

“La biosimulació és un món nou”

Què és la biosimulació?

—Tradicionalment les ciències s’han dividit entre especialitats teòriques i experimentals. Per exemple, la teoria de la relativitat, tot i que té una base experimental, és sobretot teòrica; en canvi, el descobriment dels oncogens és experimental. Però des de fa un temps es veu que això és una mica artificial perquè hi ha una tercera pota, que és la simulació. Quan tu vas incrementant coneixement sobre un sistema, vas obtenint regles que expliquen aquest sistema i arriba un punt que tens la capacitat de simular-lo. Això ja no és pròpiament teoria ni pròpiament experimentació sinó que és simulació teòrica. Perquè us en feu una idea: avui a ningú se li acudiria fer un nou avió Airbus i comprovar si vola; quan el proves, ja saps que volarà. És enginyeria. Són problemes físics fàcils. Abans de fer l’avió ja fan una sèrie de simulacions que preveuen com funcionarà aquest sistema. Aquesta tercera branca de la ciència està ara entrant en el món de la biologia.

—En altres àmbits ja fa temps que ha entrat. Per què no en biologia?

—Perquè els sistemes biològics són especialment complicats. Per complicat que sembli un avió, sempre és més simple que un ésser humà. Podríem dir que el formulari que guia el nostre comportament és més complicat i per això ha trigat molt més a entrar-hi, però jo crec que té un futur imparable. Als alumnes els dic que segurament ells veuran com els seus fills tindran un avatar *in silico*, és a dir que, quan aniran al metge, els treurà un model que li permetrà predir, no només quina probabilitat tindran de patir una malaltia, sinó quin és el millor fàrmac per al seu fenotip i genotip específic o, fins i tot, models de com funciona el seu cor o el seu ronyó. La simulació en biologia ha començat molt lentament, per la complexitat dels sistemes, però el seu potencial és imparable.

—Quina recerca us va dur a la biosimulació?

—La trajectòria del meu grup de recerca i la meua és una mica genèrica

Modesto Orozco
(Barcelona, 1962)
és cap del grup de modelització molecular i bioinformàtica de l’Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Barcelona. Ha portat a l’IEC un Congrés de Biologia Computacional

del que ha estat el camp. Vam començar amb tècniques de les que es fan servir per a estudiar sistemes orgànics petits, adaptant-los a la realitat biològica i, cada vegada, es va anar a sistemes més grans. De fet, el premi Nobel de química d’enguany ha estat per als investigadors que van començar a fer això. El que els premis Nobel d’aquest any van fer és desenvolupar les eines que molts altres hem adoptat per a poder estudiar aquests sistemes. Per això cada vegada estudiem sistemes més grans i hi ha la previsió de continuar creixent.

—Els premiats amb el Nobel, que coneixeu personalment, van començar als setanta.

—Els primers càlculs van ser de finals dels seixanta, però els càlculs més vistosos són de meitat dels setanta. Tots tres premis Nobel són jueus de la diàspora. Martin Karplus és d’una família austríaca que va fugir del nazisme; n’Ariel Warshel va néixer en un quibuts i, de fet, va deixar la tesi per anar-se’n a lluitar a la guerra dels Sis Dies, i en Michael Levitt és un jueu de Sud-àfrica que va anar a Cambridge a estudiar. El primer any no el van acceptar perquè hi havia molta demanda de places, però el director s’hi va fixar, en ell i, en lloc de dir-li “ets un inútil” —que és el que li diria ara el nostre ministre—, li va dir que esperés

un any i que, mentrestant, treballara amb un amic seu que feia coses rares a la Universitat de Tel Aviv. Allà Levitt coincideix amb Warshel i tots dos publiquen el primer treball de codi sobre mecànica molecular. Després van coincidir amb Martin Karplus i el 1977 van publicar dos *papers* bàsics sobre el tema: un de Warshel i un altre de Martin Karplus i Michael Levitt. Van ser els primers que van demostrar que era possible fer servir les mateixes regles de la química i la física, en aquest cas mecànica newtoniana, per a reproduir problemes biològics reals. En resum, són tres premis Nobel nord-americans, cap d’ells d’origen nord-americà i cap dels quals no ha fet les seves principals recerques als EUA.

—Això diu molt de l’habilitat dels EUA per a atreure científics consolidats.

—Diu molt de com són de llestos.

—En què treballa el vostre grup de recerca?

—Per exemple, en el projecte Human Brain que pretén, en un termini d’uns deu anys, simular un cervell humà. Concretament, nosaltres treballem en la part més molecular i estem fent simulacions en les proteïnes involucrades amb la transmissió de l’impuls nerviós per, després, integrar-los amb altres algorismes per simular les neurones, les transmissions sinàptiques, la transmissió de l’impuls nerviós i integrar-ho novament amb altres treballs per simular el cervell humà.

—El Human Brain és molt ambiciós. Quins altres projectes teniu?

—Amb la gent de l’Hospital Germans Trias i Pujol i l’IrsiCaixa hem fet estudis per a predir el patró de resistència al tractament de la sida. Ara mateix la gent que és seropositiva té un tractament. Quan algú presenta una resistència, el primer que pensen els metges és que ha deixat de prendre el medicament, però quan veuen que no és el cas, seqüencien el virus i veuen on ha mutat. Partint del canvi que s’ha produït, es fa el canvi de tractament. Nosaltres mirem de simular aquella proteïna mutada i veure quina



JORDI PLAY

“Els dic als meus alumnes que els seus fills ja tindran un avatar *in silico*; el seu metge tindrà un model per a predir les seves malalties.”

resistència oferirà al virus i quin medicament li anirà més bé.

—Podríeu treballar sense el Barcelona SuperComputing Center (BSC), el superordinador Mare Nostrum?

—No. La nostra feina implica un nivell de càlcul immens. Perquè tingueu idea del volum de dades implicats: en una recerca actual sobre la leucèmia parlem de 2,5 petabytes.

—Un petabyte són mil terabytes o un milió de gigabytes?

—Sí. El BSC és una eina absolutament cabdal per a la ciència a Catalunya, ara. Tal com estan les coses, és molt important tenir un dels ordinadors més grans d'Europa: perquè està a disposició de la ciència catalana, espanyola i europea. Nosaltres tenim un programa conjunt entre l'IRB i el BSC per a ciències de la vida. És el programa que jo dirigeixo. Això vol dir una unitat científica d'unes 120 persones treballant a nivell molt bo en temes de biologia computacional —en un moment de crisi que és dramàtic per a molts científics. Treballem des del genoma del tomàquet fins a determinació

de les bases genètiques de la leucèmia i l'asma. Això és possible gràcies als recursos del BSC però també gràcies al fet que la gent que fa els càlculs no està isolada sinó que està en contacte amb els experiments.

—Més projectes internacionals?

—Ara estem col·laborant en dos projectes apassionants més. Un és l'EGA (European Genome-phenome Archive), que aplega totes les dades genòmiques de tota la població europea. Un altre de nivell mundial, que es diu PanCancer, i mira de centralitzar tota la informació genètica dels pacients de càncer, per intentar tenir quina és l'empremta dactilar del càncer i mirar d'esbrinar què passa en cada cas: quines rutes es descontrolen, què fa que es descontrolin, etc. Això és el començament d'un nou món. La simulació ens permet que tot el coneixement bàsic que teníem recopilat pugui donar nous fruits.

—Quines són les aplicacions pràctiques de la biosimulació?

—La més inqüestionable és el disseny de medicaments. *The Wall Street Journal* publicava un article que revisa-

va tots els fàrmacs que havia aprovat la FDA [Agència Nord-americana del Medicament], que eren 13. Pràcticament tots els *blockbusters*, els que pensaven facturar més del milió de dòlars, sortien de la biosimulació. I el titular era, més o menys, “L'ordinador agafa el rol de la sort en el disseny de medicaments”.

—Fa uns mesos va celebrar a l'Institut d'Estudis Catalans un Congrés sobre Biosimulació. Quines són les novetats més destacades?

—El congrés va anar molt bé. El tema estava molt centrat en la biosimulació a nivell molecular. En tot cas, van quedar clares unes tendències. D'una banda, els investigadors s'enfronten a reptes cada cop més grans. Va haver-hi un grup que s'atreveix a simular, a nivell atòmic, models cel·lulars. A més, es veu molt clar que, cada vegada més, els experiments i la teoria van junts. El càlcul teòric va lligat a experiments que donen lloc a càlculs teòrics nous i una altra vegada experiments per a confirmar-los.

Àlex Milian