

INcentivem el coneixement

James Dalton, 36 anys

Investigador Post-doctoral

Grup de recerca del Dr. Jesús Giraldo: Laboratori de Neurofarmacologia molecular i bioinformàtica

1.- Quina recerca concreta estàs desenvolupant actualment?

Tenint en compte que el nostre grup de recerca està orientat cap a la computació, la meua recerca es de naturalesa teòrica, abastant des de la modelització matemàtica i/o molecular de l'estructura i funció de les proteïnes, fins al disseny de fàrmacs basat en estructures de receptor i la caracterització de compostos farmacològics; el meu treball es centra principalment en una família de proteïnes de membrana, que participen en la senyalització neuronal humana: els receptors de glutamat metabotròpics (mGluRs) 1-8, que pertanyen a la classe C de la família dels GPCRs. En concret, estic centrat en la comprensió de les funcions i la forma en que mGluR4 i 5 s'activen/desactiven i la forma en que la seva desregulació contribueix a la malaltia humana. Ja se sap que aquests dos receptors estan implicats en la transmissió del dolor, l'esquizofrènia, la depressió, i també com a possibles moduladors de les malalties de Parkinson i Alzheimer. Per tant, la recerca de nous i millors fàrmacs al·lostèrics adreçats específicament a aquests receptors probablement tindran múltiples beneficis terapèutics. En vista d'això i en col·laboració amb químics sintètics, el nostre grup ja ha contribuït a la identificació d'una nova gamma de compostos al·lostèrics amb característiques noves i químiques interessants, l'objectiu es tractar de millorar aquestes característiques encara més en els propers mesos.

A més de GPCRs classe C que estan involucrats en la funció del SNC, també estic investigant GPCRs classe A, tant en general mirant les vies d'activació/desactivació, com específicament pel que fa al receptor CXCR1, que és responsable de la vinculació de les quimiocines en vies inflamàtores, desencadenant la migració de neutròfils. La comprensió de la forma en que aquestes interaccions moleculars tenen lloc, pot potencialment ajudar al disseny de millors fàrmacs antiinflamatoris. També estic interessat en la investigació del paper d'oligomerització "cross-talk" entre GPCRs classe A i classe C al cervell, així com també els seus efectes sobre la progressió de diverses malalties neuronals.

2.- Com és el teu dia a dia dins del laboratori?

Normalment em podeu trobar assegut al meu escriptori utilitzant diversos ordinadors alhora!. Com estic involucrat en molts projectes, normalment executo diversos modelats diferents i algorismes informàtics cada dia, el que requereix de molta

planificació i avaluació acurada dels resultats. També tinc exigents simulacions computacionals de dinàmica molecular, ja sigui a nivell local a les màquines de la UAB o mitjançant els serveis que ofereix [CESCA](#); el que implica el manteniment del sistema informàtic també ocupa part del meu temps. Generalment estic treballant en un document d'algun tipus gairebé cada dia, ja sigui un dels meus o una col·laboració, essent aquest un exemple de multitasca! A més de tot això, tenim reunions regulars de grup per intentar ajudar a resoldre els problemes de cadascú al laboratori, i per intentar sincronitzar la nostra feina per tal que puguem utilitzar millor els nostres recursos computacionals i produir resultats complementaris, significatius i publicables. La comunicació es especialment important per als científics de la computació, perquè col·laborem molt amb els experimentadors i hem d'entendre uns i altres requeriments de la millor manera possible!



3.- Quines aplicacions terapèutiques penses que pot arribar a tenir la teva recerca?

Potencialment la nostra investigació sobre els receptors mGlu 4 i 5 pot ajudar a identificar nous tractaments més específics amb efectes secundaris reduïts, per a una varietat de trastorns neurològics, com ara el dolor crònic, la

depressió, l'esquizofrènia, la malaltia d'Alzheimer i el Parkinson. Aquest potencial ve del disseny de fàrmacs basat en l'estructura dels nous compostos al·lostèrics, així com d'una millor comprensió de com les interaccions entre els receptors a través de diferents famílies regeixen la funció inherent als GPCRs, per exemple la interacció entre els mGluRs i el receptor dopamina D2 de la classe A dels GPCRs. Potencialment, la inhibició d'aquestes interaccions intermoleculars pot produir resultats terapèuticament interessants algun dia. En un pla més ampli, mitjançant l'anàlisi de les característiques comunes entre tots els GPCRs, i mitjançant la identificació d'un mecanisme d'activació/desactivació comú, poden ser descoberts o optimitzats agonistes o antagonistes per una àmplia gamma de GPCRs (molts dels quals sense cristal·litzar), creant nous tractaments per a una àmplia gamma de malalties regulades per senyalització cel·lular.

4.- Com encoratjaries a futurs científics per formar part de la recerca en neurociències?

Més que la neurociència, que es una àrea molt específica, recomano a tots els científics que treballen amb la ment, ja siguin joves o grans, a obtenir una bona comprensió de la biologia estructural, ja que aquest coneixement governa cada vegada més la forma en què entenem la vida i el cos humà, a nivell molecular. Ser capaç de comprendre les biomolècules mitjançant la visualització 3D estàtica i dinàmica de la proteïna o de les estructures d'ADN/ARN, és un clar avantatge en comparació amb la forma en que ho ha fet la bioquímica i la biologia molecular històricament. Per tant, jo

diria a tots els aspirants a científics, a ser tan polifacètics com sigui possible, per a poder dur a terme experiments al laboratori , essent capaç de planificar, analitzar i visualitzar els resultats amb habilitats computacionals adequades. Quant a la neurociència en particular, és una àrea que sempre vaig voler investigar, però vaig trigar un temps en arribar-hi. Sempre que es possible recomano i emfatitzo la importància de la recerca en neurociències, ja que es un camp en expansió i emocionant i està agafant la més alta consideració a causa d'una major consciència de la malaltia de l' Alzheimer i el Parkinson, en particular. Per tant, per a un científic aspirant, és un branca ideal per a situar-se bé en termes d'una carrera satisfactòria, ja que està a l'avantguarda de la biomedicina. A més, els investigadors en neurociència, podem tenir potencialment un efecte directe i molt positiu a la vida de moltes persones. Crec que aquesta es una aspiració digna per a qualsevol científic en formació.