



INSTITUTO DE ESPAÑA

MEDICINA PERSONALIZADA,
DATAÍSMO Y BIOCRACIA

POR EL ACADÉMICO ELECTO
EXCMO. SR. D. CARLOS LÓPEZ-OTÍN
DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN
COMO ACADÉMICO DE HONOR
EL DÍA 14 DE DICIEMBRE DE 2017

LAUDATIO POR EL ACADÉMICO DE NÚMERO
ILMO. SR. D. IGNACIO FERREIRA MONTERO



REAL ACADEMIA DE MEDICINA
ZARAGOZA
2017

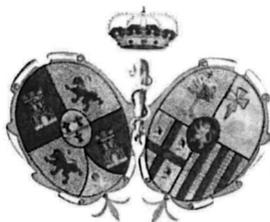


INSTITUTO DE ESPAÑA

MEDICINA PERSONALIZADA, DATAÍSMO Y BIOCRACIA

POR EL ACADÉMICO ELECTO
EXCMO. SR. D. CARLOS LÓPEZ-OTÍN
DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN
COMO ACADÉMICO DE HONOR
EL DÍA 14 DE DICIEMBRE DE 2017

LAUDATTO POR EL ACADÉMICO DE NÚMERO
ILMO. SR. D. IGNACIO FERREIRA MONTERO



REAL ACADEMIA DE MEDICINA
ZARAGOZA
2017

Depósito Legal: Z-1.833-2017

Edita y distribuye:

Real Academia de Medicina
Plaza Basilio Paraíso, 4 – 50005 Zaragoza

Composición e impresión:

Imprenta Provincial de Zaragoza

SUMARIO

Laudatio

Ignacio Ferreira Montero 7

Conferencia

«Medicina personalizada, dataísmo y biocracia»

Carlos López-Otín 13

LAUDATIO
DEL
EXCMO. SR. D. CARLOS LÓPEZ-OTÍN
ACADÉMICO DE HONOR
DE LA
REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA
POR EL
ILMO. SR. D. IGNACIO FERREIRA MONTERO
ACADÉMICO DE NÚMERO

Excelentísimo señor Presidente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza, excelentísimos e ilustrísimos señoras y señores académicos, dignísimas autoridades, compañeros y amigos, señoras y señores:

Sirvan mis primeras palabras para poner de manifiesto mi agradecimiento a la Junta de Gobierno por haberme encomendado en este acto la “laudatio”, o elogio de recepción, del nuevo Académico de Honor, el Excmo. Sr. Profesor don Carlos López Otín.

El objetivo en mi intervención será, no tanto dar a conocer ante ustedes al profesor López Otín, como ya hiciera hace tres años, en la sesión de clausura del año 2014, en la que el profesor Lopez Otín expuso una brillante conferencia sobre “La investigación biomédica en la era genómica”, como el de procurar reseñar sus logros científicos, que le han hecho merecedor del galardón que hoy se le otorga.

Por otro lado, su altura intelectual, como profesor e investigador, ha sobrepasado con creces los límites que marcan los medios de comunicación profesionales, para llegar a extenderse hasta los medios de comunicación convencionales, la prensa sobre todo, con esa sensibilidad que la caracteriza para acercarse a aquellos temas en los que detecta un potencial interés público, y de los se hace eco, con intención divulgadora, como ha ocurrido en el caso de doctor López Otín, con algunas de sus investigaciones y logros.

Carlos López Otín nació en Sabiñánigo, Huesca, y, tras cursar con brillantez los estudios universitarios en la Universidad de Zaragoza y de doctorado en la Universidad Complutense, en la que se doctora en el año 1984, completa su formación en Bioquímica y en Genética en las Universidades de Nueva York, en Lund en Suecia y en el Centro de Biología Molecular de la Universidad Autónoma de Madrid y del CSIC, en el laboratorio del prestigioso profesor Eladio Viñuela, discípulo del Premio Nobel Severo Ochoa.

Con este importante bagaje científico, se incorpora en el año 1987 al Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Oviedo, en el que dirige un excelente grupo de investigación básica en biología molecular. En 1993, obtiene por oposición la cátedra de Bioquímica y Biología Molecular en la Universidad de Oviedo, donde compagina su labor docente con el desarrollo de líneas de investigación sobre genética del cáncer y del envejecimiento. El trabajo del grupo que dirige ha permitido el descubrimiento de más de 60 nuevos genes humanos y el análisis de sus funciones en la progresión tumoral y en la patogenia de otros procesos.

Desde 2010 codirige la contribución española al Consorcio Internacional de los Genomas del Cáncer, que ya ha logrado descifrar el genoma de centenares de pacientes con cáncer.

Entre sus trabajos más recientes destacan el descubrimiento de dos nuevos síndromes de envejecimiento acelerado, el hallazgo de nuevos genes causantes de miocardiopatía hipertrófica y muerte súbita, del melanoma hereditario, así como la definición de las claves moleculares del envejecimiento y la propuesta de nuevas posibilidades de control metabólico de la longevidad.

Sus trabajos han sido citados más de 40.000 veces y su índice de Hirsch es $h=98$.

Carlos López Otín es Académico de la Academia Europea y de la Real Academia de Ciencias de España, y Doctor Honoris Causa por varias Universidades españolas y extranjeras.

Ha recibido todo tipo de reconocimientos nacionales e internacionales: como el Premio Europeo FEBS de Bioquímica, el Premio Nacional de Investigación “Santiago Ramón y Cajal”, el premio Nacional de Oncología de la Fundación Echevarne, el Premio Rey Jaime I, el premio Jiménez Díaz, el Premio Internacional de Investigación Oncológica Científica y Técnica, el premio de Investigación Biomédica, el Premio Carmen y Severo Ochoa, el premio L’Amuravela de Oro del Principado de Asturias, el premio México de Ciencia y Tecnología, el premio Heraldo a los Valores Humanos y Desarrollo del Conocimiento concedido por Heraldo de Aragón, y el premio Aragón de la Fundación Aragonesista 29 J.

En diciembre de 2015 fue investido Doctor Honoris Causa por la Universidad de Zaragoza y dictó una lección magistral titulada “Viaje al centro de la vida en la era genómica”.

Hace año y medio, en el transcurso del acto institucional por el Día de Aragón que celebran de forma conjunta las Cortes y el Gobierno autonómicos, se le concede el Premio Aragón 2016, la máxima distinción que concede la comunidad, de manos del presidente, don Javier Lambán. El jurado quiso reconocer a un investigador -cito literalmente- “que encarna los valores humanísticos de Ramón y Cajal y enlaza con figuras extraordinarias como Grande Covián o Luis Oro, además de premiar una trayectoria admirable y de proyección internacional, en un contexto en el que el apoyo hacia el mundo de la ciencia y de la investigación parece más necesario que nunca”.

Tengo la íntima seguridad, profesor López Otín, de que su inteligente y entusiasta dedicación a la ciencia, unida a su aragonesa tenacidad, han de hacerle acreedor de otros galardones, si cabe todavía de mayor relieve y transcendencia en el ámbito científico de nuestro mundo globalizado. Su entusiasmo por la adquisición, por la transmisión y por la creación de conocimientos, lo elevan a

la categoría de amigo del saber, de filósofo, y no solo etimológicamente. Vive entregado a la lucha por el hombre y su esencia, a través de la pesquisa en el microcosmos ultramicroscópico de la genética, para ir desentrañando pacientemente las múltiples posibilidades combinatorias de las cuatro bases púricas en la estructuración de la doble hélice del ADN, que es portadora del mensaje genético y de las alteraciones que se traducirán en las enfermedades de base genética. Y todo ello con la imprescindible ayuda del adecuado soporte de la informática, capaz de complementar la inteligencia humana y de llegar superarla en muchos aspectos, con millones de datos, que puede seleccionar y ordenar, cada vez más cerca de la inteligencia artificial. Y lo hace cada jornada, sin ceder a la tentación, siquiera ficcional, de creer en la futura sustitución de la una por la otra, de la inteligencia humana por la inteligencia artificial. Ya que piensa como David Gelernter, profesor de Yale y una auténtica estrella de la computación, quien en su obra “Las mareas de la mente” nos explica por qué los ordenadores y la inteligencia artificial nunca podrán alcanzar las profundidades de la conciencia humana. Las máquinas nunca experimentarán emociones y nunca estarán en condiciones de vivir el mundo o de imaginar. La inteligencia artificial no puede suplantar al hombre, aunque pueda potenciar hasta niveles, quizá todavía insospechados, nuestras posibilidades de conocimiento y de progreso.

El nuevo Académico de Honor muestra, además, un enorme interés por el macrocosmos, por el medio ambiente en el que surge la vida, y en él que se desarrolla y evoluciona en forma de un permanente diálogo, que necesita de forma imprescindible, y tal vez ya perentoria, de la conservación de los distintos ecosistemas, hoy en peligro, por la acción devastadora del hombre. El profesor López Otín es también un excelente y reconocido paladín de la defensa de la naturaleza.

Permítanme concluir esta “laudatio” con el testimonio del agradecimiento de esta Real Academia al nuevo Académico de Honor, por haber aceptado el nombramiento. También él debe sentirse honrado, pues ha sido designado y llamado a compartir el escalafón de honor de la Academia, que cuenta con la reducida nómina de solo cinco académicos, tres españoles y dos extranjeros. Hoy, con el nombramiento del profesor Lopez Otín, añadimos uno más. Y lo hacemos con el pleno convencimiento de haber actuado con justicia, con sabiduría y también con oportunidad.

Enhorabuena, profesor López Otín, sea bienvenido al peldaño superior de ésta más que centenaria y prestigiosa institución.

Muchas gracias a todos ustedes por su presencia y atención.

DISCURSO DE RECEPCIÓN
MEDICINA PERSONALIZADA,
DATAÍSMO Y BIOCRACIA

POR EL
EXCMO. SR. D. CARLOS LÓPEZ-OTÍN
ACADÉMICO DE HONOR

DISCURSO DE INGRESO

Excelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza,
Excelentísimos Sras. y Sres. Académicos,
Distinguidas autoridades, compañeros y amigos,
Señoras y señores,

Vuelvo de nuevo a mi tierra natal aragonesa para abrir la caja de las palabras de gratitud y dispersarlas entre los miembros de la Real Academia de Medicina de Zaragoza por otorgarme la extraordinaria distinción de Académico de honor. Deseo agradecer de manera especial la cálida deferencia que siempre me ha demostrado el presidente de esta Real Academia, el Excmo. Dr. D. Luis Miguel Tobajas Asensio. Gracias también al Excmo. Dr. D. Ignacio Ferreira Montero por pronunciar su amable y entrañable *laudatio* en esta sesión. No puedo dejar de expresar mi pesar por la triste ausencia del anterior presidente de esta Academia, el Excmo. Sr. D. Manuel Bueno Sánchez, con quien tuve la oportunidad de compartir momentos muy gratos y conversaciones inolvidables, la última de ellas apenas unos días antes de su inesperada despedida de la vida.

El gran poeta asturiano Ángel González en unos brillantes versos autobiográficos recordó con su natural melancolía que “*para que yo me llame Ángel González, para que mi ser pese sobre el suelo, fue necesario un ancho espacio y un largo tiempo*”. De manera análoga, para que pueda estar hoy aquí, para que mi ser pese sobre el suelo de esta Real Academia de Medicina, ha tenido que pasar mucho tiempo, han debido suceder muchas cosas y he necesitado recibir mucha ayuda.

Hace ya casi 60 años que vine al mundo en Sabiñánigo, un lugar rodeado de una Naturaleza exuberante que despertaba el asombro por la vida. Mis padres me legaron una curiosa brújula genómica en la que al Norte, además de los Pirineos, estaba la curiosidad por entender el mundo, al Sur la aguja magnética señalaba el placer de disfrutar de la armonía personal, en el Este aparecía la tenacidad aragonesa para perseguir hasta el final lo que se desea y por último, al Oeste, se situaba el afán de contribuir a construir un entorno social más honesto. Hasta el final de mi tiempo tendré una deuda de gratitud con mis padres por haberme regalado esos valores que siempre me han acompañado y que me ayudaron a ampliar en la dirección precisa su legado genómico con esos otros lenguajes biológicos epigenómicos y metagenómicos de los que somos responsables principales, y que vamos forjando a lo largo de nuestras vidas “*golpe a golpe, verso a verso*”.

Las enseñanzas familiares acerca de las claves del mundo y de la vida, compartidas y enriquecidas por mis hermanos Alberto y Ana, fueron pronto complementadas por las de mis primeros mentores, mis profesores del entonces llamado Instituto Laboral San Alberto Magno de Sabiñánigo, que me aconsejaron estudiar Ciencias Químicas en la Universidad de Zaragoza.

Aquí, en esta misma ciudad, tuve la oportunidad de conocer a un profesor excepcional tanto en su dureza como en su magisterio, el Dr. Horacio Marco, que me abrió los ojos y la mente a una nueva forma de abordar al estudio de la esencia molecular de la vida. Siguiendo su consejo, me trasladé a la Universidad Complutense de Madrid para iniciar mi formación en el ámbito de la Bioquímica y Biología Molecular, de la mano de inolvidables profesores como José G. Gavilanes y Margarita Salas, que conformaron definitivamente mi hasta entonces confusa y dispersa vocación científica. Tras definir mi prioridad hacia la investigación de problemas médicos, fueron mis propios profesores los que me animaron a realizar la Tesis Doctoral en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid bajo la dirección del Dr. Enrique Méndez. Allí aprendí los fundamentos tecnológicos del trabajo con proteínas plasmáticas de interés biomédico, también fui instruido en los principios de la Inmunología, la Endocrinología y la Bioquímica Clínica. Después, tras un largo paréntesis impuesto por la prestación del entonces obligatorio Servicio Militar, adquirí una profunda y transformadora formación en los ámbitos de la Biología Molecular y la Virología, bajo la dirección del Dr. Eladio Viñuela en el Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa” de Madrid. En diferentes etapas de mi carrera científica tuve la oportunidad de ampliar mi bagaje científico en la Universidad de Lund (Suecia) bajo la atenta y entrañable mirada del Profesor Anders Grubb y, posteriormente, en las Universidades de Nueva York y Harvard (EEUU).

Sin embargo, más allá de los muchos viajes y estancias científicas en lugares tan diversos como lejanos, la mayor parte de mi labor académica e investigadora se ha desarrollado en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Oviedo, a la que me incorporé hace ya más de 30 años y en la que he dejado todo mi esfuerzo entrelazado con las difíciles circunstancias en las que transcurre la labor diaria de un profesor universitario en un entorno cultural tan frágil como el de nuestro país.

Gracias a todos los que me han ayudado a llegar hoy hasta aquí, a mis maestros y mentores; a Gloria, Daniel y Laura; a los pacientes que se han acercado a nuestro laboratorio en busca de salud o de conocimiento y me han dado lecciones conmovedoras de vida; a los colegas con los que hemos compartido ideas y proyectos científicos y personales; a todas las Instituciones públicas y privadas, nacionales e internacionales, que nos han apoyado durante todos estos años; a todos los que en los últimos tiempos han rescatado el concepto de filantropía y desde la sociedad civil nos han apoyado con generosidad y altruismo; y gracias especialmente a todos los estudiantes, discípulos y colaboradores que en uno u otro momento me han acompañado en las últimas tres décadas en nuestro laboratorio de la Universidad de Oviedo. Ellos me han regalado su tiempo y su talento, dos de los bienes más preciados en la sociedad actual.

Tras estas palabras de sentida y sincera gratitud, y siguiendo la tradición de esta Real Academia de Medicina, he elaborado un discurso en el que al amparo de la labor experimental de nuestro laboratorio he intentado mirar al futuro y reflexionar sobre la incipiente evolución de la Medicina hacia una disciplina personalizada y de precisión.

LA CIENCIA DIRIGIDA POR HIPÓTESIS

Mis mentores y maestros científicos me enseñaron que la Ciencia tenía un método, unas reglas y procedimientos que debían seguirse y perseguirse con rigor y perseverancia. Entre todos ellos destacaba la necesidad de que la investigación científica estuviera presidida por una o varias hipótesis surgidas de la imaginación de los científicos. Después, esas hipótesis debían ser sometidas a validación o refutación a través de los experimentos diseñados y realizados en un laboratorio.

Así, en 1987 y tras incorporarme a la Universidad de Oviedo donde pude crear mi primer grupo de investigación y dirigir mi propio laboratorio, seguí con matemática precisión las enseñanzas de mis mentores y elaboré las primeras hipótesis que inauguraron nuestro trabajo en el ámbito de la Oncología. Curiosamente, esta disciplina nunca había sido objeto de mi particular interés durante los años previos de formación en múltiples campos de la Bioquímica y Biología Molecular. Sin embargo, cuando tuve la primera oportunidad de escoger mi propio camino en ese inmenso “jardín de senderos que se bifurcan” que es la Ciencia, decidí que la investigación oncológica sería mi prioridad. Mirando hacia atrás en el tiempo, creo que en esa arriesgada y atrevida decisión tuvo un peso fundamental la percepción de que el cáncer se estaba convirtiendo en una enfermedad cuya capacidad de hacernos sentir vulnerables aumentaba día tras día. Hasta entonces mi trabajo científico me había llevado a asombrarme ante lo que me gusta llamar “los números de la vida” que son exuberantes y grandiosos: billones de células en nuestro cuerpo, miles de millones de neuronas en nuestra máquina de pensar, genomas de dos metros y tres mil millones de nucleótidos empaquetados y organizados en nuestras diminutas células. Sin embargo, otros números empezaban a cobrar gran protagonismo en mi propia mente, “los números de la enfermedad”, que en el caso del cáncer ya anticipaban lo que hoy es una verdad incómoda que contemplamos con preocupación y hasta con miedo: uno de cada dos varones y una de cada tres mujeres desarrollará en el futuro un tumor maligno. Además, y añadiendo más inquietud si cabe, las previsiones de la Organización Mundial de la Salud para el año 2020 hablan de 16 millones de nuevos diagnósticos y 10 millones de víctimas mortales a causa del cáncer.

Dada nuestra total falta de experiencia en la investigación oncológica y la ausencia casi total de recursos en nuestro joven y minúsculo laboratorio asturiano, el principal reto al que nos enfrentamos en aquel momento fue tratar

de elaborar hipótesis lo suficientemente innovadoras que nos permitieran explorar *terra incognita* o al menos lo suficientemente alejada de la que transitaban los principales protagonistas de la Oncología molecular de la época. Así, tras un año de reflexiones surgidas entre las muchas y muy diversas clases que me correspondían como último profesor incorporado al Departamento, pensé que en lugar de centrar nuestro trabajo en la búsqueda de oncogenes y genes supresores, que eran intenso objeto de estudio en muchos laboratorios, deberíamos ocuparnos de estudiar proteínas capaces de participar en la generación de las metástasis, entidades que todavía representan la cara más oscura de los tumores malignos.

Sobre estas premisas, nuestra hipótesis de partida consistió en proponer que los sistemas proteolíticos, debido a su gran potencial destructor de proteínas, podían abrir caminos tisulares para que las células tumorales, además de transformarse en egoístas e inmortales, se convirtieran también en incansables viajeras capaces de migrar a sitios distintos y distantes del tumor primario, para finalmente generar las metástasis que representan las últimas responsables de la letalidad del cáncer.

En aquel momento, era ya bien conocido que la proteólisis es un proceso que debe ser necesariamente catalizado por un complejo grupo de enzimas, las proteasas, capaces de llevar a cabo la hidrólisis de uniones químicas tan estables como las generadas por los enlaces peptídicos. Durante mucho tiempo se había asumido que las proteasas ejercían su acción en el ámbito exclusivo del catabolismo proteico inespecífico. Las palabras tripsina y pepsina nos transportaban de inmediato al proceso de digestión masiva de las proteínas de la dieta. Sin embargo, hoy sabemos que las proteasas, a través de cortes selectivos en sus correspondientes sustratos, ejecutan reacciones específicas e irreversibles de procesamiento proteolítico que influyen decisivamente en múltiples procesos biológicos, desde la fertilización y el desarrollo embrionario hasta la ejecución de los programas de muerte celular.

Considerando su diversidad funcional, no resulta extraño constatar que la existencia de cambios en la estructura o expresión de los enzimas proteolíticos se asocia a múltiples procesos patológicos incluyendo el cáncer, las alteraciones cardiovasculares o las enfermedades neurodegenerativas. Además, muchos microorganismos, como el virus del SIDA o el de la hepatitis C, utilizan proteasas como factores de virulencia, por lo que de una u otra forma, estos enzimas se han convertido en dianas para el diseño de nuevos medicamentos. Por ello, en los últimos años, ha habido un interés creciente hacia la identificación y caracterización de los múltiples componentes de los sistemas proteolíticos que operan en los distintos seres vivos, desde las bacterias hasta el hombre.

Es precisamente en este nuevo contexto de diversidad proteolítica en el que se enmarcó el trabajo inicial de nuestro grupo en la Universidad de Oviedo

donde, tras formular las primeras hipótesis sobre las proteasas tumorales, tratamos de progresar en el análisis de su implicación funcional en el cáncer y en otras patologías. Los estudios realizados en este sentido nos condujeron a la identificación y caracterización bioquímica de más de 60 nuevas proteasas humanas, descubiertas en buena medida como consecuencia de su sobreexpresión en distintos tipos de tumores. El hallazgo de un número tan elevado de nuevas proteasas humanas fue sorprendente y demostró que la hipótesis inicial era aparentemente correcta pues todo apuntaba a que en efecto, la desregulación de los sistemas proteolíticos desempeñaba un papel central en la progresión del cáncer. Sin embargo, quedaba todavía un largo camino que recorrer para llegar desde la correlación a la causalidad.

DE LA CORRELACIÓN A LA CAUSALIDAD

Durante mi etapa de formación pre-doctoral en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid, tuve la oportunidad de comprobar que en muchas ocasiones el establecimiento de observaciones correlativas parecía ser suficiente para inferir conclusiones acerca de la relevancia de un determinado factor en el desarrollo de algunas patologías humanas. Sin embargo, pronto aprendí que en la investigación biomédica las correlaciones entre ciertos factores y determinadas enfermedades necesitaban pasar por el tamiz de la causalidad, y para lograrlo era fundamental la realización de estudios funcionales. Por ello, tras la identificación de estas nuevas proteínas humanas alteradas en la progresión tumoral, nuestra labor se centró en una amplia caracterización funcional de las mismas, que pudiera servir como base para definir sus implicaciones causales en el cáncer o en otras enfermedades.

La relevancia patológica de las nuevas proteasas humanas identificadas en nuestro laboratorio parecía derivar en gran medida de las alteraciones en sus patrones espacio-temporales de expresión durante el desarrollo del cáncer y otras patologías. Sin embargo, estudios posteriores revelaron además que ciertas deficiencias congénitas en estos nuevos genes causaban distintas enfermedades hereditarias, incluyendo graves anomalías óseas y hematológicas, o devastadores síndromes de envejecimiento acelerado. Creció así el significado patológico de unas proteínas cuya diversidad funcional comenzaba a reclamar nuevas tecnologías que nos permitieran navegar con cierta confianza entre su creciente complejidad. En primer lugar introdujimos conceptos como los de degradoma y degradómica, para poner dimensiones y desarrollar procedimientos que nos permitieran analizar de manera global el Universo proteolítico. Después, comenzó una nueva etapa de nuestro laboratorio en la que, siguiendo el camino marcado por John Steinbeck, decidimos escribir historias génicas de ratones y hombres, para intentar comprender las funciones normales y patológicas de los distintos sistemas proteolíticos.

Así, en torno al año 2000, nuestro grupo inició diversas aproximaciones al estudio de estos sistemas enzimáticos basadas en la generación de modelos animales que implicaban sobreexpresión o eliminación de genes codificantes de proteasas. Con estos ratones pretendíamos establecer relaciones causales entre las alteraciones en los niveles de una determinada proteasa y el desarrollo o progresión del cáncer. Además, pensábamos que estas estrategias podían conducir a descifrar las funciones fisiológicas de un conjunto de enzimas proteolíticas que se habían descubierto en nuestro laboratorio por su sobreexpresión en tumores malignos, pero cuya función normal era absolutamente desconocida.

Pacientemente, hemos ido generando una galería de ratones asturianos modificados genéticamente que nos han permitido definir un papel causal y no redundante para algunas proteasas en la progresión del cáncer. Este es el caso de la metaloproteasa MMP14 que favorece procesos de invasión y metástasis a través de su función destructora de proteínas de la matriz extracelular. Además, esta proteasa pro-tumoral posee otros talentos que contribuyen a sus funciones oncogénicas, incluyendo su capacidad de bloquear el desarrollo de respuestas de senescencia celular que actúan como barrera temprana frente a la formación de tumores malignos.

Otros ratones mutantes nos han ayudado a definir nuevas funciones oncogénicas de proteasas como LONP1, que ejerce su actividad pro-tumoral a través de su capacidad de regular proteolíticamente la bioenergética mitocondrial. Además, y de manera sorprendente, encontramos algunos casos en los que las proteasas tenían funciones protectoras frente a la carcinogénesis. La primera proteasa anti-tumoral descubierta en nuestro laboratorio fue la metaloproteasa MMP8 que regula de manera precisa la respuesta inflamatoria anti-tumoral a través de su acción de procesamiento proteolítico de diversas citoquinas y quimioquinas como la denominada LIX. Además, este trabajo proporcionó una explicación a los deficientes resultados clínicos obtenidos al tratar pacientes oncológicos con inhibidores de metaloproteasas de amplio espectro, incapaces de distinguir entre las funciones pro-tumorales y anti-tumorales de este grupo de enzimas.

Tras estos trabajos pioneros, nuestro grupo en Oviedo y muchos otros en diversas partes del mundo han descrito la existencia de múltiples proteasas de las distintas clases catalíticas con potentes y diversas actividades anti-tumorales. Se impuso así la obligación de examinar en su conjunto el degradoma tumoral, para tratar de definir en cada tumor de cada paciente las proteasas más adecuadas como dianas de intervención terapéutica. De la misma manera, el descubrimiento de las proteasas anti-tumorales conllevó la absoluta necesidad de diseñar y utilizar inhibidores específicos frente a las distintas proteasas pro-tumorales.

Estos resultados demostraron claramente que si bien nuestra hipótesis de partida en torno a la relevancia de los sistemas proteolíticos en la progresión tumoral era correcta en algunos casos, no podía generalizarse en modo alguno. Fue en ese momento en el que percibí con nitidez que los ratones modificados genéticamente podían contribuir de manera decisiva a mejorar nuestra limitada capacidad de generar hipótesis para abordar problemas biomédicos. Esta idea se reforzó de manera notable con nuestro trabajo dirigido a estudiar, mediante el empleo ratones mutantes, las funciones fisiológicas de las proteasas descubiertas en nuestro laboratorio. Este proyecto a largo plazo, todavía en curso y que sin duda se extenderá durante varias generaciones de estudiantes, nos ha llevado a demostrar que algunas proteasas descubiertas inicialmente en nuestro laboratorio por sus alteraciones en el cáncer, desempeñaban funciones decisivas en procesos tan diversos como el metabolismo del hierro, la formación de los huesos, la percepción del dolor o el control del envejecimiento del organismo. Esta última e inesperada observación fue el punto de partida para nuestra introducción a la investigación sobre la senescencia celular y el envejecimiento.

DEL CÁNCER AL ENVEJECIMIENTO

El cáncer y el envejecimiento son fronteras actuales del conocimiento. Aparentemente, ambos procesos son opuestos en su naturaleza, pues el cáncer representa un ejemplo de ganancia aberrante de eficiencia biológica, mientras que el envejecimiento implica una pérdida sostenida de dicha eficiencia. Sin embargo, el cáncer y el envejecimiento están ligados por un mecanismo general común derivado de la acumulación de daños moleculares en el genoma y probablemente en los otros lenguajes de la vida. Comenzado el nuevo siglo, nuestro laboratorio seguía muy centrado en la investigación oncológica, pero tras comprobar que los ratones deficientes en la metaloproteasa FACE-1/*Zmpste24* mostraban un sorprendente fenotipo de envejecimiento acelerado, procedimos a interesarnos de manera intensa por un proceso biológico que a todos nos iguala y a todos nos alcanza. De nuevo, unos ratones mutantes nos ayudaron a mejorar nuestra limitada e imperfecta aproximación a la Ciencia dirigida por hipótesis.

Nuestros primeros estudios moleculares con los ratones *Zmpste24*^{-/-} nos llevaron a demostrar que su fenotipo progeroide estaba causado por la acumulación en sus células del precursor no procesado de la lamina A, una proteína esencial en la formación y estabilización de la envuelta nuclear. La labor experimental con estos animales adquirió una dimensión adicional tras el descubrimiento de que mutaciones en el gen de esta metaloproteasa, o en el de su sustrato lamina A, causan diversos síndromes de envejecimiento acelerado en humanos, incluyendo uno de los más dramáticos, el síndrome progeroide de Hutchinson-Gilford. Desde ese momento, nuestro laboratorio y después mu-

chos otros han utilizado los ratones deficientes en la metaloproteasa *Zmpste24*^{-/-} o los portadores de la mutación más frecuente en el gen de la lamina A (a los que hemos denominado ratones LAKI, Lamin A Knock-In), para el estudio de las claves del envejecimiento normal y patológico. Estos estudios nos han ayudado a entender que el extraordinario envejecimiento prematuro que muestran nuestros ratones progeroides *Zmpste24*^{-/-} o LAKI se asocia a la hiperactivación crónica de rutas de supresión tumoral, avalando así la idea de la pleiotropía antagonista entre el envejecimiento y el cáncer. Asimismo, hemos descrito la existencia de profundas alteraciones en la morfología y regulación de las células stem de estos ratones progeroides, sustanciando la hipótesis de que el envejecimiento surge de disfunciones en dichas células progenitoras. Por último, hemos demostrado que el dramático fenotipo de envejecimiento prematuro de estos ratones puede aliviarse y hasta corregirse completamente, mediante estrategias de manipulación genética o a través de tratamientos farmacológicos dirigidos a disminuir los niveles de prelamina A acumulada en sus células.

Estos hallazgos han servido para introducir las primeras terapias para enfermos con el síndrome progeroide de Hutchinson-Gilford, los cuales se están tratando en la actualidad con inhibidores de farnesiltransferasas o con una combinación de estatinas y bisfosfonatos diseñada en nuestro laboratorio en colaboración con el Dr. Nicolas Levy de la Universidad de Marsella. Con estos tratamientos, aspiramos a paliar las múltiples deficiencias fisiológicas de estos pacientes, mejorar su calidad de vida y extenderla en la medida de lo posible. Mucho más recientemente, y coincidiendo con la escritura de estas páginas, estamos explorando con intensidad la posibilidad de que nuevas aproximaciones metodológicas como las terapias con oligonucleótidos anti-sentido o las basadas en estrategias de reprogramación epigenética con los factores de Yamanaka y de edición génica con vectores CRISPR/Cas9, puedan complementar los primeros tratamientos diseñados e implantados hasta el momento en pacientes con el síndrome de Hutchinson-Gilford. Todas estas investigaciones, unidas a otras semejantes llevadas a cabo en distintas progerias, representan una prueba adicional de que procesos tan complejos como el envejecimiento son susceptibles de un análisis profundo y riguroso dirigido a entender sus aspectos moleculares fundamentales.

En paralelo a este trabajo de nuestro grupo en el ámbito de la senescencia celular y los síndromes progeroides, hemos profundizado en el análisis de los mecanismos moleculares asociados al envejecimiento normal y en el estudio de sus estrechas conexiones con los procesos tumorales. Nuestras contribuciones en este sentido han quedado resumidas en dos artículos publicados sucesivamente en la revista *Cell* y titulados *The hallmarks of aging* y *Metabolic control of longevity*. En el primero de estos trabajos hemos presentado una visión mecanística integrada de las complejas alteraciones subyacentes al desarrollo de este complejo proceso biológico y universal en nuestra especie, aunque no en todos

los seres vivos que hoy habitan la Tierra. De acuerdo con nuestra propuesta, existen nueve denominadores comunes del proceso de envejecimiento en distintos organismos, los cuales se pueden clasificar en tres categorías: primarios, antagonistas e integradores. Los factores primarios son aquellos que desencadenan el proceso e incluyen la inestabilidad genómica, el acortamiento de telómeros, las alteraciones epigenéticas y la pérdida de la proteostasis. Los factores antagonistas se refieren a aquellas respuestas del organismo dirigidas a mitigar el daño producido por los factores primarios. En principio, estas respuestas son beneficiosas, pero si se exageran o se cronifican, tal como sucede en la edad tardía, se tornan perjudiciales para el organismo. Esta categoría incluye la desregulación de los sensores del estado nutricional, la senescencia celular y la disfunción mitocondrial. Finalmente, los factores integradores se erigen en responsables principales del fenotipo senescente e incluyen el agotamiento de las reservas de células progenitoras y la alteración en los mecanismos de comunicación intercelular.

La comprensión detallada de los mecanismos moleculares subyacentes a estas nueve claves del envejecimiento permitirá diseñar futuras estrategias de intervención sobre cada una de ellas, de manera que se pueda mejorar la calidad de nuestras vidas y, eventualmente, extender la longevidad. Entre las distintas propuestas que hemos sugerido como potencialmente importantes en este sentido destacan las que hemos integrado bajo el denominador común de control metabólico de la longevidad. El metabolismo es nuestro escaparate al mundo, nuestra manera de interaccionar con todo lo que nos rodea, nuestra forma de integrar la información que recibimos y generamos. Hoy tenemos la certeza de que este metabolismo es extraordinariamente plástico, se puede reprogramar con dietas específicas o con intervenciones más complejas, hasta conseguir una mayor resistencia al estrés externo e interno que acompaña a la vida cotidiana. Sin embargo, hoy por hoy, y pese a que los mercaderes de tiempo nos ofrecen como elixires de juventud diversos moduladores metabólicos entre los que se incluyen el resveratrol, la rapamicina, la metformina y las sirtuínas, mi mejor recomendación en este sentido todavía no es otra que seguir una dieta sana, natural, variada y equilibrada. De esta manera, podremos contribuir a inducir procesos naturales como la hormesis y la autofagia, capaces de modular nuestro metabolismo en un sentido positivo y con ello, tal vez, vivir un poco mejor e incluso extender moderadamente nuestra longevidad.

DE GENES A GENOMAS

Así, año a año, estudiando gen a gen, proteasa a proteasa y ratón a ratón, fue transcurriendo el tiempo en nuestro laboratorio y en nuestra propia vida hasta que, tras más de dos décadas examinando la complejidad del cáncer o del envejecimiento bajo prismas minimalistas, intuimos que había llegado el momento de extender nuestra mirada más allá de la tradicional Ciencia dirigida

por hipótesis. De esta manera, surgió la idea de presentar nuestra candidatura a formar parte del Consorcio Internacional para el estudio de los Genomas del Cáncer (ICGC). A finales de 2008, este proyecto representaba un buen ejemplo de una incipiente *Ciencia agnóstica* basada en la acumulación masiva de datos o *Big Data* que, una vez analizados bajo una experta mirada humana, pudieran ayudarnos a formular las hipótesis de trabajo.

Invocando al don de mi antepasado imaginario Ireneo Funes, y recorriendo las tierras de la memoria, recuerdo bien mis prematuras intuiciones sobre la necesidad de descifrar genomas para progresar en el conocimiento de las claves de la vida y de las enfermedades. No en vano, mi lección de Bioquímica General en las oposiciones que afronté para ser profesor de la Universidad de Oviedo, celebradas en un ya lejano 1986, versó sobre *El Proyecto Genoma Humano*. Dos décadas después de aquella intuición genómica, resultó muy gratificante –en lo personal y en lo científico– constatar que la tecnología había hecho retroceder el concepto de imposible, de manera que se podía secuenciar el genoma completo de un ser humano y de cualquier tumor que en él surgiera, en un tiempo mínimo y a un coste muy razonable.

A nuestros ojos, el proyecto ICGC poseía todos los argumentos para llegar a ser un hito fundamental en la investigación oncológica, ya que constituía la iniciativa más ambiciosa para abordar en profundidad el estudio molecular del cáncer. En su formulación inicial, el proyecto pretendía determinar la secuencia completa de nucleótidos de al menos 500 genomas tumorales de pacientes con cada uno de los tipos de cáncer más frecuentes, incluyendo enfermos con la neoplasia hematológica más común, la leucemia linfática crónica, cuyo estudio fue el subproyecto que se adjudicó a nuestro país. Desde 2009, nuestro laboratorio junto con el grupo del Dr. E. Campo en el Hospital Clínico de Barcelona, asumió la responsabilidad de coordinar este trabajo que ya ha sido completado en su primera fase. Fruto de este esfuerzo colectivo, desciframos el genoma tumoral de más de 500 pacientes con leucemia linfática crónica, trabajo que vio la luz en las páginas de la revista *Nature* a finales del año 2015.

La labor realizada en este ámbito nos ha permitido identificar mutaciones recurrentes en varios genes como *NOTCH1*, *SF3B1*, *POT1*, *CHD2* y *RPS15*, que han pasado a convertirse en dianas preferentes de intervención terapéutica en leucemias y otras neoplasias. Además, hemos detectado mutaciones recurrentes en regiones genómicas no codificantes, lo cual demuestra que el denominado lado oscuro del genoma posee información decisiva para la salud y para la enfermedad. En paralelo, hemos examinado la biografía genómica de otros tumores incluyendo linfomas, melanomas y carcinomas de laringe, lo cual nos ha llevado al hallazgo de nuevos genes supresores de tumores como *CTNNA2* y *CTNNA3*. Además, el trabajo llevado a cabo en colaboración con

otros grupos integrados en el Consorcio ICGC, y especialmente con el equipo dirigido por el Dr. M. Stratton, ha propiciado la identificación de nuevos mecanismos mutagénicos implicados en la génesis del cáncer y la introducción de innovadoras estrategias para su diagnóstico, seguimiento y tratamiento.

Estamos entrando así en una nueva era de la investigación oncológica que marcará el futuro abordaje clínico de una enfermedad que representa todavía un ejemplo claro y persistente de la vulnerabilidad humana. Tenemos la confianza de que los resultados del proyecto ICGC, sumados a los de proyectos equivalentes o complementarios como TCGA y PanCancer, permitirán en un futuro cercano disponer de una información fundamental acerca del paisaje genético del cáncer. Sin duda, estos estudios extenderán la idea de que cada tumor es absolutamente único en sus alteraciones moleculares, como distintos son todos y cada uno de los copos de nieve que caen sobre un cristal, algo que siendo niño, contemplé fascinado por primera vez con la ayuda de una lupa mágica que sostenía mi abuelo en su personal gabinete de maravillas y curiosidades. Se demuestra así que en realidad en el mundo no hay gran novedad, solo olvido, lo dijo el rey Salomón y nos lo recordó León Tolstói cuando en su *Anna Karénina* señalaba que todas las familias felices son iguales pero las infelices lo son cada una a su propia manera. Así son las enfermedades complejas como el cáncer cuando se observan bajo un prisma molecular, por eso, el futuro marca un camino en el que, necesariamente, habrá que buscar soluciones individuales para cada tumor de cada paciente.

LAS ECUACIONES GENÓMICAS DE LA LONGEVIDAD

El proyecto de los Genomas del Cáncer ha tenido una serie de beneficios colaterales de gran interés para nuestro grupo y hasta para nuestro propio entorno. Así, utilizando la misma tecnología desarrollada para los estudios mutacionales del cáncer, incluyendo el algoritmo informático llamado *Sidrón*, hemos podido identificar la causa de diversas enfermedades hereditarias y en paralelo, aproximarnos al estudio genómico de la longevidad y del envejecimiento normal y patológico.

En el caso de las enfermedades hereditarias, y a título ilustrativo, podemos mencionar el descubrimiento en más de una decena de familias españolas de una nueva forma hereditaria de miocardiopatía hipertrófica causada por mutaciones en el gen *FLNC*, codificante de la proteína sarcomérica filamina C. Muy recientemente, estudios realizados en colaboración con científicos de otros países nos han llevado a confirmar y extender la idea de que el gen *FLNC* tiene una relación causal directa con el desarrollo de formas hereditarias de miocardiopatía hipertrófica con muerte súbita. Tras descubrir estas mutaciones, los análisis funcionales nos han permitido demostrar que dichas mutaciones provocan la formación y acumulación de agregados de filamina C en el músculo cardíaco que impiden el correcto funcionamiento del corazón.

Este descubrimiento tiene importantes e inmediatas aplicaciones clínicas, pues permitirá realizar consejo genético en las familias afectadas e identificar los portadores de mutaciones en *FLNC*, que serán objeto de seguimiento clínico continuo y, si es necesario, podrán beneficiarse de la implantación de un desfibrilador automático que evitará el dramático destino que ha acompañado a sus familias durante varias generaciones.

Paralelamente, nuestros estudios genómicos de la longevidad y del envejecimiento nos han conducido a descubrir dos nuevos síndromes de envejecimiento prematuro —a los que hemos denominado síndrome de Néstor-Guillermo y síndrome progeroide neonatal atípico— causados por mutaciones recurrentes en los genes *BANF1* y *LMNA*, respectivamente. Estas patologías, semejantes en algún aspecto pero distintas en muchos otros al síndrome progeroide de Hutchinson-Gilford discutido anteriormente, conllevan una aceleración desbocada del reloj de la vida; es como si las horas transcurrieran en minutos y éstos en segundos, de forma que en unos pocos años el organismo experimenta todas las transformaciones que habitualmente acontecen en varias décadas. En el caso del primero de estos síndromes, el análisis mutacional del gen *BANF1* ha permitido identificar en las familias de Néstor y Guillermo (los pacientes en cuyo honor hemos nombrado esta enfermedad), los portadores sanos de una copia del gen mutado, los cuales podrán beneficiarse del apropiado consejo genético para evitar transmitir a su descendencia esta nueva forma de progeria. Por el contrario, las mutaciones en el gen *LMNA* causantes del síndrome progeroide neonatal atípico o síndrome BEL (de las iniciales de Bella, Enric y Loewie, los tres niños en los que hemos descrito por primera vez esta enfermedad) son alteraciones *de novo* y no puede anticiparse su desarrollo, al menos de manera sencilla. Constatamos así una vez más nuestra fragilidad y nuestra vulnerabilidad, una sola mutación entre los más de 3.000 millones de nucleótidos que configuran nuestro material genético es suficiente para demoler el sofisticado y delicado plan biológico que determina la construcción y mantenimiento de un ser humano.

El estudio de los síndromes de envejecimiento prematuro desde una perspectiva genómica nos ha llevado también a interesarnos por las posibles claves genómicas de la longevidad. Con este fin, hemos comenzado a analizar genes y genomas de organismos con longevidad extrema, porque pensamos que en ellos encontraremos algunas respuestas fundamentales a estas cuestiones. Hasta el momento, hemos examinado el genoma de un grupo de personas centenarias y supercentenarias, incluyendo miembros muy longevos de mi propia familia. Además, hemos extendido nuestro trabajo a la investigación genómica de las tortugas gigantes de las Islas Galápagos o las ballenas boreales, que en algunos casos pueden alcanzar los 200 años y no presentan tumores, ni las enfermedades degenerativas típicas asociadas al paso del tiempo. Recientemente, hemos descifrado los genomas completos de estos organismos y los hemos

comparado con los de organismos de vida muy corta para avanzar en la escritura de la ecuación de la longevidad, una fórmula genética que recoge las variantes en una serie de genes que influyen en la esperanza de vida. Entre los genes con variantes asociadas a una mayor longevidad se encuentran los de reparación del daño genómico o los del mantenimiento de la proteostasis, avalando la importancia de estos mecanismos en el contexto del envejecimiento fisiológico. Estos estudios también han demostrado que no hay un genoma perfecto, todos tenemos variantes pro-longevidad y anti-longevidad, lo cual nos lleva de nuevo a recordar que la mejor estrategia para atenuar el inexorable efecto del paso del tiempo sobre nuestro organismo no es otra que intentar dialogar molecularmente con el ambiente de la manera más equilibrada y armónica posible.

Todos estos trabajos reafirman la gran utilidad de la secuenciación de genomas para el estudio de procesos tan complejos como el cáncer, el envejecimiento y las enfermedades asociadas al mismo. Además, los resultados ya obtenidos avalan el enorme potencial de estas nuevas aproximaciones para profundizar en el conocimiento de la biología humana. Nuestro objetivo fundamental en este sentido no ha sido otro que tratar de acercar a la sociedad el lenguaje genómico y facilitar la interpretación de las claves que en él se esconden, pues no en vano, en todos los casos, el problema biológico está escrito en un mismo código de cuatro letras nucleotídicas, una vocal (A) y tres consonantes (C, G y T). Sin embargo, más allá de esta incuestionable universalidad hay terreno para la individualidad, y los estudios sobre el genoma y los restantes lenguajes de la vida han comenzado a mostrar el camino hacia una incipiente Medicina personalizada y de precisión.

MEDICINA PERSONALIZADA Y DE PRECISIÓN

En los últimos años, el análisis detallado de la biografía molecular de centenares de tumores malignos nos ha llevado a concluir que cada tumor es absolutamente único en términos de sus alteraciones genómicas, lo cual obligará a la búsqueda de tratamientos personalizados. Paralelamente, la investigación genómica en el ámbito del envejecimiento nos está permitiendo descubrir nuevos procesos, mecanismos e interacciones génicas que probablemente nos van a ayudar a intervenir sobre los factores que determinan que el paso del tiempo nos vaya "*volviendo menos ciertos, confusos, disolviéndonos en el aire cotidiano*". Asimismo, creemos que el viaje de exploración al minúsculo mundo nuclear en el que habitan los genomas traerá cambios notables en la forma de enfrentarnos a ciertas enfermedades, incluyendo algunos raros síndromes hereditarios, que hasta ahora han pasado desapercibidos para la Ciencia, pero no para los pacientes o sus familias. Sin duda, todos ellos son el mejor estímulo para desarrollar con plenitud esa *Genómica social* que hemos empezado a practicar en nuestro laboratorio para ayudar a quienes acuden a nosotros en busca de salud o de conocimiento.

Comenzará así la necesaria transición de la Medicina hacia una disciplina predictiva, individualizada, regenerativa y de precisión, que además de curar pretenderá anticiparse al futuro desarrollo de enfermedades en cada individuo a través de la atenta y experta lectura de los distintos mensajes *ómicos* inscritos en nuestro organismo, incluyendo el genoma como primer gran lenguaje de la vida pero también incorporando los datos de otros lenguajes extraordinariamente ricos en diversidad y contenido como el varioma, el epigenoma y el metagenoma. El varioma hace referencia a la diversidad genómica entre dos individuos de una especie, que en nuestro caso alcanza hasta 5 millones de variantes o polimorfismos los cuales determinan nuestras capacidades y nuestra susceptibilidad a las distintas enfermedades. Los códigos epigenéticos definen la manera en la que se expresa la información del genoma y surgen de cambios químicos reversibles y dinámicos –como la metilación del ADN o las modificaciones de las histonas– que actuando a modo de tildes, comas o diéresis, dan sentido gramatical al mensaje genético y reflejan el diálogo del genoma con el ambiente en el que se desarrolla la vida. Finalmente, el metagenoma alumbra la sorprendente idea de que solo el 1% del material genético presente en nuestro cuerpo es humano, dado que el resto deriva de bacterias y otros microorganismos que conviven con nosotros en perfecto equilibrio. La pérdida de este equilibrio conduce a un estado patológico llamado disbiosis, cuyo estudio detallado ayudará a afrontar muchas enfermedades crónicas y comunes que hoy nos abruma.

Estos lenguajes biológicos contienen en conjunto todas las historias de vida posibles, y al aproximarnos a ellos es como si estuviéramos abriendo el libro de Arena de Borges o recorriendo las estanterías de su Biblioteca de Babel. Sin embargo, incluso en un tiempo tan tecnológicamente avanzado como el actual, la sociedad apenas muestra interés en demandar conocimiento, y solo en ocasiones, especialmente cuando la enfermedad acecha, se demanda salud. Por eso, el progreso reciente de la Biología Molecular - una ciencia que lleva camino de convertirse en una de las principales Humanidades del siglo XXI - tal vez encuentre su máxima repercusión en el ámbito de la Medicina Molecular, esa disciplina personalizada y de precisión que ya está llamando a la puerta de los hospitales.

La Medicina Molecular, Personalizada y de Precisión, pretende anticiparse al futuro desarrollo de enfermedades en un determinado individuo a través del estudio de marcadores moleculares inscritos en el genoma, el varioma, el epigenoma, el metagenoma, el proteoma, el metaboloma, el degradoma o en cualquiera de los múltiples “omas” que configuran el lenguaje “ómico” de la Biología actual. Las posibilidades de aplicar estas metodologías a la prevención y tratamiento de enfermedades han aumentado exponencialmente con el auge de una nueva religión, el dataísmo, cuyos fundamentos se inspiran en el agnosticismo científico, una forma de pensamiento que parece clásica en su denominación pero que aplicada a la investigación, esconde una profunda revolución.

DATAÍSMO Y AGNOSTICISMO

El dataísmo surge del reciente afán humano de recoger y analizar datos, datos y más datos, datos de todo y datos para todo, desde las cuestiones sociales más banales hasta las que deciden los ritmos de la vida y de la muerte. Así, y tal como anticipó Andrés Rábago —ese gran filósofo popular más conocido como El Roto— los próximos diluvios serán de datos, y solo basta asomarse a cualquier ventana electrónica para confirmar el acierto de esta predicción meteorológica. El reciente desarrollo de gigantescas bases de datos clínicas y biológicas, y el concomitante progreso de la capacidad computacional para manejar y analizar esas mareas crecientes de información representan el mejor sustrato para el progreso del dataísmo, que a su vez ha permitido dotar de un sólido contenido material a un siempre evanescente agnosticismo científico. Tal como discutí al principio de este discurso, en las primeras lecciones de mis mentores en la Ciencia, la palabra hipótesis era un mantra recurrente. La investigación debía basarse en la formulación de hipótesis que habían de ponerse a prueba mediante una serie de experimentos que primero eran imaginados en la mente de un científico y después debían realizarse en un laboratorio. Este era el método canónico, la verdad irrefutable, la única manera de transitar por el laberinto científico. Sin embargo, el paso del tiempo y las nuevas tecnologías han hecho que el concepto de verdad adquiriera una notable plasticidad, aunque esperemos que no alcance los límites de la post-verdad, ese eufemismo actual que solo esconde falsedad. Por eso, tras reconocer que la capacidad humana de generar hipótesis correctas es muy limitada, los científicos hemos comenzado a utilizar una metodología que podemos denominar agnóstica, cuyo objetivo es complementar la tradicional Ciencia dirigida por hipótesis con el análisis de los múltiples datos recogidos sobre un determinado problema.

Nada se postula a priori, nada se imagina, fabula o intuye, los grandes imaginadores como Nikolaos Popoulos, los mejores fabuladores con Jorge Luis Borges al frente y los más brillantes intuicionistas encabezados por Charles Darwin, correrían serio riesgo de ser alcanzados por abrumadoras tormentas de datos. Por ello, no nos queda más remedio que abrir bien los ojos, observar esos datos con mirada humana y dejar que nos digan todo lo que tengan que decir, permitir que hablen entre ellos y que nos cuenten todas las historias que portan. Después, ya será nuestro trabajo convertir esas historias en hipótesis e introducirlas en la maquinaria convencional de la Ciencia.

En el ámbito de la Medicina, el dataísmo pretende acumular el mayor número posible de parámetros de los pacientes de cada enfermedad, para que una vez integrados e interpretados, se obtenga la evidencia precisa que guíe nuevas formas de prevención y tratamiento de las distintas patologías. Esta aproximación ha comenzado ya a utilizarse en la Oncología, pero pronto podrá trasladarse a todo el amplio espectro de la Patología humana. El oncocentrismo actual deriva de una obviedad ya señalada anteriormente: nada nos hace sentir

tan vulnerables como el cáncer, una enfermedad cuya incidencia aumenta a medida que la esperanza de vida y la capacidad de interferencia biológica crecen en nuestra sociedad. Recientemente, y gracias a iniciativas como el proyecto Internacional de los Genomas del Cáncer —a cuyo desarrollo hemos tratado de contribuir estos últimos años desde nuestro laboratorio de la Universidad de Oviedo tal como se ha señalado en este discurso— se ha podido descifrar el genoma tumoral completo de miles de pacientes con cáncer y compararlo con el genoma de las células normales de esos mismos pacientes. Conviene recordar en este sentido que la titánica tarea del desciframiento del genoma humano de referencia supuso 15 años de trabajo (1990-2004) y un coste de 3.000 millones de dólares. Estas enormes cifras sugerían que el desciframiento de genomas individuales iba a ser una tarea compleja y tal vez imposible en muchos casos. Sin embargo, el reciente progreso tecnológico en este campo ha hecho retroceder velozmente el concepto de imposible y hoy podemos descifrar genomas humanos individuales en unos pocos días de trabajo y por un coste inferior a 3.000 euros. La aplicación de estas estrategias genómicas al estudio de pacientes oncológicos ya ha permitido identificar las mutaciones más frecuentes en los tipos de cáncer más comunes o en aquellos más refractarios a los tratamientos actuales.

Las primeras imágenes dataístas del paisaje genético de los distintos tumores humanos muestran la apabullante complejidad que supone el hallazgo de miles de mutaciones en cada uno de los genomas estudiados, las cuales asemejan el cáncer a un auténtico naufragio molecular de nuestro genoma. Más aún, los estudios paralelos sobre los lenguajes epigenómicos del cáncer han desvelado la presencia, ya no de miles sino de millones de cambios epigenéticos en un tumor maligno. ¿Cómo curar el cáncer ante la existencia de tantas y tan diversas mutaciones y epimutaciones con capacidad potencial de impulsar la progresión tumoral? Por fortuna, en medio de este naufragio genómico, hay terreno para la esperanza. Los trabajos realizados sobre los distintos genomas han demostrado la existencia de una pequeña colección de mutaciones recurrentes, de forma que los mismos genes se encuentran dañados en distintos pacientes. Además, en algunos casos y en un alarde de precisión genética, se han encontrado exactamente las mismas mutaciones en pacientes distintos, lo cual es realmente extraordinario si recordamos que nuestro genoma posee 3.000 millones de nucleótidos y cualquiera de ellos podría ser susceptible de ser dañado.

La disponibilidad de toda esta nueva colección de datos ha comenzado a mejorar nuestra capacidad de cuantificar el riesgo de desarrollar un cierto tipo de tumor e incluso definir la causa de ese tumor concreto mediante el análisis de sus patrones genómicos mutacionales. Asimismo, podemos ya clasificar los pacientes oncológicos atendiendo no solo a las características anatomopatológicas de sus tumores sino prestando cuidadosa atención a sus respectivos perfiles mutacionales. Finalmente, el descubrimiento de mutaciones recurrentes y la

identificación de los genes mutantes a los que los tumores se vuelven adictos, ha abierto el camino a nuevas formas de intervención terapéutica dirigida, cuyas raíces surgen de este viaje de exploración al minúsculo mundo nuclear en el que habitan los genomas.

El avance en la Oncología personalizada y de precisión debe servir de estímulo para el progreso de estrategias paralelas en otros ámbitos clínicos como el de las enfermedades hereditarias o las patologías infecciosas. La Naturaleza nunca descansa en su afán de poner a prueba la capacidad de sufrimiento humano. Navegar por el censo de las 7.000 enfermedades hereditarias distintas es siempre una lección de humanidad. Cada día, sin reparar en localización geográfica o condición social, muchos niños vienen al mundo con daños genómicos que cambian para siempre el plan de sus vidas. También cambian sus apellidos y sin previa petición (y como aprendí de Miguel, el padre de Daniel) tras su aterrizaje en nuestro planeta, adoptan algunos como Angelman o Duchenne, que se suman a los heredados de sus padres y acaban por ser más determinantes que los originales.

La primera clave para afrontar todas estas patologías hereditarias –y también las cada vez más frecuentes enfermedades causadas por mutaciones *de novo*– es conocer las alteraciones genómicas que subyacen a su aparición. Sin embargo, en este ámbito no podemos ocultar una verdad incómoda: la gran mayoría de estas enfermedades hereditarias son minoritarias. Por ello, su estudio no ha gozado de atención preferente y, para vergüenza de todos, son todavía muchos los síndromes hereditarios cuyas causas genéticas se ignoran. En los últimos años, y utilizando la misma tecnología dataísta diseñada para los estudios mutacionales del cáncer, se ha comenzado a subsanar esta grave anomalía social. Nuestro propio laboratorio asturiano ha contribuido a esta tarea mediante el descubrimiento de nuevos síndromes de envejecimiento prematuro como el síndrome de Néstor-Guillermo y el síndrome progeroide neonatal atípico, mencionados anteriormente. También hemos descubierto mutaciones en genes como el ya citado *FLNC* responsables de una nueva forma de miocardiopatía hipertrófica hereditaria, las encontradas en *BRSK2* causantes de autismo o las presentes en el gen de la shelterina *POT1* causante de diversos tumores hereditarios, como melanomas, gliomas y linfomas.

Estos simbólicos y recientes trabajos de nuestro grupo reafirman la gran utilidad de la secuenciación de genomas para el estudio de las enfermedades hereditarias por raras que estas sean, e ilustran además el enorme potencial de dichas aproximaciones para profundizar en el conocimiento de las claves mecanísticas de la vida y ayudar a restaurar la armonía molecular arrebatada por dichas enfermedades. Sin embargo, ya señalamos anteriormente que entre las prioridades de la sociedad no se encuentra la de demandar conocimiento, por lo que habrá que esforzarse para que el conocimiento busque a la sociedad. Así, más allá del diagnóstico molecular y del consejo genético, debemos

avanzar en el empleo de nuevas tecnologías como la reprogramación celular o la edición génica, que ofrecen renovadas promesas terapéuticas frente a las enfermedades hereditarias. La reprogramación celular, imaginada hace poco más de 10 años por Shinya Yamanaka, permite volver atrás en el tiempo celular con la simple ayuda de cuatro proteínas: los factores de transcripción Oct4, Sox2, c-Myc y Klf4. Estos factores transforman las células diferenciadas adultas de un organismo en células stem pluripotentes inducidas (iPS), capaces de generar cualquier tipo celular de ese mismo organismo. Esta provocadora tecnología ha abierto numerosas posibilidades para la Medicina, especialmente en cuanto a la creación de modelos celulares de enfermedades sobre los que se puedan ensayar aproximaciones terapéuticas innovadoras. La edición génica, incluyendo la prometedora técnica denominada CRISPR/Cas9, actúa a modo de bisturí genómico por el que se pueden modificar genomas, añadir o eliminar genes, y hasta corregir errores mínimos mediante la utilización de ARNs guías que dirigen a las proteínas reparadoras al lugar donde se encuentra el defecto que ha de ser corregido. Sus aplicaciones experimentales son ya amplias y extraordinarias, aunque habrá que esperar algún tiempo para su traslación a la clínica con seguridad y eficacia.

La persistente presencia de enfermedades infecciosas es otra verdad incómoda en la sociedad actual, porque al igual que sucede con las enfermedades hereditarias, muchas de las patologías causadas por virus, bacterias o parásitos afectan de manera preferente a sociedades desfavorecidas, mientras las más avanzadas miran hacia otro lado, creyéndose invulnerables a ellas. Los estudios genómicos de los agentes infecciosos junto con nuevas estrategias para su detección y erradicación disminuirán esa amenaza permanente de que nuestra especie pueda verse diezmada por nuevos microorganismos capaces de vencer las barreras actuales impuestas por el sistema inmune. Las innovadoras técnicas de edición génica también pueden desempeñar papeles decisivos en la futura prevención o tratamiento de las enfermedades infecciosas. Así, la inmunodeficiencia causada por el virus del SIDA podría abordarse mediante la eliminación del gen CCR5 en las células del sistema inmunológico, de manera que se evite la entrada del virus en las mismas. Por último, la modificación genética de los organismos que transmiten ciertas enfermedades puede conducir a su erradicación. Así, tal vez podremos cambiar un espectro patológico que nos ha acompañado desde nuestro origen como especie en uno u otro lugar del continente africano.

LA ENFERMEDAD EN CUATRO LETRAS

El cáncer, las enfermedades hereditarias, las infecciosas, las neurodegenerativas, las cardiovasculares y en general todo problema médico escrito en el código universal de las cuatro letras nucleotídicas será susceptible de una nueva mirada basada en el análisis de múltiples datos genómicos, celulares,

moleculares, clínicos y ambientales. Con el apoyo de la ingeniería biomédica, nuevos instrumentos minúsculos y portátiles recogerán datos metabólicos y fisiológicos de manera continua, que ayudarán a pautar comportamientos preventivos y actitudes saludables. La multiplicación de análisis genómicos comparativos definirá con sorprendente precisión nuestras variantes de susceptibilidad o protección a distintas patologías. Los análisis de los cambios epigenómicos reflejarán el resultado de nuestro diálogo molecular con el entorno, orientarán actividades y alejarán riesgos. El estudio del metagenoma en muestras fecales alertará de cambios metabólicos y prevendrá la aparición de disbiosis. La detección y secuenciación de DNA circulante permitirá la detección temprana de tumores malignos, su cuidadoso seguimiento y la anticipación de recurrencias y resistencias a los tratamientos. Todos estos ríos y Amazonas de datos formarán parte de historias clínicas electrónicas tan densas y exhaustivas que harán falta muchos ojos y muchas mentes para integrar, comparar, entender y utilizar dichos parámetros en la búsqueda de la salud y en la lucha contra la enfermedad.

Se están sembrando así las semillas de la Medicina Personalizada y de Precisión, una Medicina más científica y eficaz que mira hacia el futuro. Su implantación requerirá el desarrollo de planes nacionales específicos que atiendan a múltiples facetas desde su regulación y gobernanza, hasta la traslación clínica y la investigación. Su avance requerirá también un compromiso social mayor que el actual en cuanto al cuidado de la salud propia. Todos deberíamos ser copartícipes activos y responsables de nuestra salud, a través de comportamientos que ayuden a reducir en la medida de lo posible las oportunidades de ser clientes tempranos o crónicos de la Medicina, sea esta personalizada o despersonalizada.

PRE-PACIENTES Y CUASI-ENFERMOS

Las nuevas aproximaciones hacia una Medicina más científica plantean todavía algunas dudas y numerosas incógnitas. En el lado positivo, y una vez que los estudios de asociación entre variantes génicas y enfermedades comunes se validen en poblaciones amplias y diversas, se crearán herramientas diagnósticas que ayudarán a afrontar estas patologías bajo un nuevo prisma. La Medicina comenzará a ofrecer terapias individualizadas adaptadas a las necesidades particulares de una nueva categoría de seres humanos, los pre-pacientes, cuyo número aumentará exponencialmente a medida que se desarrollen nuevos procedimientos moleculares para predecir nuestro futuro patológico.

En una transición paralela, la Farmacología se renovará y ofrecerá tratamientos que en un escenario ideal deberían alcanzar una diversidad comparable a la propia diversidad humana. Necesitaremos nuevos medicamentos para una legión creciente de cuasi-enfermos y las estanterías de las farmacias se repoblarán con células reprogramadas “à la Yamanaka” y cuyos genomas se habrán editado con métodos tan ingeniosos como el sistema CRISPR/Cas9. En esos

nuevos anaqueles encontraremos también células inmunitarias educadas para luchar contra tumores específicos, virus modificados genéticamente y dotados de nuevas capacidades, exosomas mensajeros y viajeros, RNAs interferentes, oligonucleótidos anti-sentido o proteínas recombinantes surgidas de la imaginación científica y no de millones de años de evolución biológica. Las impresoras 3D trabajarán sin pausa para satisfacer las demandas orgánicas o tisulares de los usuarios, quienes a su vez deberán acostumbrarse al lenguaje del nanomundo para entender las nuevas formas de tomar un medicamento. Finalmente, el *Homo sapiens* se aprovechará del *Homo chippiens*, una curiosa especie nacida de la simulación de órganos minúsculos en chips de plástico que ayuden a anticipar la respuesta del organismo a esta colección de nuevos elixires surgidos para distraer la inevitable vulnerabilidad humana.

Indudablemente, junto al panorama luminoso de esta era post-genómica de la Medicina, también hay terreno para las sombras. En el ámbito económico, se discute frecuentemente el elevado coste de incorporar estas nuevas metodologías a la rutina clínica de los hospitales. Sin embargo, me gustaría preguntar en voz alta si se ha pensado con calma cuál será el coste de no implementarlas. En el ámbito tecnológico, las brillantes metodologías basadas en la reprogramación celular o en la edición génica tienen deficiencias que en la actualidad limitan seriamente su generalización. La creación de células reprogramadas mediante los factores de Yamanaka puede conducir a la introducción de mutaciones o al borrado incompleto de sus marcas epigenéticas, que las hacen inservibles para su utilización en terapias celulares *in vivo*. Análogamente, las tecnologías de edición génica pueden actuar sobre dianas inesperadas, generar efectos inespecíficos y causar graves daños colaterales como los que obligaron en el pasado a detener los primeros ensayos clínicos de terapia génica. Estas nuevas técnicas deben también afrontar el debate sobre su empleo para la creación de modificaciones genéticas permanentes y heredables en la línea germinal, en un afán de reducir el riesgo de enfermedades frecuentes. Por ejemplo, se podría eliminar la variante $\epsilon 4$ en el gen *APOE* que predispone a la enfermedad de Alzheimer o anular el gen *PCSK9* para disminuir las opciones de sufrir infartos de miocardio. Sin embargo, debemos recordar que la heredabilidad de la mayoría de las enfermedades, y especialmente de las más comunes, es poligénica. Además, variantes genéticas que aumentan el riesgo para algunas enfermedades reducen la predisposición a otras. Por ello, la autorización para introducir cambios permanentes en el ADN de nuestra especie es una decisión que debe requerir un amplio consenso en una sociedad bien informada de lo que representan tales manipulaciones. Apenas ha transcurrido una década desde que se leyó la primera edición del libro de la vida, deberíamos ser muy prudentes antes de comenzar a reescribirlo.

Por otra parte, la conversión a un dataísmo extremo e intolerante en la Medicina puede provocar un abuso de la “predictividad” y el olvido de la

relevancia del diálogo organismo-ambiente en el desarrollo de muchas enfermedades humanas. Todo ello conduciría a un exceso de intervencionismo pre-terapéutico en los pre-pacientes, causando daños adicionales que obligarán a actuaciones adicionales. Sería paradójico que el verdadero triunfo de la Medicina se logre cuando todos estemos enfermos o cuasi-enfermos y no cuando todos estemos sanos. Finalmente, no olvidemos tampoco la posibilidad de que la incipiente Medicina personalizada de precisión nos aproxime a una nueva forma de discriminación social, la discriminación genómica, que desvirtuaría todos los logros científicos en este campo y nos devolvería a un pasado que no queremos recordar.

MEDICINA Y BIOCRACIA

Estamos ante un momento de cambio decisivo en la forma de entender la vida y las enfermedades humanas. La Ciencia biomédica actual ofrece unas perspectivas fascinantes para unos, preocupantes para otros, pero sin duda, brillantes en lo global. Aunque muchos no lo perciban, vivimos el amanecer de una nueva Biocracia, una forma sofisticada de poder basada en la Biología y en el conocimiento surgido en torno a nuestra capacidad de manipular el ADN de todos los organismos, incluyendo el de nuestra propia especie. Es una buena oportunidad de acercarnos a ella con atención, curiosidad y respeto, tratando de entender la realidad subyacente a los avances científicos en este terreno. Esta es una tarea global, que solo se puede afrontar fomentando la adicción a la educación, huyendo de la árida retórica del discurso intelectual y promoviendo la cultura científica para que no sean otros los que tomen las decisiones por nosotros.

Respecto a las implicaciones clínicas del nuevo conocimiento biológico, no debemos olvidar que en medio de tantas certezas tecnológicas, en la Medicina todavía hay lugar para la incertidumbre, ese espacio difuso y gris que los algoritmos para predecir enfermedades o seleccionar tratamientos todavía son incapaces de llenar. Además, hay que admitir que el futuro de la Medicina no reside solo en la curación de la enfermedad, que inevitablemente siempre acaba por cumplir su palabra y acude con mayor o menor puntualidad a su cita con todos los cuerpos. El infinito estará más cerca si atendemos a la preservación de la salud en lugar de buscar remedios imposibles vendidos por mercaderes de tiempo y pseudociencia, que obvian la vulnerabilidad humana y prometen paraísos a los que no se puede retornar. Somos imperfectos y lo seguiremos siendo, no somos inmortales y no lo seremos nunca. Si la perfección biológica nos hubiera acompañado durante nuestra larga aventura evolutiva, seguiríamos siendo microbios, una cualquiera de esas aparentemente humildes bacterias que nos precedieron y nos continuarán. La inmortalidad física no debería estar en nuestra agenda de prioridades, recordemos primero que a la evolución no le interesa la inmortalidad sino la reproducción, y después leamos a Borges y

comprobemos que ser inmortal no solo es baladí sino innecesario. Y sí, sin duda, la tecnología se incorporará a nuestros cuerpos y a nuestras mentes, se progresará en la creación de híbridos hombre-máquina y una nueva fauna de *ciborgs*, *geborgs* y *silorgs* caminará por nuestras ciudades y pueblos. Y sí, tal vez llegue también un momento en el que, liberados de la esclavitud del tiempo, la enfermedad y la muerte sean cosa del pasado, pero como dijo Rimbaud “*yo es otro*”, y ya no estaremos hablando de nosotros mismos, sino de otra especie muy diferente: el *Homo sapiens* 2.0.

Por último, cabe preguntarse también en voz alta ¿cómo sostenernos éticamente en este mundo biocrático tan cambiante? Sin duda, no es fácil encontrar respuestas precisas ante conceptos todavía poco definidos y asentados. Sin embargo, a título personal me atrevo a sugerir algunas indicaciones que creo que pueden orientarnos en esta búsqueda. En primer lugar, ya hemos mencionado que hay que impulsar de manera general y convencida la cultura, pues es una manera ideal de asegurar que podemos seguir trabajando por una sociedad más justa y más equilibrada. Hay que fomentar la curiosidad, manteniendo ese principio básico de prestar atención máxima a todo lo que vemos, escuchamos y sentimos, sin olvidar que todo parece indicar que la curiosidad es una buena receta de longevidad. Además, hay que practicar la solidaridad y recordar que cada adversidad ajena a la que nos enfrentemos debe convertirse siempre en una lección de humanidad. No dejemos pasar de largo el hecho de que hay vidas muy difíciles y alejadas de las que parecen vivirse en la mayoría de las hedonistas sociedades actuales. No creo caer en la demagogia recordando que cada segundo nacen en el mundo muchos niños con enfermedades *de novo* o hereditarias, o se infectan con agentes microbianos que generan enfermedades como la malaria, para las que todavía no hay respuestas definitivas desde la Medicina. Hay que sembrar semillas de Ciencia e impartir Pedagogía científica ante cualquier oportunidad de explicar que primero hay que conocer para después poder curar. Con este propósito todos debemos tratar de asimilar los fundamentos generales de las nuevas tecnologías biomédicas, de manera que conceptos como polimorfismos genómicos, reprogramación celular o edición génica no nos sean ajenos pues algunas decisiones del futuro dependerán de las distintas maneras de aplicar estos conceptos y tecnologías. Finalmente, debemos estimular a las nuevas generaciones para que huyendo de modelos actuales banales e insustanciales tomen nuestro testigo y progresen en su propia aventura científica hasta convertirse en lectores de genomas, analistas de riesgos genómicos, consejeros genéticos, reprogramadores celulares, cirujanos genómicos, o incluso ingenieros de sentidos.

No hace falta nada más que mirar a nuestro entorno para darnos cuenta que los lenguajes moleculares de la vida y de la enfermedad, de los que he tratado en este discurso, son universales y nos transportan a un pasado común de hace muchos millones de años, cuando las imperfecciones en los mecanismos de

replicación y reparación del gran lenguaje genómico abrieron la puerta al desarrollo de las enfermedades pero a la vez representaron una esperanza de vida inteligente en el planeta de los genes. Hoy, con la ayuda de un regalo evolutivo tan especial como el de la mente humana, tratamos de encontrar el equilibrio entre el avance científico y la toma de posición ante las grandes cuestiones de siempre en torno a la vida y a nuestro lugar en el mundo. Entre estas preguntas sigue muy presente la tarea de asumir nuestra difícil convivencia con la enfermedad y con la muerte. Personalmente, prefiero una vez más invocar a la literatura y recordar que para entender la íntima relación entre humanidad y enfermedad nada mejor que caminar junto a Carmen Arriagada, quien mirando con los ojos de Carlos Franz, explicó al pintor viajero Moritz Rugendas y a un joven e inexperto Charles Darwin que “*ustedes son, apenas, los portadores de una enfermedad llamada vida humana*”.

Muchas gracias a todos por enseñarme, por ayudarme y por escucharme.

BIBLIOGRAFÍA:

La elaboración de este discurso, que ha coincidido con un largo viaje a un lugar solitario, silencioso y pleno de conmovedora belleza natural, ha estado basada en ideas expresadas en textos y artículos previos, especialmente en los discursos de recepción de los Doctorados *Honoris causa* por las Universidades de Zaragoza, Internacional Menéndez Pelayo y Autónoma de Chile, así como en dos artículos de divulgación científica recientemente publicados: “*El insostenible peso de la levedad científica*” (Carlos López-Otín, Claves, Noviembre 2016) y “*Vida y enfermedad en la era post-genómica*” (Carlos López-Otín, Cuadernos de Occidente, Septiembre 2017). Además, el discurso resume el trabajo de investigación llevado a cabo en nuestro laboratorio en los últimos 30 años. Algunos artículos representativos de este trabajo son los siguientes:

López-Otín C and Overall CM. “*Protease degradomics, a new challenge for proteomics*” *Nature Rev. Mol. Cell. Biol.* 3: 509-519 (2002).

Overall CM and López-Otín C. “*Strategies for MMP inhibition in cancer: innovations for the post-trial era*” *Nature Rev. Cancer* 2: 657-672 (2002).

Pendás et al. “*Defective prelamin A processing and muscular and adipocyte alterations in Zmpste24 metalloproteinase deficient mice*” *Nature Genetics* 31: 94-99 (2002).

Puente XS, Sánchez LM, Overall CM and López-Otín C. “*Human and mouse proteases: a comparative genomic approach*” *Nature Rev. Genetics* 4: 544-558 (2003).

Balbín M, Fueyo A, Tester AM, Pendás AM, Pitiot AS, Astudillo A, Overall CM, Shapiro S and López-Otín C. “*Loss of collagenase-2 confers increased skin tumor susceptibility to male mice*” *Nature Genetics* 35: 252-257 (2003).

Gibbs et al. “*Genome sequence of the brown Norway Rat yields insights into mammalian evolution*” *Nature* 428: 493-521 (2004).

The Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium “*Initial sequence of the chimpanzee genome and comparison with the human genome*” *Nature* 437: 69-87 (2005).

Liu et al. “*Genomic instability in laminopathy-based premature aging*” *Nature Medicine* 11: 780-785 (2005).

Varela et al. “*Accelerated aging in mice deficient in Zmpste24 protease is linked to p53 signaling activation*” *Nature* 437: 564-568 (2005).

López-Otín C and Matrisian LM. “*Emerging roles of proteases in tumour suppression*” *Nature Rev. Cancer* 7: 800-808 (2007).

Warren et al. “*Genome analysis of the platypus reveals unique signatures of evolution*” *Nature* 453: 175-183 (2008).

Varela et al. “*Combined treatment with statins and amino-bisphosphonates extends longevity in a mouse model of human premature aging*” *Nature Medicine* 14: 767-772 (2008).

Warren et al. “*The genome of a songbird*” *Nature* 464:757-762 (2010).

López-Otín C and Hunter T. “*The regulatory crosstalk between kinases and proteases in cancer*” *Nature Rev. Cancer* 10: 278-292 (2010).

Hudson et al. “*International network of cancer genome projects*” *Nature* 464: 993-998 (2010).

Locke et al. “*Comparative and demographic analysis of orangutan genomes*” *Nature* 469: 529-533 (2011).

Osorio et al. “*Splicing-directed therapy in a new mouse model of human accelerated aging*” *Science Transl. Med.* 3: 106ra107 (2011).

Puente et al. “*Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukemia*” *Nature* 475: 101-105 (2011).

Quesada et al. “*Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia*” *Nature Genetics* 44: 47-52 (2012).

Senovilla et al. “*An immunosurveillance mechanism controls cancer cell ploidy*” *Science* 337: 1678-1684 (2012).

Kulis et al. “*Epigenetic analysis detects widespread gene-body DNA hypomethylation in chronic lymphocytic leukemia*” *Nature Genetics* 44: 1236-1242 (2012).

Quesada V, Ramsay AJ, and López-Otín C. “*Chronic lymphocytic leukemia with SF3B1 mutation*” *New Engl. J. Med.* 366(26): 2530 (2012).

Puente XS and López-Otín C. “*The evolutionary biography of chronic lymphocytic leukemia*” *Nature Genetics* 44: 1236-1242 (2013).

DISCURSO DE INGRESO

Ramsay et al. “*POT1 mutations cause telomere dysfunction in chronic lymphocytic leukemia*” *Nature Genetics* 45: 526-530 (2013).

López-Otín C et al. “*The hallmarks of aging*” *Cell* 153: 1194-217 (2013).

Berndt et al. “*Genome-wide association study identifies multiple risk loci for chronic lymphocytic leukemia*” *Nature Genetics* 45: 868-876 (2013).

de la Rosa et al. “*Prelamin A causes progeria through cell-extrinsic mechanisms and prevents cancer invasion*” *Nature Commun.* 4: 2268 (2013).

Alexandrov et al. “*Signatures of mutational processes in human cancer*” *Nature* 500: 415-21 (2013).

Fanjul-Fernández et al. “*Cell-cell adhesion genes CTNNA2 and CTNNA3 are tumour suppressors frequently mutated in laryngeal carcinomas*” *Nature Commun.* 4: 2531 (2013).

Gordon LB, Rothman FG, López-Otín C, and Misteli T. “*Progeria: a paradigm for translational medicine*” *Cell* 156: 400-407 (2014).

Robles-Espinoza et al. “*POT1 loss-of-function variants predispose to familial melanoma*” *Nature Genet.* 46: 478-481 (2014).

Quirós PM et al. “*ATP-dependent Lon protease controls tumor bioenergetics by reprogramming mitochondrial activity*” *Cell Reports.* 8: 542-556 (2014).

The Marmoset Genome Sequencing and Analysis Consortium “*The common marmoset genome provides insight into primate biology and evolution*” *Nature Genet.* 46: 850-857 (2014).

Valdés-Mas et al. “*Mutations in filamin C cause a new form of familial hypertrophic cardiomyopathy*” *Nature Commun.* 5: 5326 (2014).

Quirós PM, Langer T, López-Otín C. “*New roles of mitochondrial proteases in health, ageing and disease*” *Nature Rev. Mol. Cell. Biol.* 16: 345-359 (2015).

Puente XS et al. “*Non-coding recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia*” *Nature* 526: 519-524 (2015).

Soria-Valles C et al. “*NF- κ B activation impairs somatic cell reprogramming in ageing*” *Nature Cell Biol.* 17: 1004-1013 (2015).

Alioto TS et al., “*A comprehensive assessment of somatic mutation detection in cancer using whole-genome sequencing*” *Nature Commun.* 6: 10001 (2015).

Osorio FG et al. “*Loss of the proteostasis factor AIRAPL causes myeloid transformation by deregulating IGF-1 signaling*” *Nature Med.* 22: 91-96 (2016).

López-Otín C, Galluzzi L, Freije JM, Madeo F, Kroemer G. “*Metabolic control of longevity*” *Cell* 166: 802-821 (2016).

Ferrando AA, López-Otín C. “*Clonal evolution in leukemia*”. *Nature Med.* 23: 1135-1145 (2017).



DIPUTACION D ZARAGOZA