

## Miguel Beato

Metge i doctor en bioquímica, investigador i primer director del Centre de Regulació Genòmica

«No sabem llegir el missatge genètic amb la complexitat que ha anat acumulant al llarg de l'evolució»



Escrit per Bru Papell

El Centre de Regulació Genòmica (CRG) celebra enguany el desè aniversari. Els èxits assolits en aquesta dècada compensen amb escreix les errades que s'hagin pogut cometre. Les dades de publicacions, citacions i diversos rànquings demostren que el Centre és un dels millors del món en la seva especialitat. Si calgués identificar un *pare de la criatura* aquest seria, sens dubte, Miguel Beato, director del Centre fins l'any passat. Loquaç, entusiasta i irònic, parlem amb ell perquè ens expliqui a què es dedica ara que ja no té aquesta responsabilitat. Beato va participar al Congrés Internacional de Biologia celebrat del 9 al 12 de juliol en el marc del centenari de la Societat Catalana de Biologia (SCB).

**Et dediques a l'epigenètica, una paraula que sembla estar de moda...**

Sí, però quan vaig arribar aquí, cap al 1999, no ho estava pas. Va ser llavors quan vam començar a pensar en un centre com el CRG, que va assolir una empena decidida quan Andreu Mas-Colell va ser nomenat conseller d'Universitats, Recerca i Societat de la Informació. Pensant en un nom per al centre, li vaig proposar Centre de Recerca Epigenòmica, però ell, que era membre de l'Acadèmia de Ciències Nord-americana, em va

## «L'EPIGENOMA OFEREIX DIANES MÉS FACTIBLES PER A LA INDÚSTRIA FARMACÈUTICA QUE NO PAS EL GENOMA»

preguntar què era això de l'epigenòmica. Així que vam pensar que si ell no ho sabia més valia buscar un altre nom.

### Potser el terme *genoma* s'entén millor.

Sí, és clar. Era l'època de les grans seqüenciacions, incloent-hi la del genoma humà, que es va fer a partir d'uns pocs individus i unes poques cèl·lules. Abans se seqüenciava un tipus cel·lular i es pensava que ja n'hi havia prou, perquè es creia que era igual al de la resta de cèl·lules. Però ara sabem que les cèl·lules d'un mateix organisme sovint tenen diferents genomes.

### Què vols dir? Som un mosaic, doncs?

No, un mosaic no. És com si diguessis que la teva mà dreta és igual que l'esquerra. És cert que s'assemblen molt, però si t'hi fixes bé hi veus diferències. El teu genoma ja fa un temps viu dins les teves cèl·lules, moltes de les quals s'han dividit milers de vegades i, en fer-ho, han anat acumulant errors en un indret o en un altre, bàsicament perquè la replicació del DNA no és exacta. Són petits errors, però alguns poden ser rellevants. També es poden produir reorganitzacions. Et trobes trossos del genoma que s'han duplicat o fragments que s'han invertit, i potser hi ha tots els gens que hi hauria d'haver, però en l'ordre invers. El cert és que s'han observat coses raríssimes i tot just estem començant a comprendre aquestes diferències.

### Gràcies a l'epigenètica?

En part sí: com es modifica l'estructura de la cromatina o la metilació del DNA, per exemple, són processos que formen part de l'epigenoma, que és molt més dinàmic que el genoma. L'epigenoma és molt diferent entre una cèl·lula i una altra, i per això cèl·lules que tenen genomes molt semblants expressen gens diferents i fan funcions diferents. Així doncs, ara tenim clar que el genoma pot ser determinant només en algunes malalties hereditàries causades per mutacions o alteracions puntuals. Per a la resta, només determina predisposicions a patir d'una malaltia determinada. Però el que realment pot fer que aquesta malaltia es manifesti és l'epigenètica, la relació d'aquest genoma amb l'ambient. I això obre les portes a noves dianes terapèutiques, perquè és més factible influir en l'epigenètica que canviar la seqüència del DNA, com pretenia la teràpia gènica.

### I que no va acabar de funcionar.

És que, malgrat l'entusiasme que va despertar inicialment, és molt complicat canviar una seqüència. La informació al DNA està superposada. Cada seqüència té múltiples funcions: codifica una proteïna, regula l'empalmament alternatiu, serveix perquè s'hi fixi un factor, etc. El mateix codi de lletres es pot

llegir de maneres diferents, així que canviar una lletra pot provocar un autèntic desastre. No sabem llegir el missatge genètic amb la complexitat que ha anat acumulant al llarg de l'evolució. En canvi, l'epigenoma és menys estable i ofereix dianes més factibles per a la indústria farmacèutica.

### Hi ha exemples de medicaments que actuen sobre l'epigenoma?

Sí, tot i que es troben en fases encara experimentals. Els inhibidors de les deacetilases i els de les demetilases s'usen en combinacions amb tractaments clàssics contra alguns tipus de càncer. No en sóc un expert, però sé que a vegades es comencen a fer servir teràpies clàssiques menys agressives combinades amb un fàrmac epigenòmic que augmenta la sensibilitat al tractament, de manera que resulta més efectiu i menys perjudicial per al pacient. I potser això és el que ha posat l'epigenètica de moda; és interessant per a la indústria i, evidentment, també per als ciutadans, que se suposa que en serem els beneficiaris.

### En quina etapa som?

Bé, com que el genoma d'unes cèl·lules pot ser lleugerament diferent del d'altres, el que s'està fent és començar a seqüenciar els diferents tipus cel·lulars humans, incloent-hi els de cèl·lules canceroses, cosa que ens ha de permetre caracteritzar millor les malalties. Quan es diu a una pacient que pateix un càncer de mama, per exemple, el cert és que hi ha centenars de càncers mamaris diferents. El que es proposa és seqüenciar-los tots i veure quin tipus pateix cada pacient. Així podrem saber que per a un tipus determinat de càncer caldrà atacar unes vies i no d'altres, i així es podran oferir combinacions de fàrmacs clàssics amb tractaments sorgits del coneixement genòmic i epigenòmic d'aquell càncer.

### Sí, és la base del que en diuen *medicina personalitzada*, oi?

Bé, jo en diria més aviat *medicina cel·lularitzada*, específica per a cada tipus cel·lular, per a cada tipus de tumor. Els costos de la seqüenciació s'han reduït molt, però encara baixaran més. Llavors podrem començar a fer seqüenciacions massives dels tipus de tumors mamaris, per exemple. Un cop tinguem aquesta informació, que serà com les empremtes dactilars del càncer de mama, podrem tenir una classificació d'aquesta malaltia basada en el coneixement i no solament en símptomes: si hi ha nòduls limfàtics afectats, la mida del tumor, etc., que és l'únic que sabem ara, juntament amb una mica d'histologia.

### Sembla que anem a cegues.

Totalment. Ens anem donant cops, i ens deixen fets pols. De



«EL CRG ÉS COM UN DISPENSADOR DE BONS CIENTÍFICS PER AL SISTEMA»

vegades, la quimioteràpia és pitjor que la mateixa malaltia. En alguns casos, fins i tot no ajuda, però s'administra igualment perquè no hi ha manera de saber-ho amb antelació. Per això crec que la informació que aportaran el genoma i l'epigenoma proporcionarà una informació sobre la qual decidir un tractament més racional. I amb això encara no acabarà tot. Encara ens faltará saber què ha passat a les xarxes de regulació de la cèl·lula, què hi ha pertorbat perquè s'hagin produït els canvis epigenètics que desemboquen en un tumor concret, amb un comportament concret. En això treballeu nosaltres, per veure quines vies de senyalització a la cromatina i la seva estructura s'han vist alterades i han modificat l'expressió de gens. Si identifiquem aquestes alteracions potser hi podrem actuar per revertir el procés, que en el fons és del que es tracta.

#### Feu recerca bàsica amb possibilitats de ser aplicada en el futur.

Sí, el CRG és un centre de recerca bàsica, tot i que els coneixe-

ments que assolim són susceptibles de ser útils més endavant. En aquest sentit, també volem fer un mapa tridimensional del genoma utilitzant tecnologia de Google. Hem demanat un ajut al Consell Europeu de Recerca per 12 milions d'euros, i el projecte s'anomena *3D-Structure of the Genome. Space, the missing dimension*.

#### Sona a pel·lícula de ciència ficció.

El títol té un sentit. El navegador del genoma que tots fem servir, el de la Universitat de Califòrnia a Santa Cruz, inclou la seqüència del genoma amb les bases l'una darrere l'altra, com cromosomes lineals. Però, en realitat, aquesta estructura física és fictícia. Al nucli cel·lular, el DNA està enrotllat al voltant d'histones, formant nucleosomes, i està tot compactat i recarrogat, d'una manera molt complexa. La informació de què disposem ara sobre el genoma té en compte el codi i el temps, però no l'espai, d'aquí el nom del projecte.

«TENIM EL PROJECTE DE FER UN MAPA EN 3D DEL GENOMA, PERQUÈ LA TOPOLOGIA DEL DNA ÉS MOLT IMPORTANT PER ENTENDRE COM ES REGULA»

### I per què és important l'espai?

És importantíssim! El DNA està tan compactat que el que hi ha en una banda del nucli cel·lular rarament interaccionarà amb el que hi ha a l'altra punta. El nucli és com una gran ciutat, tot està molt organitzat: al Poblenou s'hi fa només tèxtil; a la Diagonal, finances; a Gràcia, comerç de barri i alternatiu. Aquesta organització determina com es controlen els processos cel·lulars, i si no tenim dades de proximitat i d'organització, anem perduts a l'hora d'esbrinar com es regula tot això. A més, les xarxes de regulació són també molt complexes, consisteixen en múltiples sistemes interconnectats que determinen patrons d'expressió gènica com a resposta a un senyal.

### Vols dir que quan dos gens s'activen alhora potser és perquè són propers?

Exactament. I si no són propers, la cromatina es pot reorganitzar perquè ho siguin. Però aquesta informació estructural també és diferent entre una cèl·lula i una altra. La topologia del DNA és diferent segons el tipus cel·lular. Així que volem fer aquest mapa en 3D i veure com canvia segons l'activitat cel·lular. Què passa quan la cèl·lula es diferencia, s'especialitza; i què passa quan es desorganitza, quan hi ha malalties com el càncer. És un projecte de futur que tot just fa un any i mig que hem començat.

### I té tota la pinta que en tindreu per llarg. No sé si et podràs jubilar, tot i que tampoc no sé si ho vols...

A mi em jubilaran els avaluadors externs del CRG —tots estrangers— quan em diguin que no ho estic fent bé. De moment, van venir el gener passat i em van dir que seguís, així que aquí em tens.

### Al CRG teniu un sistema de funcionament molt específic, no? No és habitual.

No, ni ho hauria de ser. Ara bé, el sistema d'avaluadors externs sí que s'hauria de generalitzar. El que fa especial el CRG és que la gent jove que arriba aquí com a cap de grup per muntar el seu laboratori no es pot quedar.

### No correu el risc de perdre talent així?

Volem perdre'l. En realitat no és exactament perdre'l sinó en-

viar-lo a un altre lloc. El CRG és un centre per formar científics a tots els nivells: tenim un programa de doctorat, un de postdoctorat i un altre per formar científics independents. En aquest darrer cas, acollim joves investigadors i els ajudem a crear el seu laboratori en cinc anys. Si ho fan bé, es poden quedar quatre anys més, però després han de marxar. L'objectiu és que portin el coneixement que han adquirit aquí a altres llocs. El CRG és com un dispensador de bons científics per al sistema. I no hi pot haver un centenar de centres com aquest a tot Espanya, amb un parell n'hi hauria prou. La majoria d'investigadors que deixen el CRG troben aviat un altre lloc on continuar fent recerca.

### Però alguns investigadors sí que us podeu quedar més temps.

Bé, també tenim la figura del científic sènior, com jo mateix, Juan Valcárcel o el nou director, Luis Serrano, que gaudim d'un contracte indefinit, però també estem sotmesos a les avaluacions del comitè científic extern. I si aquest comitè considera que no ho fem prou bé, aleshores també hem de marxar. Aquest sistema sí que crec que hauria de ser general, perquè treballem amb fons públics, i el que no pot ser és que, per fet d'haver travessat una porta una vegada, ja tinguis el dret a quedar-t'hi per sempre. |

## PERFIL

### UN ESCRIPTOR

Un dels meus escriptors favorits és Pascal Quignard. Escriu petites històries enfilades i, a través de l'etimologia, fa una anàlisi molt detallada del rerefons de les paraules. També m'agrada bastant Murakami.

### UN COMPOSITOR

Bach, sens dubte. De fet, abans que arribessin estava escoltant les suites per a violoncel interpretades amb saxofon. Una delícia!

### ALGÚ A QUI ADMIRIS ESPECIALMENT

Hi ha un investigador anglès que admiro molt: Sir John Gurdon. A la vora dels vuitanta anys, encara fa experiments al laboratori!

### UN PLAT

M'ho poses difícil, perquè m'agraden moltes coses... Per fer-me a casa, m'agrada molt la pasta siciliana, amb alberginies i ricotta, per exemple. Per menjar fora, qualsevol plat de la cuina clàssica mediterrània.

### UNA AFICIÓ

La fotografia. Abans pintava, però ara no tinc temps.

### UN CONSELL PER ALS ESTUDIANTS

Evitar modes i tendències i escoltar allò que el seu cos els demana de fer. Que dediquin temps a pensar realment el que volen. A un fill meu li recomanaria que, en acabar el batxillerat, marxés a voltar pel món per pensar a què es vol dedicar.