración con la Universidad de Granada y la Universidad de Harvard y publicado en *Journal of Immunology*, se ha realizado en ratones, pero los resultados apoyan el inicio de estudios sobre el uso de la molécula VIP como un agente terapéutico para el tratamiento de aterosclerosis, inflamación cardíaca y cardiomiopatía dilatada y todas sus manifestaciones clínicas en humanos. "La aterosclerosis ya no se ve como una simple acumulación pasiva de colesterol en las paredes de las arterias, y existen numerosas evidencias que indican que la respuesta inflamatoria crónica en la pared arterial y el desarrollo de respuestas autorreactivas contra componentes de la misma juegan un papel crítico en la patogénesis de la aterosclerosis, especialmente durante la fase de progresión y cuando la placa es más vulnerable", explica el investigador del CSIC Mario Delgado, del Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra.

"El péptido intestinal vasoactivo actúa a varios niveles, en distintos procesos patológicos claves

para el desarrollo de la placa aterosclerótica y la miocarditis, lo que puede suponer una ventaja sobre tratamientos actuales que van contra un único componente", indica Delgado. "Especialmente, VIP corrige la respuesta autorreactiva e inflamatoria contra la pared arterial y miocardio, y genera una respuesta protectora de mantenimiento de tolerancia inmunológica", añade. "Aunque el tratamiento con VIP reduce ligeramente los niveles de colesterol en sangre, este no es el mecanismo de acción terapéutica, por lo que se podría utilizar en combinación con medicamentos reductores de colesterol usados actualmente en clínica, y sobre todo tras con una dieta baja en colesterol", señala Delgado. "VIP se ha usado en el tratamiento de otros modelos de enfermedades autoinmunes y cardiovasculares, y se ha utilizado como terapia en humanos en enfermedades inflamatorias y respiratorias, demostrando su seguridad y su eficiencia", añade. Las enfermedades cardiovasculares se han convertido en la principal causa de muerte a nivel global. Entre ellas, el infarto de miocardio e isquémico causados por la aterosclerosis encabezan las estadísticas de mortalidad y morbilidad, y la miocarditis y la subsiguiente cardiomiopatía dilatada son las mayores causas de fallo cardíaco en jóvenes adultos. Por otro lado, la miocarditis se origina por exposición a toxinas o agentes infecciosos, y se caracteriza por una infiltración de células inflamatorias en el miocardio, con la consecuente pérdida de células musculares cardíacas y el desarrollo de fibrosis cardíaca. "Diversas evidencias indican que la progresión de la aterosclerosis y la miocarditis depende del desarrollo de respuestas autorreactivas contra componentes del miocardio y la pared arterial, lo cual abre la posibilidad que aproximaciones terapéuticas inmunomoduladoras puedan ser efectivas en estas enfermedades cardiovasculares", concluye Delgado.

FÍSICA CUÁNTICA

Matemáticas para mejorar la eficacia y el diseño de las máquinas cuánticas

Idean nuevos métodos para entender las fluctuaciones en la dinámica de los sistemas cuánticos cuando se conservan cantidades como la energía

La próxima gran revolución del procesamiento de datos pasa por la física cuántica, esa parte de la

física que estudia cómo se comportan los elementos más pequeños, como los átomos y los quarks. Sin embargo, los científicos aún no han dado con todas las claves que rigen comportamientos como la fluctuación cuántica de la energía. Un equipo de investigadores españoles y británicos ha derivado una serie de fórmulas matemáticas para entender las fluctuaciones que se producen en los sistemas cuánticos cuando aparecen ciertas magnitudes conservadas. El trabajo, publicado en la revista *Nature Communications*, sienta las bases para estudiar la eficiencia de las máquinas cuánticas y mejorar su diseño.

Una máquina cuántica funciona en el mundo de las cosas extremadamente pequeñas. Las leyes de la mecánica cuántica permiten efectos imposibles para la tecnología actual, como, por ejemplo, que un resonador acústico vibre con una amplitud grande y pequeña al mismo tiempo. "Necesitamos entender estas fluctuaciones y sus implicaciones para poder diseñar máquinas y dispositivos cuánticos. En muchos de estos sistemas, además de conservarse la energía, también se conservan otras cantidades, como el número de fotones, el espín o el momento angular. Muchas veces resulta muy difícil saber mediante métodos experimentales si estas magnitudes se conservan realmente o no", explica el investigador del CSIC Rafael Molina, que trabaja en el Instituto de Estructura de la Materia.

El equipo de científicos, integrado además por investigadores de la Universidad de Oxford y la Universidad Complutense, ha comprobado la utilidad de estos teoremas con simulaciones numéricas por ordenador en sistemas de átomos atrapados mediante campos electromagnéticos, que son uno de los sistemas experimentales más usados en las tecnologías cuánticas. "Esperemos que pronto se realicen experimentos que comprueben nuestra teoría", enfatiza Molina. Según Jordi Mur, primer autor del trabajo, este trabajo abre la vía a estudiar la eficiencia de las máquinas cuánticas y, por tanto, mejorar su diseño. "También podría aplicarse para diseñar termómetros para sistemas cuánticos pequeños a bajas temperaturas y sensores cuánticos basados en teoría cuántica de la información y termodinámica cuántica", agrega.





Un binomio perfecto para producir el material del futuro

Marieta Vargas

Graphenea es el ejemplo de cómo se debe combinar la inversión privada con el apoyo de un centro de investigación y la creación de un equipo científico para fundar una empresa tecnológica, que se ha convertido en uno de los principales productores de grafeno de Europa. Con sus nuevas instalaciones en el Parque Tecnológico de Gipuzkoa, la start up vasca ha aumentado su capacidad de producción para dar respuesta a la creciente demanda de este prometedor nanomaterial.

Un proyecto empresarial nace de la inquietud de una persona emprendedora que detecta una oportunidad de negocio en un nicho de mercado. Pero además de tener esta visión se debe rodear de los mejores profesionales que le acompañen y le aporten conocimiento específico en la materia. Y este es el camino que ha seguido Graphenea.

En 2009, la curiosidad de Jesús de la Fuente, CEO de la start up vasca, sobre un material revolucionario, le lleva a convencer a un grupo de inversores para producir y vender grafeno. De esta manera, se crea Nanotech Investment Group. Con la idea clara y el convencimiento de estar ante una ocasión inmejorable, se necesitaban unas instalaciones, un equipamiento y una dirección científica. Y comienza así la estrecha colaboración con nanoGUNE, el centro de investigación cooperativa sobre nanociencia y nanotecnología, recibiendo asesoramiento científico, además del uso de sus instalaciones.

En estos primeros pasos de Graphenea también era necesario componer un equipo para liderar las líneas de investigación, tanto en cuanto a tecnologías como medios de fabricación. La primera persona en incorporarse al proyecto fue Amaia Zurutuza, PhD por la Universidad Strathclyde de Glasgow y otro claro



Reactor de 100mm para crecimiento de grafeno.



Dispersión de óxido de grafeno en agua.

ejemplo de retorno del talento vasco. Durante el doctorado, Zurutuza centró su investigación sobre nuevos polímeros para aplicaciones biomédicas y posteriormente se dedicó al desarrollo de sistemas controlados para la aplicación de fármacos. Tras regresar a Euskadi, se ha convertido en la directora científica de Graphenea, un proyecto que define como “un binomio perfecto donde una persona con visión empresarial se ha apoyado en científicos especializados en una determinada materia”.

El nacimiento de la start up coincide, además, con la concesión del Premio Nobel de Física a los descubridores del grafeno, los profesores de la Universidad de Manchester Andre Geim y Konstantin Novoselov. “2010 es un año clave porque Graphenea se constituye el 9 de abril y a finales de año se concede el Nobel, lo que supone un empujón para que los científicos se interesen más por este material”.

La palanca de este prestigioso premio tiene su extensión poco después con la ambiciosa iniciativa Graphene Flagship, a la que la Comisión Europea dota de 1.000 millones de euros para investigar las aplicaciones del grafeno a lo largo de un periodo de 10 años. Con estas premisas, Amaia Zurutuza no duda en admitir que Graphenea “nació en el momento justo”.

Durante el primer lustro de andadura de la firma, CIC nanoGUNE ha formado parte de su accionariado, y aunque la colaboración se mantiene, el centro salió en 2015 para no interferir en los intereses empresariales de Graphenea. Aunque poco tiempo antes, en 2013, la empresa petrolera Repsol había invertido un millón de euros, convirtiéndose en accionista y abriendo una red potencial para investigar en diferentes aplicaciones.

Esta evolución, le ha permitido a la empresa tecnológica trasladarse a unas nuevas instalaciones en el Parque Tecnológico de Gipuzkoa. La inversión ha ascendido a 3 millones de euros y ha supuesto aumentar la escala de producción para dar respuesta a las necesidades y demanda del mercado.

25.000 obleas anuales

Si bien la oportunidad del momento de creación es indudable, también es cierto que el esfuerzo investigador fue trascendente al tratarse de un nanomaterial del que prácticamente estaba todo por descubrir. “Durante los primeros años, en el equipo apenas éramos cinco personas, y las investigaciones estaban muy ligadas al conocimiento del mercado y del material”, recuerda Zurutuza.

A día de hoy con las tecnologías y los métodos de fabricación ya identificados, la plantilla de Graphenea se compone de 24 personas, en las que la parte de investigación tiene un peso importante, pero donde también adquieren cada vez más protagonismo los profesionales comerciales. De hecho, su modelo de negocio se basa en la venta de materiales basados en grafeno. “Estamos enfocados al material. Es decir, no trabajamos directamente en la aplicación, pero sí colaboramos con grupos”.

“En su nuevo emplazamiento, cuenta con una unidad piloto industrial que tiene una capacidad de producción de una tonelada al año”

Graphenea tiene dos líneas de fabricación. Es un proveedor líder de óxido de grafeno, que produce dispersiones y formas en polvo, así como óxido de grafeno reducido. En su nuevo emplazamiento, la empresa cuenta con una unidad piloto industrial que tiene una capacidad de producción de una tonelada al año.

Pero la tecnología que verdaderamente puede suponer una revolución en cuanto a sus aplicaciones es la producción de grafeno CVD (Chemical Vapor Deposition). “Aquí sí hemos acertado porque es la única tecnología viable para producir grafeno de alta calidad para aplicaciones en electrónica y fotónica”, reconoce la directora científica. En este caso, la capacidad de producción de Graphenea asciende a unas 25.000 obleas anuales. “Antes producíamos a escala de unos pocos centímetros cuadrados, pero la demanda está creciendo ya que para demostrar aplicaciones se necesitan cada vez más obleas o cantidades mayores, y a precios más competitivos”. De hecho, aunque se trate de un nanomaterial un millón de veces más fino que un folio de papel, puede llegar a cubrir varios centímetros. “En Graphenea producimos discos de hasta 150 milímetros de grafeno”.

Esta necesidad de adaptarse al mercado ha supuesto que se abarate bastante el importe del producto. Como muestra, en la página web de Graphenea se puede adquirir grafeno monocapa sobre sustrato con contactos metálicos, por 124 dólares o 250 ml de dispersión de óxido de grafeno por 47 dólares.



Óxido de grafeno reducido químicamente.



Grafeno monocapa de 100mm sobre oblea de SiO_2/Si .

Canales comerciales

El volumen de negocio del grafeno a nivel mundial es difícil de estimar. Por un lado, porque se trata de un nanomaterial que aún se encuentra en fase de desarrollo e investigación en futuras aplicaciones. Y por otro, porque las pocas firmas que trabajan en este ámbito no son proclives a mostrar sus cifras. No es el caso de Graphenea, quien hace gala de su transparencia. Si en 2017, la cifra de negocio alcanzó los 1,6 millones de euros, para este ejercicio se espera alcanzar los 2 millones. "Son números modestos, pero considerando el contexto global, están muy bien", apunta Amaia Zurutuza. De hecho, la cuota de mercado mundial de la start up vasca supone alrededor del 20%.

Con un mercado tan concreto, la competencia de Graphenea está también muy controlada. En lo que se refiere a la tecnología de deposición química en fase vapor (CVD), que serviría para producir grafeno para el mundo de la electrónica existen tres empresas en Estados Unidos, otra en Corea del Sur y otra en Japón, que se suman a dos firmas en Europa, localizadas en Holanda y Polonia. "No son demasiados competidores y además muchos de ellos, no se dedican solo al material", puntualiza Zurutuza.

"La tecnología que verdaderamente puede suponer una revolución en cuanto a sus aplicaciones es la producción de grafeno CVD (Chemical Vapor Deposition)"



Grafeno monocapa sobre sustrato con contactos metálicos.

Pero además en el caso de la tecnología del óxido del grafeno, los actores mundiales que existen son aún más reducidos, localizándose una empresa en España, Noruega, China y la última en Estados Unidos. En definitiva, como indica la directora científica de Graphenea "la competencia refleja el mercado, que es pequeño. De hecho, se ha estimado en unos 15 millones de euros a nivel global".

Aun con esta competencia limitada, Graphenea no se ha relajado. "Es difícil vender solo grafeno, pero eso lo estamos haciendo nosotros y creo que bastante bien", señala Zurutuza.

El comercio electrónico, a través de su web, es uno de los canales utilizados por la empresa vasca, que se complementa con distribuidores por todo el mundo. Japón o Reino Unido son mercados fuertes en los que cuentan con comerciales, pero además Graphenea tiene una oficina en un hub para incubadoras, emplazado estratégicamente junto a Harvard y el Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT).

"En 2013, la empresa petrolera Repsol invirtió un millón de euros, convirtiéndose en accionista y abriendo una red potencial para investigar en diferentes aplicaciones"

La ubicación de esta red comercial está relacionada con la localización de la demanda del grafeno. Si los clientes son principalmente investigadores, ya sean del ámbito universitario, empresarial o de un centro tecnológico, los países que más demandan este nanomaterial son aquellos en los que más se invierte en investigación, es decir en Japón, Estados Unidos y determinados países europeos.



Planta piloto para producir óxido de grafeno.

No obstante, al tratarse de un material tan prometedor, las empresas están comenzando a tomar posiciones en la investigación de las posibilidades que ofrece el grafeno. Así, desde Graphenea señalan que en los dos últimos años se está notando que el mundo de la empresa compra cada vez más grafeno, lo que puede indicar "que las aplicaciones van por buen camino".

La raqueta de Djokovic

Aunque de momento no tiene un impacto relevante en la industria, el grafeno cada vez se va colando en el día a día de la sociedad, en parte porque determinados círculos ya lo han denominado como el material del futuro. Pero, como



Sala blanca de Graphenea y grafeno monocapa sobre obleas de SiO_2/Si .

apunta la directora científica de Graphenea, hay que tener presente que se trata de un nuevo material, que fue aislado por primera vez hace poco más de una década. Zurutuza lo ejemplifica de una manera clara. “Aunque ahora sea un componente principal de los aviones, es necesario recordar que la fibra de carbono tardó más de treinta años en llegar a tener un impacto en la industria aeroespacial”. En definitiva, que aún se necesita “mucho paciencia, tiempo, dinero, inversión e ideas” para que el grafeno alcance los mercados.

En lo que se refiere a la financiación, los fondos europeos llegan a través de unos programas que están demostrando que la Unión Europea tiene una especial sensibilización en este nuevo nanomaterial. “La financiación europea nos permite desarrollar ideas, minimizar riesgos y sobre todo nos pone en contacto con otros investigadores punteros”, indica Zurutuza, que se muestra muy satisfecha al afirmar que Graphenea es socio de Graphene Flagship, pero que también participa en otros proyectos como Gramofon o Nanogram.

Y respecto a las ideas para sus aplicaciones, ya se están empezando a vislumbrar algunas que ponen de manifiesto las extraordinarias propiedades del grafeno. Su escasisimo grosor de 0,34 nanómetros, su transparencia, flexibilidad



Sala blanca de Graphenea y grafeno monocapa sobre obleas de SiO_2/Si , al fondo reactores de crecimiento de grafeno.

y alta movilidad electrónica hacen que sea un material muy interesante para aplicaciones en electrónica, y también se está investigando sus adaptaciones en energía y sensórica.

“La Comisión Europea ha dotado de 1.000 millones de euros al proyecto Graphene Flagship, una iniciativa a 10 años para investigar las aplicaciones del grafeno”

El marketing también está interfiriendo en el mundo del grafeno, por sus aplicaciones en el campo del equipamiento deportivo. “Se rumorea que la raqueta de Novak Djokovic incorpora algo de grafeno, pero ¿realmente mejora su juego?



Instalaciones de Graphenea en Miramón, imagen de sala blanca ISO7.

Tengo mis dudas”, apunta Amaia Zurutuza, que insiste en que las aplicaciones no son relevantes “de momento”.

Quizás el verdadero impacto de este material revolucionario sea su poder para reemplazar otros componentes más costosos o finitos, aunque la directora de Graphenea se adelanta a apuntar “que el silicio no va a ser”.

Pero sí que existen otras opciones. Según avanza Zurutuza, una de las investigaciones “que parece que tiene potencial” es la encaminada a que el grafeno pueda reemplazar al Indium gallium arsenide (InGaAs). Este costoso material se utiliza para cámaras de visión nocturna. “En este caso el grafeno es bastante más barato lo que haría disminuir el precio de los dispositivos”. De este modo se podría acceder a nuevos mercados ya que en la actualidad solo se utiliza en Defensa por el elevado coste de manufactura del material.

Otra línea de investigación tiene que ver con las pantallas móviles, para reemplazar al Indium tin oxide (ITO), porque aunque en este caso se trate de un material muy barato, no es flexible, como lo puede ser el grafeno. “El problema es que ahora mismo no existe esa necesidad ya que no se plantea un teléfono móvil totalmente flexible, y además toda la electrónica que hay por debajo también debería serlo”.

Estos ejemplos ponen de manifiesto que aún queda mucho estudio y experimentación por delante para determinar si estamos ante la siguiente tecnología disruptiva porque, como insiste Amaia Zurutuza, “ningún material entra en el mercado sin previa investigación de varios años”.



Ingeniería e innovación de las impresoras 3D “made in Euskadi”

Marieta Vargas

A pesar de su corta trayectoria, Tumaker ya va acumulando varios hitos. Fue la primera empresa en lanzar una impresora 3D en España, con diseño propio y fabricación nacional. Tres años después presentó BigFoot, la impresora de gran formato más vendida en España. A finales de 2017 lanzaron Voladd, la primera impresora 3D del mundo conectada a la nube. Tras conseguir acercar esta tecnología al ámbito doméstico y profesional, la empresa guipuzcoana investiga ahora la impresión con nuevos materiales.

La impresión 3D es una de las tecnologías disruptivas que está transformando la industria. Pero su desarrollo está siendo tan vertiginoso que es necesario moverse muy rápido, y adquirir conocimiento y experiencia a gran velocidad. Y así lo ha hecho Tumaker, la empresa que comenzó como una start up guipuzcoana de fabricación de impresoras 3D.

El principio en el que se ha basado esta firma ha sido el de la innovación constante, y así lo refleja el hecho de que todo el equipo, empezando por el CEO Jon Bengoetxea, haya ido adquiriendo su know how al mismo tiempo que se lanzaban al mercado. “Al comenzar, no había ningún tipo de conocimiento al respecto, apenas había gente que supiera de estas tecnologías, más allá de su uso. Pero gracias a lo que hemos aprendido tanto interna como externamente hemos llegado a donde estamos”, señalan desde Tumaker. De este modo, con investigación, intuición, sacrificio y, sobre todo, pasión, Tumaker ha conseguido alcanzar la veintena de empleados en apenas cinco años y llegar al millón de euros de facturación.

Tras lanzar en 2013 sus propias impresoras 3D bautizadas como ‘voladoras’,



Tumaker BIGFoot, la impresora 3D de gran formato más vendida en España.



Equipo de TUMAKER.

tres años más tarde sacó al mercado la impresora de gran formato más vendida en España. BigFoot es capaz de fabricar piezas de hasta medio metro de alto por medio metro de ancho, a lo que se suma su conectividad a Internet, permitiendo la fabricación de objetos de forma remota desde cualquier parte del mundo. Esta característica la ha convertido en una referencia de la Industria 4.0. “En la actualidad, las impresoras de Tumaker se emplean en diferentes ámbitos del sector productivo. Lo que antes podía tardar meses, ahora, gracias a la fabricación aditiva, lo puedes conseguir en pocas horas. Pero más allá del prototipado, hemos conseguido llevar la impresión 3D allí donde nadie lo esperaba”, apunta Jon Bengoetxea

“La impresión 3D de piezas de metal va a ser el siguiente reto para el que se investiga una tecnología propia”



SLS-3 es un pequeño gran escáner 3D profesional.

La última novedad de Tumaker ha sido el lanzamiento de Voladd, la primera impresora 3D del mundo conectada a la nube. Con el éxito de una campaña de crowdfunding internacional en la plataforma de Kickstarter finalizada en menos de 24 horas, la innovadora impresora 3D ha llegado a Estados Unidos, Holanda, Suiza, Francia, Alemania y muchos más países, con un público enfocado al ámbito doméstico, dental, la medicina y a la educación debido a su fácil uso e infinitas posibilidades. La filosofía de producto de Tumaker se basa en la idea de que “menos es mejor”. “En un mercado en el que las impresoras 3D se encuentran sobrecargadas de funcionalidades con poco o ningún uso real, Tumaker apuesta por la calidad, seguridad y garantía de un funcionamiento excelente”.

Nanofibras y polímeros

A la conectividad se une también la investigación con nuevos materiales de im-

presión, para lo que Tumaker se ha acercado a centros de investigación como CIC nanoGUNE y Leartiker para experimentar con nanofibras y polímeros de nueva creación. “Estamos investigando en profundidad los límites de cada material como tamaño y resistencias mecánicas para finalmente poder aplicarlo en industria”, señala Bengoetxea. Aunque ya se han hecho modelos caseros de impresoras de nanopartículas, Tumaker ha sido pionera en hacerlo efectivo en una empresa local de manera real, ofreciendo una impresora de nanopartículas hecha a medida con las especificaciones requeridas por CIC nanoGUNE.

Porque aunque las impresoras 3D pueden realizar piezas en casi cualquier material, desde Tumaker se busca ofrecer la solución más adecuada en función de la necesidad de la empresa. “Cada material tiene cualidades y limitaciones, pero nuestra aportación es explicar las cualidades de cada uno para que redunde en la productividad de la empresa”.

“Lo que antes podía tardar meses, ahora, gracias a la fabricación aditiva, se consigue en pocas horas”

Paralelamente, la fabricación aditiva en metal es cada vez más demandada por los sectores más implicados con la Industria 4.0, como automoción y aeronáutica. “Estamos desarrollando nuestra propia tecnología porque creemos que la impresión 3D de piezas de metal va a ser la siguiente gran revolución. Ya hay máquinas que son capaces de imprimir en metal, pero estamos sufriendo las fases de comienzo de cualquier tecnología que hace que los costes sean demasiado elevados”, admite el CEO de Tumaker.



Voladd PRO es la impresora 3D profesional más pequeña y más conectada.

De hecho, una de las propuestas que la firma lanza a las empresas es el diseño de un centro de innovación en esta tecnología. A partir de una granja de estaciones de impresión 3D desktop o gran formato, el usuario se puede beneficiar de todo un completo sistema de producción aditiva con la tecnología, el conocimiento y la experiencia de Tumaker. El sistema se gestiona de forma centralizada, se estudian los elementos de alta disponibilidad para evitar tiempos muertos, se ofrece formación para mantener el sistema y maximizar la inversión, todo con el principal objetivo de aprovechar todo el potencial de la fabricación aditiva.

Precisamente, el principal reto de Tumaker pasa por continuar con una labor de evangelización de la tecnología 3D en las empresas.

La experiencia empresarial al servicio de la tecnología más avanzada

Marieta Vargas

Cegasa Portable Energy ha sabido aprovechar el bagaje de la mítica fábrica de pilas para ahondar en la investigación y en el desarrollo de soluciones tecnológicas en el mercado de la acumulación de energía. Su departamento de I+D trabaja en que la firma se posicione como referente en productos basados en acumulación electroquímica de tecnología zinc-aire y litio-ion.

El nombre de Cegasa va ligado a la historia empresarial de Álava, ya que ha sido una de las firmas más emblemáticas desde que el ingeniero vasco Juan Celaya la fundara en 1934. A pesar de la dura competencia internacional, consiguió mantenerse como uno de los fabricantes netamente europeo dedicado a su producto distintivo, las pilas. Pero la transformación del mercado del almacenamiento de energía, las incorporaciones tecnológicas y los nuevos modelos de negocio fueron los detonantes para que, hace ya diez años, en 2008, el grupo Cegasa decidiera cesar la fabricación.

“La colaboración con CIC energiGUNE es clave para el desarrollo de nuevos productos”

No obstante, la experiencia acumulada a lo largo de más de siete décadas de actividad no se podía desaprovechar y de este modo surge Cegasa Portable Energy, como heredera de la mítica compañía dentro de las actividades B2B. La nueva firma se ha convertido en una empresa tecnológica que ha aprovechado



Las baterías de litio-ion de tracción de CEGASA sustituyen directamente a las baterías de Pb actuales.



su gran capacidad, en la aplicación de tecnologías avanzadas, en el mercado de las baterías industriales de los sistemas de almacenamiento de energía.

La actividad de Cegasa Portable Energy se centra en tres ámbitos. Por un lado, la producción de EMD, dióxido de manganeso electrolítico, utilizado para la fabricación de pila alcalina de consumo. A ello se suma, su firme apuesta por dos tecnologías: zinc-air y litio-ion.

Mejora medioambiental

La batería zinc-aire fue descubierta a principios del siglo XIX, pero no encontró su primer uso comercial hasta la década de 1930 cuando se fabricaron las grandes celdas de tipo industrial para señalización ferroviaria. El desarrollo del delgado y eficiente cátodo air utilizado en celdas actuales de zinc-aire se produjo a principios de 1970. El zinc-aire proporciona la densidad de energía más alta de cualquier sistema de batería disponible en el mercado a bajo coste. En este sentido, Cegasa es el principal fabricante de pila industrial alcalina para uso industrial, siendo sus baterías las de mayor capacidad del mercado y mínimo impacto ambiental.



Batería de litio-ion modular enracable con módulos de 2,3 KWh.

Por su parte, el litio-ion es la tecnología que permite dar solución a una gran parte de necesidades actuales y futuras en el campo de la acumulación secundaria. En la actualidad, esta tecnología se encuentra en fase de expansión en los mercados, pero sus oportunidades son considerables, sobre todo en el ámbito

“Cegasa es el principal fabricante de pila industrial alcalina para uso industrial, siendo sus baterías las de mayor capacidad del mercado ”



El catálogo de tracción incluye soluciones para cualquier tipo de máquina, desde transpaletas hasta carretillas.

de la movilidad, en el desarrollo renovable y en la mejora medioambiental. Con unas ventajas contrastadas, el litio-ion se presenta como una alternativa a la acumulación de plomo para dar una respuesta a las necesidades de densidad energética, potencia, durabilidad y, en definitiva, coste de vida del producto. Cegasa es líder en España en la fabricación de battery packs con una capacidad de 280 MWh/año.

“Las oportunidades de la tecnología de litio-ion son considerables en el ámbito de la movilidad, en el desarrollo renovable y en la mejora medioambiental ”

Estos desarrollos son posibles gracias a la estrategia mixta por la que ha optado la compañía alavesa. Así su departamento de I+D está compuesto por un equipo humano de alta cualificación y con gran experiencia en los ámbitos de la acumulación electroquímica para la fabricación de baterías. Este equipo supone el 16% del personal de la empresa, al que se dedica el 10% de la facturación. Pero además, su colaboración con centros tecnológicos y otras empresas permiten a Cegasa Portable Energy desarrollar conocimiento y otros subproductos. De hecho, la cooperación con CIC energiGUNE se materializa en varios proyectos de investigación como el desarrollo de baterías zinc-aire recargable, el análisis experimental de nuevos materiales y tecnologías de litio-ion a nivel de celda o los ensayos post-mortem de baterías de litio-ion.

Todo ello, sin descuidar la constante vigilancia de la tecnología y los mercados, fruto de la cual también surgen algunos de sus productos. Sin ir más lejos, el sistema e-rook, una solución compacta para la generación y almacenamiento de energía a partir de fuentes renovables.

Con todo ello, los retos de Cegasa pasan por desarrollar un proyecto colectivo de empresa y posicionarse en un referente en productos basados en acumulación electroquímica de tecnología zinc-aire y litio-ion, acompañada de una estrategia de desarrollo de mercado nacional e internacional.



Batería de litio-ion de tracción de 24V.

La I+D+i, la rueda que no se detiene en la industria farmacéutica

Marieta Vargas

En un excelente estado de salud, a pesar de su longevidad, Faes Farma se plantea un nuevo reto de cara a 2020 para desarrollar una veintena de medicamentos al tiempo que pone en marcha una planta piloto para la fabricación de productos en investigación. Para ello, cuenta con un potente departamento de I+D+i estructurado en diferentes áreas y que acoge a medio centenar de profesionales.

Cuando en 1933 nació Faes Farma, en Lamiako (Bizkaia) tan sólo contaba con 4.000 metros cuadrados destinados a la fabricación de arsenicales. Hoy en día, un espacio de estas dimensiones está dedicado en exclusiva al departamento de I+D+i, uno de los pilares fundamentales de esta compañía farmacéutica.

La I+D+i revela todo el valor potencial del vademécum tradicional de Faes Farma, ya que ha orientado sus esfuerzos en el desarrollo de nuevos medicamentos innovadores que puedan ofrecer beneficios clínicos en las áreas terapéuticas en las cuales aspira a ocupar una posición de liderazgo y en las que ya tiene experiencia previa.

Por ello, es importante detenerse en la organización del departamento de I+D+i, estructurado en seis grandes áreas. IDi API, para la investigación y desarrollo de principios activos; IDi Farma, de desarrollos y tecnologías farmacéuticas, IDi Clínica, que se focaliza en la investigación clínica de nuevos productos procedentes de I+D+i. Otra de sus áreas está dedicada exclusivamente a los proyectos estratégicos de bilastina, antihistamínico de segunda generación desarrollado íntegramente por Faes Farma, y los nuevos productos relacionados con su ciclo de vida. A estas áreas, se suman Fomento IDi, orientada a la propiedad intelectual



Productos de prescripción y OTC



e industrial de los productos de I+D+i así como a la búsqueda de nuevos proyectos y vías públicas de financiación, y se completa con IDi Gestión de Proyectos. Este conglomerado de unidades congrega a 51 personas, de los cuales 36 son doctores y licenciados universitarios, especialistas en química, farmacología, toxicología, galénica, clínica, ingeniería química, farmacocinética, química analítica y medicina. “Paralelamente, apostamos por la generación de nuevos talentos que puedan nutrir los equipos de trabajo adquiriendo los conocimientos más relevantes de los proyectos”, insisten desde la farmacéutica.

“Faes Farma sigue apostando fuerte por el desarrollo de nuevos medicamentos, dentro del área que más éxito ha proporcionado a la compañía farmacéutica: la alergia”

Gracias a esta organización, Faes Farma ha conseguido en el último año la finalización del desarrollo farmacéutico y clínico de la bilastina pediátrica. Además ha comercializado un nuevo medicamento innovador que completa la cartera de productos en su línea de Hidroferol, esta vez en cápsula blanda. Asimismo, ha iniciado el desarrollo farmacéutico de nuevos medicamentos innovadores, en sus líneas de Bilaxten, Claversal, Venosmil, Hidroferol y Faes Healthcare, con nuevas dosificaciones y formas de administración.

Dos veces 20

El año de 2014 fue un año importante para el área de I+D+i, con la incorporación de Gonzalo Hernández como máximo responsable. Con ella se aprovechó para hacer una profunda reflexión estratégica sobre las políticas de desarrollo de nuevos proyectos de investigación. Esa reflexión dio lugar a la Estrategia FAES 2020 que consiste fundamentalmente en el desarrollo de 20 medicamentos, cuyos registros puedan ser presentados antes de finales de 2020. En el plantea-



Laboratorio de analítica.

miento inicial se preveía la presentación de diez patentes. Esta iniciativa busca no sólo ampliar la gama de productos de bilastina, sino extender su ciclo de vida mediante nuevas patentes y ampliar el portfolio de productos del laboratorio. Faes Farma sigue apostando fuerte por el desarrollo de nuevos medicamentos, dentro del área que más éxito ha proporcionado a la compañía farmacéutica: la alergia.

“La Estrategia FAES 2020 contempla el desarrollo de veinte productos innovadores”

Este impulso ha conllevado también un esfuerzo inversor, que se ha cuantificado en 4.500.000 euros acumulados en los dos últimos años, para la renovación, ampliación y mejora del equipamiento e infraestructuras.

En este sentido, destaca el proyecto de una planta piloto para el desarrollo de especialidades farmacéuticas, que en el primer trimestre de 2018 recibió el certificado de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Esta iniciativa permite acometer el desarrollo de nuevos productos y ensayarlos antes de su paso a fase de producción industrial. La inversión realizada asciende a los dos millones de euros.

“La nueva planta piloto permite acometer el desarrollo de nuevos productos y ensayarlos antes de su paso a fase de producción industrial”

La posibilidad de realizar este escalado en planta piloto supone un paso muy relevante para optimizar y rentabilizar el proceso industrial final, además de contribuir a la implementación de la calidad de los procesos futuros en planta. En particular, “permite evaluar nuevas tecnologías farmacéuticas, suponiendo el más adecuado banco de pruebas para la mejora tecnológica en fabricación farmacéutica”, señalan desde el departamento de I+D+i de la firma farmacéutica.

Aun con este ambicioso reto por delante, Faes Farma continuará con la colaboración con diversas entidades, ya sean universidades, centros tecnológicos y hospitales en el marco de proyectos de I+D+i.



Instalaciones de Faes Farma en Leioa (Bizkaia).



Severo Ochoa: una vida dedicada a la investigación

Margarita Salas.

Margarita Salas Falgueras, (Canero, Asturias, 30 de noviembre de 1938) licenciada en Ciencias Químicas por la Universidad Complutense de Madrid, fue discípula de Severo Ochoa, con quien trabajó en los Estados Unidos después de hacerlo con Alberto Sols y también con su marido, el científico español Eladio Viñuela. Los dos se encargaron de impulsar la investigación española en el campo de la bioquímica y de la biología molecular.

En la actualidad es profesora vinculada “ad honorem” del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), y desarrolla su trabajo en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa de Madrid (CSIC-UAM). También es académica de la RAE desde el año 2003 y censora de la Junta de Gobierno desde 2008. En 2016 se convirtió en la primera mujer en recibir la Medalla Echegaray, otorgada por la Real de la Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales.

Margarita Salas cuenta en su curriculum vitae con más de 350 publicaciones en revistas o libros internacionales y unas 10 en medios nacionales. Es, además, poseedora de ocho patentes, y ha realizado más de 400 conferencias. En 1999 fue nombrada Investigadora Europea por la Unesco y cuenta con numerosos premios y reconocimientos.

Severo Ochoa de Albornoz, una de las grandes figuras del siglo XX, nació el 24 de septiembre de 1905 en Luarca, una preciosa villa del Concejo de Valdés, en el Principado de Asturias.

En 1922 Ochoa recibió el título de Bachiller, y ese mismo año inició sus estudios de licenciatura en la Facultad de Medicina de la Universidad de Madrid. Fascinado por el trabajo de Santiago Ramón y Cajal, soñaba con estudiar neurohistología bajo su dirección. Sin embargo, este sueño no lo pudo realizar pues Ramón y Cajal se jubiló antes de que Ochoa pudiese cursar su asignatura. A pesar de ello, Ramón y Cajal tuvo una gran influencia en la carrera científica de Ochoa, quien leía con avidez la autobiografía de Cajal y su libro “Reglas y Consejos sobre la Investigación Científica (Los tónicos de la voluntad)”.

El segundo científico que tuvo una gran influencia sobre Ochoa fue uno de sus

profesores de Medicina, Juan Negrín, quien se había formado en Alemania y estimulaba a Severo a leer libros de texto en idiomas extranjeros. Negrín ofreció a Ochoa cuando acabó el 2º curso de licenciatura de Medicina y a su amigo José García Valdecasas la posibilidad de hacer investigación en su laboratorio en la Residencia de Estudiantes, sugiriéndoles como tema de trabajo el aislamiento de la creatinina de la orina. Ochoa y Valdecasas diseñaron un micro-método simple para la determinación de la concentración de creatina en músculo. Con objeto de aplicar dicho micro-método y de aprender inglés, Ochoa, cuando acabó su 4º curso de licenciatura, pasó dos meses de verano en Glasgow, en el laboratorio de Noel Paton quien trabajaba en el metabolismo de la creatina. De vuelta a Madrid, publicó el trabajo junto con Valdecasas en la prestigiosa revista americana Journal of Biological Chemistry.

Después de pasar varios años de estudiante en una casa de huéspedes, Ochoa



consiguió una plaza en la Residencia de Estudiantes, en la llamada “Colina de los chopos”, dirigida por Alberto Jiménez Fraud. En ella, Severo Ochoa tuvo ocasión de escuchar conferenciantes de la categoría de Marie Curie y Albert Einstein y de convivir, entre otros, con Federico García Lorca, Salvador Dalí y Luis Buñuel. La vida y trabajo en la Residencia de Estudiantes fue sin duda una semilla importante en la vida científica y personal de Severo Ochoa.

Una vez finalizada la licenciatura de Medicina en 1928, Ochoa fue aceptado en el laboratorio de Otto Meyerhof, quien trabajaba en la química de la contracción muscular, en el Kaiser Wilhelm Institute en Berlín. Citando a Ochoa: “Meyerhof fue el maestro que más contribuyó a mi formación y el que más influyó en la dirección futura de mi trabajo”. El tema de trabajo de Ochoa fue estudiar si la contracción muscular podía utilizar otra fuente de energía distinta a los hidratos de carbono, en particular la fosfocreatina. A finales de 1929 Meyerhof se trasladó a un nuevo edificio en Heidelberg, y Ochoa se marchó con él, permaneciendo en Alemania durante dos años.

De vuelta en Madrid, a finales de 1930, Ochoa colaboró con Francisco Grande Cobián, estudiando el papel de las glándulas adrenales en la contracción muscular, lo que eventualmente constituyó su Tesis Doctoral. Ochoa se casó en 1931 con Carmen García-Cobián, asturiana como él, de Gijón, marchándose ambos a continuación al laboratorio de Sir Henry Dale en el National Institute of Medical Research en Londres donde Ochoa permaneció dos años trabajando, junto con Dudley, con su primer enzima, la glioxalasa, con la ayuda de una beca posdoctoral española.

En 1934 Severo regresó a Madrid al laboratorio de Negrín, siendo nombrado profesor ayudante de Fisiología, combinando la enseñanza con la investigación.

“Severo Ochoa fue un investigador fascinado por los distintos aspectos de la Bioquímica y la Biología Molecular, estando siempre en las fronteras de los mismos y contribuyendo de un modo esencial”

En ese mismo año defendió su tesis doctoral titulada “Los hidratos de carbono en los fenómenos químicos y enérgicos de la contracción muscular”. En otoño de 1935, Carlos Jiménez Díaz creó el Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas en Madrid y le ofreció a Severo la dirección de la sección de Fisiología, donde comenzó a trabajar con algunos colaboradores.

Al estallar la guerra civil en julio de 1936 el matrimonio Ochoa decidió marcharse de España, lo que hicieron en septiembre de ese año, y volver al laboratorio de Meyerhof para que Severo pudiese seguir haciendo investigación. Según las propias palabras de Ochoa: “No había en la España de entonces, aún sin guerra, la posibilidad de hacer la clase de ciencia que yo soñaba hacer”. El laboratorio de Meyerhof había cambiado mucho, pues había pasado de ser un laboratorio de fisiología a ser un laboratorio de bioquímica. En este periodo Ochoa aisló el coenzima NAD a partir de músculo esquelético. Sin embargo, debido al auge de los nazis en Alemania, la situación de Meyerhof se hizo insostenible, teniendo que emigrar a París, en agosto de 1937, no sin antes conseguir una beca de seis meses para que Severo trabajase en el Marine Biological Laboratory en Plymouth. Finalmente, Ochoa consiguió una beca de la Nuttfield Foundation para trabajar con Rudolph Peters en el Departamento de Bioquímica de la Universidad de Oxford sobre el papel de la vitamina B1 y cocarboxilasa en la oxidación del piruvato. Pero después de dos años, su estancia en este laboratorio se vio de nuevo frustrada por la segunda guerra mundial. El matrimonio Ochoa decidió irse a Estados Unidos. Así, en agosto de 1940, invitado por el matrimonio Carl y Gerty Cori, el matrimonio Ochoa cruzó el Atlántico para que Severo trabajase en



Severo Ochoa y Margarita Salas en 1986 con motivo de la concesión del premio Severo Ochoa de Investigación Biomédica otorgado por la Fundación Ferrer a la investigadora.

la Washington University School of Medicine en St Louis. El trabajo en el laboratorio de Cori fue según Ochoa “algo frustrante” ya que no obtuvo resultados, si bien adquirió una buena experiencia en el manejo y caracterización de enzimas y de compuestos fosforilados del metabolismo de los hidratos de carbono.

En 1942 aceptó un puesto de Asociado de Investigación con una beca de Williams-Waterman Fund de la Research Corporation para trabajar dos años en el Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York ocupando provisionalmente un espacio en el Hospital Psiquiátrico de Bellevue. Allí tuvo Severo su primer estudiante de doctorado, Alan Mahler, y sus dos primeros posdoctorales, Santiago Grisolia y Arthur Kornberg. Cuenta Kornberg ^[1] que, cuando un domingo por la tarde regresó Ochoa al laboratorio después de haber asistido a “La Pasión según San Mateo” de Bach, encontró que habían sacado al pasillo su mesa y sus aparatos, pues el nuevo jefe de Psiquiatría necesitaba el espacio. El Professor Greenwald, que trabajaba en el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York, le ofreció un sitio en su laboratorio y Severo fue nombrado a los 39 años Profesor Ayudante de Bioquímica. Esta fue la primera posición de plantilla que tuvo Severo en su vida.

En 1944, Severo pasó a ocupar la cátedra del Departamento de Farmacología, siendo director de dicho Departamento desde 1946 a 1954. En aquella época Mahler y Kornberg descubrieron el enzima málico. Según cuenta Kornberg ^[1] los meses que pasó en el laboratorio de Ochoa aprendiendo bioquímica, fraccionamiento de enzimas y espectrofotometría fueron los más fascinantes de su vida.

“Fascinado por Ramón y Cajal, que tuvo una gran influencia en su carrera científica, soñaba con estudiar neurohistología bajo su dirección”

En 1954, Ochoa fue nombrado Jefe del Departamento de Bioquímica. Sus primeros trabajos en la Universidad de Nueva York fueron sobre la fosforilación oxidativa encontrando una relación de P/O de 3. Sin embargo, Severo pensaba que el mecanismo de la fosforilación oxidativa no se entendería sin el conocimiento de las reacciones enzimáticas implicadas en oxidación y en especial, aquellas acopladas a fosforilación. Severo decidió estudiar la isocitrato deshidrogenasa, descubriendo que, por fijación de CO₂, α -cetoglutarato, se forma isocitrato, pudiendo seguir la reacción por la oxidación de NADPH medida por espectrofotometría. Cuenta Severo en su autobiografía ^[2] que cuando vio por primera

vez moverse la aguja del espectrofotómetro, lo que indicaba la oxidación del NADPH, se emocionó tanto que salió al pasillo del laboratorio gritando: “Venid a ver moverse la aguja del espectrofotómetro”. Pero eran las 9 de la noche y no había nadie para acudir a verlo.

A principios de 1947 Warren Weaver director de la División de Ciencias Naturales de la Fundación Rockefeller hizo una encuesta preguntando a un grupo reducido de bioquímicos que trabajaban en Estados Unidos su opinión respecto a la valía de un número de científicos, entre los que figuraba Ochoa. De la lista final, Ochoa ocupó el cuarto lugar. Es decir, Severo Ochoa estaba entre los cuatro científicos más valorados por sus pares en Estados Unidos en 1947.

En 1953 se incorporó Marianne Grunberg-Manago al laboratorio de Ochoa. El trabajo realizado por Marianne dio lugar al descubrimiento de un enzima, la polinucleótido fosforilasa, capaz de sintetizar in vitro ácido ribonucleico (RNA), a partir de ribonucleosidodifosfatos. Este trabajo, publicado en 1955 en la revista *Journal of the American Chemical Society*, le valió a Ochoa la concesión del Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1959. Dicho Premio Nobel lo compartió con su antiguo discípulo y amigo Arthur Kornberg, este último por el descubrimiento de un enzima, la DNA polimerasa, capaz de sintetizar ácido desoxiribonucleico (DNA) in vitro.

El uso de la polinucleótido fosforilasa fue esencial en el desciframiento de la clave genética, ya que dio lugar a la preparación de polinucleótidos sintéticos de distinta composición de bases con los que el grupo de Severo Ochoa, en paralelo con el grupo de Marshall Nirenberg, llegaron a descifrar cuales son los tripletes, o grupos de tres nucleótidos que codifican a los distintos aminoácidos.

“El descubrimiento de un enzima, la polinucleótido fosforilasa, le valió la concesión del Premio Nobel en 1959”

A partir de 1964 Severo Ochoa se adentró, por una parte, en los mecanismos de replicación de los virus que tienen RNA como material genético y, por otra parte, en los mecanismos de síntesis de proteínas, con especial atención al proceso de iniciación, tanto en organismos procarióticos como en eucarióticos, descubriéndose en su laboratorio los primeros factores de iniciación de la síntesis de proteínas en bacterias.

En verano de 1974, 20 años después de su incorporación como Jefe del Departamento de Bioquímica, con 69 años, Severo Ochoa dejó la Jefatura del mismo. No quería ser Profesor Emérito y pidió a la Universidad que lo mantuviesen simplemente como Profesor de Bioquímica, lo que le concedieron. Pero en esa época le ofrecieran un puesto de Investigador Distinguido en el Instituto Roche de Biología Molecular en Nutley, New Jersey, lo que aceptó encantado.

Severo Ochoa fue un investigador fascinado por los distintos aspectos de la Bioquímica y la Biología Molecular, estando siempre en las fronteras de los mismos y contribuyendo de un modo esencial a todos ellos. En cuanto se decidió a seguir por el camino de la bioquímica Ochoa quiso aprender al máximo y estuvo en muchos laboratorios para conseguirlo. A pesar de su excelente formación en Bioquímica, Severo echaba de menos el no haber estudiado Química, y siempre procuró rodearse de investigadores que dominasen la Química y la Físico-Química.

Severo Ochoa fue Presidente de la Harvey Society (1953-1954), de la American Society of Biological Chemistry (1958-1959), y de la International Union of Biochemistry (1961-1967). Fue miembro de la U.S. National Academy of Science, de la American Philosophical Society, de la American Academy of Art and Science y de numerosas academias e instituciones en todo el mundo, entre ellas Foreign Member de la Royal Society y miembro de la Soviet Academy of Science. Le con-



Sede central del Centro de Investigación Severo Ochoa.

cedieron 36 Doctorados Honoris Causa y más de 100 medallas y condecoraciones. En 1982 recibió el Premio Nacional de Investigación Ramón y Cajal, siendo el primer científico a quien se le otorgó dicha distinción.

Severo Ochoa pasó los últimos años de su vida en el Centro de Biología Molecular (CBM), que es un centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y de la Universidad Autónoma de Madrid. El CBM fue concebido a comienzos de los años 70 en conversaciones de Severo Ochoa con el entonces Ministro de Educación y Ciencia José Luis Villar Palasí, con el fin de que Severo Ochoa regresase a realizar su investigación en España, una vez finalizada su actividad académica en la escuela de Medicina de la Universidad de Nueva York en 1974. Los avatares políticos hicieron que el proyecto se frustrase en aquel momento, por lo que Severo Ochoa se trasladó en 1974 al Instituto Roche de Biología Molecular en New Jersey.

Pocos años más tarde, a mediados de los setenta, el proyecto renació gracias al apoyo de Federico Mayor Zaragoza, entonces Subsecretario del Ministerio de Educación y Ciencia, siendo Ministro Cruz Martínez Esteruelas. Severo Ochoa volvió a hacer suyo el proyecto, y a ilusionarse con el mismo, pues estaba convencido de que un centro de esa naturaleza tenía que existir en España. El apoyo e interés de Severo Ochoa hicieron que, además de la ayuda económica del Ministerio de Educación y Ciencia para la construcción de los nuevos laboratorios en la Facultad de Ciencias de la Universidad Autónoma de Madrid, se obtuviese una generosa ayuda de la National Science Foundation de Estados Unidos para el equipamiento del nuevo centro, en cuyo diseño científico y técnico jugaron un papel importante Eladio Viñuela y Javier Corral, respectivamente.

“Severo Ochoa puede considerarse como el padre de la Biología Molecular en España, ya que, directa o indirectamente, ha formado a un gran número de investigadores en este campo”

El Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa” se inauguró oficialmente en septiembre de 1975 por sus Majestades los Reyes, entonces Príncipes de España, coincidiendo con la celebración del 70 aniversario de Severo Ochoa, con un Simposium en el que participaron un gran número de amigos, colegas y discípulos, tanto de España como del extranjero. Entre ellos se encontraba Arthur Kornberg quien, junto con otros colegas, editó un libro titulado “Reflections in



Biochemistry”^[1] en el que participaron los científicos que habían intervenido en el Simposium. La cubierta del libro fue un dibujo de Salvador Dalí preparado para conmemorar tan memorable ocasión.

“A pesar de su gran prestigio y relevancia como investigador, era una persona enormemente sencilla, siempre dispuesto a atender a todos los que se acercaban a él”

Desde mediados de 1977, fecha en que se finalizaron las nuevas instalaciones del Centro de Biología Molecular, Severo Ochoa compartió sus actividades en el Instituto Roche de Biología Molecular en New Jersey con sus estancias en el Centro de Biología Molecular en Madrid.

En 1985 Severo Ochoa se volvió definitivamente a España, al Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa”, en el que hemos disfrutado a diario con su presencia y sus consejos y al que ayudó con todas sus energías. Severo Ochoa ha sido para el Centro de Biología Molecular un punto de referencia, un ejemplo y un estímulo continuo para realizar siempre más y mejor investigación.

Además de su papel esencial en la creación y desarrollo del Centro de Biología Molecular, Severo Ochoa puede considerarse el padre de la Biología Molecular en España ya que, directa o indirectamente, ha formado a un gran número de investigadores en este campo, estimulando siempre el desarrollo de la investigación en este área. Los investigadores que se formaron en el laboratorio de Ochoa han sido, por orden cronológico: Santiago Grisolia, Castro Mendoza, Concepción García Pineda, Francisco Alvarado, Carlos Elorriaga, Eladio Viñuela, Margarita Salas, Antonio Sillero, M^a Antonia Gunther, José Miguel Hermoso, José Manuel Sierra, Cesar Nombela, Nohelly Arrieta y Cesar de Haro. Hoy día podemos hablar, no solamente de los discípulos de Severo Ochoa, sino también de los discípulos de éstos, e incluso de los discípulos de los últimos. Es decir, tres generaciones de investigadores españoles han tenido a Severo Ochoa como maestro, de un modo directo o indirecto. Además, Severo Ochoa jugó un papel importante en la creación de la Sociedad Española de Bioquímica en 1963, hoy Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular, con su apoyo y participación en la primera reunión de bioquímicos españoles celebrada en Santander en 1961, donde se gestó la creación de la Sociedad, así como con su continuada asistencia a los Congresos de Bioquímica organizados por la Sociedad. Fue de especial importancia el apoyo que prestó Ochoa en la organización del VI Congreso de la Federación Europea de Bioquímica celebrado en Madrid en 1969 y que marcó un acontecimiento de especial relevancia en la historia de la Bioquímica de nuestro país.

Severo Ochoa es, sin duda, el ejemplo de una vida dedicada a la investigación, quien ha tenido la Bioquímica como “hobby” y ha ido siempre a la búsqueda de ese “hobby”. Sin embargo, quisiera también recordar al Severo Ochoa amante de la cultura, de las artes y de la música, quien se extasiaba al contemplar los frescos de Goya de la Capilla de San Antonio de la Florida, a la que consideraba la Capilla Sixtina española, o al escuchar los cuartetos de Beethoven o Don Giovanni de Mozart, cuya partitura se sabía de memoria. En esta última faceta de amante de la música de Severo Ochoa ha sido un privilegio para Eladio Viñuela y para mi acompañarle al Auditorio Nacional a los magníficos conciertos de la Universidad Autónoma organizados por José Peris, amigo entrañable, muy querido por Severo Ochoa.

A pesar de su gran prestigio y relevancia como investigador, Severo Ochoa era una persona enormemente sencilla, quien siempre estaba dispuesto a atender a todos los que se acercaban a él y a quitarle importancia a sus méritos y al hecho de haber obtenido el Premio Nobel. En una entrevista que le hicieron en los últimos meses de su vida, le preguntaron cómo le gustaría que le recordasen, a

lo que él contestó que como hombre tolerante y bueno, que es lo que creía que había sido. Como hombre tolerante y bueno, como gran investigador y como gran maestro siempre recordaremos a Severo Ochoa.

El 1 de noviembre de 1993 el mundo entero perdió un gran investigador, un gran maestro y una gran persona. Sus restos descansan junto con los de su mujer Carmen, en el cementerio de Luarca, con una impresionante vista hacia el mar. Sin embargo, aunque Severo Ochoa ya no esté entre nosotros, su recuerdo y ejemplo permanecerán para siempre.



Severo Ochoa, Javier Corral y Eladio Viñuela.

Bibliografía

[1] Kornberg, A. (1997) Severo Ochoa (24 September 1905–1 November 1993) Proceedings of the American Philosophical Society 141, 478–491.

[2] Ochoa, S. (1980) The pursuit of a hobby. Annu.Rev.Biochem. pp. 491–530.

[3] Kornberg, A., Horecher, B.L., Cornudella, L. and Oró J. (editors) (1975). Reflections in Biochemistry. In Honour of Severo Ochoa. Pergamon Press.

365 días conectados a la ciencia



www.cicnetwork.es
a un click de la actualidad científica vasca

cicNetwork

www.cicnetwork.es