Marcelo Nobrega: "La bioinformática será clave en el futuro"

13/06/2017

Marcelo Nobrega investiga sobre la arquitectura y la función de los genes y sus redes reguladoras.

El Dr. Marcelo Nobrega trabaja en su Laboratorio de Genética Humana de la Universidad de Chicago (EEUU) sobre la arquitectura y la función de los genes y sus redes reguladoras. Para Nobrega entender estos procesos es fundamental, ya que se cree que el mal funcionamiento de los programas reguladores de genes puede ser la causa de muchas enfermedades humanas, como la obesidad o la diabetes. El equipo del Dr. Nobrega identificó el que parece ser el verdadero gen de la obesidad, Irx3, que regula la masa corporal y la composición del cuerpo. Su estudio se publicó en *Nature*. Su trabajo se centra además en la regulación de los genes que controlan el desarrollo cardíaco y las cardiopatías congénitas. El Dr. Nobrega impartió un seminario en el CNIC titulado "**Regulatory genetic variation and human diseases**", invitado por Miguel Manzanares.

- **¿Cuál es exactamente su campo de investigación?**

Desde siempre me han fascinado los mecanismos y procesos que subyacen y desencadenan las enfermedades. Después de finalizar la carrera de medicina, comencé a formarme como investigador y me di cuenta del poder que tiene la genética para obtener información sobre los distintos mecanismos involucrados en las patologías. Por eso decidí centrar mi carrera en el campo de la genética. La idea es que si podemos comparar diferentes grupos de pacientes con distintas

variaciones y perfiles genéticos, ello nos permitirá investigar acerca de las mutaciones específicas de cada uno de ellos. Además, **el tiempo juega a nuestro favor porque la tecnología es cada vez mejo**r; por ejemplo, gracias al Proyecto Genoma Humano podemos analizar el genoma de muchos individuos y tener información de los genes y de las mutaciones implicadas en múltiples enfermedades, como la patología cardiovascular. Y ahora sabemos que las mutaciones no están en los genes, sino fuera de ellos. El 99% del genoma es estable, no sufre alteraciones; pero en realidad sabemos muy poco sobre lo que ocurre en esta '**zona gris**' del genoma. Y son precisamente dichas mutaciones las que nos hacen más susceptibles a un infarto, al cáncer, diabetes, etc. Aquí es donde yo desarrollo mi trabajo. Trabajo en el diseño de tecnologías para relacionar estas mutaciones, ya identificadas fuera de los genes, con los mecanismos específicos de determinadas enfermedades.

- ¿Qué tipo de mutaciones son?

Se denominan mutaciones no codificantes. La parte del genoma que codifica las proteínas supone apenas el 1% del genoma. El genoma tiene 3 mil millones de letras, pero solo 30.000 de estas letras fabrican proteínas. ¿Qué hace entonces el resto del genoma? Es posible que parte de la respuesta a esta cuestión radique en su importancia para regular la expresión de los genes. Por ejemplo, cada célula de nuestro organismo tiene la información genética para producir insulina, pero solo algunas células del páncreas lo hacen. ¿Por qué solo las del páncreas saben cómo activar este gen si todas nuestras células tienen el mismo código genético y las mismas instrucciones? Y lo mismo ocurre con el corazón. Es fascinante. De alguna manera las células saben usar distintas partes del genoma para desarrollar su identidad. Y es precisamente en la parte del genoma no codificante donde se transmite esta información a las células para que activen un gen determinado, y otros no. Nosotros pensamos que cuando existen mutaciones en estos interruptores que activan o desactivan genes, se pierde dicho equilibrio, y se provocan enfermedades.

- ¿Se sabe cuándo, cómo o por qué se activan dichas mutaciones?

Estos interruptores son básicamente agrupaciones de lo que se denomina sitios de unión de factores de transcripción; son proteínas de unión a ADN que tienen la capacidad de reclutar otras proteínas para activar o desactivar genes. Y lo que nosotros creemos es que estas mutaciones tienen la capacidad de alterar o modificar estos sitios de unión de factores de transcripción. Creemos que cuando hay una mutación, los factores de transcripción no se unen al ADN correctamente, y, por tanto, no se activa o reprime el gen diana. Y ello tiene consecuencias patológicas.

- ¿Y es esta la causa del origen de las enfermedades como en el ejemplo que publicaron sobre el gen de la obesidad?'

Lo que encontramos en ese momento es un interruptor dentro de un gen que activaba un gen del que todo el mundo pensaba que era el gen de la obesidad. No, en realidad no es el gen el que provoca la obesidad, sino el interruptor. Es complejo de entender que son las mutaciones de determinados mecanismos las que activan y convierten a un gen bueno en 'malo'. Y lo que sabemos es que esto mismo que pasaba con el gen de la obesidad, ocurre en muchas otras enfermedades.

La idea romántica del momento 'Eureka' no existe

- ¿Podrían entonces convertirse estos interruptores en dianas farmacológicas?

En realidad, no. Sin embargo, cuando estudiamos las causas genéticas que favorecen una mayor predisposición a la enfermedad cardiovascular seguramente encontramos los genes que están implicados en dicha predisposición. Y al estudiar las funciones de dichos genes vamos a obtener información de los mecanismos que podrían convertirse en dianas para futuras terapias. Pero en ningún caso podrían ser estos interruptores.

- ¿Qué le hizo orientar su vida profesional hacia la investigación?

Yo estudié en Brasil la carrera de medicina. De hecho, fui un alumno muy precoz, ya que la inicié con apenas 15 años. La culpa la tuvo mi madre que con solo dos años ya me llevó al colegio, y por eso iba tan adelantado. Pero en realidad yo no quería estudiar medicina, no era mi sueño. A mí me

gustaba la biología, la fisiología…. Por eso durante los dos primeros años de carrera estaba muy satisfecho, ya que todo es muy básico. **El problema fue cuando llegamos a la clínica: era aburrido**. A mí lo que me gustaba es saber cómo se producían las cosas, los mecanismos implicados y por qué podía ir mal. Afortunadamente surgió la oportunidad de ir a trabajar a un laboratorio de investigación, primero en mi universidad en Brasil, y con el tiempo, en estancias temporales en EEUU. Lo que vi en estos laboratorios me encantó y, cuando terminé la carrera de medicina, solicité un programa de investigación en EEUU. Y de eso hace ya 22 años. Desde hace 11 años tengo mi propio laboratorio en Chicago, con un total de 9 investigadores trabajando en él.

- **¿Cuál es, en su opinión, la cualidad que debe tener un joven investigador?**

La verdad es que la situación actual en la investigación ha cambiado bastante. En algunos casos para mal, si hablamos de financiación, por lo que ahora hay que ser muy pacientes si se quiere hacer esta carrera porque las cosas avanzan muy despacio. **Por eso mi principal consejo es 'no rendirse'**. Pero luego hay muchos aspectos que deben de tenerse en cuenta; hablamos de campo muy competitivo, así que hay que trabajar muy muy duro. Hay que dar el 100% de toda tu capacidad y ser muy ambicioso en tu día a día. Preguntar y preguntarse cosas todos los días y tratar de dar respuestas. Y si se fracasa, volver a empezar. Y otra cosa en la que siempre insisto es que las carreras científicas tienen muchas aristas; no todos los científicos van a dirigir un laboratorio, hay otras opciones en ciencia: asistente, divulgador científico, trabajar en la industria. Algo que yo recomiendo es que en los últimos años del doctorado ya se haya decidido qué es exactamente lo que se quiere hacer.

- **Dice que es momento complicado para investigar, pero también fascinante, ¿no?**

Es cierto. Si pasamos por alto el tema de la financiación económica, es un privilegio el momento en el que nos encontramos. Disponemos de herramientas y de un conocimiento que hace apenas unos años era una quimera, sobre todo en el campo de la genética y la genómica. En realidad, estamos en una época de transición, o casi de revolución. La bioinformática será clave en el futuro, y casi ya lo es hoy día. No habrá científico competitivo en el futuro si no domina este campo. Yo de hecho no lo domino y por eso tengo que conseguir el dinero suficiente para atraer a estos expertos a mi laboratorio. Los programas que no abordan el 'coding' como algo fundamental de trabajo en ciencia van a fracasar.

- **¿Quiere decir que en 10 años la ciencia que conocemos actualmente será totalmente diferente?**

Vamos a seguir empleado las mismas tecnologías desarrollados durante los últimos 10 años, cada vez más sofisticadas. Y precisamente gracias a ellas vamos a poder refinar las preguntas que nos hacemos, que serán cada vez más complejas. Y por ello nuestras investigaciones van a focalizarse en estos mecanismos complejos con el fin de redefinir nuestras ideas e hipótesis. Cada vez hay más profesionales expertos en análisis de bioinformática mientras que investigadores, como yo, muy experimentados no tenemos formación para analizar esas bases de datos de la forma adecuada. Como he dicho antes, yo trato de rellenar ese 'gap' en mi laboratorio contratando a estos profesionales en análisis de datos para que se integren en nuestros laboratorios. Pero en el futuro, los buenos investigadores serán los que combinen estas dos áreas: ellos serán los que encuentren los trabajos más interesantes, los que desarrollen las áreas de conocimiento innovadoras… Al menos en los próximos 10 años. Más lejos, no se puede predecir.

- **¿Cómo es un día normal en su laboratorio?**

Tengo que reconocer que odio el trabajo administrativo. No tengo una disciplina organizativa, por lo que procuro delegar estas funciones. Sé que es una parte necesaria de mi trabajo para que mi laboratorio funcione, pero he orientado mi carrera de una forma que la mayor parte de mi tiempo está 'protegido', por lo que puedo dedicar mucho tiempo al laboratorio. Pero, como parte de una comunidad, aun así tengo que dedicar algunas horas al trabajo administrativo. En mi caso no son más de 5 a 10 horas a la semana. Pero eso no quiere decir que me pase el resto del tiempo investigando, sino que dedico la mayor parte de él escribiendo artículos científicos, leyendo y ejerciendo de mentor con mis alumnos.

La satisfacción intelectual viene de la posibilidad de resolver problemas de la naturaleza que nadie hasta ahora había logrado

- ¿Recuerda algún momento importante o especialmente desalentador en su carrera?

La carrera científica está llena de fracasos. El día a día es monótono, aburrido y a veces frustrante. Tienes que estar obsesionando con lo que estás haciendo, pero tiene que ser así. Es la única forma de ir avanzado y de resolver problemas y, poco a poco, seguir progresando. La idea romántica del momento 'Eureka' no existe, yo al menos no la he experimentado nunca. Pero sí pequeños momentos de satisfacción intelectual que hacen que, paso a paso, terminen por juntarse todas las piezas de la investigación. Y creo que las personas deben estar satisfechas con este trabajo tan especial. La satisfacción intelectual viene de la posibilidad de resolver problemas de la naturaleza que nadie hasta ahora había logrado. Y si no tienes esa capacidad será complicado que la investigación sea tu carrera. La pasión debe ser una constante.

- ¿Qué opinión tiene del CNIC?

Nunca había estado en el CNIC, pero tenía verdaderas ganas de venir. He colaborado de forma informal con mi anfitrión, Miguel Manzanares, en muchas ocasiones, y a partir de ahora vamos a establecer una colaboración formal entre nuestros laboratorios. Nadie tiene la experiencia y conocimiento necesario para hacerlo todo solo y, desde luego, el grupo de Miguel es uno con los que vamos a colaborar.

- Seminario "Regulatory genetic variation and human diseases", invitado por Miguel Manzanares.

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/marcelo-nobrega-bioinformatica-sera-clave-futuro