

## DISCURSO DE INVESTIDURA

Excelentísimo Señor Rector Magnífico de la Universidad de Jaén, Excelentísimo Señor Rector Magnífico de la Universidad Miguel Hernández, Vicerrectores, autoridades, Departamento de Biología Experimental, querida Profesora Amelia Aránega, demás profesores, Claustro y demás miembros de esta Universidad, colegas, familiares y amigos.

A propuesta del Departamento de Biología Experimental, presentada por la Profesora Amelia Aránega, a la que agradezco su apoyo y amistad a lo largo de los años y la emocionante *Laudatio* que acaba de pronunciar, la Universidad de Jaén ha tenido a bien de acogerme hoy en su claustro. Este hecho representa un gran honor para mí desde varias vertientes. En primer lugar, es un honor pertenecer a esta institución que me consta se esfuerza día a día para realizar la mejor labor docente e investigadora, contribuyendo al desarrollo de Jaén en sus ya más de 25 años de historia. En segundo lugar, es también un honor como científica del Consejo Superior de Investigaciones Científicas aceptar este doctorado. Mi profundo respeto y admiración

a las Universidades procede no solo de mi *alma mater*, la Universidad Autónoma de Madrid, sino también de la universidad Miguel Hernández que me acoge en las instalaciones del Instituto de Neurociencias, Centro Mixto de ambas instituciones, la UMH y el CSIC. Muchas gracias Rector, muchas gracias, Juanjo, por acompañarnos hoy. En tercer lugar, es emocionante recibir un doctorado honorífico siendo mujer y recibirlo junto a otra mujer. Esto no es frecuente, pero debería serlo más. Muchas gracias a la Universidad de Jaén por visibilizar el trabajo de las mujeres. Pedimos tener la visibilidad que nos corresponda. El mundo no puede perderse ni el talento ni el talante de más del 50% de la población, que somos las mujeres. Además, me siento privilegiada por poder unir hoy mi nombre al de Carmen Laffón, una de las pintoras más importantes del siglo XX en España, representante de una generación de pintores que contribuyeron a cambiar el color de nuestro país, del gris al multicolor, de la penumbra a la luz, esa luz amable de la pintura de Carmen Laffón que nos transmite a la vez paz y una alegría tranquila. Esa alegría pausada de la que nos gustaría poder disfrutar sin los avatares a lo que hemos estado sometidos recientemente y que no cesan: emergencias sanitarias e incluso emergencias de guerra en nuestro continente. Además de estos avatares, que hacen peligrar nuestro futuro próximo tal y como lo conocemos, tenemos hoy la pena de que Carmen Laffón no puede estar con nosotros, nos dejó hace casi un año, que se cumplirá el próximo lunes, día 7. Me gusta-

ría transmitir mi sentido pésame a su familia, y decirles que como ellos saben mejor que nadie, su magnífica obra está aquí hoy y nos seguirá deleitando siempre desde algunos de los museos más importantes del mundo.

Qué privilegio poder unir hoy la Universidad, el Arte y la Ciencia. Ninguna de las tres cosas ha podido impedir la situación crítica actual, pero el Arte ayuda al entendimiento entre las personas y la Ciencia ha demostrado, ahora más que nunca, que es la única que puede salvar a la humanidad de crisis sanitarias o planetarias. Quién iba a pensar hace siquiera 5 años que se podría desarrollar en menos de un año una vacuna frente a una enfermedad ocasionada por un virus que ha generado una pandemia global. Pues así ha sido. Y sin olvidar las dolorosas muertes que ha causado, sobre todo las del inicio de la pandemia, que se llevó a una buena parte de nuestros padres y abuelos, los mismos que habían tenido una infancia truncada por la guerra civil, esa vacuna, que llegó enseguida, ha logrado salvar la vida de millones y millones de personas en el mundo. ¿Y fue casualidad? No, no lo fue. Es el resultado de décadas de investigación de una serie de personas, quizás las más relevantes sean Katalin Kariko y Drew Weissman, quienes, desde la Universidad de Pensilvania en Filadelfia, mostraron la posibilidad de hacer vacunas basándose en una tecnología nueva que utiliza RNA mensajero. Y según me dice Katalin, a quien tuve el placer de conocer este mismo año en l'Académie

des Sciences en Paris, ya hay otras vacunas en camino para enfermedades que ya conocíamos y para las que no había sido posible tener vacunas eficientes. Este punto tan importante para nuestra historia reciente me sirve para dos cosas, proclamar cómo la investigación de los principios básicos es fundamental para el progreso y si me permiten, para declarar mi amor por la ciencia desde mi infancia.

Nací en Madrid, hace ya más de 60 años muy cerca de la zona donde surgió Madrid, el Mayrit de los musulmanes, donde está el Puente de Segovia, obra de Juan de Herrera en el Siglo XVI. Nací en el seno de una familia trabajadora y muy feliz. Mi madre, modista, y mi padre, ferroviario. Ninguno de ellos ni ninguno de sus hermanos pudo ir a la Universidad. De los más de 30 primos que somos yo he sido la única afortunada de poder realizar una tesis Doctoral, y todo se lo debo a mi familia. Lamentablemente, el amianto, y con ello, el consiguiente cáncer de pulmón se interpuso en el camino de mi padre y ya no está con nosotros, y mi madre, una mujer excepcional, resiliente y animosa de 88 años, que ha pasado la pandemia sola en Madrid y ha tenido un infarto hace unas semanas, envía todo su cariño porque, aunque se ha recuperado, tampoco puede estar hoy aquí. En esa infancia feliz no había casi hueco para las muñecas, y no porque no tuviera, sino porque lo que a mí me gustaba era mezclar las cosas de mi juego de Química y soñar con la frase que aparecía en la última página de la

revista *Investigación y Ciencia* que mi padre me compraba puntualmente: “Seguiremos avanzando en los campos del conocimiento”.

Estudí Ciencias Biológicas en la Universidad Autónoma de Madrid, gracias al esfuerzo de mis padres y a mi profesora de Biología en COU, Isabel Bauzá, quien me enseñó a apreciar la belleza de las Ciencias de la Vida. Mi Tesis Doctoral, estudiando interacciones proteínas-ácidos nucleicos, constituyó un ejercicio de aprendizaje extraordinario. El aprendizaje incluyó un episodio difícil, tras el descubrimiento de un artefacto en el diseño experimental que afectaba no sólo a casi cuatro años de mi trabajo, sino que se extendía a otros trabajos anteriores del laboratorio. Superar esos momentos fue duro e intenso, pero mis alumnos y colaboradores saben que siempre digo que constancia y resiliencia son fundamentales en nuestra profesión y que los fracasos son el camino para aprender y progresar.

Tras mi Tesis doctoral y mi paso apacible por el Instituto de Investigaciones Biomédicas de Madrid, también del CSIC y la Universidad Autónoma, me enfrenté por primera vez al estudio de los embriones en el Instituto Max Planck de Psiquiatría en Munich. De ahí me trasladé al Instituto Nacional de Investigación Médica en Londres (National Institute for Medical Research, NIMR) con el Dr. David Wilkinson, siendo testigo de alguno de los grandes descubrimientos de finales

del siglo XX, tales como la identificación por el laboratorio del Dr. Robin Lovell-Badge del gen que determina el sexo o la conservación de los genes homeóticos desde la mosca del vinagre a los humanos en el laboratorio de Robb Krumlauf, junto con mi mentor en el postdoctorado, David Wilkinson. Pusieron de manifiesto que los mecanismos que gobernaban la morfogénesis de los embriones estaban conservados en la evolución. Esta era la atmósfera vibrante en el Instituto Nacional de Investigación Médica (NIMR) a mi llegada a Londres en 1989, la que me hizo decidir qué pregunta me gustaría contribuir a contestar a lo largo de mi carrera científica: ¿Cómo se origina un individuo completo a partir de una sola célula?

Allí tuve la oportunidad de identificar una serie de genes de vertebrados homólogos de genes previamente caracterizados en *Drosophila*, y que habían sido fundamentales para mostrar cómo los embriones pueden desarrollarse y establecer un plan corporal. Entre ellos, encontramos el gen *Snail* y otros miembros de su familia, que inicialmente llamamos "Zip" porque su expresión nos recordaba a una cremallera, "en los bordes de la placa neural durante el cierre del tubo neural" (según notas tomadas el 30 de junio de 1992; Fig. 1).

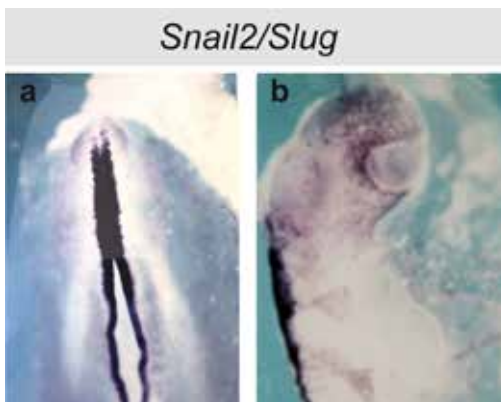


Figura 1. Imágenes de la expresión de Snail2 (en azul) en la cresta neural del embrión de pollo. (a) Expresión temprana en los bordes del tubo neural, cresta neural premigratoria. (b) En embriones más tardíos, se observa la expresión tanto en la población premigratoria como en la migratoria, como corrientes de células.

En este momento, a finales de 1992 regresé a España para establecer mi laboratorio en el Instituto Cajal de Madrid con la convicción de estudiar el desarrollo de los embriones. Ya en Madrid encontramos que lo que habíamos visto con ese nuevo gen eran las células de la cresta neural, una población fundamental en el desarrollo del embrión que se caracteriza por dar lugar a multitud de tejidos tras desprenderse de su lugar de origen y migrar a sus destinos finales. Todo parecía indicar que la función de este gen iba a estar relacionada con los movimientos celulares. Habiendo aprendido a cultivar embriones de pollo con Jo-

nathan Cooke en Londres, cuando los cultivamos e incubamos en condiciones que bloqueábamos la función de Snail2, observamos que las células eran incapaces de desprenderse y migrar (Fig. 2).

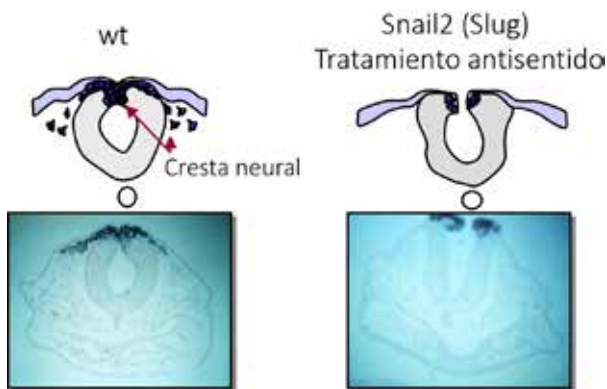


Figura 2. Esquemas e Imágenes de la expresión de Snail2 (en azul) en la cresta neural en secciones transversales de embriones de pollo. Tras un tratamiento con oligonucleótidos antisentido frente a Snail2, las células no son capaces de desprenderse del tubo neural.

Entonces comprendimos que el factor codificado por este gen era capaz de activar un proceso llamado transición epitelio mesénquima, o EMT de sus siglas en inglés, que estudió por primera vez Betty Hay en Harvard en los años 60 del siglo pasado y para el que no se conocían mecanismos moleculares. Esta transición permite a, las células desprenderse de su lugar de origen y llegar a su destino en el embrión tras recorrer grandes distancias. Y fue entonces,



en 1994, cuando aun sin evidencias experimentales claras, propusimos que *"la activación patológica de Slug (Snail2) o de genes funcionalmente relacionados podría contribuir al inicio del fenotipo invasivo o metastásico durante la progresión de los cánceres de origen epitelial, porque la capacidad de atravesar la membrana basal que separa los tejidos epiteliales de los adyacentes recuerda al mecanismo por el cual se originan el mesodermo y la cresta neural"*. Comenzamos a trabajar en la hipótesis de que Snail pudiera reprimir las moléculas encargadas de mantener unidas las células entre sí, las cadherinas, y varios años más tarde, en 2000, con Amparo Cano y al mismo tiempo que Antonio García de Herreros en Barcelona, pudimos demostrar que Snail actuaba como represor de la transcripción del gen de la Cadherina E.

Nuestros datos indicaban que estos genes cruciales durante el desarrollo embrionario para desplazar las células a su lugar de destino podrían ayudar a las células cancerosas a desprenderse del tumor primario y diseminarse para formar los tumores secundarios, las metástasis, responsables de más del 90% de las muertes por cáncer. Esta hipótesis abrió un nuevo campo de estudio no muy bien recibido inicialmente por la comunidad de investigación oncológica. Irónicamente, este fenómeno no le pasó desapercibido a Cajal hace ahora 132 años. Sorprendentemente, en 1890, Cajal describe la EMT en cáncer en la primera edición de su Manual de Anatomía Patológica, de una forma que no

podría hacerse hoy mejor. En palabras de Cajal refiriéndose a carcinomas de mama: *“En torno a los islotes epiteliales no existe membrana basal... Deben mencionarse por frecuentes las formas celulares en huso, pera y en estrella... Las células están perfectamente sueltas.... Explica la tendencia invasora de éstas, que, libres de... cementos de soldadura, pueden fácilmente emigrar por las lagunas conectivas”* (Fig. 3).

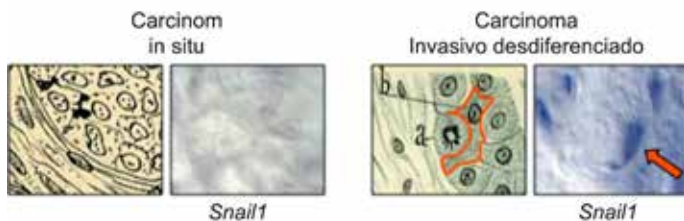


Figura 3. Detalles de dibujos de Cajal comparados con micrografías actuales de carcinomas de mama. En los carcinomas desdiferenciados, Cajal detectó células con formas distintas que le sugirieron el proceso de invasión tumoral a tejidos adyacentes. Ver en el texto su descripción de las células que ejemplifica en su dibujo de la derecha con la letra “b”. Es la primera descripción de la transición epitelio-mesénquima (EMT), el proceso identificado como el primer paso en la cascada metastásica más de 100 años después. Las células invasivas contienen el factor *Snail1*, marcador precoz de malignidad tumoral e inductor de la EMT. Nótese la similitud entre los dibujos y las micrografías actuales.

La EMT se fijó en la evolución para células embrionarias que nacieron lejos de su destino final, dotando a las células de movilidad y propiedades invasivas. Todos los animales (metazoos) a lo largo de la evolución utilizan procesos simi-

lares a la EMT como mecanismo de diseminación y supervivencia celular. Por lo tanto, no es sorprendente que también sea utilizado por las células cancerosas. Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, la importancia de la EMT en la progresión del cáncer se ha debatido durante décadas, aunque podemos decir que ya ha sido totalmente aceptada gracias al trabajo de numerosos laboratorios de todo el mundo.

Una pregunta relevante es cómo este conocimiento puede ayudar a largo plazo en la clínica. Tras establecer la conexión entre los mecanismos del desarrollo embrionario y el cáncer, inmediatamente surgió la propuesta por parte de los laboratorios de investigación y los laboratorios farmacéuticos de buscar inhibidores de la EMT para intentar prevenir la diseminación y con ello, la formación de metástasis. Sin embargo, dos hechos llevaron a volver a plantearse si esta estrategia era correcta. En primer lugar, y en contra de lo que se creía durante muchos años, la gran mayoría de pacientes oncológicos tienen células diseminadas en el momento del diagnóstico, aun en ausencia de metástasis. En segundo lugar, las células diseminadas deben apagar la EMT, el programa embrionario que les permite moverse, para anidar en el nicho metastásico en otros órganos. Por lo tanto, inhibir la EMT podría ser contraproducente, ya que podría incluso promover, más que evitar, la formación de metástasis. Por lo tanto, es crucial que se propongan estra-

tegias alternativas. Por ejemplo, impedir la anidación de las células cancerosas para formar metástasis, identificando las señales del nicho metastásico que promueven su colonización o encontrando susceptibilidades específicas de la célula metastásica que permitan su eliminación selectiva.

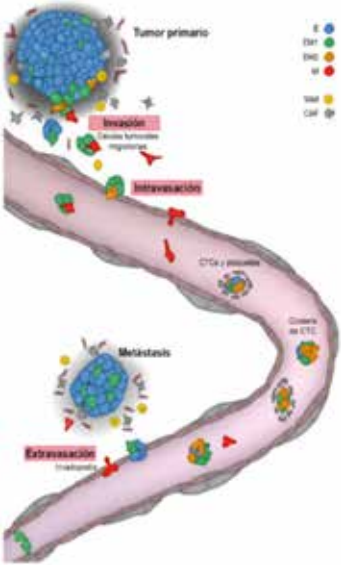


Figura 4. La cascada metastásica

Podemos concluir que, aunque los programas embrionarios se apagan una vez están formados los órganos en el embrión y se mantienen así en el adulto sano, se activan de forma aberrante en situaciones patológicas como durante

la progresión del cáncer. Por lo tanto, el conocimiento íntimo de los mecanismos que rigen de los procesos embrionarios, y en este caso la EMT, nos ayuda a entender mejor la biología y el comportamiento de la célula tumoral y nos debe ayudar a diseñar mejores estrategias terapéuticas.

Siguiendo esta premisa, siempre regresamos al estudio del embrión, y en los últimos años hemos podido mostrar cómo se posiciona el corazón durante el desarrollo. Si nos observamos en un espejo, vemos que somos simétricos bilateralmente, pero en nuestro interior esto no es así. Cada órgano ocupa una posición determinada, que es fundamental para su buen funcionamiento. Todos sabemos que el corazón está situado a la izquierda o, mejor dicho, que su polo posterior está desplazado hacia la izquierda, pero esto no es así desde el inicio. El primordio del corazón aparece como un tubo en la línea media, y para su desarrollo requiere la incorporación de otras células que proceden de los dos lados del embrión. La cantidad de células que proceden del lado derecho es mayor que las del lado izquierdo y por ello, como ambas se dirigen hacia el centro, las células de la derecha ejercen una presión mayor, desplazando el polo posterior del corazón hacia la izquierda (Fig. 6). De nuevo las células viajeras tras la activación de un proceso de EMT, en este caso asimétrico, más potente a la derecha. Si este proceso no funciona bien, el corazón se mantiene en el centro, dando lugar a lo que se conoce como mesocardia, que

aunque puede ser más o menos grave, en muchos casos es incompatible con la vida.

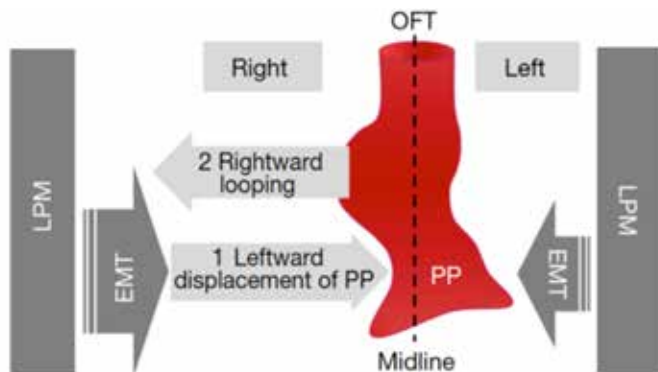


Figura 5. Vista ventral del corazón en desarrollo. Una EMT asimétrica izquierda/derecha genera más presión desde el lado derecho empujando el polo posterior del corazón hacia la izquierda.

Quiero destacar que los primeros indicios de esta asimetría proceden del trabajo pionero de Jorge Domínguez, Profesor del Departamento de Biología Experimental de esta Universidad. Y si en mi laboratorio hemos aprendido el corazón, tiene mucho que ver mi admirado Ramón Muñoz-Chápuli, catedrático de Biología Animal de la Universidad de Málaga, y tiene mucho que ver Diego Franco y Amelia Aránega, director el primero y catedráticos los dos del citado Departamento de Biología Experimental. Todos ellos expertos en desarrollo y evolución del sistema cardiovascular. Muchas gracias. Y en especial, gracias a quien ha sido mi

colaborador más estrecho en estos estudios, y nuevo profesor contratado también por esta Universidad, Oscar Ocaña.

Debido al aumento de la longevidad, uno de los objetivos más importantes de la sociedad actual es promover un envejecimiento saludable. No se trata de vivir más, sino de envejecer con calidad de vida. En este sentido describiré lo que parece una paradoja. Como se ha mencionado, los programas embrionarios se apagan una vez formado el embrión, permanecen apagados en el adulto sano y se reactivan en el cáncer. Podemos entender el envejecimiento, al menos en parte, como un proceso de deterioro de la homeostasis, como una pérdida del funcionamiento óptimo de los órganos. Un ejemplo paradigmático de degeneración de órganos que concurre con la activación aberrante de genes embrionarios ocurre durante el desarrollo de la fibrosis, una patología degenerativa progresiva que puede culminar en la muerte por fallo orgánico. La enfermedad fibrótica va en aumento; por ejemplo, se estima que la incidencia de la fibrosis pulmonar idiopática es similar a la de la totalidad de los tumores de cáncer de estómago, hígado, testículos y cuello uterino juntos. La fibrosis renal asociada a la enfermedad renal crónica (CKD) es un problema de salud pública a nivel mundial, con una prevalencia de alrededor del 15% en la población adulta y del 40% en adultos de más de 65 años, lo cual la convierte en una enfermedad asociada al envejecimiento. Está muy relacionada con el estilo de vida

y, por lo tanto, susceptible de retroceder en poblaciones con envejecimiento saludable. Por lo tanto, comprender la etiología y los mecanismos moleculares asociados a ella es de vital importancia para el diseño de mejores estrategias terapéuticas que detengan la progresión de la enfermedad.

La fibrosis se produce típicamente a través de la acumulación progresiva de matriz extracelular depositada por los miofibroblastos, fibroblastos especializados capaces de segregar colágeno que da lugar a las fibras. Además, hay pérdida de función de las células renales, responsable de la insuficiencia renal y una gran inflamación. En este sentido, pudimos demostrar que todo estaba relacionado con la activación aberrante de los genes embrionarios de la EMT, y de hecho esta activación no solo era necesaria, sino que también era suficiente para producir fibrosis renal. Así la inhibición de este programa embrionario se presentaba como un candidato óptimo para ser estudiado como posible diana terapéutica en fibrosis. En efecto, la inactivación de Snail1 mediante la inyección sistémica de reactivos bloqueantes, en este caso oligonucleótidos antisentido, en ratones con fibrosis renal establecida mejoró tanto la morfología como la función renal y disminuyó de forma muy significativa tanto la fibrogénesis como la inflamación, atenuando significativamente la enfermedad (Fig. 6???)



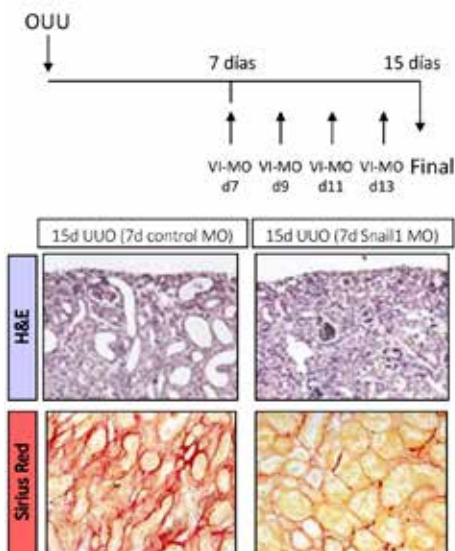


Figura 6. La inactivación de *Snail1* revierte la fibrosis inducida por obstrucción urinaria (OUU) en ratones. Esquema de la aproximación experimental. Siete días tras la obstrucción, los ratones se inyectaron con vivo-morfolino control (Control-MO) o anti *Snail1* (*Snail1* MO) cada dos días. Imágenes representativas de secciones histológicas con tinciones de hematoxilina/eosina y Rojo Sirio para monitorizar morfología y fibrogénesis, respectivamente. La inyección sistémica de inhibidores de *Snail1* mejora la morfología y reduce la fibrosis. La población de células inflamatorias también está disminuida (no mostrado).

Estos datos abren una vía nueva para los inhibidores de la EMT que se estaban desarrollando para las terapias anti-metastásicas y que, como se ha mencionado en apartados anteriores, han sido cuestionados porque la inhibición de la

EMT en pacientes con cáncer puede ser contraproducente. Sin embargo, la EMT acompaña a la degeneración progresiva del órgano en la fibrosis, por lo que su inhibición debería ser totalmente beneficiosa. Por todo lo anterior, es indudable que el conocimiento profundo de los procesos embrionarios nos ayudará no sólo a entender mejor la biología del cáncer y la fibrosis, sino también a combatir estas y otras patologías asociadas con la pérdida de la homeostasis y, por tanto, asociadas al envejecimiento.

El advenimiento de lo que ya es la revolución en Biología y Biotecnología del siglo XXI, la edición del genoma mediada por el sistema CRISPR/cas9, hace albergar grandes esperanzas para el tratamiento y la prevención de enfermedades devastadoras de la mano de nuevas tecnologías en ingeniería de tejidos y medicina regenerativa. CRISPR-cas9, el sistema inmune ancestral de las bacterias que les permite defenderse de los virus fue descrito en 2003 por Francis Mojica, Profesor de la Universidad de Alicante, tras la identificación de unas secuencias repetidas en el genoma de unas bacterias extremófilas, las arqueas, que habitan en las salinas de Santa Pola (Alicante). El descubrimiento de este sistema de defensa ancestral adaptativo de bacterias fue un cambio conceptual, ya que se consideraba que solo existía en los vertebrados. Casi 10 años después de estos hallazgos, se inició la revolución en la investigación biológica tras la descripción de CRISPR-cas9 como un sistema de edición del

genoma por los grupos de Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier. En muy pocos años, este sistema ha mostrado su eficacia y versatilidad permitiendo realizar análisis genéticos en especies no-modelo como nunca había podido imaginarse. Pero sin ninguna duda, el mayor impacto que ha tenido esta tecnología se debe a sus aplicaciones en biotecnología y sobre todo en medicina regenerativa o terapia génica. En febrero de 2020 se publicaron en la revista Science los resultados del primer ensayo clínico en humanos diseñado para examinar la seguridad y viabilidad de este tipo de tratamiento en pacientes de cáncer. Tan claro estaba que estos avances iban a permitir, por ejemplo, mejorar el control de plagas de insectos y prevenir o curar enfermedades, que a Doudna y Charpentier se les concedió el premio Nobel de Química ya en 2020. Este año 2022 ha sido declarado clave para CRISPR y la industria farmacéutica y biotecnológica por la buena marcha de los ensayos clínicos en otras enfermedades, incluyendo la anemia falciforme y el linfoma no-Hodkin. Incluso hay perspectivas de su uso en diabetes y en cáncer, sobre todo por el desarrollo de la inmunoterapia, y en particular la terapia celular mediada por linfocitos T del mismo paciente editados con el sistema CRISPR. Los descubrimientos y el desarrollo de la primera generación de tratamientos por inmunoterapia también consiguieron en tiempo récord el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 2018 a James Allison y Tasuku Honjo.

Paralelamente a estos avances han surgido implicaciones bioéticas, recordándonos a la vez la frase de Bertrand Russell *“Si las ventanas abiertas de la ciencia nos provocan escalofríos, al final, el aire fresco siempre trae vigor, y los espacios abiertos resplandecen por sí mismos”* y la de Abdul Kalam *“La ciencia es un regalo maravilloso a la humanidad; no debemos distorsionarla”*. Conviene recordar como en 2018, durante la celebración de un congreso científico en Hong Kong, el investigador He Jiankui mostró como había modificado el genoma de varios embriones humanos para que fueran resistentes al virus de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y que los bebés habían nacido. Estos hechos provocaron el inmediato rechazo de la comunidad científica internacional y de la sociedad en general. Un año más tarde, el investigador entró en prisión. Esto nos debe hacer reflexionar sobre el papel crucial de la sociedad en el establecimiento de los principios bioéticos y en asegurarse de su cumplimiento. Si bien la investigación realizada por He Jiankui no es aceptable y es claramente punible, la realizada con fines de investigación en etapas tempranas sin fines reproductivos siguiendo estrictas normas reguladas por leyes nacionales e internacionales no sólo es lícita, sino que también va a permitir avanzar y mejorar las técnicas de reproducción asistida.

Otro descubrimiento seminal de principios del siglo XXI fue el realizado por Shinya Yamanaka en Japón, mostrando

que la expresión de cuatro factores de transcripción fundamentales en el desarrollo de los embriones (Sox2, Klf4, Oct4 y c-Myc, denominados desde entonces los factores Yamanaka) eran capaces de reprogramar células adultas de la piel a otros tipos celulares. Por estos descubrimientos a Yamanaka se le concedió el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 2012 junto a John Gurdon por sus estudios pioneros de reversibilidad celular utilizando el huevo del anfibio *Xenopus laevis*. Una vez más, el conocimiento del desarrollo embrionario se sitúa en el centro de acción de investigaciones punteras para mejorar la sociedad. La reprogramación de células adultas también ha ayudado a resolver los problemas éticos, al no tener que recurrir a células embrionarias. Pero el reto actual no es sólo la reparación tisular, sino la generación de órganos funcionales completos que puedan sustituir a los deteriorados. El universo de los llamados *organoides* está progresando de forma espectacular, pudiéndose ya generar lo que se denominan, miniriñones o incluso minicerebros. Así se pueden crear estructuras en miniatura del cerebro humano y, según apareció publicado este octubre de 2022 en la revista *Nature*, estos minicerebros se pueden integrar en cerebros de animales de experimentación para probar terapias de trastornos cerebrales humanos. Y según la misma fuente, a algunos investigadores les vuelve a preocupar la ética de estos experimentos pues, aunque improbable, habría que considerar si la creación de híbridos roedores-humanos podría dañar a los animales o producir

animales con cerebros similares a los humanos. Así mismo, la publicación de la generación de embriones sintéticos en el verano de este año por el laboratorio de Magdalena Zernika-Goetz en California, ha levantado grandes esperanzas a la vez que grandes retos. En resumen, estamos viviendo una revolución en biología que nos sitúa en un momento histórico, lleno de retos y de esperanzas, pero debemos insistir una vez más en el papel crucial de la sociedad en el establecimiento de los principios bioéticos.

Además de los retos científicos, la sociedad tiene pendiente otros relacionados con la salud. El Atlas Nacional de Mortalidad en España, publicado en febrero de 2020 tras el análisis de casi 10 millones de fallecimientos ocurridos entre los años 1989-2014, arroja datos esperanzadores en cuanto a mortalidad global y por tanto esperanza de vida. De hecho, un estudio de 2018 realizado en la Universidad de Washington y publicado en Lancet, concluye que España podría ser el país con mayor esperanza de vida del mundo en 2040. Habrá que determinar cómo la pandemia de la Covid-19 ha afectado estas previsiones, pero en cualquier caso, frente a esta excelente previsión, el Mapa de Mortalidad de España pone también de manifiesto desigualdades territoriales de tal calibre que en palabras del epidemiólogo y catedrático de Salud Pública de la Universidad Miguel Hernández de Elche, Ildefonso Hernández, “el código postal es uno de los mejores indicadores de la salud”. Esta afir-

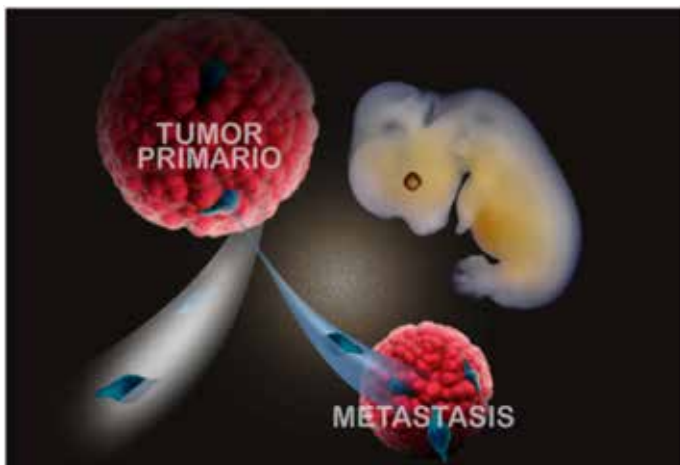
mación es real, dolorosa e injusta, y debería revertirse. Si esto ocurre en nuestro país, ¿cómo afecta a otras regiones del mundo? ¿Cómo afecta a nuestros vecinos africanos o a nuestros hermanos latinoamericanos? La crisis económica de 2008, la pandemia de 2020 y la situación geopolítica actual, consecuencia de la insensata declaración de guerra de Rusia contra Ucrania, nos coloca en una situación de inestabilidad y previsiones nefastas, ya que según declaraciones del Fondo Monetario Internacional hace un par de semanas, lo peor está por venir y se espera una recesión de la economía de al menos el 30% de los países en 2023. En épocas de *vacas flacas*, y muy al contrario de lo que debería ocurrir, se resiente la inversión en educación, en ciencia y en salud. La Universidad, como agente promotor y garante de la Educación y la Ciencia con mayúsculas, debe erigirse en actor indiscutible en la defensa del bien común, que pasa por paliar la creciente polarización de la riqueza que siempre acompaña a tiempos de crisis. Como decía en su discurso mi admirado Avelino Corma, doctor Honoris causa por esta Universidad, *“debemos mantener los derechos irrenunciables de educación, salud pública, bienestar social, justicia, cultura e investigación”*.

Para terminar, déjenme detenerme unos minutos en mis alumnos y colaboradores. Ya son cerca del centenar las personas que de una forma u otra y por un tiempo más o menos largo han pasado por mi laboratorio en los 30 años

que ahora celebramos. Cien personas exactas nos juntamos en mi 60 cumpleaños entre alumnos, exalumnos, colegas, amigos y familia cercana, a escasos días del confinamiento. Sin saberlo, fue una despedida de la vida antes de la pandemia que, seguro que no vamos a recuperar tal y como era, pero que queremos hacer mejor cada día. Las nuevas generaciones están encontrando difícil el periodo postpandemia, están también encontrando muchas cosas mejorables en el desarrollo de la actividad científica, y tienen razón. La excelencia y la competitividad deben llevarse de la mano de la conciliación familiar y de asegurar tiempo de ocio, algo que nosotros quizás no pudimos compaginar bien, pero que lo intentamos. Así, con mi pareja y mis amigos aprovecho al máximo el tiempo libre que tenemos. Hoy es un día para celebrar la ciencia, el arte y la docencia y con ellas, con vuestro permiso, quiero celebrar a todas las personas que me han ayudado a lo largo de más de 40 de trabajo en investigación, desde aquel día de 1981 en que mi madre me acompañó a entrevistarme con quien sería mi director de Tesis, Enrique Palacián, hasta el día de hoy. Quiero dar las gracias también a mis otros mentores, Abelardo López-Rivas, David Wilkinson y Carlos Belmonte. Y a mi pareja, Juan Lerma, quien en mis inicios como científica independiente también fue un poco mi mentor y hoy continúa siendo mi soporte indispensable y mi inspiración. Y a mis amigos y colaboradores, algunos de los cuales están hoy aquí.



Mil gracias a vosotros y al resto de mi adorada familia, que hoy no puede estar. Gracias Amelia, Gracias Universidad de Jaén, Gracias a todos.



## ANEXO









