

Entrevista al Dr. **Francisco Iborra**

Jefe de grupo en el Instituto de Biomedicina de Valencia-CSIC & Centro de Investigación Príncipe Felipe (Unidad asociada al Instituto de Biomedicina de Valencia)



Dr. Francisco Iborra

My Scientific Journal. *Dentro de la biología molecular, una de tus líneas de investigación es el “ruido biológico”, un concepto muy interesante pero desconocido para algunos de nuestros lectores. ¿Podrías explicar de forma sencilla en qué consiste el ruido biológico y dónde podría tener más influencia este fenómeno?*

Francisco Iborra. Desde principios del siglo XIX que Adolph Quetelet introdujo el concepto del “hombre medio”, hemos venido trabajando con valores medios para analizar cualquier parámetro en todas las disciplinas de la vida. Por ejemplo: a todos nos sonará el salario medio, el valor medio de glucosa en sangre, la altura media de los españoles. Este concepto de la media es muy útil para la política, la salud, la agricultura, etc... Nos ha

permitido poder comparar diferentes poblaciones de individuos, o diferentes políticas o tratamientos, lo que nos ayuda a cambiar pautas económicas, terapéuticas, etc... Pero esto nos ha llevado a olvidarnos del individuo, que es la unidad de esas poblaciones. Pese a la creencia popular, ese individuo medio no existe, no encontramos a nadie donde todos los valores medios coincidan (peso, altura, valor de glucosa en sangre, salario medio, etc...). Básicamente, cada individuo de una población es único con unas características singulares.

El fenómeno de la variabilidad es inherente a la biología, sin él la evolución basada en la selección natural sería imposible. La heterogeneidad la venimos observando desde que comenzamos las observaciones biológicas. Un buen ejemplo lo encontramos en las investigaciones microbiológicas de la década de los años 40 del siglo XX. Estos investigadores se afanaban por buscar antibióticos, hacían titulaciones de los mismos por medio de diluciones seriadas, diluciones que extendían en algunos casos hasta 8 logaritmos. En estos experimentos la mayoría de las células se morían con las dosis más altas de antibióticos que probaban, mientras que algunas células eran capaces de sobrevivir a dosis un millón de veces superior a la dosis letal para la mayoría de los individuos de la población. Esta variabilidad no se debía a mutaciones, las células resistentes eran genéticamente idénticas a las sensibles, simplemente se encontraban en un estado diferente expresando otros genes.

Con este ejemplo pretendo ilustrar la importancia de este fenómeno. Imaginemos una infección por una bacteria patógena. Si los tratamientos no son lo suficientemente eficaces matando a todas las bacterias que nos producen la enfermedad, un solo individuo que resista será capaz de reconstituir toda la población y volver a recapitular la enfermedad.

¿Por qué hemos ignorado la importancia, y por ende el estudio, del fenómeno del ruido biológico?

A mi juicio, esto es una consecuencia del funcionamiento de nuestro cerebro. El cerebro humano está preparado para reconocer patrones, lo que implica reconocer características invariantes entre los individuos de una población, y de alguna manera ha obviado el ruido o variabilidad entre los individuos.

2- MSCJ. *Como bien expones en tus publicaciones, el ruido biológico se encuentra estrechamente relacionado con la masa mitocondrial de la célula, ¿hay algún mecanismo que determine o controle el número de mitocondrias que va a tener la célula cuando se divide?*

FI. Durante más de 10 años, nuestro grupo de investigación se ha dedicado al estudio del ruido o variabilidad entre los individuos. Identificamos el contenido y/o función mitocondrial como uno de los factores responsables de dicha variabilidad, en torno al 50%. Cada vez que las células se dividen segregan las mitocondrias entre las dos células hermanas de manera azarosa. Una consecuencia de ese reparto no uniforme es la variabilidad en la longitud del ciclo celular, la célula que recibe más mitocondrias completa el ciclo más rápido que la célula que recibe menos mitocondrias.

Hemos dedicado mucho tiempo a buscar qué factores controlan la segregación de las mitocondrias durante la mitosis, pero no hemos encontrado ninguno. Otro modo de actuar sobre el ruido producido por la mitocondria es a través del control de la mitofagia y/o regulando la función mitocondrial.

3- MSCJ. *También has discutido que, debido a la relación que existe entre la muerte celular y el número de mitocondrias de la célula, esto se podría usar como un biomarcador en la susceptibilidad apoptótica de la célula, ¿es posible que nos encontremos a las puertas de un potente método de diagnóstico precoz de ciertos tipos de cáncer?*

FI. En la actualidad, muchos de los fracasos de la quimioterapia y otras terapias contra el cáncer residen en la heterogeneidad celular. Las terapias van dirigidas contra esa “célula media” (a la que refería en el inicio). Pero los tumores están constituidos por diferentes poblaciones de células que son diferentes tanto genética como fenotípicamente.

Por ello en nuestro laboratorio uno de los objetivos es identificar qué factores son más variables en las células tumorales y cómo se relacionan con el pronóstico del mismo. En la actualidad nos encontramos investigando si el contenido mitocondrial puede funcionar como un buen biomarcador prediciendo si un tumor responderá o no a la quimioterapia. Si tenemos éxito en nuestra investigación, esto abrirá la puerta a nuevas técnicas diagnósticas, así como a nuevos regímenes terapéuticos.

4- MSCJ. *Desde tu punto de vista experto, ¿es posible que las mitocondrias tengan influencia aún sin conocer en otros procesos biológicos teniendo en cuenta la gran implicación que tiene en el funcionamiento normal de las células?*

FI. Sin duda. La mitocondria sabemos que juega un papel fundamental en los procesos de diferenciación celular, en la esterilidad, en el *splicing* alternativo, en la defensa antiviral y antibacteriana. La mitocondria no solo es la fábrica de energía de la célula. Muchos procesos celulares dependen de la mitocondria, y espero que descubramos muchos más.

5- MSCJ. *A lo largo de tu trayectoria profesional has podido enfocar tus investigaciones hacia diversas temáticas, y por tanto, para terminar la entrevista nos gustaría preguntarte: ¿cómo te centraste precisamente en el ruido biológico? Y ¿hacia dónde crees que evolucionará esta línea de investigación en los próximos años?*

FI. En mi periodo de investigador postdoctoral, centré mis estudios en el papel que ejerce el contexto nuclear en la expresión génica. Tras iniciar mi carrera independiente en la Universidad de Oxford, decidí estudiar cómo se organizaban las factorías de transcripción durante la diferenciación de las células hematopoyéticas. Y fue entonces cuando descubrí que los niveles de transcripción eran muy heterogéneos en células clonales. En aquel momento, la comunidad científica comenzaba a apreciar el papel de dicha variabilidad en la expresión génica. Por ello decidí investigar en dicho campo. El ruido en expresión génica es complejo y necesita de un abordaje multidisciplinar, por ello suelo colaborar con físicos, ingenieros y matemáticos. Es un tema que se estudia en la nueva disciplina de la Biología de Sistemas, que añade la dimensión cuantitativa, de la que la biología está muy necesitada. Las interacciones entre científicos de diferentes disciplinas son muy enriquecedoras, aprendemos mucho los unos de los otros.

Uno de los objetivos más importantes es el estudio del impacto de dicho ruido en cáncer, cómo afecta a la evolución del mismo o cómo impacta en la respuesta a las terapias.

También, estamos buscando el origen del ruido. Esto no lo hacemos únicamente por aumentar el conocimiento fundamental de los procesos biológicos, sino que puede tener importancia clínica. Imagine que somos capaces de encontrar la fuente principal de ruido y que además podemos manipularla. Si fuera éste el caso, podríamos comenzar a implementar terapias donde

primero homogeneizáramos la expresión génica de las células de un tumor, y luego aplicáramos la terapia dirigida a esa “célula media”, que en este caso así sería. Esto resultaría en la eliminación total del tumor. Quizás de ese modo podríamos comenzar a vencer al temido cáncer.

El doctor Francisco J. Iborra ha publicado numerosos artículos en revistas de alto impacto internacional, centrados en el ruido biológico y su importancia. Desde My Scientific Journal animamos a leer sus trabajos para conocer más sobre esta fascinante línea de investigación. Nuestro más sincero agradecimiento al Dr. Iborra por su amable participación en nuestra entrevista.