

INcentivemos el conocimiento

James Dalton, 36 años

Investigador Pos-doctoral

Grupo de investigación del Dr. Jesús Giraldo: Laboratorio de Neurofarmacología molecular y bioinformática

1.- ¿Qué investigación concreta estás desarrollando actualmente?

Teniendo en cuenta que nuestro grupo de investigación está orientado hacia la computación, mi investigación es de naturaleza teórica, abarcando desde la modelización matemática i/o molecular de la estructura y función de las proteínas, hasta el diseño de fármacos basado en estructuras de receptor y la caracterización de compuestos farmacológicos. Mi trabajo se centra principalmente en una familia de proteínas de membrana, que participan en la señalización neuronal humana: los receptores de glutamato metabotrópicos (mGluRs) 1-8, que pertenecen a la clase C de la familia de los GPCRs. En concreto, estoy centrado en la comprensión de las funciones y la forma en que mGluR 4 y 5 se activan/desactivan y la forma en que su desregulación contribuye en la enfermedad humana. Ya se sabe que estos dos receptores están implicados en la transmisión de dolor, la esquizofrenia, la depresión, y también como posibles moduladores de las enfermedades de Parkinson y Alzheimer. Por lo tanto, la investigación de nuevos y mejores fármacos alostéricos dirigidos específicamente a estos receptores, probablemente tendrán múltiples beneficios terapéuticos. Teniendo en cuenta esto y en colaboración con los químicos sintéticos, nuestro grupo ya ha contribuido en la identificación de una nueva gama de compuestos alostéricos con características nuevas y químicas interesantes, el objetivo es tratar de mejorar estas características en los próximos meses.

Además de GPCRs clase C que están involucrados en la función del SNC, también estoy investigando GPCRs clase A, tanto en general, mirando las vías de activación/desactivación, como específicamente en lo que hace referencia al receptor CXCR1, que es responsable de la vinculación de las quimiocinas en vías inflamatorias, desencadenando la migración de neutrófilos. La comprensión de la forma en que estas interacciones moleculares tienen lugar, puede potencialmente ayudar al diseño de mejores fármacos antiinflamatorios. También estoy interesado en la investigación del papel de oligomerización “cross-talk” entre GPCRs clase A y clase C en el cerebro, así como también en sus efectos sobre la progresión de diversas enfermedades neuronales.

2.- ¿Cómo es tu día a día dentro del laboratorio?

Normalmente me podéis encontrar sentado en mi escritorio usando diversos ordenadores al mismo tiempo! Como estoy involucrado en muchos proyectos, normalmente ejecuto diversos modelos diferentes y algoritmos informáticos cada día, lo cual requiere mucha planificación y evaluación detallada de resultados. También tengo exigentes simulaciones de dinámica molecular, ya sea a nivel local en las máquinas de la UAB o mediante los servicios que ofrece [CESCA](#); lo que implica mantenimiento informático también ocupa parte de mi tiempo. Generalmente estoy trabajando en un documento de algún tipo cada día, ya sea uno de los míos, o una colaboración, siendo este un ejemplo de multitarea! Además de todo esto, tenemos reuniones regulares de grupo para intentar ayudar a resolver los problemas de cada uno en el laboratorio, y para intentar sincronizar nuestro trabajo con la intención de poder utilizar mejor nuestros recursos computacionales y producir resultados complementarios, significativos y publicables. La comunicación es especialmente importante para los científicos de la computación, porque colaboramos mucho con los experimentadores y tenemos que entender unos y otros requerimientos de la mejor manera posible!



3.- ¿Qué aplicaciones terapéuticas piensas que puede llegar a tener tu investigación?

Potencialmente nuestra investigación sobre los receptores mGlu 4 y 5 puede ayudar a identificar nuevos tratamientos más específicos con efectos secundarios reducidos, para una variedad de trastornos neurológicos, como el dolor crónico, la depresión, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer y el Parkinson.

Este potencial viene del diseño de fármacos basados en la estructura de nuevos compuestos alostéricos, así como de una mejor comprensión de cómo las interacciones entre los receptores a través de diferentes familias, rigen la función inherente a los GPCRs, por ejemplo la interacción entre los mGluRs y el receptor dopamina D2 de la clase A de los GPCRs. Potencialmente, la inhibición de estas interacciones moleculares puede producir resultados terapéuticamente interesantes algún día. En un plano más amplio, mediante el análisis de las características comunes entre todos los GPCRs, y mediante la identificación de un mecanismo de activación/desactivación común, pueden ser descubiertos u optimizados agonistas y antagonistas para una amplia gama de GPCRs (muchos de los cuales sin cristalizar), creando nuevos tratamientos para una amplia gama de enfermedades reguladas por señalización celular.

4.- ¿Cómo animarías a futuros científicos para formar parte de la investigación neurocientífica?

Más que la neurociencia, que es una área muy específica, recomiendo a todos los científicos que trabajan con la mente, ya sean jóvenes o mayores, a obtener una buena comprensión de la biología estructural, ya que este conocimiento lidera cada vez más la forma en que entendemos la vida y el cuerpo humano, a nivel molecular. Ser capaz de comprender las biomoléculas mediante la visualización 3D estática y dinámica de la proteína o de las estructuras ADN/ARN, es una clara ventaja en comparación con la forma en que lo ha hecho la bioquímica y la biología molecular históricamente. Por lo tanto, yo animaría a todos los aspirantes a científicos, a ser tan polifacéticos como sea posible, para poder llevar a cabo experimentos en el laboratorio, siendo capaz de planificar, analizar y visualizar los resultados con habilidades computacionales adecuadas. En cuanto a la neurociencia en particular, es un área que siempre quise investigar, pero tardé tiempo en llegar. Siempre que es posible recomiendo y remarco la importancia de la investigación en neurociencias, ya que es un campo emocionante y en expansión, y está adquiriendo una más alta consideración debido a una mayor consciencia sobre la enfermedad de Alzheimer y el Parkinson, sobretodo. Por lo tanto, para un científico aspirante, es una rama ideal para situarse en términos de carrera satisfactoria, ya que está en la vanguardia de la biomedicina. Además, los investigadores en neurociencias, pueden tener potencialmente un efecto directo y muy positivo en la vida de muchas personas. Creo que esta es una aspiración digna para cualquier científico en formación.