

José Luis Gómez Skarmeta, investigador del Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (CABD)

Este científico nacido en Santiago de Chile y afincado en Sevilla ha colaborado con investigadores de todo el mundo para lograr “descifrar el lenguaje de las células”. Acérrimo defensor del intercambio de ideas y un apasionado de su trabajo, recibió en 2018 el prestigioso Premio Carmen y Severo Ochoa de Investigación en Biología Molecular por su trayectoria científica. Desde Europa le han concedido 2 millones de euros para que profundice en sus avances sobre genética y ha sido nombrado miembro de la Organización Europea de Biología Molecular (EMBO) en 2019.

“Los países que salen antes de las crisis son aquellos que invierten en ciencia y tecnología”

José Luis **Gómez Skarmeta** es uno de los fundadores del Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (CABD), un centro mixto cofinanciado por el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), la Junta de Andalucía y la Universidad Pablo de Olavide (UPO) de Sevilla. Con él hemos conversado sobre la relevancia del llamado ADN oscuro, de la importancia que tiene invertir en ciencia y tecnología para superar crisis como la de la COVID-19 y hasta del enorme riesgo que implica la manipulación genética sin control.

Desde muy joven tuvo claro que lo suyo era la genética ¿por qué?

Me atrajo el hecho de que diferentes genes pudieran cambiar los colores de los ojos, la forma de las hojas y la morfología de todos los seres vivos. A partir de ahí se me despertó la curiosidad. Y fue precisamente cuando estudiaba Bachillerato en el Instituto Fernando Herrera de Sevilla gracias a mi profesora de biología y genética.

Ha viajado por todo el mundo y colaborado con institutos e investigadores de otros países. Entendemos que para usted el intercambio de ideas es fundamental...

Si, yo creo que es uno de los tres pilares fundamentales del éxito. Para ser un buen científico hay que esforzarse, que te acompañe un poco la suerte y rodearte de una buena red de colaboradores que te proporcione una visión amplia del mundo y de la ciencia que se está haciendo. Así surgen las ideas innovadoras. Por lo menos es la fórmula que a mí me ha funcionado. Además para los científicos españoles, con unas dotaciones económicas muy inferiores a las de los investigadores de nuestro entorno europeo, norteamericanos, chinos y japoneses, la colaboración es fundamental sobre todo por la complejidad tecnológica que requieren las investigaciones.

¿Considera que la labor científica tiene el reconocimiento que se merece?

Siempre nos acordamos de lo importante que es la ciencia cuando hay una emergencia. No existe una visión de futuro. Tanto la salida a la crisis sanitaria a la que nos estamos enfrentando ahora como el gran reto del cambio climático, va a depender en gran medida

de la capacidad tecnológica y científica de los países. Los países que salen antes de las crisis son aquellos que invierten en ciencia y tecnología.

¿Podría explicarnos en qué se centran sus investigaciones?

Mi campo de estudio es el de la expresión génica y sus elementos reguladores. Trato de entender cómo contribuyen los diferentes interruptores que se encuentran en el ADN no codificante al desarrollo embrionario, a los procesos evolutivos y a las enfermedades humanas. Sería el equivalente a la enorme red de cableado de los genes.

Digamos que trata de descifrar el lenguaje de las células ¿no?

Lo intento. El genoma se puede dividir en dos tipos, la parte codificante que da lugar a las proteínas y constituye tan sólo el 2-3% dependiendo de la especie y la no codificante, conocida también como ADN oscuro. Esta última contiene millones de instrucciones llamados elementos reguladores que actúan como interruptores que apagan o encienden la actividad de cada uno de estos genes del genoma y que son los responsables de que se generen las diferentes células de cada organismo pero también seres tan distintos como peces y humanos, erizos y vertebrados.

¿Entonces la evolución depende de estos interruptores?

Si. Los interruptores serían como los planos que dicen cuando se utilizan y cómo se utilizan los mismos genes de forma diferente en los distintos organismos. Explicaría por ejemplo cómo se pueden formar distintas apéndices, desde la aleta hasta las manos de los humanos.

Es por tanto un ADN aún muy desconocido pero, sin embargo, importantísimo.

Es esencial no solo para el desarrollo embrionario sino también para controlar la fisiología de los organismos adultos y comprender la evolución de las enfermedades hereditarias humanas. De hecho es una diana predilecta de las mutaciones que causan enfermedades. El problema está en que, al estar estos interruptores en el ADN codificante entre dos genes, o incluso en el medio de un gen (en los intrones, que son regiones de ADN no codificante que dividen los genes en diferentes pedacitos que se reconstruyen después de la transcripción), históricamente y de forma errónea, en numerosos estudios de asociación realizados, la causa de muchas enfermedades se ha asignado al gen erróneo. Ahora sabemos que entre un 5% y un 10% de las asociaciones entre mutaciones, genes y enfermedades podrían estar mal asignadas.

Así fue cómo consiguió identificar el gen *IRX3* asociado a la obesidad. Una investigación de la que manifiesta sentirse muy orgulloso.

Fue un trabajo multidisciplinar que publicamos en 2014 y que tuvo una gran relevancia. Identificamos el gen *IRX3* como el gen diana verdadero de las mutaciones reguladoras fuertemente asociadas a la obesidad y a la diabetes tipo 2. Hasta ahora se asumía que las mutaciones que afectaban a regiones no codificantes del ADN lo hacían a la función del gen más cercano a ellas, el gen *FTO*, pero con esta investigación pudimos comprobar como un

interruptor que está en un intrón de *FTO* en realidad a quien afectan es al gen vecino *IRX3*, que se encuentra mucho más lejano.

Si se consiguen identificar los interruptores adecuados ¿algún día se podrían regenerar los tejidos que han quedado inutilizados por ejemplo por una parálisis o un infarto?

Los estudios van en ese camino. Sabemos identificarlos pero desconocemos cómo funcionan con precisión en el espacio y en el tiempo y cuál es el lenguaje que utilizan de forma que podamos reproducirlo para poder usarlos de la forma conveniente en estudios con células madres y de modificación genética con la herramienta CRISPR. El problema es que hay millones de interruptores y no podemos predecir cómo van a funcionar, tenemos que hacer pruebas primero, generalmente en animales y eso requiere un gran esfuerzo y trabajo. Pasarán años hasta que se consiga descifrar al completo el genoma, pero aquellos que lo logren van a poder aplicarlo a la biomedicina, y van a generar un montón de patentes y riqueza.

El Consejo Europeo de Investigación (ERC) le ha otorgado una de las dotaciones para investigación de mayor relevancia. Dos millones de euros de las ayudas ‘Advanced’ para un proyecto con una duración de 5 años ¿Qué investigan?

Estamos trabajando, entre otras cosas, con el Cavefish, un pez que existe desde hace dos millones de años. Ha perdido los ojos y el pigmento, no los necesita en la absoluta oscuridad en la que vive. Pero ha ganado un montón de órganos sensoriales. Tiene un hermano que vive en superficie y es perfectamente normal. Estamos comparando cómo se construyen durante el desarrollo esos dos organismos que son muy parecidos y cuáles son los cambios que han ocurrido en las introducciones para lograr esa adaptación al medio. Nos va a permitir encontrar interruptores que son críticos para genes esenciales cuyas mutaciones causan enfermedades en humanos.

¿En la ciencia hay que arriesgarse? ¿Usted lo ha hecho?

Siempre. Sin riesgo no hay diversión y además cuando te arriesgas en ciencia multiplicas la posibilidad de descubrir cosas interesantes. Uno de los riesgos más grandes que hemos tomado, mi mujer y yo, ha sido venirnos a Sevilla desde Madrid, donde acababa de conseguir una plaza en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO). Aquí participé en la fase de creación del Centro Andaluz de Biología del Desarrollo junto a otros postdoctorados que también se había formado en dicho centro y con los que teníamos amistad. Para ello recibimos el respaldo de grandes figuras como Antonio García Bellido, Ginés Morata y Juan Modolell.

¿Y qué recuerda de esa época?

Recuerdo las limitaciones que teníamos, pero también era un tiempo y lo sigue siendo, afortunadamente, de concordia entre todos los grupos, de apoyarnos unos a otros. Entre todos decidimos la política científica del centro y no tenemos una estructura jerárquica que nos dirija científicamente, algo único en nuestro país. Ahora nuestro reto es renovar el centro con científicos jóvenes que tenga el mismo espíritu que teníamos nosotros y lo mantengan en el gran nivel que tiene en la actualidad.

A ese gran éxito del CABD ha contribuido sin duda la Plataforma de Vertebrados Acuáticos que ha impulsado personalmente.

Estamos muy contentos porque se ha convertido en un punto de encuentro y de difusión de los conocimientos y la tecnología que desarrollamos a toda la comunidad científica. Todo investigador que lo solicite puede acceder a este gran laboratorio para realizar sus experimentos y también puede disponer de todos los recursos animales que tenemos en nuestro animalario: peces cebra, gusanos, moscas, ratones...

Le preguntamos ahora por un tema que levanta siempre bastante controversia entre la comunidad científica. ¿Qué opina sobre la manipulación genética aplicada al estudio de enfermedades hereditarias o al cáncer?

Creo que tanto la manipulación genética con la herramienta CRISPR como la terapia génica con células madre serán en conjunto herramientas fundamentales que ayudarán para tratar muchas enfermedades en el futuro. Pero estamos lejos del conocimiento necesario para poder aplicarlas correctamente y sin que causen secundarios efectos secundarios graves.

¿Le plantea éticamente alguna reticencia?

Yo creo que existe un consenso ético generalizado objetivo. No se pueden manipular el genoma de la línea germinal, que es la que genera los gametos masculinos y femeninos, sin saber los efectos que puede tener en generaciones futuras. Otra cuestión diferente es trabajar con la línea somática, que forma todo el resto de las células de nuestro organismo. Puedes por ejemplo coger células de un paciente que tiene una mutación que causa una enfermedad, convertir esas células en células madres y modificarlas para corregir la mutación. Lo esencial es comprobar que tu manipulación no ha afectado al genoma en ningún otro lugar. Luego, puedes diferenciar las células modificadas al tejido adecuado y reinsertarlas de nuevo. Esto puede realmente resolver algunas enfermedades. Esto sí está más cercano.

En 2018 le concedieron el Premio Carmen y Severo de Ochoa de Investigación en Biología Molecular por su trayectoria científica y avance en la regulación de la expresión génica ¿qué supuso para usted?

Además de ser una gran premio, por supuesto, para mí lo más importante fue la valoración de mi trabajo por parte de científicos con los que he trabajado y admiro profundamente. Estaba Juan Modolell, Premio Rey Jaime de Investigación, tutor de mi tesis y que ha sido como un segundo padre y a la vez enorme amigo. También Margarita Salas, cuya obsesión por la ciencia superaba cualquier tipo de limitación. Era una magnífica científica.

Le escuchamos hablar de su trabajo y se nota que le apasiona lo que hace.

Me gusta mi trabajo, me ilusiona y disfruto con lo que hago. Siempre me ha gustado volver los lunes al laboratorio. Es el único fin que tiene para mí la ciencia, disfrutar descubriendo. Y, si es posible, además, que mi trabajo tenga también alguna utilidad y repercusión científica relevante para la sociedad.