

Circunstancia. Año XII - N° 33 - Enero 2014

Sumario

(Para navegar por la Revista, utilice el [MENÚ DE LA IZQUIERDA](#))

SUMARIO / TABLE OF CONTENTS

CIENTÍFICOS ESPAÑOLES EN ALEMANIA

Presentación

Antonio Roldán-Ponce

Artículos

Predicción de funciones de genes y proteínas: grupo de Biología Computacional y Minería de Datos del centro Max Delbrück de Medicina Molecular en Berlín.

Miguel Andrade Navarro.

Científicos españoles en Alemania: Programas de doctorado.

Arantxa Sánchez Fernández.

La importancia de la estructura tridimensional proteica: Caracterización estructural y funcional de proteínas e ingeniería 'in silico' como estrategias para el desarrollo de nuevas terapias e innovación biotecnológica.

María Teresa Pisabarro.

Mercado laboral y ajustes cíclicos: la innovación como clave productiva.

Antonio Roldán-Ponce.

Miscelánea

Una década de Berlusconi, ¿populismo o dictadura mediática?.

Andrea Donofrio.

Articles

Gene and Protein Functional Prediction: Computational Biology and Data Mining Group at Berlin's Max Delbrück Center for Molecular Medicine.

Miguel Andrade Navarro.

Spanish Scientists in Germany: Doctoral Programs.

Arantxa Sánchez Fernández.

The Importance of Three-Dimensional Protein Structures: Structural and Functional Characterization of Proteins and 'In Silico' Engineering as Strategies for New Therapy Developments and Biotechnological Innovation.

María Teresa Pisabarro.

Labour Market and Cyclical Adjustments: Innovation as a Key to Productivity.

Antonio Roldán-Ponce.

Miscellany

A decade of Berlusconi: Populism or Media Dictatorship?

Andrea Donofrio.

Imprimir

Circunstancia. Año XII - N° 33 - Enero 2014

Presentación

CIENTÍFICOS ESPAÑOLES EN ALEMANIA.

¿Ciencia española o científicos españoles en Alemania? Alemania es uno de los países desarrollados que no sólo conserva la inversión en ciencia y tecnología sino que robustece sus sistemas de I+D con grandes centros e infraestructuras científicas para afrontar la crisis financiera. Estos medios atraen a investigadores de todo el mundo, entre ellos muchos españoles. Según la Sociedad de Científicos Españoles en la República Federal de Alemania (CERFA), en la actualidad ya son 1900 científicos españoles y unos 4.600 estudiantes universitarios los que deciden desarrollar su actividad académica e investigadora en este país.

El proceso no sólo es resultado de la crisis. España nunca ha disfrutado con medios económicos similares para la investigación. El 1,4 % del PIB invertido por nuestro país se sitúa muy por debajo de los porcentajes de Alemania (en torno al 3%) pero también de la media de la UE (un 2%). La consecuencia es la sangría de científicos de los centros de investigación y universidades nacionales. Estos científicos, como otros profesionales cualificados, no sólo van a los Estados Unidos, Alemania o Reino Unido atraídos por su excelencia investigadora sino, en muchos casos, para escapar de una precariedad laboral que no se corresponde con su capacidad ni grado de formación. En este sentido, España es un fenómeno excepcional. Según un informe de la OECD de 2010, el nuestro es el país dentro del grupo de países desarrollados con la menor incidencia de la formación académica en la calidad del empleo y la contraprestación salarial.

Por ello, precisamente en un contexto de crisis, no hay que olvidar que la ciencia es rentable. Como lo es la educación. Constituyen las bases del progreso futuro y son ya realidades necesarias para la vitalidad de nuestra sociedad dado que el conocimiento y la tecnología empapan los quehaceres cotidianos en toda rama productiva. Más aún, la inteligencia del individuo y del grupo, su capacidad para resolver problemas, se alimenta de la experiencia, del estímulo, del saber y del querer saber. Renunciando a sus fuentes nutricias es evidente que estamos comprometiendo nuestro porvenir como país. Parfraseando a Lain Entralgo: ¿cuánto tiempo nos podremos permitir el lujo de exportar científicos e importar futbolistas?

En otro momento de crisis, acaso tan duro como el actual, uno de nuestros más insignes científicos, Don Santiago Ramón y Cajal diría: "la futura renovación será el galardón de nuestro trabajo, de nuestra ciencia, de nuestro conocimiento de la realidad (...)". Tras más de un siglo, esta frase como el resto del discurso que la incluía sigue tan vigente como entonces.

Antonio Roldán-Ponce.

Imprimir

Circunstancia. Año XII - N° 33 - Enero 2014

Artículos

Para consultar un artículo, selecciónalo en el **menú de la derecha**.

- *Predicción de funciones de genes y proteínas: grupo de Biología Computacional y Minería de Datos del centro Max Delbrück de Medicina Molecular en Berlin.*
Miguel Andrade Navarro.
- *Científicos españoles en Alemania: Programas de doctorado.*
Arantxa Sánchez Fernández.
- *La importancia de la estructura tridimensional proteica: Caracterización estructural y funcional de proteínas e ingeniería 'in silico' como estrategias para el desarrollo de nuevas terapias e innovación biotecnológica.*
María Teresa Pisabarro.
- *Mercado laboral y ajustes cíclicos: la innovación como clave productiva.*
Antonio Roldán-Ponce.

Imprimir

PREDICCIÓN DE FUNCIONES DE GENES Y PROTEÍNAS: GRUPO DE BIOLOGÍA COMPUTACIONAL Y MINERÍA DE DATOS DEL CENTRO MAX DELBRÜCK DE MEDICINA MOLECULAR EN BERLÍN.

Miguel Andrade Navarro

[Resumen-Palabras clave](#) / [Abstract-Keywords](#) / [Fechas](#)

- Introducción
- Genomas
- Expresión
- Proteínas
- Minería de datos
- Conclusiones

Introducción

Nuestro grupo desarrolla y aplica métodos computacionales para el estudio de la función de genes y proteínas con un cierto énfasis en moléculas relacionadas con enfermedades humanas. Nuestra motivación está sin duda influida por el entorno en el que se desarrolla nuestro trabajo: el Max Delbrück Center for Molecular Medicine (MDC) situado en lo que era Berlín Este. Nuestro instituto pertenece a la Asociación Helmholtz, una organización financiada mayormente por el gobierno alemán, que agrupa a 18 institutos que se dedican a la investigación de variados temas científicos, incluyendo biología, pero también informática, ingeniería aeroespacial, clima, y física de partículas. El MDC está organizado en tres departamentos que investigan el cáncer, enfermedades cardiovasculares y enfermedades neurodegenerativas, e incluye un instituto adicional dedicado a la biología de sistemas. Nuestro grupo pertenece al departamento de cancer, pero colaboramos con grupos de todos los departamentos dado nuestro carácter multi-disciplinar.

Nuestro grupo consta de tres postdocs y tres estudiantes de doctorado de variadas nacionalidades (Canadá, Francia, India, Alemania y España). Por añadidura, nos visita una continua corriente de investigadores para realizar proyectos cortos, usualmente asociados a masters universitarios.

Siguiendo prácticas generalmente fomentadas por la comunidad científica en computación, hacemos nuestros métodos públicos a través de páginas web intentando usar formatos que puedan ser útiles a la mayoría de los usuarios que tengan interés en usar nuestras herramientas.

Usamos datos masivos pertenecientes a múltiples niveles biológicos, desde los genomas completos, predicciones de estructuras de genes, niveles de transcritos, análisis de promotores, interacciones de proteínas, estructuras de proteínas, filogenia, hasta textos de abstracts de publicaciones o textos completos, e incluso nos apoyamos en las conexiones entre estos tipos de datos que extraemos de bases de datos públicas, o que generamos nosotros mismos o nuestros colaboradores. Usando e integrando estos datos, podemos ayudar a la predicción de funciones de genes y proteínas, bien para encontrar la función de proteínas particulares, o para proponer los mejores candidatos cuando se dispone de un gran número de genes sospechosos de estar involucrados en una enfermedad o en una función particular.

Genomas

Al nivel de genomas usamos a menudo la información en bases de datos acerca de librerías de transcritos (ESTs, Expressed Sequence Tags) obtenidos en múltiples muestras de células y tejidos tanto humanos como de ratón, un organismo a menudo usado como modelo para el estudio de enfermedades humanas. En particular, nos hemos interesado en descubrir en estas colecciones trazas de expresión de moléculas de ARN no codificantes. En los últimos años estas moléculas están ganando en importancia a medida que se descubren más. Un problema para su detección es que se expresan en cantidades más pequeñas que los ARN que codifican proteínas. Además es complicado evaluar su función experimentalmente ya que parecen actuar para modular la función de otros transcritos en vez de actuar directamente, como las enzimas.

Curiosamente, el estudio de pseudogenes nos ha servido para averiguar algunos de los tortuosos caminos que a veces sigue la evolución, en particular, para dar lugar a los misteriosos transcritos en antisentido, moléculas de ARN que regulan por complementariedad otras moléculas de ARN. ¿Cómo es posible evolucionar cadenas largas de ARN con alta complementariedad? Una estrategia evolutiva que consiga esto paso a paso parece improbable. Los pseudogenes nos ofrecen una solución. Pseudogenes son genes que por una u otra razón se han degradado debido a mutaciones. Obviamente, la formación de pseudogenes es un proceso dinámico. Por ejemplo, primero se produce la duplicación de un gen, y si una de las copias se deja de usar puede acumular mutaciones (se convierte en un pseudogen) y a medida que pasa el tiempo, en términos evolutivos, puede acumular un número creciente de mutaciones, probablemente hasta niveles que impiden la detección del pseudogen por similitud con el gen original. En este caso, el gen que persiste se denomina gen parental del pseudogen. En el proceso de formación y degradación progresiva de los pseudogenes existe una ventana de oportunidad en la cual la región del

pseudogen carece de presión evolutiva para preservar el gen, pero donde largos fragmentos de la secuencia original existen intactos. Es en esta situación en la que la inserción de secuencias para la expresión de partes de la cadena de ADN complementaria puede generar ARNs en antisentido con el gen parental con un bajo coste evolutivo. Observación de las bases de datos nos permitió encontrar evidencia de expresión de tales transcritos en antisentido en pseudogenes humanos. Su tendencia a alinear con la región terminal de los genes parentales, una característica típica de transcritos en antisentido, nos llevó a proponer que este es un mecanismo plausible para la formación de estos transcritos.

Continuando con el tema del estudio de la estructura y propiedades de transcritos de ARN, actualmente estamos estudiando la presencia de marcos abiertos de lectura (ORFs, Open Reading Frames) en las regiones no traducidas de transcritos. En principio, un transcrito contiene un único ORF y la región líder no traducida carece de trinucleótidos AUG que es el codón iniciador de la traducción en proteína. Sin embargo, es habitual observar AUGs delante del AUG principal y existe un número todavía pequeño pero creciente de publicaciones que describen efectos de estos AUGs en la expresión de la proteína correspondiente, habitualmente interferencia y reducción de expresión debido a la desviación de los ribosomas a AUGs no operativos. Dada la novedad del tema y la variación de efectos reportada en la literatura, como parte de nuestro proyecto de investigación de estos ORFs desarrollamos una base de datos (uORFdb) presentando una clasificación manual de la bibliografía correspondiente.

Expresión

Hemos usado y desarrollado diversos métodos para el estudio y la comparación de perfiles de expresión de genes. Previamente, trabajamos en la caracterización de los genes que participan en el desarrollo y mantenimiento de las propiedades de pluripotencia de las células madre. Creamos una base de datos (StemBase) que contiene perfiles de expresión de más de 200 muestras de células madre y derivados de ratón y humanos. En varias publicaciones nos dedicamos a análisis más detallados de los cambios de expresión que suceden en las primeras etapas de la diferenciación de células embrionarias de ratón, para encontrar genes de importancia para este proceso, hallando entre otros al factor de transcripción Klf4. Este gen después se hizo famoso como parte del cuarteto de factores usado por Shinya Yamanaka para reprogramar por vez primera células adultas humanas como células pluripotentes inducidas, lo que le valió el Nobel de medicina en 2012.

En los últimos años hemos estudiado de manera similar los cambios en la expresión de genes durante la reprogramación de fibroblastos humanos en células pluripotentes para encontrar qué genes se activan. En este caso buscamos posibles atajos para producir la activación de los genes que activan pluripotencia de manera más eficiente, ya que hoy en día los procesos de reprogramación llevan semanas con eficiencias en torno al 2% (Figura 1). En este estudio intentamos combinar datos de expresión con nuestro conocimiento de las redes de interacciones entre genes y proteínas para averiguar conexiones entre los genes activados en las primeras etapas de la reprogramación y los genes expresados en las células exitosamente reprogramadas.

También podemos usar el análisis de expresión de genes para encontrar qué genes son responsables de cambios de identidad celular en cáncer o durante el desarrollo de un organismo. Por ejemplo, en una colaboración reciente, evaluamos datos obtenidos de células precursoras del páncreas e hígado, lo que nos permitió descubrir que la activación de la vía no canónica de señalización de la proteína WNT es decisiva para la inducción de páncreas, de modo que hígado es el resultado del desarrollo del progenitor común por defecto. En otra colaboración reciente, con posible relevancia para explicar ciertos tipos de leucemias, estudiamos la expresión de genes en los progenitores de células dendríticas. Estas células pertenecen al sistema inmune en el que participan fagocitando patógenos y presentando material en el exterior para desarrollar la respuesta inmune de otros tipos celulares. Observamos que la expresión del gen *Irf8* en estos progenitores los transforma en neutrófilos, otro tipo celular del sistema inmune. Está claro que estamos en camino de descubrir los mecanismos que controlan las decisiones de cambio de identidad celular, lo cual será decisivo para entender muchos tipos de cáncer que tienen su origen en una pequeña población de células, y para entender como reprogramar células a cualquier tipo celular necesario.

Por añadidura a StemBase, mencionada anteriormente, otra base de datos de expresión de genes en la que participamos más recientemente es CellFinder, un esfuerzo colaborativo con otros dos centros de Berlín. CellFinder es un repositorio que incluye datos públicos de expresión de genes y de proteínas, pero con énfasis en la caracterización precisa de los tipos celulares de los cuales provienen y en la selección cuidadosa de las muestras a incluir en la base de datos. Por ello incluimos imágenes de tejidos y células, y también una clasificación de células desarrollada específicamente en esta colaboración usando una ontología que tiene en cuenta las relaciones anatómicas y de desarrollo entre tipos celulares. Nuestro objetivo es proporcionar los medios para que los usuarios investigadores puedan analizar estos datos para encontrar marcadores de ciertos tipos celulares en contextos de desarrollo y localización definidos con la mayor precisión posible.

Al respecto de marcadores, también tenemos interés en desarrollar métodos para su detección en distintas situaciones dada su importancia tanto para la identificación y separación de tipos celulares como para la asignación de funciones a genes. En su día incluimos en StemBase cálculos que permiten encontrar si hay genes con un patrón de expresión determinado en la base de datos: por ejemplo expresados en ciertos tipos celulares y ausentes en otros. O de manera inversa, indicar si un gen dado parece ser un marcador de un conjunto definido de muestras (MarkerServer). En pocas palabras, para las decenas de miles de genes considerados en la base de datos examinamos la distribución de valores de expresión para identificar de manera automática aquellas que permiten establecer un valor umbral que separe de manera clara valores altos para ciertas muestras y valores bajos para el resto. De esta manera asignamos el papel de marcador a genes particulares identificando a la vez las muestras discriminadas.

En una aproximación experimental más reciente, comprobamos que dada una serie de muestras compuestas de mezclas artificialmente generadas de un pequeño número de líneas celulares humanas en porcentajes conocidos, es posible identificar genes específicos de estas muestras (marcadores potenciales) dada la

correlación entre el porcentaje de la línea correspondiente y la expresión del gen observada. Este resultado es relevante porque hay situaciones en las que en una mezcla de células es posible obtener la fracción de un tipo celular determinado, aunque no sea posible aislarlo, por ejemplo debido a una medida indirecta fenotípica como podría ser la capacidad de producir un cáncer cuando la muestra se implanta en ratones. Nuestros resultados sugieren que en tales casos un investigador podría obtener muestras con porcentajes del tipo celular de interés variable, y mediciones de expresión de genes en cada muestra podrían ser analizadas para encontrar posibles marcadores del tipo celular de interés por la correlación de su expresión con los porcentajes estimados del tipo celular.

Proteínas

En el campo de las proteínas, por una parte aplicamos estudios filogenéticos y de comparación de secuencias para explicar funciones de proteínas poco caracterizadas, o para discutir la evolución de estas funciones. Así, por ejemplo, pudimos comprobar que las actinodinas, unas proteínas que se expresan en las aletas de los peces durante el desarrollo o para regenerarlas después de una lesión, se perdieron en la línea evolutiva de los tetrápodos; esta información sirvió para dirigir una serie de experimentos que sugieren que la pérdida evolutiva de esta proteína pudo haber sido crucial para la evolución de los dedos en los tetrápodos.

En el tema de estructura de las proteínas, nos dedicamos al estudio y predicción de repeticiones que resultan en motivos estructurales que se pliegan juntos para formar dominios. Estas repeticiones tienen interés debido al hecho de que sus estructuras son fáciles de predecir. Por otra parte, suelen ser muy divergentes por lo que su detección usando métodos habituales de comparación de secuencias no funciona muy bien. Nos hemos concentrado en la detección de un tipo particular (repeticiones HEAT) que constan de dos hélices alfa de unos 20 aminoácidos que se pliegan en un solenoide. Desarrollamos un método que usa una red neuronal entrenada con ejemplos de repeticiones conocidas (ARD2). Lo aplicamos a la proteína de Huntington, que es una proteína gigantesca que está mutada en enfermos de la corea de Huntington, una enfermedad degenerativa que resulta en agregados de proteínas en las neuronas del núcleo caudado. Así pudimos definir tres dominios formados por repeticiones en esta proteína y caracterizar interacciones entre estos dominios, lo cual puede ayudar a definir la función y estructura, hasta ahora poco definidas, de esta proteína. Aplicación del método a todas las proteínas conocidas nos permitió establecer dos conclusiones generales al respecto de la evolución y la función de estos solenoides. Por una parte, si bien hay ejemplos de transferencia de proteínas con solenoides entre especies filogenéticamente distantes, establecimos una serie de familias en bacterias y eucariotas que por su aparente falta de similitud de secuencia parecen indicar eventos independientes de evolución que han dado lugar de manera convergente a estructuras similares de solenoides. Este resultado sugiere que la aparición de solenoides formados por repeticiones mediante la expansión repetida en tándem de un elemento quizá capaz de homodimerizar en su estado ancestral es un proceso favorecido en términos evolutivos. Parece probable que esta es una manera simple de generar estructuras elongadas y flexibles apropiadas para la interacción con proteínas. Por otra parte, la expansión de familias de proteínas con solenoides en ciertas bacterias que tienen orgánulos y maquinarias de plegamiento de proteínas avanzadas en relación a otras bacterias (cianobacteria, planctomycetes) y por supuesto en eucariotas, sugiere que estos solenoides han facilitado la evolución de organismos con una cierta complejidad celular, probablemente facilitando el transporte de proteínas entre distintas regiones celulares; ya que estos solenoides tienen una gran flexibilidad, es posible que a su vez requieran sistemas capaces de plegar proteínas que no existen en la mayoría de los procariotas, lo cual explicaría la ausencia de estos dominios en tales organismos.

Aplicamos el análisis de repeticiones a otros casos más particulares en los que la detección de las repeticiones es más simple, pero para los que no existen estructuras conocidas. Son los casos de las proteínas humana periostina, y el receptor de mineralocorticoides. En ambos casos las repeticiones son más cortas que las de los solenoides mencionados arriba (de 10 a 13 aminoácidos) y dados los patrones de evolución observados y nuestras predicciones estructurales, propusimos que ambos forman un mini-solenoides, probablemente también con la función de favorecer interacciones entre proteínas. En el caso de la periostina, una proteína de desarrollo y relacionada con cáncer pero de función desconocida, resultó muy interesante encontrar variación en la región de las repeticiones debida a splicing alternativo, sugiriendo la existencia de un mecanismo para modificar las interacciones de esta proteína. En el caso del receptor de mineralocorticoides, la evolución de la región con las repeticiones parece haberse estabilizado a poco de que la proteína apareciese en la evolución; en este caso realizamos estudios de dinámica molecular para simular el plegamiento de la zona de las repeticiones, sugiriendo que cada repetición adopta una estructura en "U" formada por una hoja plegada beta y una zona en lazo: las hojas beta de repeticiones consecutivas formarían una lámina beta de hojas paralelas. Una serie de residuos de serinas que aparecen bastante conservados entre repeticiones resultan estar ocultos en el interior de la estructura. Esto es interesante por la razón de que su fosforilación es conocida como parte de la regulación del receptor, pero su posición fuera del alcance del medio celular en principio imposibilita que puedan ser accedidas por cinasas de serinas. Usamos esta información para proponer un mecanismo en el cual se establece una relación entre la apertura de la estructura y la fosforilación de estas serinas, lo cual podría funcionar como un mecanismo para regular la función de esta región y la destrucción eventual del receptor por proteasas.

Más cercanos al tema de biología de sistemas, hemos aplicado el estudio de las redes de interacciones de proteínas para la evaluación de la función de proteínas. Existen en las bases de datos multitud de resultados evaluando si dos proteínas interactúan. Sin embargo, la calidad de estos datos es heterogénea: por una parte, ciertos datos provienen de experimentos muy detallados que proporcionan información sobre la interacción de dos proteínas particulares; por otra parte, otros experimentos de alta producción resultan en cientos o miles de interacciones de una tacada. Si bien el primer tipo de experimentos tiene una mayor calidad, el segundo proporciona muchos más datos. Para facilitar el uso de este tipo de datos desarrollamos la base de datos HIPPIE, que colecciona datos de interacciones entre proteínas humanas tomados de bases de datos públicas y los evalúa con una puntuación que tiene en cuenta la calidad del tipo de experimento utilizado, pero también el número de publicaciones que informan de una interacción particular, y si interacciones entre proteínas equivalentes (ortólogos) se han encontrado en organismos no humanos. Esta base de datos permite estudiar redes de

interacciones de proteínas, filtrándolas no sólo por su calidad, sino también por propiedades de la interacción tales como dónde aparecen las proteínas que interactúan, o en que procesos actúan.

Aplicamos el uso de estos datos al estudio de la función de polyQ en proteínas. Volviendo a la proteína de Huntington, la mutación responsable de la enfermedad neurodegenerativa mencionada antes es la extensión anormal de una cadena de glutaminas (polyQ) en la proteína de Huntington en los enfermos desde una longitud normal (Q23) hasta longitudes elevadas de 45 o más glutaminas; de hecho hay otras enfermedades neurodegenerativas causadas por extensiones de polyQ en otras proteínas y que también resultan en agregados de proteínas. Esto ha hecho que la investigación sobre polyQ se haya centrado en su relación con enfermedades y agregación. Sin embargo, hay muchas proteínas humanas y en otros organismos que tienen polyQs. Por otra parte, observamos que en la evolución de la proteína de Huntington, se produce una expansión gradual de la polyQ, es decir que parece haber presión de selección en esta y en otras familias para tener polyQ. Usando los datos de la base de datos HIPPIE pudimos constatar que las proteínas con polyQ tienen más interacciones que otras proteínas. También detectamos la localización de polyQ a continuación de regiones que forman hélices superenrolladas (coiled coils) y precediendo polyP. Esto, unido a evidencia experimental aislada, nos llevó a hipotetizar que las polyQ actúan como moduladores de interacciones mediadas por coiled coils, probablemente extendiendo la hélice de manera dependiente de la interacción; la polyP actuaría para frenar de manera tajante dicha expansión. Esto explicaría el mecanismo por el cual una polyQ anormalmente expandida produciría interacciones demasiado fuertes o con las proteínas equivocadas, resultando en agregados y enfermedad.

En relación a la predicción de propiedades de proteínas por análisis de su secuencia, hemos desarrollado métodos para predecir su localización subcelular analizando la composición de aminoácidos. Si bien existen métodos más precisos para predecir localización de proteínas a base de reconocer señales que indican su transporte al núcleo, a la mitocondria o al exterior de la célula, por ejemplo, o identificando dominios que implican una localización determinada debido a su función conocida o inferida, hay situaciones en las cuales no se pueden identificar señales o dominios que indiquen localización. En particular, uno de los métodos usuales se basa en inferir que una proteína se localiza en la misma parte de la célula que proteínas homólogas. Sin embargo, esta aproximación no siempre se cumple y hay ejemplos conocidos de proteínas que pese a ser similares en secuencia tienen localizaciones diferentes (por ejemplo ciertas cinasas de proteínas). Por ello, y como alternativa a estos métodos, hemos propuesto el uso de un clasificador que trabaja en dos fases (con máquinas de vectores de soporte cuyos resultados se usan como entrada para una red neuronal). Entrenamos el clasificador con ejemplos de proteínas de estructura y localización conocida, lo que nos permite proporcionar vectores de composición de aminoácidos para una proteína, pero especificando distintos rangos de exposición de los aminoácidos correspondientes, por ejemplo, de aquellos situados en el exterior de la proteína, o en una región intermedia, o en el interior. Como era de esperar, observamos las diferencias típicas de composición entre aminoácidos internos (generalmente hidrofóbicos) y externos (más polares). La observación original es que estos tipos de vectores de composición muestran diferencias dependiendo de que tomemos proteínas extracelulares, citoplasmáticas o nucleares. Más aun, podemos diferenciar una cuarta clase que hasta ahora los métodos de predicción de localización no suelen tener en cuenta: las proteínas que transbordan entre el núcleo y el citoplasma, una clase relativamente abundante. El método (al que hemos llamado "NYCE" por las localizaciones consideradas: Nuclear, nucleocitoplasmática, Citoplasmática o Extracelular) es capaz de reconocer la localización de proteínas de estructura conocida, para las cuales obtener la información de la exposición de aminoácidos es trivial, con una precisión del 68%. Proteínas en otras localizaciones (por ejemplo, mitocondriales) reciben puntuaciones relativamente bajas y pueden ser reconocidas. En el caso de proteínas de estructura desconocida, para las cuales las posiciones de los aminoácidos respecto al medio no son conocidas, hemos sugerido el uso de un método de predicción de exposición de aminoácidos a partir de secuencia que funciona razonablemente bien. De todos modos la precisión se reduce al 62%. Es interesante que el método es capaz de asignar localizaciones diferentes a pares de proteínas homólogas, lo cual demuestra que es independiente de la similitud de secuencias.

También, en el terreno de análisis de secuencias de proteínas, nos hemos dedicado al estudio y caracterización de regiones de composición sesgada. Se trata de regiones de secuencia formadas mayoritariamente por uno o unos pocos aminoácidos, al contrario que otras regiones que presentan una distribución variada y no repetitiva de los veinte aminoácidos. Estas regiones sesgadas pueden ser importantes para la función de una proteína pero el hecho de que parezcan conservarse relativamente poco en evolución ha desviado la atención hacia otras regiones de las proteínas mejor conservadas que forman dominios globulares. No obstante, el hecho de que la mayoría de las proteínas presenten una o más de estas regiones indica que existe la necesidad de desarrollar métodos para su estudio. Si bien ciertos autores han propuesto que regiones sesgadas pueden actuar como simples conectores flexibles entre dominios globulares, el hecho de que en ciertas familias de proteínas una región sesgada se conserve, incluso si es únicamente en una división taxonómica (por ejemplo en plantas), o a nivel de conservación general de propiedades de los aminoácidos presentes (por ejemplo, aminoácidos cargados negativamente) y no al nivel de conservación de cada aminoácido individual, puede ser suficiente para sugerir funcionalidad. Para resolver el análisis de la conservación de regiones sesgadas en alineamientos múltiples de proteínas desarrollamos BiasViz, una herramienta que permite representar la frecuencia de un conjunto de aminoácidos definido por el usuario en una ventana que muestrea todas las posiciones de las secuencias de un alineamiento. De este modo, es posible explorar visualmente patrones de conservación complejos en cuestión de segundos de manera interactiva.

Minería de datos

Finalmente, nuestro grupo, trabaja a menudo en el uso de la minería de datos y de textos para facilitar la generación de hipótesis experimentales. Últimamente hemos hecho aplicación de algoritmos Bayesianos para seleccionar relaciones relevantes entre términos asociados a abstracts de referencias de MEDLINE, la base de datos de referencias a la literatura biomédica de la NLM (National Library of Medicine, EEUU). Esto nos permitió desarrollar una herramienta (MedlineRanker) que es capaz de puntuar todas las referencias en MEDLINE respecto a un tema proporcionado por el usuario de manera laxa tal como "protein aggregation brain", o "influenza host proteins". El sistema primero efectúa una búsqueda en MEDLINE con la cadena de términos

proporcionada, y después refina la búsqueda usando los términos que aparecen en los abstracts seleccionados. Esto permite encontrar referencias que quizá no contengan los términos proporcionados, pero si términos altamente relacionados con estos, lo cual mejora la calidad de los resultados de una búsqueda.

Extendimos esta aproximación para desarrollar otra herramienta que evalúa genes asociados a terras proporcionados de manera similar en una serie de organismos (Génie) a través de asociaciones entre genes y abstracts puntuados. La misma herramienta permite hacer esta evaluación a través de ortólogos lo cual puede ser útil cuando el organismo del cual se quieren evaluar los genes carece de información experimental por una u otra razón. Por ejemplo, uno podría estar interesado en conocer genes humanos importantes para ciertas funciones del desarrollo embrionario sobre las cuales, por razones éticas, no hay posibilidad de realizar experimentos. Sin embargo, tal información puede existir para genes ortólogos en organismos como la mosca del vinagre o el ratón. O de forma converso, puede que uno quiera encontrar qué genes de un organismo como el pez cebra serían ortólogos de genes humanos relacionados con enfermedades humanas del desarrollo del corazón, con el fin de estudiar estos genes en el pez como un modelo para entender mejor dichas enfermedades humanas.

Más recientemente hemos usado otra aplicación similar para puntuar la relación de productos químicos a tópicos (Alkemio). Una vez más, el usuario propone un tema de manera laxa, que es expandido por la herramienta para evaluar MEDLINE, y productos químicos asociados a las referencias en la base de datos se puntúan de acuerdo a las puntuaciones de los abstracts a los que aparecen asociados.

Volviendo al tema de las interacciones de proteínas, desarrollamos una herramienta de minería de textos que extrae interacciones entre proteínas de una serie de abstracts de MEDLINE (PESCADOR) que el usuario proporciona, típicamente del orden de 50 a 100. La extracción de datos a partir de textos no es muy precisa, especialmente si se trata de reconocer patrones complejos. En este caso optamos por una aproximación cuidadosa, que categoriza las frases del texto analizado en tres tipos según la presencia y posición relativa en la frase de nombres de genes o proteínas, y de términos que pueden indicar una interacción. Clase 1: la frase tiene dos nombres de genes y un término de interacción entre medias; clase 2: el término de interacción aparece pero no entre medias de los genes; clase 3: no se encuentra un término de interacción. Esta herramienta organiza las interacciones encontradas y las representa como una red para facilitar su análisis. El usuario puede filtrar la red de acuerdo a las clases de interacciones encontradas para visualizar redes de alta calidad, o menos específicas pero con un mayor número de datos. En cualquier caso, la herramienta facilita examinar y anotar la validez de las interacciones proporcionadas.

Finalmente, el análisis de las palabras usadas en abstracts puede tener utilidades muy diversas más allá de las aplicaciones directas para estudiar las funciones de genes y proteínas. En el pasado hemos usado MEDLINE para evaluar la evolución de la capacidad científica en distintos países (hallando un incremento entre la distancia entre países ricos y países pobres a principios del milenio), o para encontrar particularidades en el uso del lenguaje inglés (como longitud de las frases, uso de forma pasiva, frecuencia de uso de adverbios, etc) que evidencian el país de origen del científico que escribe el artículo correspondiente, lo cual demuestra que nuestro lenguaje nativo influye como nos expresamos en otros lenguajes. Otra aplicación más reciente es MLTrends, una herramienta que, mediante un indexado previo de la base de datos usando Lucene, permite representar en cuestión de segundos el número de abstracts por año que contienen términos determinados; esto permite examinar tendencias en investigación y encontrar secuencias temporales de tópicos interdependientes cuya popularidad cambia con el tiempo. La posibilidad de definir estos términos como expresiones booleanas, y el hecho de que no filtramos ningún tipo de palabras, ofrece la posibilidad de realizar análisis de gran complejidad.

Comparación de palabras en los abstracts asociados a autores determinados nos ha permitido desarrollar otra herramienta (peer2ref) que sugiere potenciales expertos para evaluar una publicación determinada de acuerdo a la similitud entre las palabras usadas en el texto que ha de ser evaluado con los abstracts de los autores correspondientes. Dado que el número de publicaciones enviadas a las revistas científicas y el número de éstas crece continuamente, hay una presión enorme sobre los científicos para actuar como parte del proceso de edición y publicación; por desgracia, es habitual que los editores tiendan a escoger como evaluadores a científicos conocidos que reciben más tareas de las que pueden aceptar. Esperamos que peer2ref y otros métodos similares para ayudar al proceso de publicación permitan una distribución del trabajo más efectiva.

Conclusiones

Si bien nuestro tema de trabajo y motivación seguirán siendo encontrar los mecanismos por los cuales defectos en genes y proteínas acaban resultando en enfermedades, en los próximos años es probable que nos dediquemos a nuevos tipos de datos que deberían de acelerar el proceso de investigación, bien por su mayor nivel de detalle espacial o temporal, o por su incremento en cantidad. Por ejemplo, la acumulación de genomas completos de especies eucariotas debería permitirnos completar los pasos evolutivos que llevaron a la aparición de la compartimentalización celular, la aparición de los tejidos, las células madre y la emergencia de enfermedades como el cáncer.

En el campo de la medición de la expresión de genes, técnicas como RNAseq, están ya proporcionando datos sobre la expresión diferencial de ARN no codificante y de variantes alternativas de transcritos. Nuevas técnicas que detectan interacciones entre macromoléculas con elevados rendimientos y en grandes cantidades podrán permitirnos utilizar datos muy precisos sobre las interacciones entre ADN y factores de transcripción, entre ARN no codificante y transcritos de ARN, y entre proteínas y ARN. El posible desarrollo de técnicas para medir interacciones entre proteínas teniendo en cuenta las modificaciones post-transcripcionales de éstas (fosforilación, sumoilación, metilación, etc) nos permitirán afinar mucho más las redes de interacciones de proteínas, para poder entender como éstas se controlan. Aplicación de estas técnicas a células individuales será necesaria para finalmente poder entender los mecanismos que controlan los cambios de identidad celular. La mayor parte de las observaciones con las que hemos trabajado en los últimos años, si bien nos han permitido avanzar en la caracterización de muchos genes y procesos, suelen ser el resultado de la suma de efectos en

poblaciones celulares. Por desgracia, estamos llegando a ciertos límites en nuestra comprensión de los procesos que ocurren en estas células impuestos por el hecho de que los cambios de estado celular ocurren de manera estocástica, esto es, afectados por el ruido y de manera impredecible, de modo que células de una muestra tratadas homogéneamente pueden evolucionar de manera heterogénea, y esta heterogeneidad no es visible a menos que podamos examinar células una por una. Es de esperar que nuevas tecnologías, por ejemplo para amplificar y secuenciar los transcritos de células únicas, solucionaran este problema.

En el campo clínico, es de esperar la secuenciación rutinaria de los genomas de individuos, incluyendo datos de medidas del estado epigenético de variados tipos celulares (modificaciones de las histonas, metilación del ADN), e incluso la secuenciación de múltiples células cancerosas de un mismo paciente.

En el campo de la minería de datos, el desarrollo de nuevos estándares para el intercambio de datos y de ontologías para su categorización (tipos celulares, experimentos, enfermedades, etc) facilitará la integración y evaluación de tipos de datos relacionados, pero heterogéneos.

Al mismo tiempo, el aumento del volumen de datos, debido al incremento de resolución espacial y temporal en las medidas, y debido asimismo a la mayor cantidad de objetos a medir y a integrar, llevará a nuevos problemas en la estadística, computación, almacenamiento y distribución de datos, pero a la vez que duda cabe de que facilitará respuestas a preguntas cada vez más complejas.

Es de desear que estos desarrollos conduzcan a la posibilidad de generar terapias para pacientes individuales. Cada vez es más aparente que enfermedades de desarrollo complejo como el cáncer, y muchas enfermedades neurodegenerativas o cardiovasculares, tienen su origen en factores múltiples para los cuales la conexión entre factores ambientales y genéticos con la causa de la enfermedad resultan difíciles de predecir. Es posible que la simulación del efecto clínico de toxinas y medicamentos en cultivos de células derivadas del paciente en cuestión sea la única forma de optimizar tales terapias. Para ello, el desarrollo de medios para reprogramar células humanas a voluntad, y para medir e interpretar expresión e interacciones en muestras celulares con gran resolución espacio-temporal van a ser pasos necesarios. La biología computacional y la minería de datos estarán allí como componente necesario en un mundo biomédico donde los datos masivos ganan en importancia y complejidad día a día.

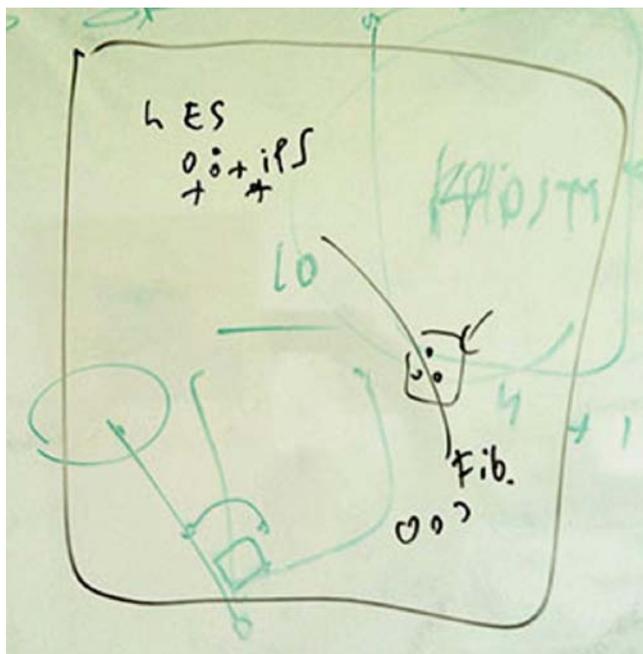


FIGURA 1.

Figura 1. Esquema de un análisis de componentes principales de una serie de perfiles de expresión génica. La medida de la expresión de más de 20000 genes en una serie de muestras biológicas permite establecer conclusiones acerca del carácter y de las relaciones entre tales muestras en términos de genes y de sus funciones. En este caso se representan perfiles de expresión para muestras de fibroblastos de piel humana (Fib., círculos abajo derecha), células madre inducidas a partir de estos (IPS, + arriba izquierda), células de embrión humano (hES, círculos arriba izquierda), y muestras de fibroblastos en los primeros pasos del proceso de reprogramación (círculos dentro de la caja indicada con una flecha). El análisis de componentes principales permite visualizar estos vectores de más de 20000 componentes en una superficie de dos dimensiones que corresponde a la "sombra" de los datos que maximiza su separación. En pocas palabras, puntos cercanos en esta imagen representan muestras con perfiles de expresión génica similares. Así podemos ver que las muestras de fibroblastos reprogramados (IPS) expresan genes similares a los expresados en células madre humanas (hES). Más interesante es observar que la expresión de genes en las muestras a medio reprogramar aparece en una línea que conecta a los fibroblastos con las células de destino. Esta representación y estos perfiles pueden usarse para encontrar qué genes se han activado en los primeros pasos de la reprogramación. Conociendo las funciones y las conexiones de estos genes con los genes que controlan pluripotencia podemos en principio encontrar factores que deberían de servir para acelerar el proceso de reprogramación o para cambiar el tipo celular de destino.

Resumen:

El grupo internacional de investigación de Miguel Andrade en el Max Delbrück Center for Molecular Medicine en Berlín se creó en el año 2007 se dedica a investigar y aplicar métodos computacionales para el estudio de los mecanismos moleculares de las enfermedades humanas. El grupo suele desarrollar algoritmos y bases de datos de acceso gratuito para que usuarios de cualquier parte del mundo puedan obtener predicciones de funciones de genes y proteínas usando información genómica, de expresión de genes, interacciones de proteínas, secuencias y estructuras de proteínas o usando la bibliografía científica. Gracias a múltiples colaboraciones con grupos experimentales, estos métodos y bases de datos se usan para dirigir experimentos, a menudo relacionados con enfermedades neurodegenerativas y cáncer, o con problemas de ciencia básica como el desarrollo de tejidos o la biología de las células madre.

Palabras clave:

Métodos computacionales, Genética, Bioinformática, Medicina Molecular.

Abstract:

The international research group of Miguel Andrade at the Max Delbrück Center for Molecular Medicine in Berlin was established in 2007 and is dedicated to researching and applying computational methods to the study of the molecular mechanisms of human diseases. The group usually develop algorithms and databases, that can be free accessed by users anywhere in the World, to obtain predictions of gene functions and proteins using genome information, gene expression, protein interactions, protein sequences and structures or using the scientific literature. Through multiple collaborations with experimental groups, these methods and databases are used to conduct experiments, often associated with neurodegenerative diseases and cancer, or with basic science problems as the development of tissue or stem cell biology.

Keywords:

Computational methods, Genetics, Bioinformatics, Molecular Medicine.

Fecha de recepción: 15/12/2013

Fecha de aceptación: 10/01/2014

Imprimir

CIENTÍFICOS ESPAÑOLES EN ALEMANIA. PROGRAMAS DE DOCTORADO.

Arantxa Sánchez Fernández

[Resumen-Palabras clave](#) / [Abstract-Keywords](#) / [Fechas](#)

1. Introducción
 2. El atractivo de Alemania
 3. Caminos hacia el doctorado
 - 3.1. Doctorados individuales
 - 3.2. Doctorados estructurales
 4. El "Dresden International PhD program" (DIPP)
 - 4.1. El Programa de "Biología Celular, Biología del Desarrollo y Biología de Sistemas" (IMPRS-CellDevoSys)
 - 4.2. El programa de "Medicina Regenerativa" (RegMed)
 - 4.3. El programa de "Bioingeniería Molecular y Biofísica" (BioEng).
 - 4.4. DIPP International Office
 5. La "Graduate Academy" or "Graduierten Akademie" (GA)
 - 5.1. El programa de cualificación
 - 5.2. El asesoramiento individual
 - 5.3 Ayudas en la financiación durante la fase doctoral y postdoctoral
- Citas y enlaces.

1. Introducción

Hoy en día, cada vez más jóvenes se dan cuenta de la importancia que la ciencia básica y aplicada tienen en el desarrollo de nuestra sociedad y de nuestra vida. De igual manera, se dan cuenta de la gran ventaja y repercusión que tiene en sus carreras el salir a estudiar o trabajar en el extranjero. Es por eso, que cada vez más jóvenes se animan a hacer la tesis doctoral en otro país, siendo Alemania, dentro de Europa, uno de los destinos mayormente elegidos. Los doctorandos, en este país, disfrutan de una destacada reputación en todas las disciplinas y cada año, más de 25.000 universitarios completan su tesis doctoral. Muchos más que en otros países de Europa (1).

Al igual que ocurre en muchos países del mundo, en Alemania hay diferentes posibilidades de enrolarse en un doctorado. Están los doctorados individuales, en los que se consigue la plaza doctoral contactando directamente con el jefe del equipo de investigación de interés y supervisor de la tesis, o los asociados a programas doctorales estructurados, en los que hay un número de plazas limitado y un elevado y competitivo proceso de selección (1, 2). En este artículo daremos una visión general de las oportunidades doctorales que tienen los graduados internacionales en Alemania, y nos centraremos en uno de los programas doctorales que está adquiriendo mayor fuerza en la zona este del país. El Programa de Doctorado Internacional de Dresde ("Dresden International PhD program" or DIPP) nació en el año 2006 de la asociación entre la Escuela Internacional de Investigación Max Planck ("International Max Planck Research School" or IMPRS) y la Escuela de Postgrado Internacional para Biomedicina y Biotecnología de la Universidad de Dresde ("The Dresden International Graduate School for Biomedicine and Bioengineering" or DIGS-BB) (3, 4).

2. El atractivo de Alemania

Siendo una nación de alta cultura y tradición científica, Alemania posee una infraestructura excepcional para hacer investigación y ofrece una gran variedad de campos investigativos. Tanto las Universidades alemanas como las instituciones científicas que en ella se encuentran, están consideradas entre las mejores del mundo. Muchas son las razones de este éxito. Por ejemplo la gran oferta de centros de enseñanza superior y tipos de institución que existen, o la cantidad de centros científicos con alto equipamiento científico-técnico del país. En total son cerca de 750 instituciones de investigación las que reciben financiación del Estado, así como diferentes centros de investigación y desarrollo que son administrados por grupos industriales (1).

En lo que concierne a la investigación europea, tanto las empresas como la sociedad alemana son las que tienen mayor conciencia y participación activa de nuestro continente. A este nivel, las empresas alemanas se encuentran entre las que más investigación llevan a cabo en Europa. Su participación en Alemania asciende a alrededor del 70 por ciento (2).

Alemania se hace atractiva como lugar de investigación superior debido también a la buena relación y colaboración entre las universidades y éstas, a su vez, con las instituciones de investigación no-universitarias. En las universidades alemanas tan importante como la docencia es la investigación, valorándose mucho el trabajo independiente y la estrecha cooperación con renombrados institutos de investigación tales como la Asociación "Hemholtz" (5), la Agrupación "Leibniz" (WGL) (6), la Sociedad "Fraunhofer" (7), el "European Molecular Biology Laboratory" (EMBL) (8) o la Sociedad "Max Planck" (MPG) (9). esta última con más de 80 centros en toda Alemania. Dichas instituciones constituyen una parte central importante de la ciencia alemana.

Alemania además apuesta por la calidad y la internacionalidad, valorando el potencial que los graduados internacionales, altamente cualificados, traen al país y ofreciendo apoyo económico mediante organizaciones de financiación doctoral.

En Alemania existen diferentes opciones para la financiación de la tesis doctoral:

- Como empleado de la Universidad (Doctorados individuales)
- Como empleado en una organización de investigación no universitaria (ej: Doctorados en la industria)
- Forrando parte en un programa estructurado de doctorado (beca/empleo)
- Mediante subvenciones y becas (fundaciones gubernamentales o privadas)
- Autofinanciamiento a tiempo parcial o jornada completa

Como ejemplo diremos que el Servicio Alemán de Intercambio Académico (DAAD), sólo en el año 2010, otorgó una beca a más de 2.900 doctorandos internacionales (1). Pero también otras organizaciones ofrecen interesantes programas de financiación para los estudiantes de doctorado, véanse por ejemplo, instituciones como la Fundación de Investigación Alemana (DFG) (10), la Fundación Klaus Tschira (11) o la Fundación Alexander von Humboldt (12). Participan igualmente la industria, así como los programas estructurales de doctorados de instituciones de investigación no-universitarias. Por ejemplo las de la Sociedad Max Planck (9) o los miembros de la Asociación Helmholtz (5).

Alemania facilita también la llegada de graduados internacionales debido a que en muchas instituciones la lengua oficial es el inglés. En estas instituciones también se facilitan cursos de alemán, para que los graduados internacionales tenga una mayor y más rápida integración en el país (13).

Por último, Alemania destaca por su alta calidad de vida y su cultura cosmopolita. Ubicada en el corazón de Europa, ofrece muchas posibilidades de ocio y descanso, así como actividades culturales con gran cantidad de conciertos, obras de teatro, museos y actos multitudinarios. Aunque el estereotipo del alemán es de persona metódica y organizada, que lo es, los alemanes también se caracterizan por su amor a la naturaleza, su mente abierta y sus ganas de descubrir cosas nuevas.

3. Caminos hacia el doctorado

En Alemania no hay sólo un camino que lleve hacia el título de doctor; según la disciplina, el proyecto de investigación y el tipo de centro superior, existen varias posibilidades. Básicamente existen dos tipos de doctorados: el doctorado individual y el doctorado estructurado (1,2).

Como ocurre en España, el camino más común es el doctorado individual, aunque los programas de doctorado estructurados están ganando cada vez más terreno y popularidad en Alemania. Estos programas, establecidos en los últimos años, ofrecen a los graduados extranjeros la posibilidad de hacer el doctorado en equipos de investigación reconocidos, con una asistencia intensiva y una duración relativamente corta (entre tres y medio y cuatro años) (14).

3.1. Doctorados individuales

En este modelo, los candidatos, después de hacer una búsqueda entre los posibles campos y grupos de investigación alemanes en los que estarían interesados para hacer su tesis doctoral, eligen y contactan directamente con el catedrático universitario para que sea su director de tesis (*Lokatorvater*) y así trabajar en ella, con la debida supervisión del catedrático, de manera muy independiente. Esta forma del estudio doctoral ofrece mucha flexibilidad, pero exige un alto grado de iniciativa personal y responsabilidad. Importante es saber, que la aceptación del director de tesis, es condición previa para ser reconocido y admitido a los estudios de doctorado (1,2).

El doctorando puede decidir libremente en qué tipo de institución desea llevar a cabo su tesis: en una universidad, en una institución de investigación extrauniversitaria o en la industria. En el caso del doctorado individual, la duración depende de la propia planificación temporal o de la limitación económica del proyecto. La duración habitual es de entre tres y seis años.

En este tipo de doctorado, especialmente aquellos que se hagan en grupos universitarios, es relativamente frecuente que el futuro doctorando tenga que buscar su propia financiación solicitando becas a fundaciones, al estado alemán o a la Unión Europea (1,2,13). También es frecuente que el doctorando tenga que alternar su investigación con la docencia universitaria, es decir, que el estudiante de doctorado tenga que trabajar de forma parcial como asistente científico en el centro superior, y por tanto realizar la mayor parte de su propia investigación doctoral fuera de horas de trabajo.

Por otro lado, los doctorandos individuales que decidan hacer su tesis en instituciones no-universitarias, como las ya mencionadas asociación Max Planck (9), asociación Helmholtz (5), Leibniz (6), Fraunhofer (7) o EMBL (8), tienen la ventaja, frente a los anteriores, de trabajar en un entorno de investigación excelente, con infraestructura y asistencia extraordinarias y en la mayoría de los casos están exentos de docencia. Entre estas instituciones, aquellas que por si mismas no tienen la facultad de otorgar doctorados, colaborarán con universidades que se los podrán proporcionar. Con respecto a la financiación doctoral, las instituciones no-universitarias pueden ofrecer becas de estudiantes de doctorado, así como de empleo o una combinación de ambas (14).

No es raro tampoco, encontrar doctorados individuales asociados a la industria. Graduados que deciden trabajar en la industria y hacer el doctorado a tiempo parcial, a menudo con financiación y apoyo de la misma empresa. Estos, también necesitan un profesor universitario como tutor. En estos casos, es frecuente que las empresas ya cooperen de antemano con una universidad o un instituto de investigación (1,2).

3.2. Doctorados estructurales

En Alemania también existe la posibilidad de llevar a cabo un proyecto de tesis como parte de un programa de doctorado estructurado. Los programas estructurados son muy parecidos a aquellos que encontramos en países anglosajones, en los que un equipo de personal académico e investigador se encarga de la supervisión de un grupo de doctorandos. A diferencia del modelo de doctorado individual que puede estructurarse libremente para el proyecto de investigación, los programas doctorales incluyen un plan de estudios (currículo doctoral) claramente estructurado, muchas veces con una orientación interdisciplinaria, por lo que, tanto los doctorandos como sus proyectos de investigación, tienen que encajar en el programa de doctorado ya existente. Los estudiantes trabajan constantemente en la realización de su proyecto de investigación y no tienen que dedicar tiempo extra a la docencia. Estos programas suelen incluir la asistencia obligatoria a conferencias o seminarios, así como favorecer la formación de *Soft or Transferable Skills*, y otras cualificaciones adicionales (2).

Otra característica típica de este tipo de doctorado es su alta supervisión. A lo largo de la tesis doctoral, los estudiantes de doctorado y sus proyectos tienen que pasar varias evaluaciones. Normalmente llevadas a cabo por el denominado "Comité de tesis", un grupo de dos o tres supervisores de tesis entre los que se encuentra el director de la misma. Debido a la sistemática e intensiva supervisión dentro de estos programas en general, el doctorado tiene una duración no mayor de tres o cuatro años (1).

A diferencia de los doctorados individuales, los programas de doctorado estructurados están más orientados a los graduados internacionales, teniendo por tanto el inglés como idioma de trabajo. Este es el caso de programas como los *International PhD Fellowships* de la Asociación Helmholtz (5), los de las *International Max Planck Research Schools* (IMPRS) (15) o el *Dresden International PhD program* (DIPP) del Max Planck Institute of Molecular Cell Biology and Genetics y la Technische Universität Dresden (3, 4, 16). En las *MFRS, e. Liff* o las *Helmholtz Research Schools*, alrededor de la mitad de los doctorandos vienen del extranjero.

En la actualidad, existen en Alemania unos 700 programas de doctorado. Las universidades ofrecen programas estructurados, sobre todo, en los denominados colegios de graduados (Graduate Schools) financiados por la Fundación Alemana de Investigación (DFG) o en las denominadas escuelas de graduados (Research Schools) promovidas en el marco de la Iniciativa de Excelencia Universitaria (10, 14). Además, en algunas universidades se pueden encontrar programas que reciben apoyo de Estados Federados alemanes, así como también programas de doctorado en las escuelas de graduados de las instituciones de investigación no-universitarias, por ejemplo, las mencionadas *International Max Planck Research Schools* (IMPRS), donde becas o puestos de trabajo específicos de estos programas, suelen asegurar la financiación completa del doctorado (15).

4. El "Dresden International PhD program" (DIPP)

El Programa de doctorado Internacional de Dresde (DIPP) combina dos aliados poderosos dedicados a la formación doctoral de primera clase en el campo de la ciencia. La "*International Max Planck Research School for Cell, Development and System Biology*" (IMPRS-CellDevoSys) y el "*Dresden International Graduate School for Electronics and Engineering*" (DIGS-BB).

Desde su inicio en el año 2006, este programa de doctorado se estableció como un modelo de formación internacionalmente competitivo y de alto prestigio, convirtiéndose también en uno de los mayores programas de doctorado internacionales en Alemania. El DIPP se caracteriza por proporcionar una alta red de colaboraciones científicas, instalaciones y centros de investigación de tecnología avanzada, y un espíritu internacional inspirador (3, 4).

Más de 80 grupos de investigación participan en el programa, todos pertenecientes a una red de institutos científicos universitarios y no-universitarios que en conjunto han convertido a Dresde, en los últimos diez años, en un centro de prestigio internacional en el ámbito de la biología celular y del desarrollo, la biofísica, la biomedicina y la bioingeniería: el denominado "BIOPOLIS Dresden", que se caracteriza por una vibrante comunidad internacional de investigadores que realiza investigación interdisciplinaria al más alto nivel, en centros de investigación de tecnología avanzada:

En la Technische Universität Dresden (TUD):

- "TUD-Center for Regenerative Therapies Dresden" – CRTD (17)
- "TUD-Biotechnological Center" (Biotec) (18)
- "TUD-Medical Theoretical Center" (MTZ) (19)
- "TUD-Faculty of Science, Department of Biology" (20)

En instituciones de investigación no-universitarias:

- "Max Planck Institute of Molecular Cell Biology and genetic" (MPI-CBG) (16)
- "Max Planck Institute for the Physics of Complex Systems" (MPI-PKS) (21)
- "Max-Bergmann-Center for Biomaterials" (MBC) (22)
- "Leibniz Institute of Polymer Research Dresden" (IPF) (23)
- "Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf" (HZDR) (24)

La formación en el DIPP está por tanto orientada a la investigación y ofrece tres programas de doctorado. Estos programas reflejan el espectro de los campos de investigación de las instituciones mencionadas que, así mismo, están representadas en los grupos de investigación participantes. Los tres programas son:

- El de "Biología Celular, Biología del Desarrollo y Biología de Sistemas",

- El de "Medicina Regenerativa"
- El de "Bioingeniería Molecular y Biofísica".

Entre las características distintivas de esta escuela de postgrado están los proyectos de investigación actuales y desafiantes, la formación de alta calidad y la alta supervisión de los estudiantes de doctorado. Los tres programas son altamente interactivos y se distinguen por hacer una investigación muy colaborativa e interdisciplinaria. Cada estudiante de doctorado está afiliado directamente con uno de los grupos de investigación participantes y es, en este grupo, en el que realizará la mayor parte de la tesis doctoral.

Además del trabajo experimental en el laboratorio, el plan de estudios del programa internacional de doctorado de Dresde tiene por objetivo proporcionar a sus doctorandos una formación profunda en materias específicas del programa, una formación interdisciplinaria para lograr así hacer una investigación translacional, una formación individualizada, ajustada a las necesidades e intereses de los doctorandos, una integración en la comunidad científica local e internacional, así como el tutelaje de sus estudiantes de doctorado para que se conviertan en investigadores independientes.

Con este propósito, el plan de estudios se compone de módulos obligatorios y electivos (cursos prácticos, workshops, conferencias, seminarios, el curso obligatorio de introducción al doctorado y clubes de revistas científicas), así como de módulos centrales (cursos de "Soft skills", seminarios de científicos de prestigio internacional, seminarios doctorales internos, la jornada científica anual de los doctorandos y el "Career Day"), que permiten, en beneficio de los estudiantes de doctorado, la cooperación estrecha entre los tres programas doctorales. En definitiva, un amplio programa de formación llevado a cabo por expertos en las diferentes áreas de investigación y en los que pueden participar todos los estudiantes de doctorado pertenecientes al DIPP, independientemente del programa al que pertenezcan (3,4).

Sumándose a la supervisión diaria del director de tesis, cada estudiante de doctorado y cada proyecto de tesis, está supervisado por un grupo formado por tres supervisores, uno de ellos el director de la tesis: es el llamado "Comité Asesor de Tesis" o "TAC". La tarea principal del TAC es la de guiar al estudiante de doctorado a lo largo de la tesis doctoral, así como supervisar y evaluar el progreso del proyecto de investigación y el rendimiento del doctorando. Uno de los tres miembros del TAC debe ser un profesor de la TUD, que es responsable de determinar la facultad a través de la cual se concede el título de doctor. Las facultades de la TUD que en el marco del DIPP pueden otorgar dicho título son: la Facultad de Ciencias, la Facultad de Medicina, la Facultad de Ciencias Informáticas y la Facultad de Ingeniería Mecánica. Por lo general, los estudiantes de doctorado pertenecientes al DIPP se gradúan después de unos 3,5 a 4 años por la "Technische Universität Dresden".

Tras la presentación de una propuesta de proyecto después de un mes del comienzo de la tesis y una reunión de seguimiento a los 6 meses, las reuniones con el TAC están programadas sobre una base anual y son obligatorias para la finalización de la tesis doctoral. En cada reunión anual, los estudiantes de doctorado tienen que presentar un informe escrito y hacer una presentación oral que cubra la base teórica, los avances de la investigación, los resultados obtenidos hasta el momento y los experimentos por hacer en el futuro. El Informe de la tercera reunión anual define el trabajo que queda por hacer antes de la redacción y presentación de la tesis, y el plazo para la obtención del doctorado. Si es necesario, una reunión adicional del TAC se llevará a cabo después de 3,5 años para así asegurar la terminación del doctorado dentro de los 4 años.

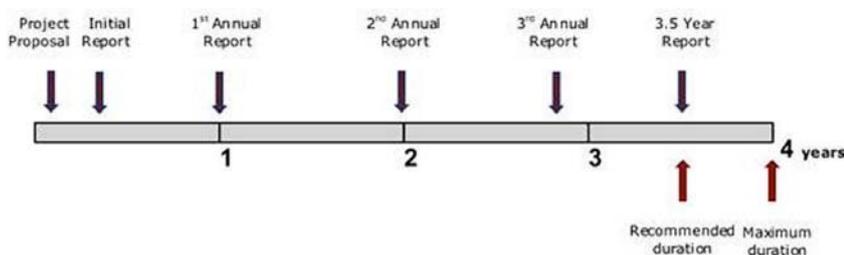
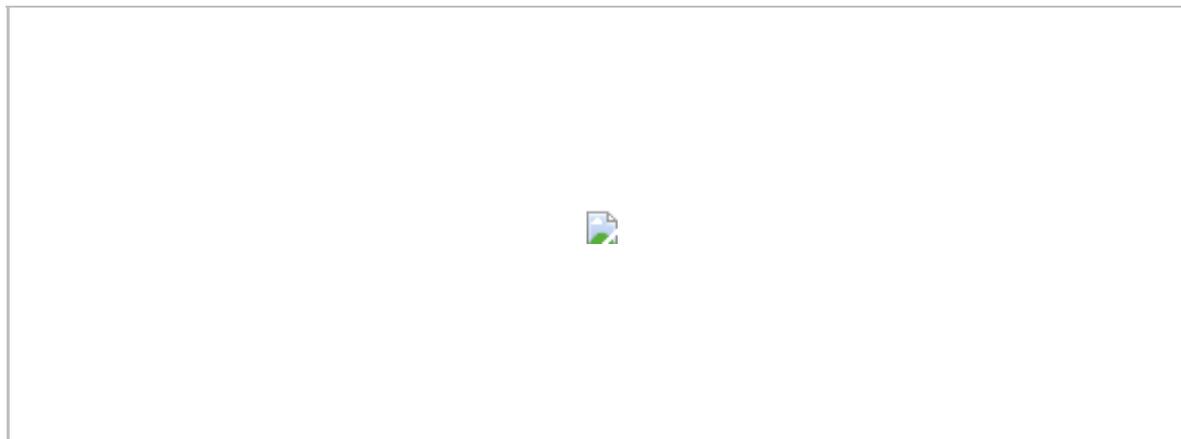


Fig 1. Diferentes etapas y requisitos durante la realización de la tesis doctoral

Pero en el DIPP no todo es investigación, formación y supervisión. Durante los 3,5 – 4 años de duración de la tesis, los estudiantes de doctorado disfrutan de actividades extra-académicas, como el "Carreer Day", "La jornada científica anual de doctorandos", las "Bio-olimpiadas", las actividades deportivas, los eventos sociales (como las fiestas doctorales) o los cafés de "Ciencia y Sociedad". Mediante estas actividades el DIPP pretende orientar a los doctorandos en sus futuros pasos profesionales, aumentar el contacto y las lazos personales entre ellos, y explicar, transmitir y concienciar a todo el mundo sobre la importancia que la ciencia tiene en nuestra sociedad.

Las solicitudes de doctorado se aceptan dos veces al año, habiendo un número de plazas limitado y un elevado y competitivo proceso de selección. Tras pasar una primera evaluación que toma en cuenta el sistema nacional de educación de los candidatos, las solicitudes que cumplan los requisitos se recomiendan para ser evaluadas en mayor profundidad por miembros de la comunidad científica del DIPP, quienes conjuntamente seleccionan a los candidatos que serán invitados a la semana de entrevistas en Dresde. Durante la semana de las entrevistas, cada candidato realiza varias de ellas con posibles directores de tesis para discutir intereses y experiencia en la investigación. Tras una última entrevista con un Comité de selección, se evaluará la calificación global del candidato y se recomendará qué candidatos deben ser admitidos al programa (3,4).

Los estudiantes de doctorado del DIPP tienen garantizado el apoyo financiero durante toda la duración de sus tesis. La ayuda financiera se otorga mediante becas o contratos de trabajo. El tipo de financiación que un estudiante recibe depende de la fuente específica de financiación para cada estudiante y se define por los recursos disponibles del director de tesis y la institución de acogida. Las becas son libres de impuestos y no incluyen ninguna contribución de seguros sociales o de pensiones. Por el contrario, los contratos no están exentos de impuestos y las contribuciones al seguro de salud, pensiones y beneficios sociales están incluidas y automáticamente deducidas de la renta. Independientemente de la fuente de financiación, el ingreso neto inicial (después de la deducción de los seguros obligatorios respectivamente impuestos y la contribución a los seguros sociales) es aproximadamente de 1000 euros al mes como mínimo. Como regla general, el apoyo financiero dentro del programa de doctorado internacional termina con el examen final de la tesis doctoral y tienen una duración máxima de 4 años.

Además del salario mensual, el DIPP apoya a sus estudiantes de doctorado mediante otro tipo de ayudas como los "Travel Awards". Los miembros pertenecientes al DIPP se esfuerzan por presentar a sus estudiantes de doctorado, desde una etapa temprana, a las comunidades científicas relevantes. Por eso, además de proporcionar asistencia en la publicación de sus resultados de tesis en revistas científicas de alto impacto, los estudiantes de doctorado también son alentados a ir a conferencias y a congresos. En estas conferencias los estudiantes doctorales tendrán que presentar sus datos a través de posters o charlas. Con los "Travel Awards", el DIPP intenta aumentar la visibilidad y las redes de contactos de sus doctorados.

En este año 2013, el DIPP ha incorporado una serie de innovaciones al programa de doctorado. Para apoyar a los estudiantes de doctorado durante su periodo postdoctoral, el DIPP ha creado el programa "DIGS-BB Springboard-to-Postdoc", con el que se dará la oportunidad a estudiantes de doctorado excepcionales, de incorporarse, durante una fase postdoctoral de un año, a otro grupo del DIPP o a uno de los laboratorios con los que colabora. Durante este tiempo, los postdoctorales se familiarizarán y adquirirán experiencia en un nuevo tema científico y tendrán la oportunidad de escribir una propuesta de investigación para una institución científica de reconocimiento internacional. Todo bajo la supervisión directa del nuevo jefe de grupo que se compromete al asesoramiento y formación del postdoctoral.

Otra de las innovaciones incorporadas al Programa de Doctorado Internacional de Dresde es el "DIGS-BB Research Exchange Program". El foco de este programa está en la cooperación privilegiada con laboratorios de investigación internacionalmente reconocidos que están basadas en frecuentes y buenas colaboraciones con los jefes de grupo del DIPP. Doctorandos recomendados pueden incorporarse en los institutos asociados tanto para estancias de corto plazo, dirigidas a la transferencia del "know-how", como para visitas de investigación de largo plazo. De esta manera, el DIPP ofrece a los doctorandos una oportunidad de aprender y poner en práctica tecnologías específicas, o bien de adquirir el conocimiento práctico y teórico de sistemas biológicos que no son o son apenas temas de investigación en Dresde.

4.1. El Programa de "Biología Celular, Biología del Desarrollo y Biología de Sistemas" (IMPRS-CellDevoSys)

El "IMPRS-CellDevoSys" es un programa doctoral absolutamente interdisciplinario ofrecido por la "International Max Planck Research School" (IMPRS) en el marco de la "Dresden International Graduate School of Biomedicine and Bioengineering" (DIGS-BB) del que se convirtió en socio integral en el 2006. Lo que hace que este programa sea único, es que aborda cuestiones claves en las ciencias de la vida mediante la integración total de distintos campos de investigación, como la biología (incluyendo la biología molecular, la celular y del desarrollo, la bioquímica), la biología computacional (incluyendo la ciencias informáticas, la bioinformática, las matemáticas) y la física (incluyendo la biofísica y las matemáticas).

La cuestión central que abordan los investigadores que participan en el IMPRS es "¿cómo forman las células los tejidos?". Para responder a esta pregunta es necesario entender cuáles son los mecanismos fundamentales a nivel molecular que determinan la morfogénesis de los tejidos, y cómo se definen las distintas formas y tamaños de los tejidos y de los organismos. El programa IMPRS-CellDevoSys aborda estas nuevas preguntas con una variedad de tecnologías y enfoques interdisciplinarios, usando diferentes "organismos modelos" que van desde la levadura al ratón, y a diferentes niveles que van desde las mono-moléculas, los orgánulos y los diferentes tipos celulares, a la complejidad de tejidos y organismos, donde el comportamiento colectivo de las células es el principal foco de interés. Pero el entendimiento de tales fenómenos biológicos requiere también mediciones cuantitativas rigurosas que se obtienen mediante la combinación de la biología celular molecular experimental y del desarrollo y los enfoques sistemáticos del genoma, con la aportación teórica de la física, la informática, la bioinformática, y las matemáticas.

Hoy en día, la investigación biológica y médica y el uso extensivo de ordenadores van a la par, y nos es imposible imaginar la una sin la otra. Los métodos computacionales son claves para convertir datos en conocimiento. Como ejemplos tenemos el análisis y la interpretación de datos biológicos a gran escala que se producen rutinariamente, independientemente de si los datos son imágenes de origen microscópico o secuencias del genoma o del ARN. Además, los modelos computacionales y las simulaciones, están en el mismo corazón de la biología moderna.

El IMPRS-CellDevoSys une los campos de ciencia computacional, la biofísica y la biología en un programa de doctorado realmente interesante e interdisciplinario. La demanda de análisis de datos y de modelos para contestar cuestiones sin resolver en las ciencias de la vida, sigue inspirando y dirigiendo el progreso en la ciencia computacional, llevando a la verdadera fertilización cruzada. Debido a esto, el IMPRS-CellDevoSys no se limita solo al uso de técnicas computacionales para resolver problemas biológicos, sino que también se centra en el desarrollo de nuevos métodos computacionales, teorías y algoritmos, inspirados en preguntas intrigantes de la biología celular y del desarrollo.

Todos los sistemas biológicos se forman obedeciendo las leyes y principios físicos. Es por ello que los conceptos físicos son importantes para entender cómo funcionan los procesos biológicos de un organismo en sus distintos niveles, yendo desde escalas moleculares y celulares a tejidos enteros. Por ejemplo, ¿cómo permiten los motores moleculares el transporte celular?, ¿cómo contribuyen a la división celular o cómo generan el movimiento de un flagelo? ¿cómo pueden las distintas fuerzas dar forma al organismo durante el desarrollo cuando los tejidos crecen y se remodelan? Contestar estas preguntas requiere el desarrollo de una nueva física de procesos activos para sistemas que están lejos del equilibrio termodinámico debido al influjo constante de energía procedente del metabolismo celular. Por consiguiente, para responder estas preguntas, la integración tanto teórica como experimental es importante.

Usando instrumentos de física estadística, teoría dinámica de sistemas y mecánica de serie continua, los teóricos, en colaboración cercana con grupos de investigación biológicos en el IMPRS-CellDevoSys, investigan los principios físicos base de procesos biológicos. Los experimentos mono-moleculares, la micro-manipulación o la ablación con láser, son ejemplos de tecnologías desarrolladas y usadas por físicos experimentales en los grupos de investigación del programa IMPRS-CellDevoSys.

De los más de 35 grupos de investigación científica integrantes de este programa, unos 27 se encuentran establecidos en el Instituto Max Planck de Biología Molecular Celular y Genética (MPI-CBG) y el Instituto Max Planck para la física del sistema complejo de Dresde. El resto son grupos afiliados a la TUD.

4.2. El programa de "Medicina Regenerativa" (RegMed)

El programa de Medicina Regenerativa es uno de los dos programas doctorales directamente ofrecido por la "Dresden International Graduate School of Biomedicine and Bioengineering" (DIGS-BB). En concreto, el "RegMed" vincula la investigación molecular y celular básica con estudios clínicos y traslacionales. Al igual que el programa IMPRS-CellDevoSys, el RegMed es un programa altamente interdisciplinar que integra aportaciones de enfoques teóricos y prácticos de biofísica, nano-biotecnología, química orgánica y ciencias de biomateriales, conectándose así con los otros dos programas que conforman el DIPP.

Los campos de investigación prioritarios del programa RegMed están especialmente representados en el campus biomédico de Dresden y, siendo reconocidos internacionalmente, cubren los siguientes temas:

- El desarrollo de terapias regenerativas avanzadas para enfermedades cardiovasculares, diabetológicas, hemato-oncológicas, endocrinológicas, neurodegenerativas y enfermedades del cartilago del hueso.
- El uso de "organismos modelo" para comprender y aprovechar los mecanismos que controlan el mantenimiento de las células madre, su activación, su reclutamiento, proliferación y diferenciación.
- La exploración de la comunicación intra e inter-celular, que se encuentra ejemplificada en los estudios de propagación del síndrome metabólico y los de comunicación inmunológica.
- El control de enfermedades relacionadas con los procesos celulares usando la genética, la ingeniería de superficies, la ingeniería de matrices, los compuestos orgánicos de diseño específico, y los micro-dispositivos. Por ejemplo para proporcionar el control de la actividad de las células madres y de la regeneración de tejidos blandos u óseos.
- Terapias innovadoras de regeneración, que se espera surjan de los ensayos preclínicos y clínicos de los estudios anteriormente mencionados.
- El desarrollo, junto con socios comerciales, de terapias que terminen en productos comercializables.

El objetivo del programa de RegMed es ayudar a reducir la brecha que hay entre la educación en ciencias naturales y en medicina, y así promover la integración – todavía subdesarrollada – de la investigación científica de alta calidad en entornos clínicos, permitir a los estudiantes de ciencias naturales identificar y resolver con eficiencia problemas científicos de relevancia clínica inmediata y capacitar a los estudiantes de medicina para realizar proyectos científico excepcionales. De esta manera, el programa RegMed proporciona formación e investigación traslacional a aquellos doctorandos que estén interesados en la investigación en ciencias biomédicas, incluyendo la biología de células madre, medicina molecular, biología regenerativa y otras áreas. Creando así un entorno interactivo, interdisciplinario y altamente beneficioso para ambos grupos de estudiantes. Este programa está por tanto abierto a médicos graduados que deseen realizar una tesis doctoral a tiempo completo y a los estudiantes de ciencias naturales que deseen entrar en la investigación orientada al campo de la medicina.

Para los candidatos procedentes de medicina, el programa RegMed intenta además adaptarse a las necesidades que tienen los médicos graduados, en el caso de que quisieran mantenerse en contacto con la clínica y los pacientes. Para ellos el RegMed ofrece un horario de trabajo flexible con períodos intermitentes de trabajo

clínico. Estos doctorandos podrían aparte obtener una compensación financiera que tenga en consideración el trabajo clínico.

4.3. El programa de "Bioingeniería Molecular y Biofísica" (BioEng).

El programa de Bioingeniería Molecular y Biofísica o BioEng, es el segundo de los dos programas doctorales directamente ofrecido por la "Dresden International Graduate School of Biomedicine and Bioengineering" (DIGS-BB). Este programa evolucionó del antiguo programa de Nanobiotecnología, Biofísica y Bioingeniería (NanoBio) y ofrece oportunidades, formación e investigación interdisciplinarias para los graduados universitarios que deseen trabajar en un doctorado en los campos de la biofísica, bioingeniería, o bio-nanotecnología. El concepto subyacente de este programa es el de combinar la biología molecular con la nanotecnología de vanguardia. Para conseguirlo, una de las estrategias que los grupos en el DIPP adoptan, se basa en la aplicación de herramientas nanotecnológicas para ampliar nuestros conocimientos en biología. Igualmente importante, otra estrategia es la de hacer uso de la amplia variedad de funciones moleculares proporcionadas por "nanomáquinas" naturales, tales como las proteínas y las enzimas, como base para una nanobiotecnología innovadora, de base molecular.

El programa BioEng combina ingeniería y ciencias de la vida. Se centra en la caracterización cuantitativa de máquinas moleculares, la comprensión de la importancia de las fuerzas físicas y la formación de tejidos, y el enriquecimiento mutuo de la biotecnología y la nanotecnología en lo que se conoce como bioingeniería molecular. La investigación en el programa BioEng utiliza tecnología e ingeniería de vanguardia a escala molecular. Las áreas de investigación en el programa de doctorado BioEng son la Biofísica, la Biología Sintética, la Bioingeniería, la Nanotecnología, la Ciencia de polímeros y la Ciencia de los materiales. Mas concretamente:

- La bioingeniería molecular, que pretende utilizar las estructuras moleculares y los principios naturales para generar nuevos materiales.
- Los enfoques biofísicos, incluyendo métodos con mono-molécula para estudiar maquinarias celulares tales como los motores moleculares, y la mecánica de fluidos para estudiar cuestiones biológicas tales como la formación de tejido.
- La integración de polímeros y biomoléculas funcionales.
- El auto-ensamblaje y la auto-organización biológicas en múltiples escalas.
- Los enfoques de sistema mínimo y la modelización teórica.

Los más de 60 grupos de investigación científica afiliados a la TUD y que forman parte del programa RegMed o BioEng, están ubicados en los departamentos de biología, química, matemáticas o física, el campus médico, el centro biotecnológico (Biotec), el centro de medicina regenerativa (CRTD), el centro médico teórico (MTZ) o el Centro Max Bergmann (MBZ). Ninguno se encuentra situado en el instituto de Biología Molecular Celular y Genética (MPI-CBG) ni en el Instituto Max Planck para la física del sistema complejo.

4.4. DIPP International Office

Los primeros días en un país extranjero son siempre difíciles, especialmente cuando no se habla la lengua y se tienen que resolver problemas burocráticos y de vivienda. Como escuela de posgrado internacional, el DIPP da un valor particular a proporcionar apoyo a los doctorandos extranjeros y a ayudarles en su integración en el país. Así, y mediante la oficina internacional, la DIPP guía a los estudiantes de doctorado recién llegados en sus primeros pasos en la ciudad de Dresde. La misión de la oficina internacional es proporcionar información y asistencia en la adquisición de visas, permisos y requisitos de residencia, así como ayudar a encontrar un seguro de salud apropiado, una vivienda, abrir una cuenta bancaria o incluso proporcionar información sobre cursos de idiomas o actividades fuera del ámbito laboral. De esta manera, los estudiantes de doctorado, no solo tienen un aterrizaje suave en la ciudad, sino que se pueden incorporar y concentrar en sus proyectos de investigación cuanto antes (16).

Una de las lecturas recomendadas por la oficina internacional del DIPP es la "Guía de Visita del Científico" publicada por la Sociedad Max-Planck y donde se proporciona toda la información necesaria para resolver con mayor facilidad los asuntos cotidianos de vivir y trabajar en Alemania (25).

5. La "Graduate Academy" or "Graduierten Akademie" (GA)

En su esfuerzo por seguir siendo una de las Universidades de Excelencia en Alemania, en la que tanto estudiantes de doctorado individuales como pertenecientes a programas de doctorado estructurados tengan una mejor formación y una mayor fuerza en el marco investigativo, la Universidad técnica de Dresde (TUD) inauguró éste 2013 la "Graduierten Akademie" o GA (26) La GA es el punto de contacto central que los estudiantes de doctorado y los postdoctorados de la TUD tienen para solucionar todas las preguntas concernientes a la fase doctoral, postdoctoral y de futuro. Como tal, apunta a la creación de las condiciones laborales e investigativas ideales para todos los graduados y no-graduados pertenecientes a la Universidad.

Los cuatro pilares básicos de La GA son:

- Un "programa de cualificación" (27) diseñado específicamente para jóvenes científicos con una amplia gama de seminarios y workshops para adquirir una mayor cualificación profesional.
- El asesoramiento individual e información, antes, durante y después de la tesis doctoral (28)
- La propia financiación de programas como los "Travel Awards" para conferencias o las estancias de investigación en el extranjero
- Eventos con los que potenciar la oportunidad para el intercambio interdisciplinario y la creación de una red de contactos.

La GA es uno de los elementos principales que tiene la TUD para fortalecer la posición de la universidad frente a

la competencia por los mejores científicos nacionales e internacionales. La finalidad de la TUD, siempre dentro de los estándares internacionalmente de mayor calidad, es la preparación de jóvenes científicos para posiciones de liderazgo en el campo de la ciencia, la economía y la sociedad. Mediante la GA, la TUD pretende fomentar una excelente cultura académica, proporcionar un marco óptimo para la realización de proyectos de doctorado de alta calidad y promover la visibilidad de sus estudiantes de doctorado y postdoctorados a nivel nacional e internacional.

5.1. El programa de cualificación

Como se ha mencionado con anterioridad, uno de los pilares de la GA es el "programa de cualificación". Este es un servicio abierto a todos los estudiantes de doctorado pertenecientes a la TUD, ya sea mediante doctorados individuales o estructurados, en el que se ofrece una amplia gama de actividades de formación.

El objetivo de este programa es el de apoyar a jóvenes investigadores durante su carrera científica y proporcionar oportunidades de formación a fin de que se encuentren mejor preparación para sus próximos pasos laborales. Para ello, el programa se centra en el desarrollo de "*transferable skills*" y de cursos especializados, así como en el desarrollo personal de los jóvenes investigadores. Las áreas cubiertas en los cursos especializados son cuatro:

- Camino hacia la tesis doctoral: Son seminarios y cursos que ofrecen apoyo durante todas las fases de la etapa doctoral. Como ejemplos están los cursos de "escritura científica", "preparación para la defensa doctoral", "cómo trabajar con EndNote", etc...

- Profesionales en el campo de la ciencia: Se centra en el desarrollo de "*transferable skills*" o habilidades transferibles para la labor científica, que son necesarias para gestionar la amplia gama de tareas relacionadas con el trabajo de investigación diario. Como ejemplos están los cursos en "gestión de proyectos en investigación científica", "cómo preparar y presentar un poster científico", "cómo escribir un proyecto o una beca científica y cómo encontrar el programa de financiación más adecuado", etc.

- Gestión y Dirección: Son cursos que permiten a los investigadores jóvenes asumir la responsabilidad de la gestión, así como adoptar posiciones de liderazgo en contextos de trabajo diferentes. Por ejemplo: "gestión de conflictos" o "liderazgo para jóvenes investigadores"

- Planificación y desarrollo profesional: Son cursos que lidian con las cuestiones de planificación de la carrera académica y apoyan a candidatos doctorales y postdoctorales en el desarrollo de las perspectivas de futuro dentro y fuera del ámbito de la investigación científica.

En su ambición por atraer estudiantes internacionales y evitar diferencias entre doctorandos nacionales e internacionales, la TUD imparte la gran mayoría de estos cursos en inglés. No hay que decir que la tesis doctoral debe ser escrita y defendida en esta misma lengua.

5.2. El asesoramiento individual

La GA también ofrece, en todas las disciplinas, asesoramiento e información relativa a la fase doctoral y postdoctoral. Centrándose en cuatro grupos destinatarios diferentes: los futuros estudiantes de doctorado, los doctorandos, los postdoctorales y los profesores y coordinadores de programas de doctorado estructurados. El servicio de asistencia de la GA ofrece información concerniente:

A la realización de una tesis doctoral:

- ¿Es un doctorado la opción de carrera correcta para mí?
- ¿Cuáles son los requisitos de admisión para hacer un doctorado en la TUD?
- ¿Cómo encontrar un supervisor de tesis que coincida con mi interés investigativo?

A la formación opcional:

- ¿A qué opciones de carrera se abre mi doctorado y cómo puedo prepararme para ellas?
- ¿A qué seminarios y talleres adicionales debo asistir?

A la financiación de una tesis o proyecto postdoctoral:

- ¿Qué debo considerar en el momento de solicitar financiación?
- ¿Cuáles son los organismos de financiación existentes?)

Y a las posibles trayectorias profesionales dentro y fuera del ámbito universitario, así como los requisitos y consideraciones para la selección de becarios, el desarrollo de un plan de estudios y la relación de supervisión dentro de un programa doctoral estructurado.

5.3 Ayudas en la financiación durante la fase doctoral y postdoctoral

La GA de la TUD no financia estudios doctorales completos o posiciones de postdoctorado. Sin embargo, apoya a sus candidatos doctorales y postdoctorales mediante por ejemplo: los "Travel Awards", con los que se promueve la participación activa de doctorandos y postdoctorales en conferencias nacionales e internacionales; las becas "puente" o de "terminación" de la tesis doctoral o postdoctoral, así como varias becas de "corto-plazo" de hasta seis meses de duración en otros laboratorios.

En definitiva Alemania, al valorar el potencial que los graduados internacionales aportan al desarrollo del país, se ha convertido en uno de los países más atractivos a la hora de hacer una tesis doctoral, proporcionando al estudiante de doctorando el mejor comienzo en su carrera profesional.

Citas y enlaces:

1. <https://www.daad.de>
2. <http://www.research-in-germany.de>
3. <http://www.imprs-celldevosys.de>
4. <http://www.digs-bb.de/digs-bb>
5. <http://www.helmholtz.de/>
6. <http://www.leibniz-gemeinschaft.de>
7. <http://www.fraunhofer.de>
8. <http://www.embl.de>
9. <http://www.mpg.de>
10. <http://www.dfg.de>
11. <http://www.klaus-tschira-stiftung.de>
12. <http://www.humboldt-foundation.de>
13. <http://www.make-it-in-germany.com>
14. <http://www.dfg.de> (Excellence Initiative at a Glance)
15. <http://www.mpg.de/en/imprs>
16. <http://www.mpi-cbg.de>
17. <http://www.crt-dresden.de>
18. <http://www.biotec.tu-dresden.de>
19. <http://tu-dresden.de> (medizinisch Theoretisches Zentrum)
20. <http://tu-dresden.de> (Fachrichtung Biologie)
21. <http://www.mpiks-dresden.mpg.de>
22. <http://www.mbc-dresden.de>
23. <http://www.ipfdd.de>
24. <http://www.hzdr.de>
25. http://www.mpg.de/4311252/Living_working_Germany.pdf
26. http://tu-dresden.de/die_tu_dresden/zentrale_einrichtungen/graduertenakademie
27. http://tu-dresden.de/die_tu_dresden/zentrale_einrichtungen/graduertenakademie/qualifizierungsprogramm/qualifizierungsprogramm
28. http://tu-dresden.de/die_tu_dresden/zentrale_einrichtungen/graduertenakademie/beratung

Para obtener un listado completo de las escuelas y colegios de doctorados existentes en Alemania:

1. <http://www.dfg.de> (Excellence Initiative at a Glance)

Resumen:

En los últimos años la tecnología y la investigación han aumentado su popularidad en nuestra sociedad. Pocos son aquellos que no ven en ambas el potencial para desarrollar una sociedad fuerte y productiva. Alemania se dio cuenta de la fuerza de estos campos hace mucho tiempo, y apostó también por la Innovación, disponiendo en la actualidad del mayor sistema de innovación dentro de la Unión Europea, y convirtiéndose en su potencia económica más fuerte. No es extraño por tanto, que cada vez más jóvenes españoles se animen a salir y hacer la tesis doctoral en Alemania. En este artículo daremos una visión general de las oportunidades doctorales que los graduados internacionales tienen en Alemania, y nos centraremos en uno de los programas doctorales con mayor fuerza en el este de este país: el Programa de Doctorado Internacional de Dresde (Dresden International PhD program or DIPP).

Palabras clave:

Investigación en Alemania, tecnología, programas de doctorado en Alemania, becas doctorales.

Abstract:

In recent years technology and research have increased its popularity in our society. Few are those that do not see in both the potential to develop a strong and productive society. Germany realized the strength of these fields long time ago, and bet also on innovation, having currently the largest innovation system within the European Union, and becoming its strongest economic power. It is not surprising therefore that an increasing number of young Spaniards are encouraged to move out of their country to make their doctoral thesis in Germany. In this article we will give an overview of the doctoral opportunities that international graduated students have in Germany, and we will concentrate on one of the doctoral programmes getting major popularity in the East of the country: the Dresden international PhD program or DIPP.

Keywords:

Research in Germany, Technology, PhD Programs in Germany, Doctoral fellowships.

Fecha de recepción: 15/12/2013

Fecha de aceptación: 13/01/2014

[Volver](#)

Imprimir

LA IMPORTANCIA DE LA ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL PROTEICA: CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL DE PROTEÍNAS E INGENIERÍA 'IN SILICO' COMO ESTRATEGIAS PARA EL DESARROLLO DE NUEVAS TERAPIAS E INNOVACIÓN BIOTECNOLÓGICA.

Maria Teresa Pisabarro

[Resumen-Palabras clave](#) / [Abstract-Keywords](#) / [Fechas](#)

Introducción

1. Técnicas computacionales basadas en estructura para la caracterización funcional de proteínas y el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas.

1.1 Descubrimiento de nuevas proteínas humanas como dianas farmacológicas

1.2 Anotación funcional de nuevas dianas farmacológicas

2. Ingeniería "in silico" como estrategia para el desarrollo de nuevas terapias e innovación biotecnológica.

2.1. Ingeniería de proteínas asistida por ordenador en búsqueda de alternativas terapéuticas para el SIDA.

2.2. Diseño molecular de fármacos mediante inhibición de interacciones proteína-ligando/receptor

2.3. Diseño molecular para el desarrollo de biomateriales con aplicación en medicina regenerativa.

Financiación del grupo

Referencias bibliográficas.

Introducción

Las proteínas son los bloques esenciales de construcción de la mayoría de los procesos biológicos que constituyen la vida. El interés en conocer la estructura tridimensional (3D) de las proteínas, la cual viene determinada por su secuencia de aminoácidos (las unidades que forman las proteínas), reside en la oportunidad de abrir un amplio abanico de posibilidades que nos lleva desde entender a nivel atómico sus mecanismos de reconocimiento o interacción con otras moléculas, y por tanto su acción biológica, a podernos ayudar en la investigación de los orígenes de distintos procesos patológicos, y a guiarnos en el desarrollo de tratamientos para éstos, como lo es, por ejemplo, el diseño racional de moléculas que interfieren en el reconocimiento molecular de las proteínas y en su función.

La cristalografía de rayos X y la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) han ayudado al avance en el conocimiento de las estructuras de biomacromoléculas a nivel atómico de resolución. Estas técnicas nos permiten determinar las coordenadas (posiciones en el espacio) de cada uno de los átomos que constituyen una molécula, y con ello su estructura 3D. Aunque potentes, estas técnicas cuentan con la desventaja de ser costosas en términos económicos y por el tiempo que su apropiada ejecución requiere. Recientemente han surgido esfuerzos de grandes consorcios de genómica estructural, los cuales tienen como objetivo la determinación experimental a gran escala de la estructura tridimensional de todas las proteínas de determinados genomas, o al menos de un representante de cada familia estructural, y así poder facilitar su caracterización funcional. El genoma humano, por ejemplo, aún está por ser descifrado en su totalidad desde el punto de vista de la caracterización funcional de todas las proteínas que lo constituyen. Desgraciadamente, en la práctica no todas las estructuras de todas las proteínas se podrán obtener por vías experimentales; por lo tanto, en el caso de obtener la estructura de al menos un representante de cada familia, la bioinformática estructural podría ayudar a predecir la estructura de otros miembros de la misma familia mediante técnicas computacionales de modelización molecular por homología o modelado comparativo. Estas técnicas, como su nombre indica, hacen uso de la homología de secuencia entre las proteínas de estructura conocida (patrón) y desconocida (problema) y de bases de datos que contienen datos estructurales y funcionales de proteínas. Mediante el alineamiento de los aminoácidos que componen cada una de las proteínas (es decir, la secuencia de la proteína) y el análisis comparativo de su conservación, estos métodos son capaces de generar modelos estructurales 3D de la proteína problema mediante la colocación de sus átomos en posiciones del espacio tridimensional (coordenadas) equivalentes a los de la proteína o proteínas patrón. Los modelos así obtenidos se optimizan mediante minimizaciones de energía por métodos de cálculos de mecánica molecular (MM) y simulaciones de dinámica molecular (MD). Estos métodos están basados en la mecánica clásica. En su aplicación, la energía de la proteína a optimizar se expresa como una función (conjunto de ecuaciones) o campo de fuerzas dependiente de las coordenadas o posiciones relativas de los núcleos de los átomos. De forma general, los campos de fuerzas incluyen parámetros basados en evidencias experimentales y que definen los diversos tipos de interacción necesarios para realizar el cálculo; así como por ejemplo términos de distancia, ángulo y rotación o torsión para interacciones de átomos enlazados, y términos para interacciones no enlazadas como las establecidas entre cargas (electrostáticas) o hidrofóbicas (*van der Waals*). En MM, la energía de la estructura en estudio se calcula a partir de las coordenadas iniciales de sus átomos. Mediante el cálculo de la derivada de la energía respecto al movimiento de los átomos ésta técnica trata de encontrar la disposición en el espacio que corresponda con un mínimo de energía al cabo de un número determinado de pasos de minimización o bien hasta llegar a un valor preestablecido de gradiente. MD hace uso de las ecuaciones de movimiento de Newton para calcular la evolución del sistema en estudio en el tiempo; es decir, las trayectorias de cada átomo en el tiempo.

Proteínas con secuencias semejantes tienen alta probabilidad de tener una estructura tridimensional similar; si

bien no siempre una misma acción biológica o función. Se sabe de hecho que el grado de divergencia de secuencias de proteína es mucho más grande que el de estructura y función. Por lo tanto, es posible predecir con bastante precisión la estructura 3D de una proteína problema a partir de su secuencia cuando existe una identidad de secuencia superior al 30% con una proteína de estructura conocida. Sin embargo, el hecho de que los métodos computacionales disponibles actualmente basados en la secuencia de las proteínas no logran detectar relaciones por debajo de 20-30 % de identidad, y el hecho de que las proteínas no requieren similitud de secuencia para estar funcionalmente relacionados (*vide infra*) han dado lugar a una clara necesidad de enfoques alternativos para la predicción de la estructura 3D y la caracterización funcional de las proteínas del genoma humano mediante técnicas computacionales.

La extraordinaria cantidad de información de secuencia de proteínas disponible en la denominada era post-genómica (*cf. ej.* los logros del proyecto de secuenciación del genoma humano y otros) en conjunción con los cuantiosos datos estructurales generados en genómica estructural han favorecido avances significativos en computación para la predicción de estructura y función de proteínas, ya que permiten establecer muy valiosas inter-relaciones secuencia-estructura-función. Actualmente la mayor base de datos de estructuras de biomacromoléculas resueltas experimentalmente, el PDB (*Protein Data Bank*; www.rcsb.org) cuenta con casi cien mil entradas. El PDB incluye mayoritariamente estructuras de proteínas y sus complejos de unión con otras moléculas. Cabe destacar que todas las estructuras proteicas reportadas experimentalmente hasta la fecha se agrupan por similitud estructural en un grupo reducido de plegados tridimensionales canónicos (por debajo de los mil quinientos) que parecen repetirse en la naturaleza independientemente de la secuencia de las proteínas que los presentan. Esto probablemente tenga un origen evolutivo, pero es también debido a las restricciones impuestas por las propiedades físico-químicas intrínsecas de los aminoácidos que constituyen las proteínas, los cuales se disponen de forma específica en el espacio tridimensional para generar arquitecturas estables y funcionales. También notable es el hecho de que las estructuras de proteínas obtenidas experimentalmente en los últimos años exhiben plegamientos similares a los ya disponibles en el PDB, lo cual hace pensar que no existan plegados canónicos adicionales. Esta información es muy valiosa a la hora de desarrollar nuevas técnicas computacionales que utilicen el conocimiento acumulado sobre plegamiento de proteínas para aplicarlo en casos en los que la proteína a caracterizar (problema) y las proteínas conocidas (patrón) presenten un nivel de identidad de secuencia indetectable (por debajo del 20%-30%) o simplemente inexistente.

Una de las técnicas que ha demostrado ser muy útil en la anotación estructural –e incluso funcional- basada en el conocimiento proporcionado hasta la fecha sobre la estructura de proteínas y en el hecho de que las proteínas pueden presentar estructuras similares a pesar de su baja o nula similitud de secuencia, es el reconocimiento de plegado o enhebrado (*threading*). Estas metodologías, independientes de homología de secuencia, hacen uso del análisis estadístico de los datos disponibles de estructura de proteínas para generar una serie de reglas (potenciales estadísticos) que permiten predecir la posible disposición en 3D de la secuencia de la proteína en estudio; es decir, su plegado tridimensional global. Cuando hacemos *threading* con la secuencia de una proteína problema, colocamos o enhebramos su secuencia en cada uno de los plegados patrón o estructuras 3D canónicas de referencia (la librería de plegados 3D; *cf. ej.* PDB) y evaluamos la estabilidad de la secuencia problema en cada uno de dichos plegados. Para ello comparamos la distribución de átomos en el espacio en proteínas conocidas (reflejada en los potenciales mencionados previamente) con la disposición que los átomos de la proteína problema adoptarían si enhebrásemos su secuencia en la arquitectura 3D de cada uno de los plegados de la librería. A los resultados de esa distribución en el espacio se les asocia una puntuación mediante una función que refleja la precisión de la predicción; es decir, como de adecuado es su ajuste a cada uno de los plegados en la librería utilizada. El mejor ajuste (estadísticamente más probable) es considerado como el plegamiento candidato para la proteína problema, la cual se considerará relacionada con las proteínas que adoptan el plegamiento seleccionado. La relación establecida en esta evaluación será, *a priori*, puramente estructural. Utilizando el alineamiento de secuencia generado entre la proteína problema y la del plegamiento seleccionado se podrá generar un modelo atómico tridimensional de la proteína problema mediante la colocación sus átomos en posiciones del espacio tridimensional equivalentes a los del plegamiento patrón por modelado comparativo (*vide supra*). Una vez que el modelo estructural de la nueva proteína ha sido generado, la inferencia funcional puede ser facilitada por comparaciones globales y/o locales con otras estructuras de proteínas con el mismo plegamiento y cuya función esté caracterizada. Un análisis detallado ayudará a comprobar si existe coincidencia de aminoácidos o propiedades funcionales específicas (*vide infra*) en el espacio tridimensional, y por lo tanto a decidir si una inferencia de función del plegamiento patrón a la proteína problema es apropiada.

Las técnicas de *threading* han demostrado ser muy eficaces generando predicciones estructurales fiables más allá de un nivel de similitud del que puede ser detectado de forma fiable utilizando métodos basados en la secuencia. Sin embargo, estas técnicas aún cuentan con algunas restricciones a afrontar en su aplicabilidad. Primeramente, al ser métodos estadísticos, y por lo tanto usar reglas desarrolladas en función de lo observado, el éxito en la predicción dependerá de si la proteína problema realmente presenta una de las estructuras representadas en la librería de plegamientos canónicos. Así mismo, el distinguir falsos positivos en las predicciones estructurales generadas supone un gran desafío, y por lo tanto los resultados obtenidos deben ser tratados con máxima precaución, sobre todo a la hora de intentar inferir función.

En la última década se han propuesto muchos algoritmos diferentes para *threading* o enroscado de proteínas, y así mismo se han desarrollado muchos trabajos de investigación científica enfocados a la optimización y aplicación de estas metodologías. Para ayudar en el desafío que supone la transferencia estructura-función en estos casos, se han realizado varios esfuerzos con estrategias más o menos elaboradas. Así pues, se ha recolectado tanto manual como automáticamente información sobre funcionalidades en forma de fragmentos cortos o pequeños motivos de secuencia y/o estructurales conservados y asociados a funciones específicas, se ha analizado la importancia del uso de información sobre señales biológicamente importantes tales como la localización sub-celular, modificaciones post-transcripcionales e interacciones proteína-proteína para la predicción de la función de proteínas. Se han realizado muchos estudios a nivel de genoma para predecir asociaciones funcionales de las proteínas, y se han construido diversas bases de datos que han hecho uso de esta información para establecer redes de interacción de proteínas para fines de predicción de la función. Propiedades tales como ubicación de

cavidades y de superficies moleculares como posibles sitios de unión de otras moléculas, correspondencias de propiedades físico-químicas, análisis o comparaciones de los potenciales electrostáticos también han sido explorados en este sentido. Distancias entre átomos y la distribución geométrica de propiedades con respecto a la otras se han utilizado para comparar estructuras de proteínas funcionalmente desconocidas con posibles patrones de plegamiento cuya función es conocida. Estos métodos se han centrado a menudo en la identificación y exploración de motivos locales bien definidos.

1. Técnicas computacionales basadas en estructura para la caracterización funcional de proteínas y el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas.

El grupo desarrolla una línea de investigación en la cual profundiza en la caracterización funcional de proteínas humanas aún no anotadas debido a su baja o inexistente homología de secuencia con otras conocidas. Para ello hace uso de técnicas de enhebrado y modelado molecular "in silico", las cuales integra con información funcional obtenida experimentalmente en forma de descriptores tridimensionales o "huellas dactilares funcionales en 3D".

1.1 Descubrimiento de nuevas proteínas humanas como dianas farmacológicas

El grupo trabaja en el descubrimiento de nuevas quimioquinas humanas como dianas farmacológicas. Las quimioquinas (o quimiocinas) son pequeñas proteínas secretadas por diversas células, y que tienen propiedades quimiotácticas (dirigen la migración celular). Pertenecen a la familia de las citoquinas, las cuales juegan un papel fundamental en la comunicación de las células del sistema inmune entre sí y con otras células. Su función inmunoregulatoria es clave para dirigir la respuesta inmune (innata y específica). Están involucradas en procesos inflamatorios y en la formación, desarrollo y maduración de distintos tipos de células (de ahí también en diversos procesos patológicos). Sus receptores (proteínas con las que interactúan para su función biológica) no sólo participan en la comunicación celular, sino que se han identificado como co-factores esenciales para la infectividad del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Por lo tanto, el descubrimiento de nuevos miembros de la familia de las quimioquinas y el estudio de sus interacciones (por ejemplo, de quimioquinas-receptores y quimioquinas-glicosaminoglicanos –componentes estructurales fundamentales del medio o matriz intercelular) y de sus vías de señalización son la clave para la intervención terapéutica en procesos inmunológicos, de inflamación, de crecimiento celular (cancerígenos) y de los procesos infectivos del VIH.

El desarrollo de una variedad de tecnologías y enfoques a lo largo de las últimas décadas ha facilitado la identificación de nuevas quimioquinas. Por ejemplo, la creación de bases de datos de secuencia peptídica y la aplicación de técnicas de análisis de secuencias asistidas por ordenador aceleró dramáticamente su identificación a principio de los años noventa. De hecho, las quimioquinas representaron un caso muy adecuado para los primeros enfoques bioinformáticos, ya que son pequeñas (de 70 a 100 aminoácidos) y, aunque pueden compartir diferentes niveles de identidad de secuencia (desde 90% hasta por debajo de 10%), exhiben motivos de secuencia conservados consistentes en residuos cisteína –C– en ciertas posiciones de sus secuencias. Estos motivos específicos de cisteínas conservados en secuencia y característicos de esta familia de proteínas son ideales para el empleo de métodos basados en comparación de motivos de secuencia con el ánimo de descubrir nuevos miembros de la familia. Así mismo, se han utilizado para clasificar las quimiocinas en cuatro categorías basadas en su disposición en secuencia. Así pues, existen quimioquinas del tipo C, CC, CXC y CX3C (siendo X cualquier otro aminoácido). La formación de enlaces entre 2 aminoácidos cisteína (puentes disulfuro) tiene un papel crítico en el plegamiento y la estabilidad de estas proteínas. Esos enlaces se forman en ambientes oxidantes, siendo por lo tanto de particular importancia para las proteínas secretadas por la célula como es el caso de las quimioquinas. Pese a la reducida homología de secuencia que los miembros de esta familia de proteínas pueden presentar, su estructura tridimensional está altamente conservada. Esta consta del llamado pliegue de Interleucina 8 (IL8), el cual es sostenido en el espacio extracelular gracias a la formación de los enlaces disulfuro específicos de esta familia de proteínas.

La familia de las quimioquinas ha sido por lo tanto una de las primeras familias de proteínas en experimentar el pleno impacto de la genómica y la bioinformática. El uso de métodos basados en perfiles de secuencia impulsado por la conservación de cisteínas en su secuencia lineal permitió el descubrimiento y caracterización de varias quimioquinas, tal que a finales de los años noventa se pensaba que era muy probable que la todas las quimioquinas humanas hubieran sido descubiertas.

Sin embargo, mediante el desarrollo de herramientas computacionales innovadoras basadas en enhebrado o *threading*, modelado y simulación dinámica molecular por ordenador, el grupo descubrió una nueva quimioquina humana [Pisabarro et al. *Journal of Immunology* 2006], hoy denominada CXCL17, la cual caracterizó funcionalmente en colaboración con Genentech Inc., uno de los líderes mundiales en biotecnología y hoy parte del grupo farmacéutico Roche. Posteriormente, el grupo ha demostrado que probablemente otras quimioquinas del genoma humano escaparon esos esfuerzos de anotación basados en motivos de secuencia debido a su baja homología con las quimiocinas conocidas e, interesantemente como en el caso de la CXCL17, debido a una disposición diferente o "no canónica" de cisteínas en 3D [Tomczak *et al.* *Proteins* 2011; Tomczak *et al.* *PLoS One* 2012].

Los homólogos remotos de quimioquinas humanas descubiertos por el grupo (proteínas humanas hasta el momento no caracterizadas estructural ni funcionalmente) no presentan similitud de secuencia estadísticamente significativa con ninguna otra proteína conocida, y no conservan los motivos de cisteína característicos de la familia ni en su secuencia ni en las mismas posiciones en 3D con respecto a los miembros conocidos de la familia, lo cual ha sido la causa que ha impedido su descubrimiento por métodos estándar basados en homología y perfiles de secuencia. Curiosamente, el análisis detallado de las cisteínas en diferentes posiciones en el espacio tridimensional y sus posibles enlace disulfuro en las estructuras de IL8 predichas reveló que la familia de plegado IL8 no tiene, como inicialmente se pensaba, un patrón característico de enlaces disulfuro en secuencia y, aún más, ni siquiera en el espacio tridimensional. La metodología desarrollada (técnicas de enhebrado con descriptores funcionales tridimensionales) ha ayudado a afrontar el desafío de la falta de correspondencia unidimensional entre propiedades funcionales en proteínas remotamente relacionadas en secuencia, y se está empleando en el grupo para el descubrimiento de homólogos remotos de otras familias de proteínas en el genoma

humano y aún no caracterizados funcionalmente.

1.2 Anotación funcional de nuevas dianas farmacológicas

Otra utilidad que el grupo da a esta metodología computacional basada en enhebrado, modelado y simulación por ordenador (*vide supra*), y en colaboración con grupos experimentales, es la caracterización de nuevas proteínas integrando información derivada de estudios funcionales a gran escala; por ejemplo mediante técnicas de expresión de genes o métodos de silenciamiento genético (eliminación dirigida y selectiva de genes en estudios celulares; también denominados de interferencia por ARN (RNAi)) realizados a escala genómica. El grupo hace uso de la información fenotípica celular obtenida a través de experimentos de RNAi para derivar descriptores funcionales y utilizarlos en sus estudios estructurales. Estos procedimientos han sido clave para la anotación funcional de una serie de nuevas proteínas humanas de alto interés en farmacología que permanecían desconocidas [Kittler *et al.* Nature 2004; Ding *et al.* Cell Stem Cell, 2009; Theis *et al.* EMBO Journal 2009; Slabicki *et al.* PLoS Biology 2010].

El grupo también desarrolla nuevas herramientas y protocolos computacionales complementarios para la ayuda en la determinación de la función de genes o proteínas. Estas metodologías han permitido establecer relaciones secuencia-fenotipo-estructura-función a través de la investigación detallada de las características estructurales de las proteínas [SCOWLP; accessible en www.scowlp.org; Teyra *et al.* BMC Bioinformatics 2006, 2008 and 2011], de la indagación sobre la importancia del disolvente (moléculas de agua) en el reconocimiento molecular de las proteínas [Teyra *et al.* Proteins 2007; Samsonov *et al.* Proteins 2008; Samsonov *et al.* Journal of computer-aided molecular design, 2011], el estudio a nivel atómico de las superficies y bolsillos de reconocimiento en proteínas [Teyra *et al.* Proteins 2011; Zhu *et al.* Bioinformatics 2011], y mediante análisis de enriquecimiento de conjunto de genes (GSEA) [Paszowski-Rogacz *et al.* BMC Bioinformatics 2010] como términos de anotación. La utilidad de estas técnicas ha quedado reflejada en varios ejemplos de anotación funcional, como el descubrimiento de una nueva función de proteínas plexina, y que constituyen una posible diana terapéutica en tumores de mama, la revelación, a través de un análisis de perfiles de expresión génica de cáncer de mama, de un vínculo entre el carcinoma de mama y la expresión alterada de proteínas que contienen el dominio PX (plegamiento estructural proteico involucrado en interacciones con otras proteínas y con componentes de la membrana celular) [Paszowski-Rogacz *et al.* BMC Bioinformatics 2010], el descubrimiento de un gen asociado con *paraplegia* espástica hereditaria (PEH) o síndrome de Strümpell-Lorrain; patología neurológica que afecta principalmente a las neuronas motoras altas causando rigidez y debilidad en las piernas y que está considerada dentro de las denominadas "enfermedades raras" [Slabicki *et al.* PLoS Biology 2010].

2. Ingeniería 'in silico' como estrategia para el desarrollo de nuevas terapias e innovación biotecnológica.

El grupo profundiza en líneas de investigación centradas en la ingeniería racional de proteínas con el objetivo de modificación de propiedades funcionales y en el diseño *de novo* de moléculas con fines terapéuticos y biotecnológicos.

2.1. Ingeniería de proteínas asistida por ordenador en búsqueda de alternativas terapéuticas para el SIDA.

La infección con el virus VIH, causante del SIDA, afecta a millones de personas en todo el mundo, y es considerada irreversible debido a que el retrovirus VIH integra su ADN (material genético) en el de las células huésped humanas. La posible eliminación del VIH del genoma humano surgió recientemente como promesa a realizar en breve gracias a los experimentos de los grupos del Dr. F. Buchholz (UCC, Unidad de Biología de Sistemas de la Facultad de Medicina de la Universidad Técnica de Dresde e Instituto Max Planck de Biología Molecular y Genética) y del Dr. J. Jauber (Instituto Heinrich Pette de Virología de la Universidad de Hamburgo). Estos investigadores han desarrollado una proteína con propiedades de «tijera molecular» que logra eliminar el virus VIH de células infectadas y resulta en la cura de dichas células [Sarkar *et al.* Science 2007; ABC-*Ciencia y Futuro* 01-07-2007]. Esta proteína, *Tie*, fue obtenida por métodos de evolución *in vitro* ligada a sustrato y diseñada para actuar como las llamadas recombinasas sitio-específicas de ADN (SSRs), que son proteínas capaces de "re-combinar" ADN; es decir, cortar las secuencias de ADN como una tijera y volver a juntar los extremos resultantes (*p.ej.* reparan nuestro ADN en caso de mutaciones). *Tie* reconoce las zonas de los extremos de la secuencia de ADN que el virus usa para su integración en el ADN humano (sitios diana LTR), corta en esas zonas, y vuelve a pegar los extremos resultantes "sanos" del ADN del huésped. Hace apenas unas semanas ambos grupos han publicado sus logros en experimentos en ratones de laboratorio, con los que han demostrado ser capaces de erradicar el virus VIH *in vivo* [Hauber *et al.* PLoS Pathogens 2013]. Estos descubrimientos abren la puerta a ensayos clínicos en humanos y a la gran esperanza de poder desarrollar en breve una terapia que consista en eliminar el virus HIV y no de frenarlo o tratar sus efectos patológicos como se viene haciendo hasta el momento.

Antes de que estas nuevas proteínas SSRs o "tijeras moleculares" puedan ser utilizadas en prácticas terapéuticas es necesario abordar el tema de su especificidad con el objetivo primordial de que reconozcan única y exclusivamente el ADN del virus insertado en el del huésped y que no corten en absoluto en zonas similares que se puedan presentar en el genoma humano. Con este fin, el grupo de la Dr. Pisabarro colabora estrechamente con estos grupos y utiliza técnicas computacionales de modelado molecular y simulaciones de dinámica molecular para construir modelos atómicos en 3D basados en datos obtenidos de la evolución *in vitro* ligada a sustrato y la información estructural disponible de proteínas de la familia SSRs (*vide supra*) que permitan analizar las interacciones de la proteína tijera *Tie* (así como otros derivados de su secuencia (mutantes)) con los sitios diana de ADN (*Tie/LTR*). Hasta el momento el grupo ha logrado establecer la importancia de una serie de aminoácidos de la proteína *Tie* como responsables de la especificidad y actividad en la re-combinación del ADN y, basados en dichos estudios computacionales y en colaboración con los experimentalistas, han sido capaces de diseñar una nueva recombinasa eficiente y con especificidad optimizada (*sTie*) [Abi-Ghanem *et al.* Nucleic Acids Research 2013].

La ingeniería de proteínas SSRs es una tecnología que ofrece muchas promesas en los campos de biotecnología y biomedicina, ya que permite optimización de propiedades para el reconocimiento de secuencias genómicas específicas. Sin embargo, aunque su uso en experimentos en laboratorio es amplia en la actualidad, la generación de SSRs "a la carta" mediante procedimientos evolutivos ligados a sustrato *in vivo* aún representa un gran reto debido a lo largo y tedioso de dicha metodología, lo cual limita su utilidad terapéutica. En este respecto, la biología computacional puede suponer una gran ayuda al poder establecer modelos tridimensionales a nivel atómico de los sistemas proteína-sustrato en estudio para la optimización racional de las propiedades deseadas. Así pues, otros miembros de la familia de recombinasas de ADN están siendo objeto de estudio estructural y funcional detallado por el grupo y sus colaboradores. Por ejemplo, el uso de técnicas bioinformáticas de comparación de secuencia y de *in vivo* enhebrado (*in vivo* *supra*) han sido clave en el descubrimiento de un nuevo miembro de la familia de proteínas SSRs (Vika), y del diseño de un nuevo sistema de recombinación de ADN específico (*in vivo*) como una posible nueva herramienta para ingeniería genómica [Karimova *et al.* Nucleic Acids Research 2013]. Conjuntamente, esfuerzos actuales del grupo en simulación por métodos de dinámica molecular (*in vivo* *supra*) están arrojando luz sobre los posibles mecanismos moleculares de re-combinación del ADN y los determinantes que marcan la especificidad de unión proteína-ADN.

2.2. Diseño molecular de fármacos mediante inhibición de interacciones proteína-ligando/receptor

Las proteínas hacen posible todas las funciones vitales del ser vivo mediante sus interacciones con otras moléculas (receptores o ligandos). El funcionamiento deficiente o alterado de estas interacciones pueden derivar en procesos patológicos. Precisamente, una estrategia para combatir enfermedades consiste en la inactivación de la proteína o proteínas que presenten una función alterada mediante el uso de otras moléculas que bloquean o inhiben sus interacciones (fármacos). Por lo tanto, para el desarrollo racional de fármacos es necesario entender los mecanismos de interacción proteína-receptor o proteína-ligando.

El grupo lleva a cabo distintas estrategias computacionales de modelado molecular, estudio de interacciones moleculares y caracterización energética de unión con el objetivo del diseño racional de moléculas líderes o "cabezas de serie" que, una vez optimizadas, puedan dar lugar al desarrollo de nuevos fármacos. Para ello, el grupo colabora con diferentes grupos de investigación los cuales proporcionan información experimental sobre unión molecular (*ej.* sitio de unión, energía de unión, estabilidad del complejo de unión, inhibición etc..) mediante diferentes técnicas (fluorescencia, RMN, dicroísmo circular, calorimetría, resonancia de plasma en superficie (EASPE), etc.). Los datos obtenidos a través de la caracterización experimental son integrados con los modelos teóricos generados por el grupo para su optimización y evaluación en estudios de relaciones estructura-actividad (SAR). De los proyectos de investigación llevados a cabo por el grupo en esta línea destacan: el diseño *in vivo* de moléculas como potenciales inhibidores de proteínas fosfolipasa (involucradas en señales celulares de inflamación y responsables de patologías como *ej.* artritis reumatoide) [Lättiq *et al.* 2007], la ingeniería de moldes estructurales (*scallops*) naturales (compuestos de aminoácidos) o no naturales (compuestos de miméticos de aminoácidos) capaces de imitar ciertos epítopos de secuencia o estructura de proteínas (*ej.* miméticos de horquillas beta de módulos de reconocimiento de PPII e involucrados en señalización celular [Cobos *et al.* Journal of Molecular Biology 2004; Baldauf *et al.* Journal of Physical Chemistry B, 2008]).

En la actualidad, el grupo trabaja en el diseño racional de moléculas capaces de regular la actividad de la Interleucina 10 (IL10), una proteína citocina de efectos pleiotrópicos en inmuno-regulación e inflamación. IL10 actúa como modulador de las respuestas inflamatorias e inmunosupresor. Varias investigaciones subrayan el importante papel de IL10 en los procesos inflamatorios patológicos en humanos derivados de una respuesta inmune desregulada, tales como enfermedades intestinales (*ej.* enfermedad de Crohn), esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide y la rinitis alérgica. Por otra parte, se ha demostrado que la IL10 retarda la cicatrización de heridas durante la regeneración de tejidos. Diferentes estrategias han perseguido interferir con la función de la IL10 (es decir, bloquear su interacción con sus receptores biológicos), tales como el desarrollo de anticuerpos y moléculas pequeñas basadas en la secuencia de aminoácidos de la IL10 (péptido miméticos de IL10). Sin embargo, el uso de anticuerpos en terapia presenta el inconveniente de ser de costosa producción y de difícil administración al paciente. Por otro lado, el uso de péptidos naturales también presenta varios inconvenientes a efectos farmacológicos debido a su comprometida estabilidad conformacional y la pobre biodisponibilidad. Por lo tanto, con el fin de desarrollar nuevas terapias dirigidas al tratamiento de patologías inflamatorias y en procesos en los que las respuestas inmunitarias son reprimidas por esta proteína, el grupo investiga en el diseño racional de moléculas que no presenten estos inconvenientes. La obtención de nuevas moléculas que interfieran selectivamente las interacciones moleculares establecidas en el complejo de unión IL10-receptor permitirá modular su función. Así pues, inhibidores potentes y selectivos de IL10 podrían abrir avenidas importantes en el tratamiento de la sepsis y ser de gran interés para la mejora de las respuestas inmunitarias frente a vacunas y la inmunidad antitumoral.

2.3. Diseño molecular para el desarrollo de biomateriales con aplicación en medicina regenerativa.

El grupo incorpora también técnicas computacionales de diseño molecular en un macro-proyecto de investigación multidisciplinar centrado en el desarrollo de biomateriales funcionales (materiales bio-activos diseñados para actuar en -o reemplazar- tejidos u órganos en seres vivos) para el control de procesos de regeneración de tejido óseo y piel. Este proyecto abarca de distintos aspectos del estudio de biomateriales hasta su aplicación en clínica, y representa una intensa colaboración entre más de veinte grupos de investigación de la Universidad Técnica de Dresde y la Universidad de Leipzig. El grupo participa en este proyecto desarrollando metodologías computacionales para la investigación de los requerimientos estructurales para la unión de una serie determinada de proteínas a glicosaminoglicanos (GAGs), también llamados mucopolisacáridos. Los GAGs son constituyentes comunes de las superficies celulares. GAGs juegan un papel crítico en la comunicación intercelular y la formación de tejidos mediante su unión a una variedad de componentes de la matriz extracelular incluyendo el colágeno, y promoviendo las interacciones de estos componentes con una amplia variedad de proteínas como factores de crecimiento y citocinas. Estas bio-características de los GAGs y sus interacciones con dichas proteínas juegan un

papel destacado en los fenómenos biológicos básicos como la adhesión, la migración, la proliferación y la diferenciación celular. Gracias a estos bio-características, la incorporación de GAGs en la ingeniería de biomateriales (*p. ej.* implantes de matrices de colágeno) ofrece una gran oportunidad para modular la respuesta del tejido y crear un ambiente apropiado para la señalización celular, ambos temas importantes en la ingeniería de tejidos y la regeneración celular en medicina regenerativa. Así pues, el grupo tiene como objetivo la caracterización de las bases moleculares de la afinidad y especificidad que rigen estas interacciones proteína-GAG y que subyace en su función biológica. En este proyecto científico, el grupo desarrolla métodos computacionales y establece nuevos protocolos para ayudar en la investigación detallada a nivel atómico de las zonas de unión proteína-GAG en estructuras conocidas, en la predicción de sitios de unión de GAGs a proteínas diana, en el análisis del impacto de ciertos residuos de la proteína en la energía de unión y su especificidad, y en el establecimiento de una base racional para la modificación de GAGs y proteínas con el fin de utilizar la información obtenida para la ingeniería de biomateriales. Tal enfoque computacional se enfrenta a algún que otro desafío. Primeramente debido a la alta flexibilidad de los GAGs, a la simetría conformacional que presentan, y también debido a la falta de herramientas especializadas para su modelado molecular y simulación. Además, actualmente contamos con una muy escasa disponibilidad de datos estructurales de alta resolución de complejos proteína-GAG, lo cual representa un desafío para el modelado. Así pues, el grupo vincula modelos teóricos asistidos por ordenador a la información experimental obtenida por parte de experimentalistas (química sintética, estudios de unión, RMN, ensayos celulares y en animales de experimentación) para establecer las bases de la relación estructura-función en estos sistemas y así generar líneas para la modificación racional de GAGs y proteínas diana que puedan guiar la ingeniería de nuevos materiales los cuales, una vez implantados, sean capaces de regular el comportamiento celular de forma bio-específica y puedan ser utilizados en la regeneración de tejidos óseos y piel [Pichert *et al.* *Glycobiology* 2011; Nordsieck *et al.* *ChemBioChem*. 2012; Samsonov *et al.* *Carbohydrate Research* 2013; Salbach-Hirsch *et al.* *Biomaterials* 2013; van der Smits *et al.* *Acta Biomaterialia* 2013; Möbius *et al.* *Glycobiology* 2013; Sage *et al.* *Biochemistry* 2013].

Para desarrollar el trabajo científico mencionado, el grupo hace uso de equipamiento computacional disponible en el grupo consistente en estaciones de trabajo y un pequeño clúster que combina ordenadores normales (CPUs) con modernas unidades de procesamiento gráfico (GPU), y de servidores de computación disponibles en el instituto. Así mismo, el grupo tiene acceso a los servicios del centro de supercomputación de la universidad (ZIH).

Financiación del grupo

La fundación y principal fuente de financiación del grupo de 2004 a 2009 ha sido proveída por la Fundación Klaus Tschira Stiftung GmbH. El macro-proyecto de diseño de biomateriales (DFG-TR67) está financiado desde 2009 por la agencia Alemana para la Investigación Científica (DFG). El proyecto de diseño de inhibidores de IL10 ha recibido financiación de la fundación Alexander von Humboldt. Otras fuentes de financiación del grupo: Dechema, EMBO, FEBS y Studienstiftung des deutschen Volkes.

Referencias bibliográficas

- Abi-Ghanem, J.; Chusainow, J.; Karimova, M.; Spiegel, C.; Hofmann-Sieber, H.; Hauber, J.; Buchholz, F.; Pisabarro, M. T. (2013). "Engineering of a target site-specific recombinase by a combined evolution- and structure-guided approach". *Nucleic Acids Res.*, 41(4):2394-403.
- Baldauf, C.; Pisabarro, M. T. (2008). "Stable hairpins with beta-peptides - A route to tackle protein-protein interactions". *J. Phys. Chem. B*, 112(25):7581-91.
- Cobos, E. S.; Pisabarro M.T., Vega, C., Lacroix E., Serrano L.; Ruiz-Sanz, J. Martinez J. C. (2004). "A rriniprotein scaffold used to assemble the PPII binding epitope recognized by SH3 domains". *J. Mol. Biol.*, 342(1):355-365.
- Ding, L.; Paszkowski-Roqacz, M.; Nitzsche, A.; Slabicki, M.; Heninger, A-K; Kittler, R. Junqueira, M.; Shevchenko, A.; Schulz, H.; Hubner, N.; Doss, M. X.; Sachinidis, A.; Hescheler, J.; Iacone, R.; Anastassiadis, K.; Stewart, F.; Pisabarro, M. T.; Caldarelli, A.; Poser, I.; Theis, M.; Buchholz, F. (2009). "A genome-scale RNAi screen for Oct4 modulators defines a role of the Paf1 complex for embryonic stem cell identity". *Cell Stem Cell*, 4(5):403-15.
- Karimova, M.; Abi-Ghanem J.; Berger, N.; Surendranath, V.; Pisabarro, M. T.; Buchholz, F. (2013). "Vika/vox, a novel efficient and specific Cre/loxP-like site-specific recombination system". *Nucleic Acids Res.*, 41(2):e37.
- Kittler, R.; Putz, G.; Pelletier, L.; Poser, I.; Heninger, A. K.; Drechsel, D.; Fischer, S.; Konstantinova, I.; Habermann, B.; Grabner, H.; Yaspo, M. L.; Himmelbauer, H.; Korn, B.; Neugebauer, K; Pisabarro, M. T.; Buchholz, F. (2004). "An endoribonuclease- prepared siRNA screen in human cells identifies genes essential for cell division". *Nature*, 432, 1036-1040.
- Lättig, J.; Böhl, M.; Fischer, P.; Tischer, S.; Tietböhl, C.; Menschikowski, M.; Gutzeit, H. O.; Metz, P.; Pisabarro, M. T. (2007). "Mechanism of Inhibition of Human Secretory Phospholipase A2 by Flavonoids. Rationale for Lead Design". *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 21(8):473-83.
- Möbius, K.; Nordsieck, K.; Pichert, A.; Samsonov, S. A.; Thomas, L.; Schiller, J.; Kalkhof, S.; Pisabarro, M. T.; Beck-Sickinger, A. G.; Huster, D. (2013). "Investigation of lysine side chain interactions of Interleukin-8 with Heparin and other glycosaminoglycans studied by a methylation-NMR approach". *Glycobiology*, 23(11):1260-1269.
- Nordsieck, K.; Pichert, A.; Samsonov, S.A.; Thomas, L.; Berger, C.; Pisabarro, M. T.; Huster, D.; Beck-Sickinger, A.G. (2012). "Residue 75 of Interleukin-8 is crucial for its Interactions with Glycosaminoglycans". *ChemBioChem*, 13(17):2558-66.
- Palencia A.; Camara-Artigas A.; Pisabarro M.T.; Martinez J.C.; Luque I. (2010). "The role of interfacial water molecules in proline-rich ligand recognition by the SH3 domain of Abl". *J. Biol. Chem.* 285(4):2823-33.

- Paszkowski-Rogacz, M.; Slabicki, M.; Pisabarro, M. T.; Buchholz, F. (2010). "PhenoFam - gene set enrichment analysis through protein structural information". *BMC Bioinformatics*, 11:254.
- Pichert, A.; Samsonov, S.A.; Theisgen, S.; Thomas, L.; Baumann, L.; Schiller, J.; Beck-Sickingher, A.G.; Huster, D.; Pisabarro, M.T. (2011). "Characterization of the Interaction of Interleukin-8 with Hyaluronan, Chondroitin Sulfate, Dermatan Sulfate, and Their Sulfated Derivatives by Spectroscopy and Molecular Modelling". *Cytobioogy*, 22(1):134-145.
- Pisabarro, M. T.; Leung, B; Kwong, M.; Corpuz, R.; Frantz, G. D.; Chiang, N.; Vandlen, R.; Diehl, L. J.; Skelton, N.; Eaton, D.; Schmidt, K. N. (2006). "Novel Human Dendritic Cell- and Monocyte-attracting Chemokine-like Protein Identified by Fold Recognition Methods". *Journal of Immunology*, 176, 2069-2073.
- Sage, J.; Malleve, F.; Barbarin-Costes, F.; Samsonov, S.; Gehrcke, J.-P.; Pisabarro, M. T.; Perrier, E.; Schnebert, S.; Roget, A.; Livache, T.; Nizard, C.; Lalmanach, G.; Lecaille, F. (2013). "Binding of chondroitin 4-sulfate to cathepsin S regulates its enzymatic activity". *Biochemistry*, 52(37):6487-98.
- Salbach-Hirsch, J.; Kraemer, J.; Rauner, M.; Samsonov, S. A.; Pisabarro, M. T.; Moeller, S.; Schnabelrauch, M.; Scharnweber, D.; Hofbauer, L. C.; Hintze, V. (2013). "The promotion of osteoclastogenesis by sulfated hyaluronan through interference with osteoprotegerin and receptor activator of NF- κ B ligand/osteoprotegerin complex formation". *Bioartificiality*, 34(31):7653-61.
- Samsonov, S. A. and Pisabarro, M. T. (2013). "Importance of IdoA and IdoA(2S) ring conformations in computational studies of glycosaminoglycan-protein interactions". *Carbohydrate Research*, 381:133-137.
- Samsonov, S.A.; Salwiczek, M.; Anders, G.; Kokschi, B.; Pisabarro, M. T. (2009). "Fluorine in protein environments: A QM and MD study". *J. Phys. Chem. E.*, 113(51)16400-8.
- Samsonov, S.A.; Teyra, J.; Anders, G.; Pisabarro, M. T. (2009). "Analysis of the impact of solvent on contacts prediction in proteins". *BMC Struct. Ec.*, 9(1):22.
- Samsonov, S.; Teyra, J.; Pisabarro, M. T. (2008). "A molecular dynamics approach to study the importance of solvent in protein interactions". *PROTEINS: Structure, Function, and Bioinformatics*, 73(2):515-25.
- Samsonov, S.A.; Teyra, J.; Pisabarro, M. T. (2011). "Docking glycosaminoglycans to proteins: analysis of solvent inclusion". *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 25(5):477-89.
- Slabicki, M.; Theis, M.; Krastev, D.; Samsonov, S.; Mundwiler, E.; Junqueira, M.; Paszkowski-Rogacz, M.; Teyra, J.; Heninger, A.-K.; Poser, I.; Prieur, F.; Truchetto, J.; Confavreux, C.; Marelli, C.; Durr, A.; Camdessus, J. P.; Brice, A.; Shevchenko, F.; Pisabarro, M. T.; Stevanin, G.; Buchholz, F. (2010). "A genome-scale DNA repair RNAi screen identifies SPG48 as a novel gene associated with hereditary spastic paraplegia". *PLoS Biology*, 8(6):e1000408.
- Teyra, J.; Doms, A.; Schroeder, M.; Pisabarro, M. T. (2006). "SCOWLP: a web-based database for detailed characterization and visualization of protein interfaces". *BMC Bioinformatics*, 7:104.
- Teyra, J.; Hawkins, J.; Zhu, H.; Pisabarro, M. T. (2011). "Studies on the inference of protein binding regions across fold space based on structural similarities". *PROTEINS: Structure, Function, and Bioinformatics*, 79(2):499-508.
- Teyra, J.; Paszkowski-Rogacz, M.; Anders, G.; Pisabarro, M. T. (2008). "SCOWLP classification: Structural comparison and analysis of protein binding regions". *BMC Bioinformatics*, 9:9.
- Teyra, J.; Pisabarro, M. T. (2007). "Characterization of Interfacial Solvent in Protein Complexes and Contribution of Wet Spots to the Interface Description". *PROTEINS: Structure, Function, and Bioinformatics*, 67, 1087-1095.
- Teyra, J.; Samsonov, S.A.; Schreiber, S.; Pisabarro, M. T. (2011). "SCOWLP update: 3D classification of protein-protein, -peptide, -saccharide and -nucleic acid interactions, and structure-based binding inferences across folds". *BMC Bioinformatics*, 12:398.
- Theis, M.; Slabicki, M.; Junqueira, M.; Paszkowski-Rogacz, M.; Sontheimer, J.; Kittler, R.; Heninger, A.; Kruusmaa, K.; Poser, I.; Hyman, A.; Pisabarro, M. T.; Gstaiger, M.; Aebersold, R.; Shevchenko, A.; Buchholz, F. (2009). "Comparative Profiling Identifies C13orf3 as a Novel Component of the Ska Complex Required for Mammalian Cell Division". *EMBO J.*, 28(10):1453-65.
- Tomczak, A. and Pisabarro, M. T. (2011). "Identification of CCR2-binding features in Cyt11 by a CCL2-like chemokine model". *PROTEINS: Structure, Function, and Bioinformatics*, 79(4):1277-1292.
- Tomczak, A.; Sontheimer, J.; Drechsel, D.; Hausdorf, R.; Gentzel, M.; Shevchenko, A.; Eichler, S.; Fahmy, K.; Buchholz, F.; Pisabarro, M. T. (2012). "3D profile-based approach to proteome-wide discovery of novel human chemokines". *PLoS One*, 7(5):e36151.
- van der Smissen, A.; Samsonov, S. A.; Hintze, V.; Scharnweber, D.; Moeller, S.; Schnabelrauch, M.; Pisabarro, M. T.; Anderegg, U. (2013). "Artificial extracellular matrix composed of collagen I and high-sulfated hyaluronan interferes with TGF β 1 signaling and prevents TGF β 1 induced myofibroblast differentiation". *Acta Bioartificialia*, 9(8):7775-86.
- Zhu, H. and Pisabarro, M. T. (2011). "MSPocket: An Orientation Independent Algorithm for the Detection of Ligand Binding Pockets". *Bioinformatics*, 27(3):351-8.

Resumen:

El grupo está especializado en estrategias computacionales para el estudio de interacciones moleculares responsables de procesos inflamatorios y cancerígenos, SIDA y regeneración celular. Mediante el uso de modelos moleculares y técnicas de simulación por ordenador, y en colaboración con grupos experimentales, el grupo lleva a cabo estudios interdisciplinarios centrados en el desarrollo y uso de nuevas metodologías computacionales para el análisis a nivel atómico de los determinantes de la estructura tridimensional de las proteínas, así como de sus interacciones con otras moléculas en el contexto de procesos biológicos con interés en el campo de la farmacología y la biotecnología. Todo ello con el principal objetivo de 1) descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas, 2) ingeniería de proteínas, y 3) el diseño racional de nuevas moléculas con interés farmacológico o biotecnológico.

Palabras clave:

Función de proteínas, modelado molecular, diseño molecular asistido por ordenador, inflamación, SIDA, biomateriales.

Abstract:

The group specializes in computational strategies for the study of molecular interactions responsible of inflammatory and carcinogenic processes, AIDS and cellular regeneration. The group makes use of molecular modeling and computer simulation techniques in close collaboration with experimental groups, to conduct interdisciplinary studies focusing on the development and application of new computational methodologies for analyzing at atomic level the determinants of the three dimensional structure of proteins and their interaction with other molecules in the context of biological processes with interest in the fields of pharmacology and biotechnology. All in all with the primary objective of 1) discovery of new therapeutic targets, 2) protein engineering and 3) rational design of new molecules with pharmacological or biotechnological interest.

Keywords:

Protein function, molecular modeling, computer-aided molecular design, inflammation, AIDS, biomaterials.

[Volver](#)

Fecha de recepción: 15/12/2013

Fecha de aceptación: 13/01/2014

[Volver](#)

Imprimir

Artículos

MERCADO LABORAL Y AJUSTES CÍCLICOS: LA INNOVACIÓN COMO CLAVE PRODUCTIVA.

Antonio Roldán-Ponce

[Resumen-Palabras clave](#) / [Abstract-Keywords](#) / [Fechas](#)

[Artículo en PDF](#)

Resumen:

La historia económica española reciente, sometida a grandes transformaciones sociales y políticas, se caracteriza por la dinámica cíclica de su actividad productiva. Sin embargo, la continua mudanza de las condiciones coincide con la persistencia del fenómeno del paro. El comportamiento del mercado laboral evidencia la existencia de desequilibrios más allá de instituciones laborales concretas. En el contexto de la actual crisis, los elementos de ajuste necesarios incorporarían mejoras en productividad y la identificación de sectores de especialización que suplan la reducción de las actuales capacidades por el colapso del sector de la construcción.

Palabras clave:

Crisis económica, Desempleo, Sectores de Actividad, Productividad, Innovación.

Abstract:

The recent Spanish economic history, under great political and social changes, is characterized by the cyclical dynamics of production activities. However, although the changing conditions, unemployment remains as persistent phenomenon. The labour market behavior shows the existence of imbalances far beyond the influence of specific labour policies. In the context of the current crisis, and with a collapsing construction sector, productivity improvements follow the identification of areas of expertise that might replace the reduced capabilities.

Keywords:

Economic crisis, unemployment, Activity Sectors, Productivity, Innovation.

Fecha de recepción: 26/09/2013

Fecha de aceptación: 11/01/2014

[Volver](#)

Imprimir

MERCADO LABORAL Y AJUSTES CÍCLICOS: LA INNOVACIÓN COMO CLAVE PRODUCTIVA

Antonio Roldán-Ponce

Introducción

El patrón cíclico de la historia económica española reciente (Fuentes Quintana, 1993) describe la dinámica de la actividad productiva con periodos de expansión y contracción con amplitud y extensión variables. La actual crisis no supone una excepción al interrumpir una fase de crecimiento económico (Suárez, 2010). La evolución del proceso conlleva grandes transformaciones socioeconómicas que van desde los movimientos de población del campo a la ciudad en los años 60 (Fuentes Quintana, 1993; Ródenas Calatayud & Martí Sempere, 2005) hasta el masivo incremento de la población extranjera de los últimos años (Rosero-Bixby et al., 2012). A su vez, la alteración de las condiciones productivas coincide con la persistencia del fenómeno del paro, que será consecuencia reiterada de los ajustes cíclicos de nuestra economía en las crisis (Bentolila et al., 1990; Blanchard & Jimeno, 1999; Buitter et al., 1998; Collard et al., 2002; Dolado & Jimeno, 1997; Jaumotte, 2011; Pissarides, 2013).

Este documento considera el comportamiento del mercado laboral en la crisis, la existencia de desequilibrios en su funcionamiento que determinan la relativa permanencia de altas cifras de desempleo y la evolución del empleo por sectores de actividad en relación con la productividad.

El asunto es importante pues la sociedad española percibe (CIS, 2013) que, por encima de otros factores, las consecuencias del desempleo perturban gravemente no sólo la vida de los parados y sus familias (Gili et al., 2013; González-Bueno et al., 2012; Stuckler et al., 2009), sino también la articulación social y política del país (Laparra Navarro & Pérez Eransus, 2010; Müller, 2012).

El documento se organiza en varios apartados. En la primera sección, se describirán los antecedentes de la actual recesión y la identificación de los desequilibrios existentes en esta etapa. Seguidamente, se considerará la evolución del desempleo y su papel como elemento de ajuste cíclico. Finalmente, se considerarán otros elementos de ajuste como las mejoras de productividad y la identificación de sectores de especialización que suplan la reducción de las capacidades del sector de construcción.

Antecedentes de la crisis y desequilibrios

Desde 1994, la economía española experimentaba una fase expansiva moderada, acompañada de un crecimiento suave del empleo en el sector servicios y de la construcción, aunque no en la industria manufacturera (Cortés, 1996). Las políticas enfocadas en el horizonte de la Unión Monetaria Europea de 2002 (Alberola, 1998; Montesinos & Vela, 2000), la internacionalización de nuestras grandes empresas, la recepción de fondos europeos (Correa & López, 2002) y la disponibilidad en los mercados internacionales de una gran oferta monetaria (Taylor, 2009), posibilitaron una recuperación que convertiría a España en país de inmigración (Carrasco et al., 2008) y en un modelo de desarrollo y bienestar¹.

A este periodo de expansión económica contribuyó el incremento del endeudamiento con el resto del mundo haciendo mayor el déficit por cuenta

¹ Así, la revista Time no dudaba en titular su portada ocupada por un conocidísimo actor español con un elocuente "Spain Rocks!" (8 de marzo de 2004).

corriente (Suárez, 2010). Este endeudamiento sería primordialmente del sector privado, con la Banca canalizando los fondos de ahorradores foráneos hacia las empresas y particulares españoles, favorecida por las expectativas generadas por la experiencia reciente y por los análisis optimistas sobre el futuro de la economía publicados hasta el mismo 2007 (Bergheim et al., 2007; IMF, 2007; O'Daly et al., 2007; Ordóñez, 2007). La financiación ayudaría a muchas empresas a crecer y competir fuera de España (Martínez Parera & Rodríguez Quejido, 2007) y a las familias a comprar la vivienda a la que no podían acceder sólo con sus ahorros (Fernández de Lis et al., 2001).

El crecimiento económico español conlleva la acumulación de capital y de empleo, protagonizadas de manera destacada por las actividades de construcción, especialmente la de vivienda residencial (Martín García & González Arias, 2011). Efectivamente, este sector se habría favorecido por los bajos tipos de interés consecuencia de las políticas de la UME a partir del 2002². Además, había una demanda interior muy fuerte consecuencia del extraordinario incremento de la población que, a su vez, reducía relativamente los costes de producción (Conefrey & Gerald, 2010; González & Ortega, 2012).

A este elemento, habría que añadir otros incentivos que favorecieron a muchos la compra de la vivienda: la construcción de nuevas viviendas por parte de organismos públicos, la política fiscal³, las regulaciones respecto al alquiler de vivienda, las políticas urbanísticas y el acceso a los créditos (Espínola Salazar & Ramos Aguilar, 2012; Martínez, 2012). También se produjo una expansión del

² La reducción de los tipos de interés nominal se produce entre 1996 y 1999. Sin embargo el incremento de los precios alcanzará su máximo en 2004. Véase Aspachs-Bracons, O. & Rabanal, P. (2010) The drivers of housing cycles in Spain. *SERIEs* 1, 101-130.

³ Desgravación en el impuesto sobre la renta del importe de la inversión en vivienda, la deducción de intereses de los préstamos contraídos para adquirir o rehabilitar una vivienda, la reducción de los impuestos locales, de las tasas registrales y otros impuestos ligados a la actividad económica, la deducción de los intereses generados por las cuentas ahorro-vivienda, la no imposición total o parcial sobre la plusvalía por venta de la vivienda propia, las desgravaciones en el Impuesto sobre la Renta de las Personas Físicas, la aplicación de un Impuesto sobre Valor Añadido reducido, las deducciones a la vivienda para la adquisición y la rehabilitación, las desgravaciones del Impuesto de Bienes Inmuebles en las viviendas protección oficial, etc. Véase Martínez, M. S. C. (2012) "La eficacia de la política de la vivienda en España". *Información Comercial Española, ICE: Revista de economía* , 7-22.

tejido empresarial pues, dadas las limitadas barreras de entrada⁴ en el sector y los incentivos mencionados, se posibilitó la concurrencia de gran número de empresas que hicieron bascular la actividad productiva en torno a la construcción (García-Herrero & Fernández de Lis, 2008). Así en el año 2008, la construcción suponía el 10,7% del Producto Interior Bruto español (González & Ortega, 2012).

Sin embargo, el proceso generaría grandes desequilibrios que se acumularían en la economía española. Así, se produjo una sobrespecialización en el sector de la construcción y los servicios afines. Dadas las características del sector, entre ellas la estacionalidad que aumentaba la temporalidad del empleo, los precios de la vivienda entraban en una dinámica de gran volatilidad pero con tendencia inflacionista favorecida por la gran demanda interna (Suárez, 2010). El aumento de precios provocó que la competitividad de las empresas españolas se redujese sistemáticamente. De tal forma que para mantener los márgenes de operación, las empresas aumentasen los precios de los productos. Así la inflación desde 1995 hasta 2007 sería de un 56%, frente al 9 % del aumento de precios en Alemania en el mismo periodo (Sinn, 2013). A esto habría que añadir el incremento del tipo de cambio en un 22% (Sinn, 2013) como consecuencia de la integración de la Unión Monetaria Europea (UME)⁵.

Además, la cada vez mayor mano de obra no cualificada determinaba su menor capacidad de distribución intersectorial con lo que la asignación del factor trabajo se vertía en sector de la construcción (Aspachs-Bracons & Rabanal, 2010). Este proceso se aceleró con el incremento de la población extranjera. Ésta pasó de los 1,5 millones en 2001 a los 5,7 millones en 2011 (Rosero-Bixby et al., 2012), disparando la oferta de mano de obra aunque sin reducir los sueldos ni la tasa de actividad de los trabajadores oriundos (Carrasco et al., 2008). Simultáneamente, la cada vez mayor mano de obra reduciría los incentivos para la mejora de la productividad (Mas & Robledo, 2011). El fenómeno es extensible a otros países. Así, se observa que la corriente inmigratoria en la Unión Europea a partir de los años 90 tendría un efecto negativo en la productividad (Izquierdo et al., 2007). Finalmente, el mercado de la vivienda generaba nuevas distorsiones del mercado de trabajo que sería determinantes con la venida de la crisis. Así, las menores

⁴ Estas características son: generalmente reducidos requerimientos técnicos (salvo los estipulados por Código Técnico de la Edificación); limitadas necesidades de capital fijo; reducido impacto de la experiencia o aprendizaje acumulados por la mano de obra (con lo que las empresas pueden optar por la temporalidad de sus empleados); escasa necesidad de mantenimiento de mecanismos de innovación constante; reducida necesidad de fidelización de la clientela; escasas limitaciones legales para la entrada en el sector; atomización de la demanda; y, la escasa diferenciación de los productos. Véase Martín García, R. & González Arias, J. (2011) Análisis estratégico de la industria de la construcción en España. Cuadernos de gestión 11, 141-161.

⁵ Con respecto a la integración hay que decir que a pesar del casi inmediato **aumento de precios consecuencia de los “redondeos” y la ingente literatura económica acumulada en torno a la teoría sobre áreas monetarias que criticaba la bondades de la UME** (Alesina & Barro, 2002; Kenen, 1994; McKinnon, 1963; Mundell, 1961), las voces en otros ámbitos (Medrano, 2003) y la opinión pública española era mayoritariamente favorable al Euro en 2002 (Jiménez, 2002).

opciones para alquiler y los consecuentes costes de transacción, afectaron la posibilidad de cambio de domicilio tras la compra y la movilidad geográfica: la búsqueda de empleo tendería a concentrarse en la proximidad de los lugares de residencia. Por otro lado, los incentivos favorecieron las compras de una vivienda de jóvenes o personas con rentas más bajas que convertían la adquisición en fórmula casi exclusiva de ahorro: la reducida diversificación de su patrimonio afectaría la respuesta a la coyuntura económica, además de crear dependencia de los cambios en los precios de la vivienda o de los tipos crediticios (Montalvo, 2012), mientras reducía la renta disponible para otros fines.

El desempleo en España

La crisis de 2007 se inicia con el estallido de la burbuja de precios de los activos bancarios resultado de ciertas innovaciones financieras que desfiguraban el grado de contingencia de las inversiones. Además, se produjo el colapso de los procedimientos de gestión de riesgos de ciertas entidades cuyos excesos no se habían frenado por los correspondientes reguladores y supervisores (Baily et al., 2009; Blundell-Wignall et al., 2008). Paralelamente, las políticas macroeconómicas globales habían creado un exceso de oferta monetaria en el sistema (Taylor, 2009). El estallido de la crisis deteriorará la economía española gravemente elevando las cifras de desempleo de manera extraordinaria (Jaumotte, 2011; Pissarides, 2013). La disminución generalizada de las actividades del sector de la construcción y los sectores afines tras la acumulación de deuda (Alcidi & Gros, 2012) y el subsiguiente impacto en el resto del sistema precipitarían la destrucción del empleo.

Este fenómeno no es nuevo. El paro en España se ha convertido en consecuencia reiterada de los ajustes cíclicos de nuestra economía en las crisis precedentes de los años 70 y de los 90 del pasado siglo (Bentolila et al., 1990; Blanchard & Jimeno, 1999; Collard et al., 2002; Dolado & Jimeno, 1997). Así, se observa esta tendencia considerando las principales series de paro obtenidas a partir de la Encuesta de Población Activa (EPA), pese a que definición se modificó en 2001-2002⁶.

En el gráfico 1, se representan las cifras de personas en paro desde el tercer trimestre de 1976 hasta el segundo trimestre de 2013 utilizando los datos agregados a nivel nacional y utilizando la definición del año 2002. En el gráfico se pueden observar claramente los efectos de los ciclos económicos en relación al número de personas desempleadas. Se puede observar que desde el punto del desempleo, la recuperación de una crisis nunca alcanzará los niveles previos desde el punto de vista de la reducción del número de desempleados. Obviamente, esta situación podría derivarse del incremento de la población activa resultado del crecimiento demográfico y de la incorporación de la mujer al mundo laboral. Sin embargo, pese a que estos factores están presentes, no deja de ser significativa que la recuperación económica no significa necesariamente la creación del empleo (Galí et al., 2012). De tal forma, que pudiera darse el caso de una lenta recuperación consecuencia del aumento del número de horas trabajadas o la reducción de los salarios que, sin embargo, no iría acompañada de la creación de empleo al mismo ritmo.

⁶ En 2002 se modificó la definición operativa de paro utilizada hasta entonces en la EPA, para adaptarse a la normativa europea. Los detalles de la modificación pueden consultarse en el INE :

http://www.ine.es/daco/daco42/daco4211/epa_reest_paro.htm

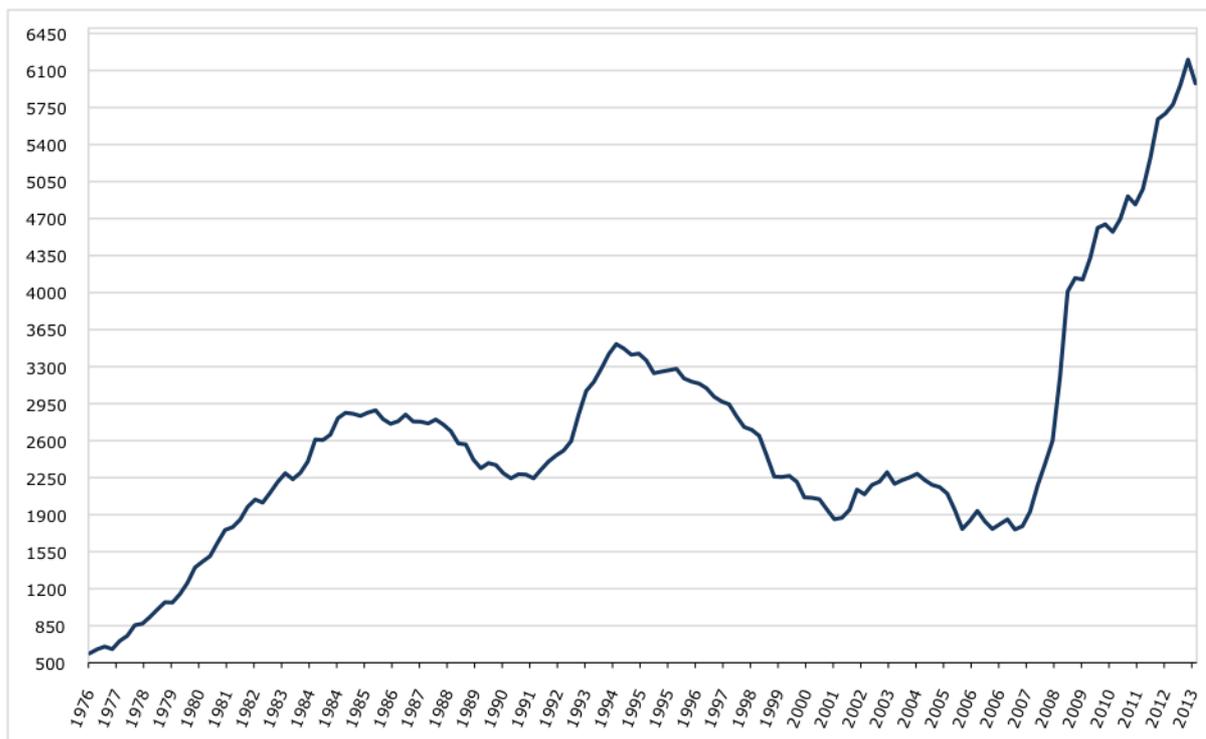


Gráfico 1: Total desempleados (en miles). Ambos sexos 1976-2013, EPA (INE, 2013)

Así, se distingue un primer tramo desde el comienzo de la serie temporal hasta comienzos del año 1992 con un pico en el número de desempleados en el año 1985, produciéndose una suave caída del desempleo hasta el final del ciclo. El segundo periodo se iniciará a mediados del año 1992 y concluirá en el tercer trimestre del año 2001. El incremento acelerado de las cifras de parados, con un máximo en el año 1994, dará paso a una suave caída de las cifras hasta el final del periodo, con un número de desempleados que no se registraba desde finales de la década de los 70. El tercer ciclo, es algo más corto iniciándose en el último trimestre del 2000 y desplazándose de manera lateral hasta el último trimestre del año 2007. Finalmente, se puede observar en el último tramo de la curva el impresionante incremento de la población desocupada consecuencia de la actual crisis. No sólo se han alcanzado cifras de desempleo que no pueden compararse a los periodos anteriores. Además, el proceso de destrucción del empleo se ha precipitado de forma vertiginosa hasta superar los 6,2 millones de desempleados del primer trimestre de 2013. Aunque las últimas cifras registradas presentar un cambio de tendencia, puede que sea meramente transitorio: lo cierto es que carecemos de la información suficiente para afirmar que el proceso de destrucción de empleo en nuestro país ha tocado fondo.

Aún así, aunque el desempleo sea resultado de la crisis, no se puede aventurar que el crecimiento económico determine la recuperación del empleo (Caballero & Hammour, 1998). Esto es así en el caso español, pues se observa que las tres últimas crisis económicas han tenido como consecuencia la destrucción del empleo, pero la recuperación económica no ha conllevado necesariamente la recuperación de niveles de desempleo de precrisis. La conocida como ley de Okun establece una relación entre el incremento del empleo y el crecimiento de la producción (Okun, 1970). Ya desde su primera expresión esta relación no es ajena a otras variables como la productividad o las horas trabajadas, (Prachowny, 1993). Estos elementos tienen una importante incidencia en el comportamiento del desempleo en nuestro país.

El coeficiente que establece esta relación entre crecimientos de output y tasa de empleo se ha incrementado en España en los últimos años a niveles incomparables

al resto de países de nuestro entorno y condición, pese al aumento de las horas trabajadas por trabajador o la reducción de los salarios (Cazes et al., 2013). El esfuerzo a realizarse es gigantesco dado que el fenómeno coincide no sólo con un aumento del desempleo, sino con el descenso de la productividad. Este último elemento sería clave para mejorar la competitividad de las empresas pues se reducen los costes laborales y se reduce la producción como consecuencia de la menor demanda. Por lo tanto, el desempleo es consecuencia no sólo del cese de actividad de algunas empresas, sino que también es la fórmula para la supervivencia de otras muchas.

Desaparecidos los otrora anchísimos canales de financiación, tanto privados (fondos de inversión internacionales) como públicos (fondos de la Unión Europea), se reducen las alternativas en el proceso de recuperación (Caruana & Avdjiev, 2012). Además, tras la integración en la UME, España carece del principal mecanismo de ajuste que era la depreciación de la moneda. Así, para favorecer la competitividad de las empresas sólo subsiste la fórmula de la depreciación interna que supone la reducción relativa de los precios y salarios en España (Krugman, 2012). Para recuperar la capacidad perdida, este ajuste supondría para España una depreciación media del 30 % que debería coincidir con la inflación en otros países, que para Alemania se calcula en un 25 % (Sinn, 2013). En otras palabras, que para salir de la crisis España tendría que reducir los salarios y los precios, mientras que otros países harían exactamente lo contrario. Los porcentajes de este ajuste hacen inviable una recuperación inmediata. Más aún cuando la tendencia inflacionista continua siendo la contraria. Así, entre 2007 y 2012, los precios se incrementaron en España un 11,9 %, frente al 10,8 % en la UME y el 9,0 % en Alemania (Eurostat, 2013).

Condicionado por esta situación, el acomodo no se está haciendo a través del precio sino de la cantidad (Ortega & Peñalosa, 2012) de los factores, reavivando **el debate entre neoclásicos y keynesianos sobre cómo se ajusta la economía en los ciclos económicos**. La primera considera que los mecanismos de ajuste son los precios, los salarios y los tipos de interés. Los segundos optan por la cantidad de bienes producidos y el empleo como fuerzas prioritarias (Kaboub, 2008).

Para sintetizar se puede entender que el crecimiento se sustentaría sobre todos o algunos de los siguientes pilares: el incremento de la ocupación laboral, la reducción de los salarios, el incremento del número de horas trabajadas o las mejoras de la productividad.

Crecimiento en España, productividad y ramas de actividad

El primero de los pilares fue fundamental en el último ciclo expansivo de la economía española hasta 2007. Sin embargo, el reto de la masiva creación de empleo es casi inabordable de mantenerse los factores estructurales que hacen del desempleo un fenómeno tan persistente desde el último cuarto del pasado siglo. España tiene la mayor tasa de desempleo de toda la OCDE (Bentolila & Jimeno, 2006). Obviamente se puede argumentar que tales deficiencias son consecuencia de nuestras instituciones laborales. La temporalidad y los bajos costes laborales que favorecen a sectores con un uso intensivo de la mano de obra están relacionados con tasas bajas de productividad laboral (Lucidi & Kleinknecht, 2010). Adicionalmente, el desempleo en España se vería agravado por la diferencia de los costes laborales de los contratos permanentes frente a los temporales y la gran reducción de las tasas de interés real como consecuencia de la integración en el euro que favoreció la expansión del sector de la construcción (Bentolila et al., 2010).

Según algunas opiniones (Bentolila et al., 2011), habría que introducir una serie de reformas de las instituciones laborales que corrigieran los condicionantes estructurales del mercado de trabajo. El conjunto de tales medidas políticas es variado, aunque todas buscarían alterar el comportamiento del denominado mercado de trabajo. Por un lado, se consideraría el conjunto de normas que

afectando a los contratos laborales, regulan los procesos, cuantías y recursos de las indemnizaciones por despido. Por otra parte, se considerarían las transferencias del Estado recibidas por aquellos desempleados a la búsqueda de su reincorporación al mercado laboral. Además, habría que incluir la normativa que afecta las obligaciones contractuales, incluida la referida a la duración de los contratos, las condiciones salariales y la existencia de regulaciones sectoriales. Por último, se considerarían las iniciativas de las diferentes administraciones públicas para estimular activamente el empleo a través de subsidio, asesoramiento u otros incentivos.

La última de estas reformas tiene apenas un año y, de acuerdo a los gráficos presentados con anterioridad y la evaluación de organismos internacionales competentes (IMF, 2013), de momento no ha tenido resultados suficientes.

La razón pudiera ser, evidentemente, que el impacto de tales medidas en el empleo no es inmediato. Sin embargo, también hay que considerar que otros componentes puedan ejercer influencia independientemente de la vigencia de instituciones laborales concretas. Esto se observa en el hecho de que países con instituciones laborales similares presentan tasas de desempleo muy heterogéneas o que un mismo país que mantiene las mismas instituciones laborales pueden ver modificado grandemente el total de empleados a lo largo de un periodo (Blanchard & Wolfers, 2000; Boughol, 2011). Uno de estos componentes es la escasa movilidad del factor trabajo entre las regiones españolas desde finales los años 70 (Jimeno & Bentolila, 1998). Otro es la caída continuada de la productividad total de los factores iniciada en el mismo momento (Blanchard & Wolfers, 2000). Recuérdese que la productividad puede considerarse la medida de aprovechamiento en la actividad productiva, pues se establece como la relación entre la cantidad de producto obtenido y la cantidad de factores productivos usados. Así, un factor es más productivo cuando con la misma cantidad utilizada del factor se obtiene un volumen mayor de producción o cuando se puede obtener una cantidad mayor de producto con un mismo costo de producción. Hay que hacer hincapié en que productividad es uno de esos factores aludidos al tratar la ley de Okun que modificarían la tasa de desempleo en su relación con el crecimiento económico (Blanchard & Katz, 1996).

En principio, el crecimiento de la producción puede ser explicado por incrementos de capital o trabajo. Sin embargo, la evidencia empírica subraya que son las mejoras en el capital, la calidad del trabajo, las actividades de I+D y otros elementos relacionados con la innovación y la incorporación de mejoras tecnológicas las que determinan en su mayor parte las mejoras de la productividad (Hall, 2011; Helpman, 2009; Kuznets & Murphy, 1966; Mankiw et al., 1992; Nelson & Phelps, 1966; Solow, 1956). Los datos de la productividad en España deben relacionarse, pues, con la capacidad para la innovación.

En este sentido, es necesario que aunque se tienda a identificar innovación con tecnología, no siempre son conceptos sinónimos. Así, la introducción de nuevos productos o de mejoras cualitativas en los ya existentes, la introducción de nuevos métodos de producción, la apertura de un nuevo nicho de mercado, el acceso a nuevas materias primas o las mejoras en la organización de un determinado sector determinan el desarrollo de una nueva combinación de factores con consecuencias productivas o comerciales (Schumpeter, 1983).

Por otra parte, la innovación como proceso también ha evolucionado en la forma en que se ha incrementado su velocidad de difusión. También, ha aumentado la complejidad de su desarrollo (multidisciplinar y colaborativo). Además, se ha internacionalizado y, simultáneamente, regionalizado. Y, finalmente, la innovación **se ha "democratizado" pues afecta a** todos los niveles de la organización productiva (Kempner et al., 2005) incluidos los cuadros base. Este último aspecto la hace especialmente sensible a la capacitación de los empleados, cuya productividad se ve favorecida por los niveles de educación y ocupación (Nicodemo, 2013).

El efecto de estos aspectos en la creación de empleo es abrumadoramente evidente pues, aún inmersos en la crisis, hay determinadas actividades que continúan

creciendo de manera estable, todas ellas vinculadas a niveles relativamente altos de capacitación. En el gráfico 3 se representan los datos de ocupación trimestrales de 2000 a 2010 procedentes de la Encuesta de Población Activa desglosados por ramas de actividad. Estos datos tienen interesantes tendencias. En primer lugar, las actividades relacionadas con el sector de la construcción (en el gráfico "Artesanos y trabajadores cualificados de las industrias manufactureras y la construcción") experimentan una reducción ya desde el segundo trimestre del año 2007, de tal forma que el ajuste es inmediato a la reducción de la liquidez internacional tras el colapso de los mercados financieros en este momento. Por otra parte, se observa la estacionalidad del sector servicios (en el gráfico "Trabajadores de los servicios de restauración, personales, protección y vendedores") que es el de mayor importancia desde el punto de vista del número de empleados. Además, dando cierto tratamiento estadístico a los datos se obtienen interesantes indicios sobre la cualificación profesional y el riesgo laboral.

Considerados los incrementos medios intertrimestrales se observa que la rama de actividad que presenta un aumento relativo mayor es el de "Técnicos profesionales de apoyo" (1,10%), seguido de "Ocupaciones militares" (1,04%) y "Técnicos y profesionales científicos e intelectuales" (1,04%). El cálculo de éstos nos permite considerar el riesgo de cada actividad económica en el sentido de su incertidumbre o la posibilidad de que el incremento efectivo del empleo sea menor que el incremento esperado. Convencionalmente, se suele utilizar como medida del riesgo así entendido la variabilidad de los incrementos porcentuales, medida por la desviación típica (Mochón Morcillo & Isidro Aparicio, 2006). Calculada ésta, se obtiene que es precisamente la actividad vinculada a "Ocupaciones militares" (5,17 %) la que mayor volatilidad tiene, seguida de "Trabajadores de los servicios de restauración, personales, protección y vendedores" (2,58 %) sometida a una alta estacionalidad y de "Artesanos y trabajadores cualificados de las industrias manufactureras y la construcción" (2,37 %). Por el contrario, la actividad que presenta una menor variabilidad es "Técnicos y profesionales científicos e intelectuales" (1,66 %).

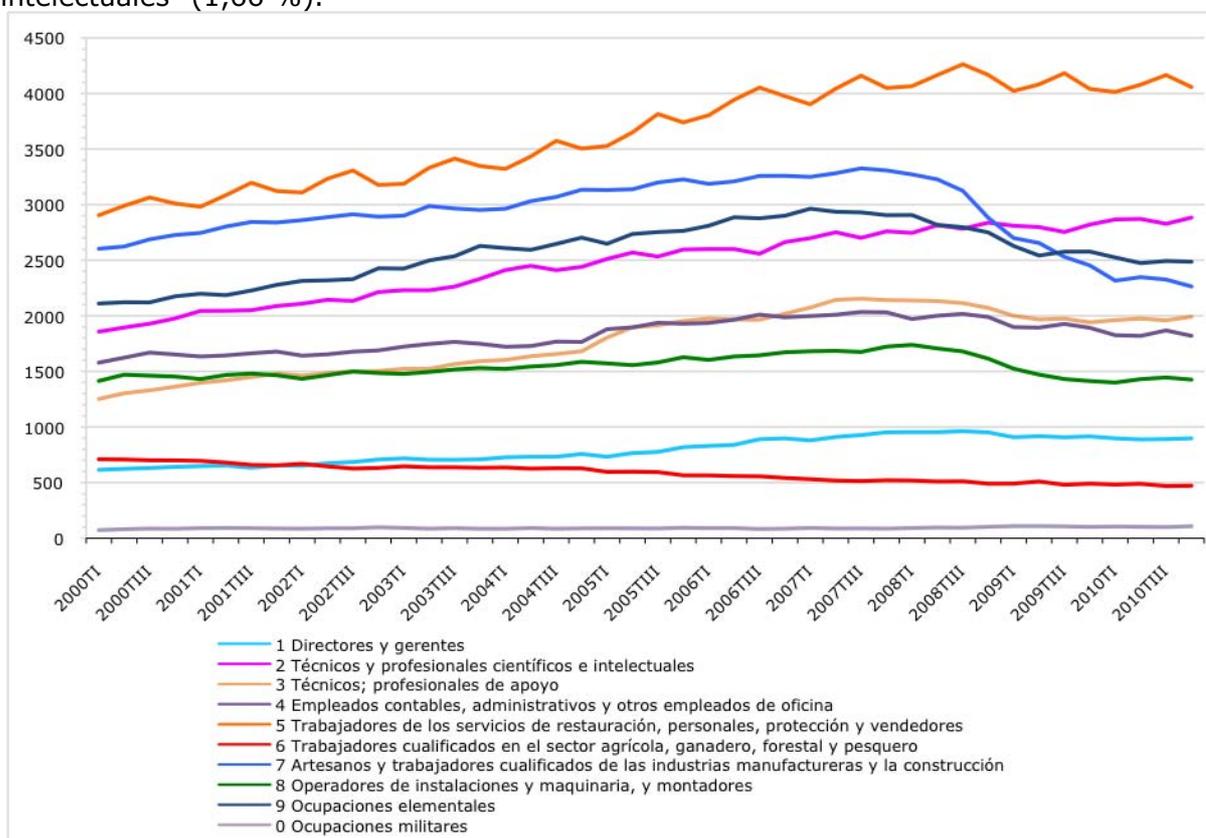


Gráfico 2: Empleo por principales sectores (en miles), datos trimestrales 2000-2010, EPA (INE, 2013)

© **Circunstancia. Año XII - N° 33 – Enero 2014**
Mercado laboral y ajustes cíclicos: la innovación como clave productiva

Antonio Roldán-Ponce

Sin embargo, será necesario introducir un elemento más de evaluación que relacione la variabilidad con los incrementos obtenidos. Para ello, haciendo uso de una herramienta convencional de análisis financiero como es el índice de Sharpe (Sharpe, 1966) podemos añadir nuevos elementos de interpretación. Nuestro cálculo esta basado en una variante simplificada del índice de Sharpe. Así

$$S_k = \frac{\bar{D}}{\sigma_D}$$

la fórmula utilizada será: S_k el índice histórico de Sharpe, \bar{D} la media de los incrementos intertrimestrales de la ocupación por cada rama de actividad laboral y σ_D la desviación estándar de estos incrementos intertrimestrales.

El resultado del procesamiento de datos permite identificar las ramas de actividad que presentan una tendencia creciente de manera más estable y sostenida. Estas son **"Técnicos y profesionales científicos e intelectuales"**, **"Técnicos profesionales de apoyo"** y **"Directores y gerentes"**. Todas estas especialidades implican un alto grado relativo de formación y capacitación. Por el contrario las ramas de actividad menos valoradas con este índice son **"Trabajadores cualificados en el sector agrícola, ganadero, forestal y pesquero"** y **"Artesanos y trabajadores cualificados de las industrias manufactureras y la construcción"**.

Al desglosar cada rama de actividad, se obtiene un resultado análogo. Así en la tabla 1 se indican las profesiones que obtienen un mayor y un menor índice Sharpe.

Sectores actividad mayor índice Sharpe	Sectores actividad menor índice Sharpe
Especialistas en organización de la Administración Pública y de las empresas y en la comercialización	Trabajadores cualificados en actividades agropecuarias mixtas
Profesionales de la ciencias físicas, químicas, matemáticas y de las ingenierías	Trabajadores de la madera, textil, confección, piel, cuero, calzado y otros operarios en oficios
Trabajadores de los cuidados a las personas en servicios de salud	Trabajadores cualificados en actividades forestales, pesqueras y cinegéticas
Profesionales en ciencias sociales	Mecánicos de precisión en metales, ceramistas, vidrieros, artesanos y trabajadores de artes gráficas
Otros trabajadores de los cuidados a las personas	Otros empleados administrativos sin tareas de atención al público
Profesionales de las tecnologías de la información	Peones de la construcción y de la minería
Trabajadores de los servicios personales	Trabajadores cualificados en actividades agrícolas
Profesionales de apoyo en finanzas y matemáticas	Soldadores, chapistas, montadores de estructuras metálicas, herreros, elaboradores de herramientas y afines
Profesionales de apoyo a la gestión administrativa; técnicos de las fuerzas y cuerpos de seguridad	Trabajadores cualificados en actividades ganaderas, (incluidas avícolas, apícolas y similares)
Directores de producción y operaciones	Operadores de instalaciones y maquinaria fijas

Tabla 1: Principales ramas de actividad: crecimiento-volatilidad según ratio modificado de Sharpe(EPA, 2013).

Las ramas de actividad que presentan una mejor relación entre el crecimiento del número de empleados y la volatilidad son las de **"Especialistas en organización de la Administración Pública y de las empresas y en la comercialización"**, **"Profesionales de la ciencias físicas, químicas, matemáticas y de las ingenierías"**, **"Trabajadores de los cuidados a las personas en servicios de salud"**. Esto evidencia la importancia de aquellos empleos que contribuyen a la competitividad de las empresas por las mejoras en organización o marketing, la presencia creciente de sectores productivos relacionados a contextos científico-tecnológicos y la importancia de los servicios asistenciales consecuencia del desarrollo del Estado de Bienestar. Por otra parte, los sectores que presentan un menor crecimiento y mayor volatilidad son **"Trabajadores cualificados en actividades agropecuarias"**

mixtas”, “Trabajadores de la madera, textil, confección, piel, cuero, calzado y otros operarios en oficios”, “Trabajadores cualificados en actividades forestales, pesqueras y cinéticas”. Se evidencia así el desmantelamiento de la estructura económica española tradicional, producido no solo por cambios en la demanda sino por el aumento de la tecnificación de determinados sectores y la irrupción de competidores globales.

Conclusión

La experiencia de la crisis debiera servir para considerar en que sectores se crearía el empleo que pudiera absorber la masa desempleada a través de la reocupación de trabajadores procedentes de la construcción a sectores con mayor productividad (Albouy & Ehrlich, 2012; Bentolila et al., 2010). En el pasado, unos bajos costes laborales habrían dado a las empresas el suficiente impulso inicial en la carrera de la competencia. Sin embargo, estos son insuficientes si no van acompañados de una mejora de la productividad a través de el establecimiento de procesos de innovación y formación continua. Estos no solo conllevan una mejora de la competitividad de las empresas de un país, sino también repercuten en la consecuente mejora de los estándares de bienestar de su población (Blanchard et al., 2013). Esta combinación de elementos se integra en los modelos de organización de la producción que afecta a las empresas en todos sus cuadros laborales (OECD, 1999). Se persigue mejorar la capacidad para introducir, en términos de capacidad y mutabilidad, cambios en el diseño de productos y procesos sin las rigideces la producción masiva y con la integración entre los diferentes centros de investigación, desarrollo y diseño.

Con demasiada frecuencia las políticas para incentivar la innovación de los gobiernos nacionales y locales han respaldado los proyectos de alta tecnología por razones de prestigio nacional o por razones económicas. Sin embargo, las ventajas que se puedan obtener en estos sectores serán transitorias sino van acompañadas de una redirección de la especialización de la actividad laboral a través de la formación y cualificación de los trabajadores que amplíe el potencial innovador del país en un medio global de competencia creciente. Este proceso será el resultado de la integración de las empresas, los centros de investigación, los centros educativos, los servicios afines (financieros y de consultoría) y las autoridades. Todos estos actores están en próxima convivencia con el mercado. De esta forma, la innovación no es mera invención. La innovación es la aplicación práctica de nuevas ideas.

Referencias bibliográficas

1. Alberola, Enrique (1998). “España en la Unión Monetaria. Una aproximación a sus costes y beneficios”. *Servicio de Estudios Económicos* (62).
2. Albouy, David and Ehrlich, Gabriel (2012). “Metropolitan land values and housing productivity”. *NBER Working Paper* (18110,).
3. Alcidi, Cinzia and Gros, Daniel (2012). “The Spanish hangover”. *CEPS Policy Brief* (267).
4. Aspachs-Bracons, Oriol and Rabanal, Pau (2010). “The drivers of housing cycles in Spain”. *SERIEs*, 1 (1-2), 101-130.
5. Baily, Martin Neil and Litan, Robert E and Johnson, Matthew S (2009). *The origins of the financial crisis*. Brookings Institution.
6. Bentolila, Samuel and Blanchard, Olivier J and Calmfors, Lars and Dehesa, Guillermo and Layard, Richard (1990). “Spanish unemployment”. *Economic Policy*, 233-281.
7. Bentolila, Samuel and Cabrales, Antonio and Fernández-Villaverde, Jesús and Garicano, Luis and Rubio Ramírez, Juan and Santos, Tano (2011). *Nada es gratis: cómo evitar la década perdida tras la década prodigiosa*. Destino.

8. Bentolila, Samuel and Cahuc, Pierre and Dolado, Juan José and Le Barbanchon, Thomas (2010). "Unemployment and temporary jobs in the crisis: Comparing France and Spain". *Documentos de trabajo (FEDEA)* (7,), 1-35.
9. Bentolila, Samuel and Jimeno, Juan F (2006). "Spanish Unemployment: The End of the Wild Ride?". In Martin Werding (Ed.), *Structural Unemployment in Western Europe: Reasons and Remedies* (pp. 317). The MIT Press.
10. Bergheim, Stefan and Schneider, Stefan and Walter, Norbert (2007). "Spain 2020-the success story continues". *Deutsche Bank Research-Current Issues. Frankfurt am Main*.
11. Blanchard, Olivier and Jaumotte, Florence and Loungani, Prakash (2013). *Labor Market Policies and IMF Advice in Advanced Economies During the Great Recession*. International Monetary Fund, Research Department.
12. Blanchard, Olivier and Katz, Lawrence F (1996). *What we know and do not know about the natural rate of unemployment*. National Bureau of Economic Research.
13. Blanchard, Olivier and Wolfers, Justin (2000). "The role of shocks and institutions in the rise of European unemployment: the aggregate evidence". *The Economic Journal*, 110 (462), 1-33.
14. Blanchard, Olivier J and Jimeno, Juan F (1999). *Reducing Spanish unemployment under the EMU*. Fedea.
15. Blundell-Wignall, Adrian and Atkinson, Paul E and Lee, Se Hoon (2008). *The current financial crisis: Causes and policy issues*. OECD.
16. Boulhol, Hervé (2011). "Unemployment and relative labor market institutions between trading partners". *Journal of International Economics*, 83 (1), 83-91.
17. Buiter, Willem H and Corsetti, Giancarlo M and Pesenti, Paolo A (1998). "Interpreting the ERM crisis: country-specific and systemic issues". *Princeton Studies in International Economics* (84,).
18. CIS, (2013). *Barómetro de Junio*. Centro de Investigaciones Sociológicas.
19. Carrasco, Raquel and Jimeno, Juan F and Ortega, A Carolina (2008). "The effect of immigration on the labor market performance of native-born workers: some evidence for Spain". *Journal of Population Economics*, 21 (3), 627-648.
20. Caruana, Jaime and Avdjiev, Stefan (2012). "Sovereign creditworthiness and financial stability: An international perspective". *Banque de France Financial Stability Review* (16), 71-85.
21. Cazes, Sandrine and Verick, Sher and Al Hussami, Fares (2013). "Why did unemployment respond so differently to the global financial crisis across countries? Insights from Okun's Law". *IZA Journal of Labor Policy*, 2 (1), 10.
22. Collard, Fabrice and Fonseca, Raquel and Muñoz, Rafael (2002). *Spanish unemployment persistence and the ladder effect*. Centre for Economic Performance, London School of Economics and Political Science.
23. Conefrey, Thomas and Gerald, John Fitz (2010). "Managing housing bubbles in regional economies under EMU: Ireland and Spain". *National Institute Economic Review*, 211 (1), 91-108.
24. Correa, María Dolores and López, Juan Manzanedo (2002). *Política regional española y europea: Periodo 1983-1999*. Madrid: Ministerio de Hacienda, Dirección General de Presupuestos.
25. Cortés, Luis Toharia (1996). "Empleo y paro en España: evolución, situación y perspectivas". *Ekonomiaz: Revista vasca de economía* (35), 36-67.
26. Dolado, Juan J and Jimeno, Juan F (1997). "The causes of Spanish unemployment: A structural VAR approach". *European Economic Review*, 41 (7), 1281-1307.

27. Espínola Salazar, Jose Ramón and Ramos Aguilar, Marta (2012). "El boom de la vivienda en España (1998-2007)". *Revista Icade. Publicación de las Facultades de Derecho y Ciencias Económicas y Empresariales* (75), 217-238.
28. Fernández de Lis, Santiago and Martínez Pagés, Jorge and Saurina, Jesús (2001). "Credit growth, problem loans and credit risk provisioning in Spain". *bis Papers*, 1, 331-353.
29. Fuentes Quintana, Enrique (1993). "Tres decenios de la economía española en perspectiva". In Enrique Fuentes Quintana and José Luis García Delgado (Eds.), *España. Economía*. Madrid: Espasa.
30. Galí, Jordi and Smets, Frank and Wouters, Rafael (2012). "Slow recoveries: a structural interpretation". *Journal of Money, Credit and Banking*, 44 (s2), 9-30.
31. García-Herrero, Alicia and Fernández de Lis, Santiago (2008). "The housing boom and bust in Spain: impact of the securitisation model and dynamic provisioning". *Housing Finance International, September*.
32. Gili, Margalida and Roca, Miquel and Basu, Sanjay and McKee, Martin and Stuckler, David (2013). "The mental health risks of economic crisis in Spain: evidence from primary care centres, 2006 and 2010". *The European Journal of Public Health*, 23 (1), 103-108.
33. González, Libertad and Ortega, Francesc (2012). "Immigration and Housing Booms: Evidence from Spain". *Journal of Regional Science*.
34. González-Bueno, Gabriel and Bello, Armando and Arias, Marta (2012). *La infancia en España 2012-2013. El impacto de la crisis en los niños*. Maig de.
35. Hall, Bronwyn H (2011). *Innovation and productivity*. National Bureau of Economic Research.
36. Helpman, Elhanan (2009). *The mystery of economic growth*. Harvard University Press.
37. IMF, (2007). *World Economic Outlook Update*. International Monetary Fund.
38. IMF, (2013). *Spain: 2013 Article IV Consultation*. International Monetary Fund.
39. Izquierdo, Mario and Jimeno-Serrano, Juan and Rojas, Juan (2007). "On the aggregate effects of immigration in Spain". *Banco de España Research Paper* (WP-0714,).
40. Jaumotte, Florence (2011). *Spanish Labor Market in a Cross-Country Perspective*. International Monetary Fund.
41. Jimeno, Juan F and Bentolila, Samuel (1998). "Regional unemployment persistence (Spain, 1976-1994)". *Labour Economics*, 5 (1), 25-51.
42. Kaboub, Fadhel (2008). " ". In William A. Jr. Darity (Ed.), *Price Vs. Quantity adjustment* (pp. 453-454). Macmillan Reference.
43. Kempner, Randall and Kelsey, Brian and Welch, Amanda and Evans, Chad and Attis, David and Hayter, Chris and Hawkins, Trace (2005). *Measuring Regional Innovation: A Guidebook for Conducting Regional Innovation Assessments*. Council on Competitiveness.
44. Krugman, Paul (2012). "Revenge of the Optimum Currency Area". *NBER Macroeconomics Annual*, 27.
45. Kuznets, Simon and Murphy, John Thomas (1966). *Modern economic growth: Rate, structure, and spread*. Yale University Press New Haven.
46. Laparra Navarro, Miguel and Pérez Eransus, Begoña (2010). *El primer impacto de la crisis en la cohesión social en España*. Cáritas Española.
47. Lucidi, Federico and Kleinknecht, Alfred (2010). "Little innovation, many jobs: An econometric analysis of the Italian labour productivity crisis". *Cambridge Journal of Economics*, 34, (3,), 525-546.

48. Mankiw, Gregory and Romer, David and Weil, David N (1992). "A contribution to the empirics of economic growth". *The quarterly journal of economics*, 107 (2), 407-437.
49. Martín García, Rodrigo and González Arias, Julio (2011). "Análisis estratégico de la industria de la construcción en España". *Cuadernos de gestión*, 11 (1), 141-161.
50. Martínez Parera, Montserrat and Rodríguez Quejido, Víctor (2007). "Changing financial markets and their reflection in Spain". *CNMV Bulletin*, 3, 77-92.
51. Martínez, María Soledad Castaño (2012). "La eficacia de la política de la vivienda en España". *Información Comercial Española, ICE: Revista de economía* (867), 7-22.
52. Mas, Matilde and Robledo, Juan Carlos (2011). *Las fuentes del crecimiento de la productividad*. Fundación BBVA-Instituto Valenciano de Investigaciones Económicas (Ivie).
53. Mochón Morcillo, Francisco and Isidro Aparicio, Rafael (2006). *Diccionario de términos financieros y de inversión: equivalente en inglés de cada término definido, relación de términos inglés-español, relación de abreviaturas y acrónimos españoles y no españoles, glosario de expresiones latinas*. McGraw-Hill.
54. Montalvo, José García (2012). "La desgravación a la compra de vivienda en España: Una reconsideración". *Economistas*, 30 (131), 173--180.
55. Montesinos, Vicente and Vela, José Manuel (2000). "Governmental Accounting in Spain and the European Monetary Union: A Critical Perspective". *Financial Accountability & Management*, 16 (2), 129-150. <http://dx.doi.org/10.1111/1468-0408.00101>
56. Müller, Jan-Werner (2012). "Europe's Perfect Storm: The Political and Economic Consequences of the Eurocrisis". *Dissent*, 59 (4), 47-53.
57. Nelson, Richard R and Phelps, Edmund S (1966). "Investment in humans, technological diffusion, and economic growth". *The American Economic Review*, 56 (1/2), 69-75.
58. Nicodemo, Catia (2013). "Immigration and labor productivity: New empirical evidence for Spain". *Discussion paper series* (7297,).
59. O'Daly, Robert and Jenkins, Charles and Ward, Robert and Prothero, Neil and Whyte, Philip and Jones, Ben and Wesiak, Stefan (2007). "Country Profiles: Spain". In Laza Kekic and Karl P Sauvart (Eds.), *World investment prospects to 2011: Foreign direct investment and the challenge of political risk* (pp. 122-123). London: The Economist Intelligence Unit.
60. OECD, (1999). *Boosting Innovation: The Cluster Approach*. OECD Publishing.
61. Ordóñez, Miguel Fernández (2007). "Overview of the Spanish economy in 2006". *BIS Review* (67). <http://www.bis.org/review/r070620d.pdf>
62. Ortega, Eloísa and Peñalosa, Juan (2012). "The Spanish economic crisis: key factors and growth challenges in the euro area". *Banco de España Occasional Paper* (1201).
63. Pissarides, Christopher A (2013). "CEP Discussion Paper No 1210 May 2013 Unemployment in the Great Recession". .
64. Prachowny, Martin F. J. (1993). "Okun's Law: Theoretical Foundations and Revised Estimates". *The Review of Economics and Statistics*, 75 (2), pp. 331-336. <http://www.jstor.org/stable/2109440>
65. Rosero-Bixby, Luis and Castro-Martín, Teresa and Reher, David (2012). "Estimating the number of immigrants in Spain: an indirect method based on births and fertility rates". *Population (english edition)*, 66 (3), 543-560.
66. Ródenas Calatayud, Carmen and Martí Sempere, Mónica (2005). "El nuevo mapa de las migraciones interiores en España: los cambios en el patrón de los sesenta". *Investigaciones Regionales* (6), 21-39.

67. Schumpeter, Joseph Alois (1983). *The theory of economic development: An inquiry into profits, capital, credit, interest, and the business cycle*. London: Transaction Books.
68. Sharpe, William F (1966). "Mutual fund performance". *The Journal of Business*, 39 (1), 119-138.
69. Sinn, Hans-Werner (2013). *Austerity, Growth and Inflation. Remarks on the Eurozone's Unresolved Competitiveness Problem*. CESifo.
70. Solow, Robert M (1956). "A contribution to the theory of economic growth". *The quarterly journal of economics*, 70 (1), 65-94.
71. Stuckler, David and Basu, Sanjay and Suhrcke, Marc and Coutts, Adam and McKee, Martin (2009). "The public health effect of economic crises and alternative policy responses in Europe: an empirical analysis". *The Lancet*, 374 (9686), 315-323.
72. Suárez, Javier (2010). *The Spanish crisis: background and policy challenges*. Centre for Economic Policy Research.
73. Taylor, John B (2009). "The financial crisis and the policy responses: An empirical analysis of what went wrong". *NBER Working Paper* (14631,).

Resumen:

La historia económica española reciente, sometida a grandes transformaciones sociales y políticas, se caracteriza por la dinámica cíclica de su actividad productiva. Sin embargo, la continua mudanza de las condiciones coincide con la persistencia del fenómeno del paro. El comportamiento del mercado laboral evidencia la existencia de desequilibrios más allá de instituciones laborales concretas. En el contexto de la actual crisis, los elementos de ajuste necesarios incorporarían mejoras en productividad y la identificación de sectores de especialización que suplan la reducción de las actuales capacidades por el colapso del sector de la construcción.

Palabras clave: Crisis económica, Desempleo, Sectores de Actividad, Productividad, Innovación

Abstract

The recent Spanish economic history, under great political and social changes, is characterized by the cyclical dynamics of production activities. However, although the changing conditions, unemployment remains as persistent phenomenon. The labour market behavior shows the existence of imbalances far beyond the influence of specific labour policies. In the context of the current crisis, and with a collapsing construction sector, productivity improvements follow the identification of areas of expertise that might replace the reduced capabilities.

Keywords: Economic crisis, unemployment, Activity Sectors, Productivity, Innovation.

Para consultar un artículo, selecciónalo en el **menú de la derecha**.

- *Una década de Berlusconi, populismo o dictadura neofascista?*
Andrea Donofrio.

Imprimir

UNA DÉCADA DE BERLUSCONI, ¿POPULISMO O DICTADURA MEDIÁTICA?.

Andrea Donofrio

[Resumen-Palabras clave](#) / [Abstract-Keywords](#) / [Fechas](#)

1. Introducción
2. ¿Dictadura mediática?
3. Populismo al poder
4. Reflexiones sobre la década berlusconiana
5. Conclusión
6. Bibliografía

1. Introducción

En noviembre de 2011, Silvio Berlusconi se vio obligado a dimitir, tras constatar la pérdida de la mayoría en el Parlamento italiano. No se ha tratado del fin de un gobierno normal, sino más bien de la conclusión de un largo régimen. La votación para aprobar los presupuestos del 2010, selló el final de un ciclo, rubricando el ocaso del berlusconismo, mostrando al mundo entero los peligros de construir el poder sobre una base de clientelismo, populismo mediático y fidelidades personales. Tras 17 largos años, parecía haber llegado el día de escribir la necrológica política de Berlusconi, el hombre que entró en política prometiendo menos impuestos y un nuevo milagro económico italiano, un país "vincente come il Milan", el equipo de fútbol del que es Presidente. La realidad ha sido muy diferente, ya que su herencia se puede considerar desastrosa: Berlusconi ha dejado un país al borde del abismo, atrapado en una grave crisis económica e institucional.

Desde que Silvio Berlusconi se convirtió en presidente del Gobierno de Italia, se plantearon, de forma recurrente, unos interrogantes: ¿Se instauró una dictadura que algunos definen como mediática? ¿Estamos ante una nueva forma de populismo? ¿Cómo comprender la anomalía italiana?

No cabe duda que el caso de Berlusconi podría representar un ejemplo de control político conseguido dentro de los límites de un sistema democrático y que se ha beneficiado enormemente del poder de los medios de comunicación y de una ingente fortuna económica. A través de la posesión de diferentes medios de comunicación (prensa, radio, TV, cine, editoriales...), el presidente del Milán FC pudo alcanzar el poder, dando vida a la insólita situación de un gran magnate de medios de comunicación que logra controlar el poder político directamente, provocando una peligrosa confusión entre intereses públicos y privados, personales y gubernamentales.

El objetivo de este artículo es reflexionar sobre la década política italiana marcada por la presencia de Silvio Berlusconi, demostrando como el poder mediático del ex primer ministro ha puesto en peligro el funcionamiento de la democracia italiana, demostrando su fragilidad institucional y creando una anomalía socio-política. Se reflexionará sobre la última década italiana y se destacará que lo más preocupante de este caso resulta ser el posible contagio: aunque la experiencia política de Berlusconi aun no puede considerarse acabada, resulta oportuno reflexionar sobre su modelo de control político en el sistema democrático moderno. La relevancia de la experiencia italiana va más allá de la política interna del país, representando un interesante y complejo caso de entramado de relaciones entre los poderes político, mediático y económico, augurando una nueva forma de populismo.

2. ¿Dictadura mediática?

En muchas ocasiones, para describir la situación política de Italia durante la etapa de Berlusconi, se ha recurrido a la palabra dictadura, apareciendo este experimento político como una nueva forma de autoridad y poder: incluso personas cercanas al *cava.erie* han utilizado expresiones en esa misma línea definiendo a Berlusconi como "un déspota iluminado, un Ceaucescu bueno, un caso evidentemente anómalo en un País democrático" (en palabras del fiel Fedele Confalonieri). Asimismo, a veces, para rebajar la expresión y darle un barniz de modernismo, algunos politólogos han hablado de "dictadura mediática", poniendo de relieve la importancia de los medios en esta forma de control político. Por otro lado, algunos politólogos han preferido hablar de "democracia despótica" para indicar una especie de 'revolución conservadora' que habría desembocado en un "despotismo democrático"^[1]. Otros la han definido como una "dittatura proprietaria" (expresión utilizada por Paolo Flores D'Arcais), subrayando que Berlusconi se ocupa de la salvaguardia de su patrimonio en un sistema de poder mediático.

Independientemente de la definición que se quiera utilizar, el ex mandatario ha intentado hacerse con el control

del Estado, actuando como si fuese una empresa, una más de sus propiedades. Con Berlusconi, "el Gobierno no se separa del patrimonio, el Estado de la persona". El ex presidente y su entorno empezaron a actuar como agentes patógenos sobre las instituciones, atacándolas constantemente, perjudicando el funcionamiento de las instituciones republicanas y de la sociedad en su conjunto.

A diferencia de la condena judicial, el final político de Berlusconi aún no parece firme y por la tanto resulta difícil realizar un análisis objetivo de las consecuencias de sus años de Gobierno. No obstante, puede ser extremadamente interesante reflexionar sobre el caso de Italia y preguntarse de qué se ha tratado. En 1974, Primo Levi escribía sabiamente que "cada época tiene su fascismo" advirtiendo, con gran clarividencia, que "se puede llegar a esta situación de muchas formas, no necesariamente mediante el terror y la intimidación policial, sino también a través de la ocultación o de la manipulación de la información, la corrupción del sistema judicial y la parálisis del sistema educativo"^[2]. Por su parte, Umberto Eco afirmaba que cada época tiene sus mitos y que el mito del *hombre de Egipto* (al estilo de Mussolini) ha sido sustituido por el *hombre de Te. Ev. S. Or.*: por lo tanto, "en nuestro tiempo, si dictadura ha de haber, será una dictadura mediática y no política"^[3].

No obstante, hablar de dictadura para describir el régimen de Berlusconi resulta excesivo, ya que el suyo ha parecido más bien un intento, consiguiendo instaurar sólo algunos de los elementos constitutivos de una dictadura. Durante su mandato, el ex primer ministro italiano intentó evitar someterse al poder judicial, cuestionando constantemente su actividad y atacando la autonomía de la Magistratura. Y, por otro lado, se asistió al intento –logrado– de establecer la supremacía del Ejecutivo sobre el poder legislativo, teniendo en jaque al Parlamento e imponiendo su agenda política a los intereses reales del país. Su acción política aspiró a provocar un desequilibrio de poder a su favor, abogando por la existencia de una jerarquía, en contra de la independencia de cada figura institucional. Asimismo, el ex presidente del Gobierno ha mostrado su deseo de modificar la Constitución italiana para hacerla más dócil a su ambición y más maleable a sus intereses. Anhelaba una lenta erosión: las reformas constitucionales propuestas pretendían fortalecer el papel del Ejecutivo, debilitando lo demás poderes, desequilibrando su división. Se limitó la prensa, la libertad de expresión, se atacaron públicamente los medios desafines con la política gubernamental, intentando aprobar normas cada vez más restrictivas (leyes mordazas).

En estos años, el ex primer ministro ha considerado que el poder Ejecutivo y su persona debían gozar de mayores poderes y libertad en virtud de su elección, apoyándola en una supuesta legitimidad popular, considerando al Gobierno *regulus solutus*. Berlusconi parecía no entender que a través de su acción resultaba manifiesta la deformación del principio de soberanía popular y absurda la idea de que, al haber sido elegido por el pueblo italiano, gozase de una impunidad que le protegiera de cualquier "infortunio", identificando, paradójicamente, la *vox populi* con la *vox Dei*. El *causante* anhelaba sobrevivir por encima de la ley, contraponiendo su propia legitimidad institucional a la de las instituciones mismas. Al contrario, Italia, como democracia parlamentaria y no plebiscitaria, exigía respeto hacia la independencia y separación de poderes. A tal propósito, las afirmaciones de un Ministro de Justicia durante la etapa berlusconiana sobre "la gran legitimidad que le han concedido los italianos" a Berlusconi, ponen de manifiesto el intento de mistificar la realidad y engañar a los electores: resulta paradójico que un miembro del Gobierno pueda confundir la legitimidad popular con la impunidad judicial. Berlusconi —y todos los presidentes de consejos— deben responder de su conducta pública independientemente del voto popular.

Berlusconi parecía anhelar una especie de unificación de los tres poderes: "è caratteristico del modello populistico italiano il disprezzo del dettato costituzionale e l'indicazione del risultato elettorale quale criterio unico e sufficiente di legittimazione del capo dell'esecutivo come dei suoi collaboratori"^[4].

Aún así, en ningún momento ha sido un dictador en *stricto sensu*, sino más bien un político ambicioso, incluso déspota y caprichoso, preocupado por sus intereses personales. Tal y como releva Sartori, "a Berlusconi le interesa simplemente hacer lo que desea. Se considera insuperable, y en razón de esta condición pretende actuar con las manos libres, mal soporta quien le frena. No obstante, es cierto que su megalomanía está creciendo, que exhibe un complejo de persecución incluso respecto a los medios (...). Aún así, hoy en día, el personaje sigue, a mi ver, sobre todo un patrón autoritario (...) y así se ha puesto a construir, dentro de Palazzo Chigi, y en el interior de su personal esfera de poder, un sultanato. Me he divertido al bautizarlo así porque el término (islámico) es evocativo tanto de pompa como poder despótico"^[5]. Más que un dictador, era como si Berlusconi aspirase a ser el dueño del país, identificando su misma persona con la nación, erigiéndose como perfecto representante de la sociedad italiana. Se trata de un personaje con una enorme ambición de control personal y un burdo poder carismático en un moderno Estado democrático, como es Italia.

En Italia, cada vez que se habla de dictadura, vuelve a la memoria la figura de Benito Mussolini, forzando paralelismos y diferencias entre estos dos personajes y las dos experiencias. Se trata de dos figuras muy diferentes que, empero, han marcado la historia del país. Entre los dos hay muchas diferencias. Brevemente, podríamos decir que la diferencia principal reside en el sistema de poder: mientras Mussolini poseía como "obiettivo primario un serio programma ideologico (...), il desiderio di riformare gli individui insieme con un piano generale per riformare la società italiana. Al contrario, [Berlusconi] punterebbe esclusivamente a conservare e promuovere gli *interessi* del fondatore, con qualunque mezzo"^[6]. Asimismo, merece la pena remarcar la diferente la visión del dinero y de la esfera pública ya que, mientras Mussolini se consideraba por encima de estas cosas e intentaba separar los intereses públicos de los privados, Berlusconi concibe la política como una prolongación de su vida personal y de sus entretenimientos desenfrenados. Consecuencia de eso, ha sido la mezcla de los intereses públicos con los privados, la exhibición de su vida privada en público, ostentándola, difuminando el confin entre las dos esferas. Se ha asistido a una "spettacularizzazione dell'intimità stessa"^[7]. Por eso, frecuentemente, tras la máscara de las reivindicaciones públicas, se han escondido los intereses personales de uno de los hombres más ricos de Italia.

Berlusconi padece una visión patrimonialista de las instituciones patrias, intentado establecer un control privado sobre el Estado, considerado como "bien de su propiedad". Según esta visión distorsionada de la *res pública*, gozaba del derecho de nombrar ministros y ministras a quien quisiera, independientemente de su formación o experiencia profesional, a costa del grave perjuicio del funcionamiento del gobierno. Para el *causante*, el

nombramiento de estos altos cargos debía interpretarse como un premio por un favor prestado, una recompensa a la fidelidad demostrada, el reconocimiento de un voto ofrecido. De esa manera, el partido se ha convertido en su corte y, esta visión personalista del Estado ha conllevado que él tenga el derecho de expulsar a los cortesanos, de destituir a los miembros del Gobierno, tratándoles, caprichosamente, como personal de servicio, repartiendo regalias por su obediencia y fidelidad: "Nadie siquiera chista. Los ministros del partido de su propiedad lo son por gracia recibida. Vuelven a sus casas sin una queja si así lo decide el patrón. Tampoco falta en su gobierno un agradable harén de hermosas mujeres. El sultanato era un poco así"^[8]. Berlusconi se considera el amo de sus empresas y, cosa peligrosa, de la *επιχείρησά* Italia, de su propiedad y a su servicio. La relación con los miembros del Gobierno se ha regido por el servilismo, creando una serie de sujetos devotos *-εξνοία-* al jefe, que ha tejido una extensa y reverente red de clientes. El servilismo que se ha vivido en Italia, en la política y en la economía nacional, resulta resumido en una frase del periodista italiano Giancarlo Santalmassi "media Italia trabaja para Berlusconi, la otra media lo está deseando".

Y, volviendo a la comparativa, algunos argumentan que Berlusconi y Mussolini comparten el efecto carismático, la capacidad de "animar las masas", alentar al pueblo italiano y convencerle de cualquier cosa. Sin embargo, mientras Mussolini encajaría mejor en la idea *weberiana* de una figura genuinamente carismática, esto es, una personalidad "diferenciada de la de los hombres normales y tratada como si estuviera dotada de poderes o cualidades sobrenaturales, sobrehumanos o, al menos, particularmente excepcionales"^[9], a Berlusconi, contrariamente, no le importa parecer "humano", de carne y hueso, con debilidades y vicios. Berlusconi, como Mussolini, más que un "un leader político moderno es un capopolo, secondo la plurisecolare tradizione del demagogo plebeo"^[10]. No obstante, acerca del presunto carisma, no debe olvidarse que en ambos casos se trataba de un carisma "cuidadosamente construido" a fin de provocar la exaltación de dos figuras corrientes, que, a su mérito, resultaban capaces de interpretar los deseos de los italianos.

Se puede considerar a Berlusconi una figura retrógrada y anacrónica, pero a la vez, con una componente modernista, incluso posmodernista: su talante, el uso político del deporte, la primacía de la estética, el valor del entretenimiento, el desprecio de las demás instituciones, la fama de poder y riqueza, el sentimiento anti-político representan una mezcla de antigüedad y novedad. Representa una figura de vanguardia que ha creado nuevas formas de comunicación política y mediática para alcanzar el poder.

3. Populismo al poder

La etiqueta populismo resulta ambigua y, en los últimos tiempos, se ha usado frecuentemente de forma impropia, abusando de ella para definir realidades muy diferentes entre sí. Como afirma Peter Wiles, el populismo es "un síndrome"^[11], con diferentes matices: resulta ser más bien un contenedor capaz de englobar fenómenos diferentes, acomodados por una misma retórica. Para Torquato di Tella, el populismo era "la somma di una leadership di tipo carismático, espressa dalle classi medie, o da quelle superiori, e un seguito di massa politicamente ancora informe e disponibile a essere mobilitato"^[12]. Es difícil encontrar una definición unívoca, ya que en muchos casos se usa para delimitar realidades diferentes y no siempre contiguas. Existen diferentes tipos, aunque puede que el más frecuente sea el "populismo de los hombres políticos": "lo stile di alcuni leader, i quali mettono al centro del loro discorso, ma anche del loro stile, la fondamentale unità del popolo, l'artificiosità delle sue divisioni, la critica dei partiti e la propria presa di distanza della politica ufficiale"^[13]. En el caso de Italia, en los últimos años hemos asistido especialmente a dos tipos de populismos: el tele-populismo de Berlusconi y el "populismo regional" de la Lega Norte. Ambos populismos parecen haber sido favorecidos por la inmadurez democrática del país (tal y como afirma Canovan en su libro *Forlun, Halcourt Erace*, New York, 1981) y la propensión de la política italiana a la ideología (como afirma Carlo Tullio-Altan, en *Forluno e Hancornino: saggio sulle idee politiche italiane*, Feltrinelli, Milano, 1989).

Resulta necesario tener en cuenta el contexto en el que Berlusconi alcanzó el poder: tras el grave escándalo de *Tangeri, tōpō* (Manos limpias), se asistió a un vacío político casi total y a una profunda crisis de los partidos tradicionales, que habían dominado la escena política nacional desde la posguerra. Las instituciones democráticas estaban en crisis y los ciudadanos pedían cambios ante una profunda corrupción pública. El *lavavare* supo presentarse como algo novedoso, ajeno a los tradicionales partidos y como representante de ese deseo de cambios. A través de sus televisiones, propagó una imagen de sí mismo distorsionada, provocando una especie de "ipnosi collettiva"^[14]: los italianos no comprendieron que en realidad Berlusconi era parte de este sistema, había estado presente y cercano a muchas figuras políticas culpables del degradado nacional (Bettino Craxi *in finis*), y que, por tanto, su figura se podía inscribir plenamente en el proceso de crisis de la democracia italiana. De todos modos, ante el desprestigio de la política tradicional, Berlusconi comprendió que podía beneficiarse presentándose como un "no político", un sujeto ajeno a la casta gobernante, un triunfador en los negocios: "lo que Berlusconi estaba haciendo, y en lo que otros emprendedores italianos no estaban particularmente interesados, era crear una imagen de sí en la conciencia nacional"^[15]. De forma habilidosa, el empresario milanés supo utilizar en su beneficio la larga crisis de la democracia italiana para dar paso a una democracia populista, en parte deslegitimada. Para lograr su objetivo, las instituciones patrias han sido dirigidas en una órbita populista, intentando alterar la constitución italiana. En virtud de sus televisiones y de la aplicación de técnicas comerciales a la política, Berlusconi consiguió dar un nuevo encanto a lo político nacional, apelando constantemente a su éxito y al modelo de eficacia empresarial. Confesaba que "si ahora me ocupo de la política, es porque tengo ganas de seguir desarrollando mi oficio de empresario". Contra los partidos tradicionales y ante la crisis del Estado-nación, Berlusconi vampirizó literalmente el poder político, beneficiándose de crisis de la representatividad política y de apatía social generalizada.

Durante estos años, la acción de gobierno de Berlusconi se ha caracterizado por el uso partidista de los medios de comunicación puestos al servicio de sus intereses personales y con una buena dosis de populismo. Merece la pena subrayar que Berlusconi ha inaugurado una nueva forma de populismo, televisivo y personalista: se diferencia del populismo clásico, ya que, aunque ligada a elementos territoriales y a la cercanía al pueblo, el elemento caracterizador es el carácter patrimonial, la posibilidad de comprar recursos humanos y materiales y crear vínculos clientelares, de ofrecer trabajo y salvación, prometer milagros del tipo "menos tasas para todos" y

“un millón de puestos de trabajo”. Asimismo, con Berlusconi asistimos a la “ideología del espectáculo”: el mismo nombre del partido, *Forza Italia* “resultaba jovial y apolítico: levantaba el ánimo sin marcar una orientación política precisa que pudiera atraer a unos y enajenar a otros. Era el sello perfecto (el que Craxi había pretendido en vano) para unir a votantes dispares de centro derecha”^[16].

El empresario se preocupó de construir una impresionante red de intereses, desembocando en un populismo narcisista y megalómano, fijado en unos tele-rituales: las multitudes esperándole, las llamadas en directo, los chistes de mal gusto, las metáforas futbolísticas, hasta llegar al *burgo burgo*. Se asistió a la justificación de toda conveniencia facciosa invocando la voluntad popular y a una vergonzosa frivolidad y liviandad en la clase política como si Berlusconi hubiera leído a Aristóteles y el libro V de *La Política*, y especialmente la parte relativa a cómo a la democracia puede sobrevenir en despotismo.

A lo largo de sus mandatos, Berlusconi ha actuado como un señor de la Florencia de la Edad Media o renacentista, aunque carente del mecenazgo artístico de la época o con una innata tendencia al mal gusto. Se sentía como un *prince* moderno que debía ejercer, de forma despótica, su control sobre la ciudad-Estado. Su consenso se apoyaba sobre una elevada dosis de populismo, que “no es una doctrina precisa, sino un ‘síndrome’”. En efecto, al populismo no corresponde con una elaboración teórica orgánica y sistemática”^[17]. Berlusconi ha inaugurado un populismo que se basa en un estilo personal más que político, en el propio carisma, que usa un lenguaje diplomático para finalidades subjetivas. Como en el tiempo de las Señorías, a través de sus promesas, de su poder económico, de su influencia política, ha conseguido aglutinar un deleznable consenso en torno a su figura y a su acción política. Ante los ciudadanos, Berlusconi ha intentado presentarse más bien como un emperador itálico, que sueña con la construcción de un Imperio y pacta por su supervivencia política.

El populismo de Berlusconi se suele comparar con el bonapartismo: “il nocciolo del bonapartismo, fin dalla sua prima versione, consiste nell'idoleggiamento della sovranità popolare da mobilitare nella forma di plebiscito. Ciò che distingue questo dispotismo moderno dal precedente assolutismo monarchico è appunto il suo ritenersi fondato sulla volontà del popolo e non sul diritto divino”^[18]. Asimismo se suele afirmar que este nuevo populismo mediático (“populismo televisivo o telepopulismo”^[19]) conjuga “il momento fantasmagorico della pubblicità delle merci con quello della propaganda di tipo bonapartista”^[20].

Se ha tratado de un populismo basado en la comunicación política: su existencia no se apoya sobre una ideología concreta sino más bien sobre una forma de gestionar, una manera de administrar la *res publica*. El populismo de Berlusconi representa un instrumento de gobierno, resulta funcional para la creación de un poder carismático, construido mediante una constante propaganda. En el caso de Berlusconi, el nexo entre el populismo y el poder carismático resulta estrecho, gozan de un vínculo que determina la existencia de uno en el fundamento del otro. La soberanía popular reside en la figura del líder y se basa en “l'efficacia e l'immediatezza di un rapporto fiduciario e carismatico –mediato dalle televisioni- fra leader ed elettori”^[21]. Con su populismo, Berlusconi se convierte en el “Grande Emittente”: “diversamente dal passato, dunque, questo populismo nasce in maniera extrapolitica: è un ‘populismo privatistico’ secondo la felice espressione di Giorgio Ruffolo. Oppure si potrebbe aggiungere con una battuta, è un'originale combinazione della politica affaristica di Bettino Craxi con la proverbiale ignoranza di Mike Bongiorno, cioè il presentatore televisivo per antonomasia, apparentemente quanto di più lontano dalla politica si possa immaginare”^[22].

Berlusconi ha representado un Napoleón III en versión moderna, incapaz de distinguir entre una democracia plebiscitaria y una democracia parlamentaria, o de comprender el imperio de la ley. En la misma línea afirmaba el sociólogo Umberto Eco: “ahora bien, que Berlusconi está gobernando de una forma muy peculiar, está fuera de toda duda. Entre las características de esta forma de gobernar señalaría una peligrosa tendencia al populismo. No utilizo el término «populismo» en el sentido histórico (el populismo ruso) sino en el sentido corriente, que se utilizaba para referirse a Perón y a otros gobernantes sudamericanos o africanos. Recordemos una afirmación que hizo Berlusconi cuando (no a salvo aún de la justicia) intentaba deslegitimar a los magistrados. Decía que él elegido por el pueblo, no permitiría que le juzgara una persona que solo ocupaba el cargo por oposición”. Y añadía: “en cambio, apelar al pueblo significa construir una ficción: teniendo en cuenta que el pueblo como tal no existe, el populista es aquel que se crea una imagen virtual de la voluntad popular. Mussolini lo hacía reuniendo a cien o doscientas mil personas en la Piazza Venezia que lo aclamaban y que, en su condición de actores, desempeñaban el papel de pueblo. Otros pueden crear la imagen del consenso popular jugando con los sondeos, o simplemente evocando el fantasma de un «pueblo». De este modo, el populista identifica sus proyectos con la voluntad del pueblo y luego, si tiene éxito (y muchas veces tiene éxito), transforma en ese pueblo que ha inventado a una buena parte de los ciudadanos, fascinados por una imagen virtual con la que acaban identificándose. Estos son los riesgos del populismo, que hemos reconocido y temido cuando se manifestaba en otros países, pero que curiosamente no reconocemos bien cuando comienza a imponerse en nuestra casa. Tal vez ciertos riesgos los perciben antes los extranjeros que los pueblos (o los ciudadanos, no el pueblo) interesados”^[23]. El populismo autoritario no puede tolerar los límites a los principios constitucionales y aspira a la eliminación de estos: según Berlusconi la soberanía popular debe poderse ejercer por el elegido sin los límites del texto constitucional, eliminando los órganos constitucionales de garantía y control, obstáculos en el ejercicio del poder.

Al mismo tiempo se ha asistido a una personalización de la política y la importancia fundamental de los medios de comunicación. Desde su entrada en política, su campaña electoral ha estado marcada por una dosis de demagogia, el uso de las encuestas como arma política, un excesivo populismo: “prometió la creación de un millón de puestos de trabajo, recortar el número de impuestos de doscientos a sólo diez y reducir la carga fiscal del país de un 50 a un 30 por ciento sin ahorrar en servicios, pensiones ni prestaciones sanitarias o fondos para la educación”^[24].

4. Reflexiones sobre la década *berlusconiana*

En estos años, Berlusconi se ha postulado como el político “anti-político”, haciendo muestra de sus humanas debilidades, exhibiendo su ego desmesurado y una retórica demagógica, utilizando un excelente populismo

mediático. Se ha presentado a sí mismo como héroe político y a la vez hombre común, capaz de una subida socio-política que le ha permitido pasar de ser "uno de nosotros" a "Alguien". No un multimillonario, sino más bien un "italiano corriente" muy rico, llegando casi a encarnar al hombre-masa de José Ortega y Gasset.

La acción política de Berlusconi y de gran parte de la clase italiana se ha caracterizado por una preocupante demagogia, tanto que Sartori afirma que "la demagogia en Italia está en el Gobierno", explicando que "en las democracias de masa y contextualmente de video-poder sin demagogia, ningún líder tendría posibilidades". No obstante, para el prestigioso politólogo, la diferencia con los demás gobernante es que "i 'nostrì' antepongono la conquista del potere o l'abbarbicamento al potere a qualsiasi interesse e necessità del Paese"[25]. Es decir, que el caso de Italia resultaría extremo, ya que se ha tratado de una demagogia cuyo fin era el poder, el control del electorado, sin tener en cuenta los verdaderos intereses nacionales.

Desde el punto de vista sociológico, adaptándose al ambiente que le rodea, Berlusconi ha mostrado la capacidad de construir una empatía con sus electores, de hacerles creer que, pese a que lleva 20 años en la política italiana, sigue representando la novedad, el aclamado *homo novus*. En esta línea contribuye una característica propia de los italianos: "los italianos pretenden prodigios por quien les comanda: es una manera para posponer esfuerzos, renuncias y admisiones. Por eso, en los últimos noventa años, nos hemos convertidos en fascistas sin serlo, en antifascistas sin creerlo, en democristianos sin admitirlo, en socialistas sin fiarnos, en referendarios sin comprenderlos, en berlusconianos sin darnos cuenta" [26].

Desde el punto de vista económico, se postula como modelo de éxito, el hombre capaz de hacerlo todo, un *se i- naae nan* que de la nada ha creado un imperio económico. Nada más lejano de la verdad. Y, asimismo, ante sus electores, se muestra comprensivo, como si fuera uno de ellos, con los mismos vicios y virtudes, buscando la *capialo berenva.eritae* de los espectadores de sus televisiones. El *cavaa.eie* se muestra dispuesto a admitir sus tentaciones terrenas y debilidades humanas, "a perdonar las de los otros" siempre en un régimen de reciprocidad, proponiendo un intercambio de tolerancia y justificación mutua.

Mientras su presencia en la sociedad italiana se afianzó gracias a la labor de sus televisiones, Berlusconi ha sido capaz de desarrollar una política que prescindiera de las instituciones. Su persona y su omnipresencia televisiva contaban más que las instituciones nacionales, mientras los canales televisivos sustituían al Parlamento. El primer ministro anunciaba cualquier decisión, independientemente de su gravedad y consecuencias en un programa de televisión. En palabras de Umberto Eco, "ese es el tipo de régimen de populismo mediático que Berlusconi está instaurando, en el que se establece una relación directa entre el jefe máximo y el pueblo a través de los medios de comunicación de masas, con la consiguiente desautorización del Parlamento (adonde el jefe no necesita acudir a buscar consenso porque ya lo tiene asegurado y el Parlamento tiende, por tanto, a convertirse en el notario que registra los acuerdos tomados entre Berlusconi y, Bruno Vespa [famoso presentador italiano])". Además Eco añadía que ese tipo de populismo mediático tenía evidentes ventajas: "si vas al Parlamento a decir una cosa, queda registrada en el acta y luego no puedes afirmar que no la has dicho. En cambio, diciéndola en la tele, Berlusconi obtuvo el resultado que se proponía (obtener una cierta popularidad con fines electorales); y luego, cuando afirmó que no lo había dicho, por un lado, tranquilizó a Bush y, por el otro, no perdió mucho del consenso que había obtenido, porque es una virtud de los medios que quien los sigue (y no lee la prensa) se olvida al día siguiente qué le habían dicho exactamente el día antes, y a lo sumo conserva la impresión de que Berlusconi había dicho alguna cosa simpática"[27].

Probablemente donde más ha incidido su acción ha sido en la video-política, convertida en un show, una *performance*. Se ha llegado al punto en que la imagen cuenta más que el discurso, en que lo que realmente importa a los políticos es su nivel de popularidad. La importancia de la estética y de la apariencia más que del contenido, inaugurando un nuevo "marketing político", llamado conscientemente *sarkoberlusconi* (Pierre Musso) para indicar que se trata de un fenómeno europeo político-mediático. Por un lado, se caracteriza por una dosis de bonapartismo, por postularse como guía que nos protege y defiende, alimentando el miedo al diferente y eligiendo a la crisis como chivo expiatorio ante una situación extremadamente complicada; por otro lado, el poder de la imagen, apareciendo eternamente jóvenes y con éxito con las mujeres. De hecho, Berlusconi intenta a toda costa rejuvenecer su imagen, recurriendo con frecuencia a trasplantes de pelo y *lifting* faciales. Durante el periodo electoral, los italianos sufren, literalmente, un agobiante bombardeo con la cara de Berlusconi, su foto aparecen en todas las calles: "en la óptica de personalizar al máximo la campaña electoral, Berlusconi quiso ser el único rostro en las pancartas de Forza Italia"[28]. "Conoscendo perfettamente il proprio elettorato potenziale e le caratteristiche del pubblico televisivo"[29], Berlusconi se ha preocupado de ofrecer una imagen de sí mismo, a la vez tranquilizadora y dinámica.

Fuera de Italia, no siempre se comprende el fenómeno Berlusconi, despertando su figura curiosidad y alguna incompreensión. Sobre todo, muchos se preguntan como es posible que los italianos le hayan perdonado todo. A tal propósito, merece la pena subrayar que Berlusconi no es "un extraterrestre", una figura ajena al país, sino más bien el producto de la actual sociedad italiana. Por eso, *E. Fas* le presenta como "un ejemplar italianísimo, un producto puramente *naae.ri ita.y*: simpático, campechano, elegante, ocurrente. Sólo un país tan fascinante, contradictorio y cínico como Italia puede inventar un político así"[30]. No cabe duda que el *cavaa.eie* encarna perfectamente la *itaa.naadaa* actual, convirtiéndose en el perfecto intérprete de la sociedad civil y de sus deseos. Describiendo la personalidad de Mussolini, Curzio Malaparte sostenía que "no se puede realizar un retrato de Mussolini sin hacer un retrato del pueblo italiano. Sus cualidades y defectos son las de todos los italianos". No se puede entender a Berlusconi extrapolándolo de su contexto, apartándole de la sociedad italiana de los últimos años. Como si todos los italianos llevásemos dentro algo de Berlusconi, tanto que el genial Giorgio Gaber afirmaba, en 2001, con clarividencia: "no tengo miedo de Berlusconi en sí, tengo miedo de Berlusconi en mí".

Tal y como afirmaba Umberto Eco, Berlusconi "es el producto de nuestra sociedad, de años y años de atención a los valores del éxito y de la riqueza fácil, es el producto también de la prensa y de la televisión no de derechas, es el producto de desfiles de modelos cimbreantes, de madres que abrazan por al hijo que emigró a Australia, de parejas que obtienen el reconocimiento de los vecinos porque han exhibido su crisis conyugales ante una cámara de televisión, de lo sagrado convertido a menudo en espectáculo, de la ideología de que basta con golpear para vencer, del escaso atractivo mediático de cualquier noticia que diga lo que prueban las estadísticas, esto es, que

la criminalidad ha disminuido cuando es visiblemente más morboso el caso de criminalidad feroz, que induce a pensar que lo que ha sucedido una vez podrá sucedernos a todos mañana”[31].

Tras estas reflexiones, surge un interrogante: ¿Berlusconi es el prototipo de un nuevo sistema o una excepción? Aunque será el tiempo quien responderá de forma incuestionable a esa pregunta, Berlusconi se postula como un modelo capaz de producir un intenso deseo de emulación y de convertirse en una alarmante tentación que no merece infravalorarse. Tras su compleja personalidad y su tendencia al burlesco (el “siniestro payaso” como lo define frecuentemente la prensa del Norte Europa), se oculta un caso que es recomendable tomarse en serio, sin subestimarlos, ya que puede encarnar el paradigma de cualquier gobernante del futuro, que quiera aventurarse en el mundo político para conseguir beneficios personales y poderío económico.

El *psicopatía a la italiana* debe despertar preocupaciones no sólo en los italianos sino en todos los países del mundo, ya que, como se ha visto, su experiencia ya ha sido “exportada” en Tailandia y Chile: “el modelo impuesto por el *cava.erie*, caracterizado por la política-espectáculo, el estilo personalista y ‘seudo-plebiscitario’ es exportable y podría aspirar a ser emulado por varios gobernantes”[32], adaptándolo a las características locales, teniendo en cuenta los hábitos y las costumbres del país en el que se implemente. Aunque pueda sonar alarmista, el primer ministro italiano podría peligrosamente convertirse en un paradigma para otros mandatarios, tanto que un fantasma podría volver a recorrer Europa, *el iantrasna de Berlusconi*, “un mitómano excesivo, una especie de virus que amenaza al corazón de la Unión Europea y a una de las más ricas culturas europeas”. Por eso, resulta crucial comprender y valorar en qué medida, qué posibilidad pueda darse de que modelo italiano se extienda en un futuro hacia otros países del mundo.

6. Conclusión

Concluyendo, el *cava.erie* no representa sólo un fenómeno político o económico, sino también mediático y sociológico. En consideración de todo esto, el caso italiano debe ser analizado en su totalidad y complejidad, sobre todo porque, aunque singular, puede que no quede aislado. El caso Berlusconi debe despertar el interés internacional y ser analizado en profundidad, comprendiendo las características de esta anomalía. Resulta real el peligro de que este modelo, que ha violado las reglas fundamentales de la democracia, pueda propagarse por otros países, superar las fronteras: frecuentemente Italia ha estado a la vanguardia de las tendencias socio-políticas que luego se han implantado en el Mundo y ha representado el laboratorio perfecto de ideas catastróficas que luego se han extendido en otras partes del mundo (léase fascismo o mafia por ejemplo); por eso, el modelo berlusconiano, su dimensión populista-conservadora podría trascenderse e irradiarse en el continente. “Esperemos que Italia, con el fenómeno Berlusconi, no esté una vez más negativamente a la vanguardia” como afirmó el escritor italiano Claudio Magris en una célebre entrevista. Como recordaba el periodista norteamericano Stille, “aunque a primera vista Berlusconi aparezca como un fenómeno grotesco y estrictamente italiano, bajo una observación más atenta, la Italia de Berlusconi puede ser el espejo donde vemos algunas fuerzas que operan en nuestras sociedades llevadas a su conclusión lógica” [33].

El régimen del *cava.erie* –dictadura mediática, *dictablanda*, nuevo populismo, totalitarismo *soft*, cesarismo guiado por un pequeño César– ha provocado una deformación de la democracia italiana. Y la principal anomalía concierne a los medios de comunicación, que en lugar de ser pluralistas, y contribuir a la formación de la opinión pública libre e informada, han pertenecido y pertenecen a una única persona, que, a través de su monopolio, ha promovido su modelo socio-político, llegando a cambiar los modelos sociales imperantes en la sociedad.

Finalmente, aunque Berlusconi ha sido condenado judicialmente de forma definitiva, parece resistirse a salir del escenario político nacional dejando patente la necesidad de *aesberlusconizar* a Italia. Irónicamente, habrá que recordarle las palabras que él mismo empleó con ocasión de la muerte de Gadafi: “*Sancte Fatei, sic transit gloria mundi*”. Así pasa la gloria del mundo...

7. Bibliografía

- Belpoti, M. (2009), *Il corpo del capo*, Le Fenici, Parma.
- Bobbio N.; Matteucci N.; Pasquino, G. (1982) *Lezioni di politica*, Siglo Veintiuno, México-Madrid.
- Bobbio, N. (2008), *Contro il nuovo autoritarismo*, Dedalo, Bari.
- Ciliberto, M. (2011), *La democrazia autoritaria*, Sagittari Laterza, Roma-Bari.
- Diamanti, I. (2013), *Un salto nel voto*, Editori Laterza, Roma-Bari.
- Eco U. “Los ojos del duce”, *La Repubblica* y *E. Fas*, 24 de enero de 2004.
- Eco, U. (2007), *A paso de caracol*, Debate-Bolsillo.
- Flechia, P. (2011), *Da Mussolini a Berlusconi. La legittimazione del potere autoritario nell'Italia del ventesimo secolo*, Mimesis, Milano.
- Genovese, R. (2011), *Che cos'è il berlusconismo. La democrazia deformata e il caso italiano*, Manifesto libri, Roma.
- Ginsborg, P. (2006), *Servo Berlusconi: te. ev. scr. , p. cael y p. au. n. c. n. o*, Foca Ediciones y Distribuciones, Madrid.
- Ginsborg, P. (2003), *Berlusconi. Antic. n. p. au. n. o. n. a. n. in una democrazia re. a. t. i. c. a*, Einaudi, Turín, .
- Ginsborg, P.; Asquer, E. (2011), *Berlusconismo. Analisi di un sistema di potere*, Editori Laterza, Bari.
- Ionescu, G. y Gellner, E. (1969), *Forme și teorii ale națiunii caracteristici*, Weidenfeld & Nicolson, London.

- Levi, P. (1987) *Opere*, vol. I, Einaudi, Turin.
- Lipset S. M. (1995), *The Encyclopedia of Democracy*, Routledge, London.
- Lippmann, W. (1922), *Public opinion*, Nueva York.
- Mastropaolo, A. (2005), *La pucca pazza della democrazia. Nove aeste, populismo, antipolitea*, Bollati Boringhieri.
- Negri, A. (2012), *La svolta fiduciaria*, Lupetti, Milán.
- Pellizzetti, P. (2009), *Fenomenologia di Berlusconi*, Manifesto libri, Roma.
- Sartori, G. (2009), *Il Sullanato*, Laterza Editori, Bari.
- Schiavone, A. (2013), *Nori ti ae ego*, Rizzoli, Milán.
- Severgnini, B. (2010), *La parca aegri itari. Berlusconi spiegato a poster*, Milán, Rizzoli.
- Stille, A. (2010), *El saqueo de Roma*, Papel de Liar, Barcelona.
- Tranfaglia, N. (2010), *Populismo autoritario. Autobiografía de una nazione*, Baldini Castoldi Dalai editore.
- Weber, M. (1968), *On Carisma and Institutionalizing: Selected Papers*, University of Chicago, Chicago.

-
- [1] Ciliberto, M. (2011) *La democrazia aspolita*, Sagittari Laterza, Roma-Bari, pág. 161.
- [2] Levi, P. (1987) *Opere*, vol. I, Einaudi, Turin, pág. 1187.
- [3] Eco U. "Los ojos del duce", artículo publicado en *La Repubblica* y posteriormente en *El País*, 24 de enero de 2004.
- [4] Tranfaglia, N. (2010) *Populismo autoritario. Autobiografía de una nazione*, Baldini Castoldi Dalai editore, pág. 90.
- [5] Sartori, G. (2009) *Il Sullanato*, Laterza Editori, Bari, pág. VIII.
- [6] Ginsborg, P.; Asquer, E. (2011) *Berlusconi. Análisis de un sistema de potere*, Editori Laterza, Bari, pág. IX.
- [7] Belpoti, M. (2009) *Il corpo de capo*, Le Fenici, Parma, pág. 13.
- [8] Sartori, G. (2009) *Il Sullanato*, op. cit., pág. IX.
- [9] Weber, M. (1968), *On Carisma and Institutionalizing: Selected Papers*, University of Chicago, Chicago, pág. 48.
- [10] Pellizzetti, P. (2009) *Fenomenologia di Berlusconi*, Manifesto libri, Roma, pág. 122.
- [11] Wiles, *A synarome, not a Doctrine: some elementary thesis on populism*, en Ionescu, G. y Gellner, E.: *Populism: its meaning and national characteristics*, Weidenfeld & Nicoloson, London, 1969.
- [12] T. Di Tella, *Populism*, in S. M. Lipset (a cura di), *The Encyclopedia of Democracy*, Routledge, London, 1995.
- [13] Mastropaolo, A. (2005), *La pucca pazza della democrazia. Nove aeste, populismo, antipolitea*, Bollati Boringhieri, pág. 55.
- [14] Negri, A. (2012), *La svolta fiduciaria*, Lupetti, Milán, pág. 13.
- [15] Stille, A. (2010), *El saqueo de Roma*, Papel de Liar, Barcelona, pág. 141.
- [16] Stille, A. (2010), *El saqueo de Roma*, op. cit., pág. 172.
- [17] Bobbio N.; Matteucci N.; Pasquino, G. (1982) *Diccionario de política*, Siglo Veintiuno, México-Madrid, pág. 1281.
- [18] Genovese, R. (2011), *Che cos è il berlusconismo. La democrazia aetormata e il caso italiano*, Manifesto libri, Roma, pág. 44.
- [19] Negri, A. (2012), *La svolta fiduciaria*, Lupetti, Milán, pág. 15 y ss.
- [20] Genovese, R. (2011), *Che cos è il berlusconismo*, op. cit., pág. 70.
- [21] Schiavone, A. (2013), *Nori ti ae ego*, Rizzoli, Milán, pág. 71.
- [22] Genovese, R. (2011), *Che cos è il berlusconismo*, op. cit., pág. 57.
- [23] Eco, U. (2007) *A paso de cangrejo*, Debate-Bolsillo, pág. 148-149.
- [24] Stille, A. (2010), *El saqueo de Roma*, op. cit., pág. 196.
- [25] Sartori, G. (2009) *Il Sullanato*, Laterza Editori, Bari, pág. 77.
- [26] Severgnini, B. (2010), *La parca aegri itari. Berlusconi spiegato a poster*, Milán, Rizzoli, pág. 72.
- [27] Eco, U. (2007) *A paso de cangrejo*, op. cit., pág. 167.
- [28] Ginsborg, P. (2003), *Berlusconi. Ambizioni paritormali in una democrazia mediterranea*, Einaudi, Turin, pág. 9-10.

[29] Diamanti, I. (2013), *Un salto nel voto*, Editori Laterza, Roma-Bari, pág. 160.

[30] Mora, M. (del 20 de abril de 2008, página consultada el 20 de septiembre de 2011), "Berlusconi, otra vez", [On-line]. Dirección URL:

http://www.elpais.com/articulo/reportajes/Berlusconi/vez/elpepusocdmg/20080420elpdmngrep_1/Tes

[31] Eco, U. (2007) *A paso de caracol*, op. cit., pág. 138.

[32] Donofrio, A. (del 7 de junio de 2009, página consultada el 21 de noviembre de 2011), "Italia, Noemigate y las Europeas", [On-line]. Dirección URL:

<http://www.elimparcial.es/mundo/italia-noemigate-y-las-europeas-41232.html>

[33] Stille, A. (2010), *Ei saqueo de Roma*, op. cit., pág. 35.

[Volver](#)

Resumen:

En la última década, Italia ha representado una anomalía en el panorama mundial, siendo, por su situación, considerada como una democracia en vilo, acechada por el abuso de poder y el control mediático de Silvio Berlusconi. La acción política de Berlusconi se ha caracterizado por una elevada dosis de populismo, de matiz conservador y derechista, basado en un estilo personal más que político, en su presunto carisma, usando frecuentemente un lenguaje políticamente incorrecto para finalidades subjetivas. Su populismo mediático ha representado una amenaza real para la democracia italiana, constituyendo una anomalía capaz de despertar el interés de los medios y del mundo académico, fascinado por un fenómeno que obliga a investigar las transformaciones de la democracia italiana, peligrosas por su poder de contagio o de emulación.

Palabras clave:

Italia, Berlusconi, populismo, dictadura, medios de comunicación.

Abstract:

In the last decade, Italy represents an anomaly on the world, being considered, depending of the situation, as a democracy on edge, haunted by the abuse of power and media control of Silvio Berlusconi. Berlusconi's political action has been characterized by a high dose of populism, and right-wing conservative hue, based on his figure rather than political, his charisma, and using often politically incorrect language for subjective purposes. Berlusconi's media populism has been a real threat to Italian democracy, constituting an anomaly which interests the media and academia, fascinated by a phenomenon that requires investigating the transformations of Italian democracy and, especially, the dangerous power of contagion or emulation.

Keywords:

Italy, Berlusconi, populism, dictatorship, media.

Fecha de recepción: 13/11/2013

Fecha de aceptación: 14/01/2014

[Volver](#)

Imprimir

COLABORAN EN ESTE NÚMERO

• **Miguel Andrade Navarro.** Investigador Afiliado del Instituto de Investigación del Hospital de Ottawa y Director del grupo *Computational Biology and Data Mining* en el Centro Max Delbrück de Medicina Molecular en Alemania. Sus principales áreas de investigación son la minería de datos aplicada a la asociación de funciones a genes y proteínas relacionados con enfermedades complejas, el análisis de datos biológicos a gran escala, como la expresión de genes de microarrays de ADN, el análisis de la secuencia de proteínas y el estudio de los procesos de las enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas utilizando un enfoque de biología de sistemas.

• **Andrea Donofrio.** Doctor en Ciencias de la Información por la Universidad Complutense de Madrid y licenciado en Ciencias Políticas por la Universidad Federico II de Nápoles. Máster en Relaciones Internacionales de la SIOI de Roma. Actualmente es investigador de la Fundación José Ortega y Gasset-Gregorio Marañón y profesor de Comunicación Social en la Universidad de Mayores de la UCM. Experto en política italiana y en periodismo digital, es columnista del periódico digital "ElImparcial.es" Profesor invitado en la Universidad Católica de Buenos Aires, investigador invitado en el Istituto Italiano di Scienze Umane (SUM) de Florencia, ha impartido conferencias sobre la historia de Italia y acerca de la situación de los medios de comunicación en este país.

• **María Teresa Pisabarro.** Licenciada en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid. Inició sus pasos en investigación en el campo de la biología computacional becada por Glaxo S.A. and Menarini S.A. en el grupo del Dr. Federico Gago en Madrid. Realizó su Tesis Doctoral en Biología Estructural y Computacional becada por *Excellence in Science Foras* bajo la supervisión del Dr. Luis Serrano en el Laboratorio Europeo de Biología Molecular (EMBL) en Heidelberg (Alemania). También se doctoró en Farmacia por la Universidad de Alcalá de Henares. Tras un corto postdoctoral en la Universidad de California en San Francisco (UCSF), se incorporó como jefa de grupo de investigación en el departamento de Ingeniería de Proteínas en Genentech Inc. en San Francisco (EEUU). Desde 2004 dirige el grupo de Bioinformática Estructural fundado por la Fundación Klaus Tschira en el Instituto BIOTEC de la Universidad Técnica de Dresde (BIOTEC TUD) en Alemania.

• **Antonio Roldán-Ponce.** Doctor en Economía y Relaciones Internacionales por la Universidad Autónoma de Madrid. En la actualidad, compagina su labor investigadora y docente en la Cátedra de Economía Internacional de la Technische Universität Dresden (Alemania) con la consultoría en Gestión, Organización y Relaciones Internacionales. Sus áreas de especialización son la Economía de la Innovación, Economía Regional, Economía de la Integración Europea y los Modelos de Dispersión de Innovación.

• **Arantxa Sánchez Fernández.** Hizo el primer ciclo de estudios Universitarios en la Universidad de Biología de Sevilla y el segundo ciclo en la Universidad del País Vasco, por la que se licenció en el año 2000. Tras un año de prácticas en el departamento de química de la Universidad de Cádiz, se marchó a Alemania donde en el 2003 participaría en el "Dresden International PhD program", en el marco del cual llevó a cabo su tesis doctoral, graduándose por la "Technische Universität Dresden" en el año 2008. En la actualidad trabaja como Coordinadora de doctorado del "Dresden International Graduate School for Biomedicine and Bioengineering (DIGS-BB)" en la Universidad de Dresde.

Imprimir

NORMAS PARA EL ENVÍO DE ORIGINALES

1. Los trabajos que se envíen a *Circunstancia* han de ser originales, inéditos y no sometidos a su evaluación o consideración en ninguna otra revista o publicación.
2. La extensión total de los trabajos no deberá exceder de 20 páginas (10.000 palabras) en formato Word (Verdana, 10) a doble espacio, incluyendo cuadros, gráficos, mapas y referencias bibliográficas.
3. Los gráficos y cuadros se limitarán al mínimo imprescindible.
4. Cada artículo deberá ir precedido de una página que contenga el título del trabajo y el nombre del autor o autores, junto con su dirección, e-mail y teléfono, así como un breve curriculum del autor o autores (no más de 10 líneas). En página aparte se incluirá también un breve resumen (abstract) del trabajo de unas 150 palabras y una lista de palabras clave (keywords), con no más de 8 términos. Tanto el resumen como la lista de palabras clave deben tener una versión en español y otra en inglés.
5. Las notas y referencias bibliográficas irán al final del artículo bajo los epígrafes correspondientes: Notas y Referencias bibliográficas. Estas últimas estarán ordenadas alfabéticamente por autores siguiendo el siguiente criterio: apellido y nombre (en minúsculas) del autor o autores, año de publicación (entre paréntesis y distinguiendo a, b, c, en caso de que el mismo autor tenga más de una obra citada en el mismo año), título del artículo (entre comillas), título de la revista a la que pertenece el artículo (en cursiva o subrayado), lugar de publicación (en caso de libro), editorial (en caso de libro), número de la revista, y páginas (xx-yy, en caso de un artículo de revista o de una contribución incluida en un libro). Cuando se trate de artículos o libros traducidos y se cite de acuerdo con la traducción, el año que debe seguir al nombre del autor será el de la edición original, en tanto que el año de la versión traducida figurará en penúltimo lugar, justo inmediatamente antes de la referencia a las páginas. Las referencias bibliográficas que aparezcan en el texto o en las notas deberán hacerse citando únicamente el apellido del autor o autores (en minúsculas) y entre paréntesis el año y, en su caso, la letra que figure en las Referencias bibliográficas, así como las páginas de la referencia.
6. Los cuadros, gráficos y mapas incluidos en el trabajo irán numerados correlativamente, incluyendo además su título y fuente. Si el cuadro o gráfico se ha realizado en Excel deberá ser importado al texto en forma de imagen.
7. El formato de texto no incluirá ni encabezado ni pie de página.
8. Las reseñas y noticias bibliográficas ocuparán un máximo de 3000 palabras.
9. Los trabajos se enviarán a la siguiente dirección de correo electrónico: circunstancia@fog.es. El Consejo de Redacción acusará recibo de los originales, pero no se compromete a mantener correspondencia sobre los mismos salvo cuando sean aceptados o hayan sido expresamente solicitados. Una vez evaluados los textos originales, se resolverá sobre su publicación en un plazo no superior a cuatro meses desde la recepción. *Circunstancia* se reserva, cuando se estime conveniente, el derecho de introducir mínimos cambios de estilo respetando siempre el sentido del texto.

Imprimir