

# VIAJE AL CENTRO DE LA VIDA EN LA ERA GENÓMICA

CARLOS LÓPEZ OTÍN

Rector Magnífico de la Universidad de Zaragoza  
Distinguidas autoridades, invitados y doctores  
Señoras y señores, estudiantes y amigos

Nací en Sabiñánigo, un pueblo del Pirineo aragonés, el último mes de un año gélido y el mismo día en el que, simbólicamente, comenzó la era de los dinosaurios en el calendario cósmico. Tardé un tiempo en darme cuenta, pero vine al mundo rodeado de una naturaleza imponente e impactante que despertaba el asombro por la vida. Tras la guerra civil, mi pueblo había crecido de manera desordenada y confusa en torno a varias fábricas de productos químicos que aprovechaban con avidez y sin reparos nuestro recurso más abundante: el agua. En aquella época, la vida social se dibujaba en blanco y negro, y las oportunidades de llegar a la Universidad eran mínimas para la mayoría. Sin embargo, pronto entendí que mis padres me habían legado una precisa brújula genómica en la que sus cuatro puntos cardinales señalaban la curiosidad por entender el mundo, el placer de disfrutar de la armonía vital, la tenacidad para perseguir lo que se anhela y por último, al oeste, el deseo, surgido

de alguna que otra adversidad, de contribuir a construir un entorno social más justo y honesto.

Orientado por el magnetismo de estos valores y por los consejos de mis profesores del entonces llamado Instituto Laboral, decidí comenzar la licenciatura en Ciencias Químicas en la Universidad de Zaragoza, con la idea futura de volver a casa para trabajar en alguna de aquellas fábricas en las que los obreros eran del pueblo y los directores venían de fuera. La estrategia de mis primeros mentores parecía clara: fomentar el progreso social a través del estudio. Sorprendentemente, aquel curioso plan trazado con la misma matemática precisión con la que Paracelso escogía a sus discípulos —según aprendí de Jorge Luis Borges— nunca se hizo realidad. Ciertamente, aquel tren con destino Zaragoza que abordé una mañana de octubre de 1975 en la estación de mi pueblo y al que me acompañó mi padre, me llevó a la capital de Aragón. Sin embargo, el tiempo se encargó de demostrar que aquella lenta transición de la montaña a la ciudad solo representaba la etapa inicial de un viaje mucho más lejano y profundo, un viaje al mismísimo centro de la vida.

### **De la Química a la Bioquímica: en realidad, era la vida**

Mis primeros días en la Universidad de Zaragoza no fueron fáciles: había que acomodarse a muchas novedades de todo tipo, incluyendo las numerosas tareas impuestas por profesores extraordinarios pero a la vez muy exigentes. Entre todos ellos, don Horacio Marco, cuyo severo nombre de personaje de novela costumbrista se acomodaba perfectamente a su implacable rigor docente, fue tan inspirador que se convirtió en mi particular principio transformante de Oswald Avery. De manera completamente inesperada, las lecciones de Biología del

profesor Marco —compendiadas en pizarras abarrotadas de rutas y procesos bioquímicos de los que yo nada sabía— me abrieron los ojos a una forma de aproximación al estudio de la vida que desconocía hasta entonces. Fue don Horacio quien desechó mi afán por ampliar mi formación académica hacia la Medicina y me aconsejó trasladarme a Madrid para estudiar Bioquímica y Biología Molecular. Y como las decisiones más importantes de nuestras vidas las toman otros en lugar de nosotros, un día del final del verano de 1978 subí de nuevo a un tren aragonés que, tras un larguísimo viaje, me llevó a la capital de España. Allí, poco después de incorporarme a la Universidad Complutense, conocí a profesores también inspiradores y transformantes, como Margarita Salas y José G. Gavilanes, que decidieron para siempre mi propia vocación científica.

Realicé mi tesis doctoral en el Centro Ramón y Cajal de Madrid bajo la dirección de Enrique Méndez. Después trabajé con Eladio Viñuela en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa de Madrid. Ambos me instruyeron en percibir «la emoción de descubrir» y me impregnaron de conceptos como los de curiosidad intelectual y rigor experimental, que marcaron para siempre mi labor investigadora. En distintas etapas de mi carrera científica trabajé también en la Universidad de Lund (Suecia) bajo la supervisión del entrañable profesor Anders Grubb y, más tarde, en las Universidades de Nueva York y Harvard (EE. UU.), pero la mayor parte de mi labor profesional se ha desarrollado en la Universidad de Oviedo, a la que me incorporé en 1987 y en la que encontré mi lugar en el mundo.

Hoy, 3 de diciembre de 2015, 40 años después de aquel viaje iniciático a la Universidad de Zaragoza y próximo a entrar en la edad del lantano y «en la estación del tiempo

rezagado» del maestro Brines, vuelvo al mismo lugar donde empezó mi aventura de conocimiento, para demostrar una vez más que, tal como nos enseñó Gabriel García Márquez, «el tiempo no pasa, sino que da vueltas en redondo». Este día tan memorable para algunos apasionados lectores por ser el aniversario de la llegada de Joseph Conrad al planeta Tierra quedará grabado para siempre en mi geografía de recuerdos como el momento en el que recibí un honor académico que me emociona profundamente y que agradezco infinitamente. Gracias a Manuel López Pérez, mi muy querido rector de rectores y profesor de profesores; a mis padrinos de doctorado Miguel Pocoví y Carlos Gómez-Moreno, excelentes en su trabajo y en su aprecio al que otros hacen; a mis compañeros del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Zaragoza, navegantes en ese frágil barco universitario nacional que a todos nos une; y gracias, en fin, a todos los miembros de esta institución que apoyaron la propuesta departamental bioquímica para traerme hoy hasta aquí. Y, como la tradición aconseja elaborar un discurso que recoja por escrito mi propia versión de las palabras de Conrad cuando dijo «creí que era una aventura y, en realidad, era la vida», trataré de resumir a continuación lo que, con la ayuda de muchos, he aprendido durante mi *Viaje al centro de la vida en la era genómica*.

## **Los sistemas proteolíticos**

Tras incorporarme a la Universidad de Oviedo y en el mismo lugar en el que escribo estas páginas, comenzamos a gestar de manera muy modesta un trabajo dirigido a explorar la idea de que los sistemas proteolíticos podían desempeñar un papel fundamental en la progresión del

cáncer. Las bases científicas que sustentaron esta decisión no fueron otras que las dictadas por las enseñanzas de mis mentores, quienes me ilustraron en los fundamentos de la ciencia dirigida por hipótesis. En nuestro caso, la hipótesis de partida consistió en imaginar que las proteasas, debido a su gran potencial destructor de proteínas, podían abrir caminos tisulares para que las células tumorales, además de egoístas e inmortales, fueran también entidades viajeras capaces de migrar a sitios distintos y distantes del tumor primario, y generar las metástasis que representan la cara más oscura de los tumores malignos.

Profundizando en las claves de la hipótesis fundacional de nuestro laboratorio, cabe recordar que, dada la legendaria estabilidad del enlace peptídico, la proteólisis es un proceso que debe catalizarse por un complejo grupo de enzimas: las proteasas. Inicialmente, estas proteínas se asociaron a reacciones inespecíficas del catabolismo proteico y su estudio quedó circunscrito a este ámbito durante varias décadas. Sin embargo, el transcurso del tiempo y la experimentación biológica determinaron que nuestra visión del universo proteolítico se fuera expandiendo hasta alcanzar límites que resultarían insospechados para sus primeros exploradores. En efecto, hoy sabemos que las proteasas, a través de cortes selectivos en sus correspondientes sustratos, ejecutan reacciones irreversibles que influyen decisivamente en múltiples procesos biológicos como el desarrollo embrionario, el remodelado tisular, la angiogénesis, la apoptosis, la fertilización, la coagulación sanguínea, el funcionamiento del sistema inmunológico o el establecimiento de rutas neuronales. Considerando esta multiplicidad de funciones, no resulta extraño constatar que diversos cambios en la estructura o expresión de los enzimas proteolíticos se encuentren asociados a numerosos procesos patológicos incluyendo el

cáncer, la artritis, 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, estas enzimas se han convertido en dianas para el diseño de nuevos fármacos. Por ello, en los últimos años ha habido un interés creciente por 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 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 como consecuencia de su sobreexpresión en distintos tipos de tumores o por su participación en procesos de remodelación tisular que guardan cierto paralelismo con los procesos tumorales. Tras la identificación de estas nuevas proteínas humanas, nuestra labor se centró en una amplia caracterización funcional de las mismas que pudiera servir como base para definir sus implicaciones en el cáncer o en otras enfermedades. Asimismo, realizamos estudios dirigidos a analizar los mecanismos que regulan su expresión en condiciones normales y patológicas. El estudio de estos mecanismos reguladores proporcionó nuevas claves acerca de la etiopatogenia de las enfermedades neoplásicas y de otros procesos, como la artritis, en los que también se sobreexpresan muchos de estas enzimas.

La relevancia patológica de las nuevas proteasas humanas identificadas en nuestro laboratorio parecía derivar en gran medida de las alteraciones en sus patrones espaciotemporales 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. Se abrió entonces una nueva etapa de nuestro laboratorio en la que, siguiendo el camino marcado por John Steinbeck, comenzamos a escribir historias génicas *de ratones y hombres*.

## **De ratones y hombres**

La Biología Molecular fue progresando y, al amparo de las propiedades derivadas de la elegante estructura en doble hélice del ADN, se fueron introduciendo metodologías que ofrecieron nuevas estrategias para abordar los problemas biológicos. Así, en torno al año 2000 nuestro grupo inició diversas aproximaciones al estudio de los sistemas proteolíticos basadas en la generación de modelos animales que implicaban sobreexpresión o eliminación de genes codificantes de proteasas. Pensábamos que estas estrategias podían conducir a una mejor comprensión de la participación de estas enzimas en el desarrollo del cáncer y proporcionar nuevas ideas acerca de sus funciones fisiológicas. En efecto, este trabajo, todavía en curso y que sin duda se extenderá durante varias generaciones

de estudiantes, nos ha llevado a demostrar que algunas proteasas, originalmente descubiertas en nuestro laboratorio por sus alteraciones en el cáncer, desempeñan 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.

Como ejemplo ilustrativo de estos trabajos con modelos animales, la generación y análisis de ratones deficientes en la metaloproteasa FACE-1/*Zmpste24* nos condujo al hallazgo de su papel central 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. Curiosamente, en estudios recientes con los ratones *Zmpste24*<sup>-/-</sup>, hemos observado que el extraordinario envejecimiento prematuro que muestran estos animales se asocia a la hiperactivación crónica de rutas de supresión tumoral, avalando así la idea de la pleiotropía antagónica 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 síndrome progeroide de Hutchinson-Gilford, los cuales se están tratando en la actualidad con

una combinación de estatinas y bisfosfonatos diseñada en nuestro laboratorio en colaboración con el Dr. Nicolas Levy de la Universidad de Marsella. Con ello aspiramos a paliar las múltiples deficiencias fisiológicas de estos pacientes, mejorar su calidad de vida y extenderla en la medida de lo posible. Además, 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.

### **Los lenguajes ómicos y la regulación biológica**

Los hallazgos derivados de estos estudios en *ratones* y *hombres* representan claros ejemplos de la necesidad de mantener la actividad enzimática de las proteasas en sus justos niveles. Un exceso de sus actividades puede favorecer procesos de destrucción tisular como los que acompañan al cáncer, y una deficiencia proteolítica conduce al desarrollo de otras enfermedades que también comprometen la vida de los pacientes. Estas ideas constituyeron la base de nuestra propuesta de una aproximación global al estudio de los sistemas proteolíticos a través de la introducción de nuevos conceptos, como el de *degradoma*, para definir el conjunto de genes codificantes de proteasas en un determinado organismo. En paralelo, comenzamos a implementar nuevas metodologías, denominadas *degradómicas*, que permitieron dotar de contenido experimental a estos conceptos globales surgidos en torno a los sistemas proteolíticos.

La aplicación de estas estrategias degradómicas resultó especialmente informativa en el caso del cáncer. Así, la combinación de experimentos genéticos y bioquímicos

dirigidos a evaluar las funciones *in vivo* de diversos enzimas proteolíticos nos condujo al sorprendente hallazgo de que algunas proteasas, como la colagenasa-2, desempeñan una función protectora frente a la progresión tumoral, contraviniendo la función promotora del cáncer tradicionalmente adscrita a ellas. El descubrimiento abrió el camino hacia la definición de nuevos mecanismos antitumorales mediados por proteasas, basados fundamentalmente en su capacidad de regular la respuesta inmune antitumoral que acompaña al desarrollo de los procesos malignos. Además, este trabajo proporcionó una explicación a los deficientes resultados clínicos obtenidos al tratar pacientes tumorales con inhibidores de proteasas de amplio espectro, incapaces de distinguir entre las funciones protumorales y antitumorales de estas enzimas. 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 antitumorales conllevó la absoluta necesidad de diseñar y utilizar inhibidores específicos frente a las distintas proteasas protumorales.

Seguidamente, la confianza adquirida en las posibilidades de los estudios globales del degradoma nos condujo a explorar, en colaboración con el Dr. Tony Hunter, las interacciones entre proteasas y quinasas tumorales. Este trabajo constituyó el primer estudio conjunto de dos sistemas enzimáticos que poseen importancia capital en el desarrollo de los tumores malignos. El hallazgo de múltiples pruebas del fértil diálogo entre el degradoma y el kinoma contribuyó a la elaboración de nuevas propuestas para el tratamiento de pacientes con cáncer, basadas en la intervención coordinada sobre componentes específicos de ambos sistemas. Además, este trabajo ayudó a asentar

la idea de que el degradoma es un elemento central en la exquisita red de regulación biológica que hace posible cada instante de vida en cada organismo.

El conocimiento acumulado en el campo de la regulación biológica ha demostrado la diversidad de los mecanismos que controlan la expresión de la enorme cantidad de información que portan todos los seres vivos. Sin embargo, más allá de esta complejidad que parece tan inabordable como *La Biblioteca de Babel* o *El libro de arena* del gran Borges, los estudios iniciados por Jacob y Monod, y extendidos por múltiples autores en años posteriores, apuntaron a la existencia de un nivel esencial de decisión: la regulación de la transcripción. El intrincado problema de la regulación biológica quedaba así planteado en términos mucho más accesibles: transcribirse o no transcribirse, esta es la cuestión principal que deben afrontar los genes de un organismo en cada instante y en cada lugar. Sin embargo, a medida que se fue progresando en la búsqueda de respuestas a esta pregunta, quedó patente que el control transcripcional no era suficiente para explicar la regulación de la expresión génica. Así, los nuevos niveles de regulación postranscripcional, incluyendo los orquestados por las numerosas tribus de microARNs recientemente descubiertas en el lado oculto del genoma, cuestionan la primacía del todopoderoso control transcripcional. Además, tampoco basta con regular la producción de proteínas a través de la expresión de sus genes, dado que también hay que inactivarlas o destruirlas cuando sus funciones ya no son necesarias. Por otra parte, muchas proteínas se sintetizan como moléculas precursoras inactivas que deben activarse en el lugar y momento adecuados. Por ello, todos los organismos han desarrollado numerosas estrategias para intentar regular la actividad de sus proteínas una vez que son

sintetizadas. Nuestro trabajo en este campo, unido al de otros grupos que han explorado caminos semejantes, ha servido para afianzar definitivamente la idea de que la regulación por proteólisis es uno de estos mecanismos decisivos para modular la vida y muerte de todas las células, en todos los organismos, en la salud y en la enfermedad. Solo así puede explicarse el sorprendente hecho de que nuestro genoma posea alrededor de 600 genes distintos codificantes de proteínas capaces de llevar a cabo una misma tarea bioquímica: la hidrólisis del enlace peptídico.

Centrándonos en el caso concreto del cáncer, hemos podido demostrar que los diversos componentes del degradoma desempeñan funciones reguladoras que inciden sobre la práctica totalidad de «las claves del cáncer», definidas brillantemente por Douglas Hanahan y Robert Weinberg como las diversas características bioquímicas adquiridas por las células transformadas y compartidas por la mayoría de los tumores. Así, distintas proteasas descubiertas en nuestro laboratorio participan en la adquisición de mecanismos autónomos de proliferación, determinan la insensibilidad a las señales de inhibición del crecimiento celular, favorecen la generación de estrategias de resistencia a la apoptosis, impulsan cambios en el metabolismo energético, causan alteraciones en la compleja respuesta inflamatoria asociada al cáncer y modulan el desarrollo de los programas de angiogénesis que aportan el oxígeno y los nutrientes requeridos para la progresión tumoral. Y sí, finalmente también pudimos confirmar que algunas proteasas se acomodan fielmente a nuestra hipótesis inicial y contribuyen decisivamente a que las células tumorales adquieran la capacidad letal de invadir otros territorios corporales y generar metástasis.

## Los genomas del cáncer

Así, estudiando gen a gen, proteasa a proteasa y ratón a ratón, fue transcurriendo el tiempo hasta que, tras más de dos décadas examinando la complejidad del cáncer bajo un minimalista prisma proteolítico, 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 el 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*. En aquel tiempo, este proyecto era todavía embrionario e incierto, lo cual fue reconocido por el propio tribunal cuando, al poco de comenzar mi exposición, me interrumpió para señalar que ese tema no figuraba en el programa de la asignatura. Tras una tensa argumentación sobre lo que solicitaba al respecto el totipotente *Boletín Oficial del Estado*, se me permitió continuar y, no sin esfuerzo, hasta aquí he llegado. 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 el trabajo que acabamos de completar en su primera fase. Fruto de este esfuerzo, hemos descifrado el genoma tumoral de 500 pacientes con leucemia linfática crónica, trabajo que ha visto la luz en las páginas de la revista *Nature* el 22 de octubre del presente año.

La labor realizada en este ámbito nos ha permitido identificar mutaciones recurrentes en varios genes como *NOTCH1*, *SF3B1*, *POT1* y *CHD2*, 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*. Asimismo, el trabajo realizado 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 de medicina personalizada 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 *Ana Karénina* señalaba que todas las familias felices son iguales, pero las infelices lo son cada una a su 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 enfermedades hereditarias a la luz del genoma

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. 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. Entre los trabajos recientes destaca el descubrimiento de una nueva forma de envejecimiento prematuro hereditario causado por mutaciones en el gen *BANFI*, que hemos denominado síndrome de Néstor-Guillermo, para reconocer la ejemplar actitud de dos jóvenes que se acercaron a nuestro laboratorio en busca de salud e información sobre su enfermedad. Dicha patología, rara entre las raras, conlleva una aceleración desbocada del reloj de la vida; es como si las horas transcurrieran en minutos y estos en segundos, de forma que en unos pocos años el organismo experimenta todas las transformaciones que habitualmente acontecen en varias décadas. Este trabajo, que fue pionero en España y uno de los primeros realizados en el mundo utilizando la aproximación genómica, no sirvió para curar la avanzada enfermedad de Néstor, pero tuvo consecuencias positivas para su familia y para la de Guillermo. Así, un sencillo análisis mutacional del gen *BANFI* permitió identificar en ambas familias 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.

Siguiendo la estela de Néstor y Guillermo, otros pacientes con patologías muy diversas han puesto en nuestras manos la responsabilidad de examinar sus genomas en busca de esos cambios mínimos que transforman sus

vidas y las de sus familias. En muchas ocasiones, una sola mutación entre los más de 3000 millones de nucleótidos que configuran nuestro material genético es suficiente para demoler el sofisticado plan biológico que determina el desarrollo y mantenimiento de un ser humano, ilustrando una vez más nuestra fragilidad y nuestra vulnerabilidad. Un ejemplo adicional en este mismo ámbito es un reciente estudio de nuestro laboratorio basado en la secuenciación del genoma de pacientes con miocardiopatía hipertrófica, que nos ha llevado a descubrir una nueva forma hereditaria de esta enfermedad e identificar el gen cuyas mutaciones la provocan.

La miocardiopatía hipertrófica es una patología relativamente frecuente que representa una de las causas principales de muerte súbita en adultos jóvenes. En los últimos años, el estudio de casos familiares de esta enfermedad ha permitido descubrir diversos genes cuyas mutaciones provocan su desarrollo en aproximadamente el 50% de los pacientes. Sin embargo, se desconocen los genes causantes de miocardiopatía hipertrófica en el resto de los enfermos con tal patología. Esta dramática realidad nos impulsó a estudiar el genoma de familias con casos de muerte súbita utilizando las nuevas técnicas de análisis genómico diseñadas e implementadas en nuestro laboratorio durante el proyecto de desciframiento de los genomas del cáncer. El estudio genómico nos ha permitido concluir que mutaciones en el gen *FLNC*, codificante de la proteína sarcomérica filamina C, causan miocardiopatía hipertrófica en al menos ocho de las familias estudiadas. Tras descubrir estas mutaciones, el análisis de los mecanismos que subyacen al desarrollo de la enfermedad nos ha permitido demostrar que las mutaciones provocan la formación de agregados de filamina C en el músculo cardíaco, los cuales se acumulan con el tiempo e impiden

el correcto funcionamiento del corazón. El 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 evite el proceso que desencadena la muerte súbita en estos pacientes.

Todos estos trabajos 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 las nuevas aproximaciones para profundizar en el conocimiento de la biología humana. En estrecha conexión con esta idea, y con la ayuda de la Fundación Botín y diversas personas comprometidas de manera generosa con la ciencia, hemos impulsado la creación de la empresa DREAMgenics, ahora dirigida y sostenida por algunos de mis más brillantes discípulos. 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, tanto en el cáncer como en cualquier otro problema biológico escrito en el código universal de las cuatro letras nucleotídicas: A, C, G y T.

### **Las claves del envejecimiento y de su reprogramación**

En paralelo a los estudios genómicos y proteolíticos sobre el cáncer y otras enfermedades genéticas, el trabajo de nuestro grupo en el ámbito de la senescencia celular y los síndromes progeroides nos ha ayudado a profundizar en los mecanismos moleculares asociados al envejecimiento y en el análisis de sus estrechas conexiones con los procesos tumorales.

En los últimos años, numerosos científicos están tratando de hallar en el interior celular las claves de la longevidad y del envejecimiento. El consenso actual considera que este último proceso surgió en el curso de la evolución porque la fuerza de la selección natural decae con la edad. Por ello, el paso del tiempo puede poner de manifiesto en un individuo la actividad de ciertos genes que poseen funciones perjudiciales durante la edad posreproductiva. Una teoría complementaria postula la necesidad de una asignación óptima de recursos bioquímicos entre las funciones reproductivas y las de mantenimiento y reparación del organismo, con claro predominio de las primeras. Los organismos con vida corta favorecen las funciones reproductivas, mientras que aquellos con mayor longevidad optimizan los mecanismos de reparación del daño molecular que el paso del tiempo ocasiona en sus células y tejidos. Estos daños genéticos y epigenéticos acaban por hacerse extensivos a las proteínas codificadas en los genes alterados y determinan esa pérdida funcional progresiva y generalizada que acompaña al envejecimiento hasta que, finalmente, el organismo se rinde.

Los avances científicos en la investigación del envejecimiento desde una perspectiva genómica y molecular están siendo abrumadores. En primer lugar, los análisis de polimorfismos genéticos, y especialmente los denominados SNPs, han definido variantes pro- o anti-envejecimiento en el genoma humano, proporcionando así una valiosa información acerca de la ecuación de la longevidad que todos portamos en nuestro genoma. Estos estudios del paisaje genómico del envejecimiento humano son solo el preámbulo de otros que ya están llamando a la puerta del conocimiento, incluyendo el análisis de genomas individuales completos en distintas

etapas de la vida o la comparación detallada del genoma humano con el de otros organismos que muestran una longevidad desproporcionada en relación con la de sus parientes más próximos en el árbol evolutivo. Además, se ha avanzado notablemente en el establecimiento de conexiones moleculares entre los procesos de senescencia celular y el envejecimiento global de órganos y tejidos. Por último, se han diseccionado numerosos detalles de rutas y mecanismos bioquímicos que influyen sobre la longevidad, incluyendo la autofagia, la biología mitocondrial, la proteostasis, la regeneración celular, la dinámica telomérica o las alteraciones que acontecen en el sistema inmunológico durante el envejecimiento.

En este contexto de progreso hacia la comprensión científica de las complejidades moleculares y mecánicas del envejecimiento se enmarcan una serie de trabajos recientes de nuestro grupo que comenzaron de una manera casual —o, al menos, no premeditada— con la creación de los ratones deficientes en la metaloproteasa FACE-1/Zmpste24. La labor experimental en el campo del envejecimiento patológico nos llevó inicialmente al descubrimiento de nuevos genes cuyas mutaciones causan síndromes de envejecimiento acelerado en humanos, destacando entre todos ellos el ya mencionado síndrome de Néstor-Guillermo. Posteriormente, hemos podido demostrar que en muchos casos los defectos funcionales derivados de estas mutaciones también ocurren durante el envejecimiento normal. Todo ello nos impulsó a profundizar en el estudio de las alteraciones moleculares y celulares asociadas al paso del tiempo, un aspecto que ha quedado reflejado en un artículo titulado «The hallmarks of aging» ('Las claves del envejecimiento') y publicado en la revista *Cell*. En este trabajo, elaborado en estrecha colaboración con los Dres. G. Kroemer y M. Serrano, hemos

presentado por primera vez una visión mecánica integrada de las complejas alteraciones subyacentes al desarrollo de un proceso biológico que a todos nos alcanza y a todos nos iguala.

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, las 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.

En este sentido, experimentos muy recientes de nuestro laboratorio nos han ayudado a progresar en la provocadora idea de la reprogramación del envejecimiento a través de modificaciones del método diseñado por Shinya Yamanaka que permite transformar células adultas en

células pluripotentes inducidas (iPS), capaces de generar cualquier tipo celular del organismo. El proceso de reprogramación implica el rejuvenecimiento celular y requiere la eliminación de las alteraciones moleculares y celulares asociadas al envejecimiento. Sin embargo, la reprogramación de células procedentes de pacientes con envejecimiento acelerado o de individuos de edad avanzada es muy ineficiente debido a las múltiples alteraciones acumuladas en sus células. Por ello, el objetivo inicial de nuestro trabajo consistió en identificar las anomalías presentes en las células de pacientes con los síndromes progeroides de Néstor-Guillermo o Hutchinson-Gilford, los cuales recapitulan fielmente muchos de los cambios asociados al envejecimiento normal. El análisis transcripcional de células procedentes de estos pacientes o de individuos de edad avanzada demostró una hiperactivación de procesos inflamatorios celulares mediados por el factor NF- $\kappa$ B. De acuerdo con esta observación, el tratamiento con fármacos antiinflamatorios aumentó la eficiencia de la reprogramación celular hasta niveles comparables a las células procedentes de individuos jóvenes. Con el fin de trasladar los resultados a posibles aplicaciones clínicas, realizamos un estudio detallado de los posibles efectores de esta exacerbada respuesta inflamatoria, el cual nos llevó al hallazgo del papel central de la proteína DOT1L en su desarrollo. Esta proteína tiene la capacidad de regular numerosos genes implicados en el proceso de reprogramación celular y bloquea la formación de células iPS. Tras administrar inhibidores de DOT1L a células humanas y ratones con envejecimiento acelerado, observamos una mejoría extraordinaria de los diversos fenotipos y síntomas asociados al envejecimiento, así como un notable aumento de la esperanza de vida de los ratones. Tales resultados han superado ampliamente

los obtenidos con las estrategias terapéuticas desarrolladas previamente para el tratamiento de los síndromes de envejecimiento acelerado sin presentar efectos secundarios aparentes, por lo que abren una nueva vía para la extensión de la longevidad tanto en situaciones normales como patológicas. Por tanto, estos trabajos demuestran una vez más la utilidad del estudio de los mecanismos implicados en la pérdida de plasticidad celular asociada al envejecimiento, para identificar nuevas dianas moleculares que permitan intervenir sobre este proceso natural y cuasiuniversal. Asimismo, evocan la figura de un gran intuicionista, F. Scott Fitzgerald, quien en su libro *El curioso caso de Benjamin Button* nos anticipó la idea de que se puede invertir la flecha del tiempo y regresar a un pasado celular pleno de pluripotencia y juventud bioquímica con la simple ayuda de cuatro factores de transcripción y una pequeña dosis de humana intuición.

### **¿Qué nos hace humanos?**

Por último, como «nada tiene sentido en Biología si no es a la luz de la evolución», hemos intentado aprovechar nuestra experiencia en el análisis genómico de los sistemas proteolíticos y de los procesos tumorales para contribuir a los Proyectos Genoma de varios distinguidos pasajeros del arca de Noé. Entre estas aventuras de exploración genómica hemos participado en la secuenciación y anotación del genoma de especies de gran simbolismo para el estudio de la evolución humana o con enorme valor como modelos en la investigación biomédica. En la galería de animales cuyos genomas y degradomas han sido objeto de atención preferente en nuestro laboratorio se encuentran la rata, el ratón, el chimpancé, el orangután, el ornitorrinco y hasta las míticas ballenas

boreales, apacibles gigantes del mar helado, campeonas de la longevidad y sorprendentemente inmunes frente a enfermedades como el cáncer.

Los estudios genómicos comparativos nos han permitido extraer importantes lecciones acerca de las funciones que se han ido adquiriendo, modificando o incluso perdiendo a medida que las distintas especies fueron evolucionando. Así, hemos podido concluir que en los distintos genomas han acontecido importantes presiones diferenciales sobre los genes de los sistemas reproductivos e inmunológicos, avalando la idea de que estos procesos constituyen mecanismos fundamentales en el transcurso de la evolución. Asimismo, hemos podido demostrar que los homínidos poseen cambios específicos en genes relacionados con el metabolismo de los lípidos y con las estrategias de percepción visual, abriendo nuevos caminos de estudio sobre la importancia de ambas rutas bioquímicas en nuestra propia aventura evolutiva. Finalmente, hemos podido constatar que el genoma de otros primates ha evolucionado a un ritmo más pausado que el nuestro, ya que apenas muestran huellas de la invasión genómica de ciertas secuencias repetidas que, al diseminarse ampliamente por nuestro genoma, tal vez nos han concedido una mayor plasticidad evolutiva y funcional.

Así, genoma tras genoma, hemos intentado contribuir a la realización de una serie de proyectos dirigidos a incorporar nuevas piezas al mecano de la vida. Con cautela, pero con perseverancia, nos estamos aproximando a la comprensión de alguna de las claves de la condición humana, esas que nos hacen únicos y distintos a todos los seres vivos de un planeta abrumado tras su colisión con el meteorito humano. En cualquier caso, en una era genómica donde los científicos hemos comenzado a crear vida que ya no surge de la evolución

sino de la imaginación, todavía estamos lejos de encontrar respuestas precisas a una pregunta esencial: ¿qué nos hace humanos?

### **Mirando al futuro**

Tomando prestadas unas palabras del gran poeta asturiano Ángel González, me gustaría señalar que, para que hoy pueda escribir estas líneas «fue necesario un ancho espacio y un largo tiempo». Nací exactamente el mismo día que uno de los grandes exploradores del infinito, el mítico matemático Srinivasa Ramanujan, por lo que parecía estar destinado inexorablemente al estudio de los números. Sin embargo, nunca pude alcanzar ese estado de éxtasis numérico *ramanujano* que permite entender que un taxi con la licencia 1729 no refleja otra cosa que el número entero más pequeño que se puede descomponer de dos maneras diferentes como la suma de dos cubos. Por eso, al final, *por azar o por necesidad*, me hice de Letras, aunque con modestia, solo de unas pocas, cuatro en total, una vocal y tres consonantes que, cuidadosamente nitrogenadas y azucaradas, y repetidas miles de millones de veces, componen el secreto de la vida. Seguí de esta forma la estela de algunos brillantes pioneros como el Dr. Joe Hin Tjio, cuyo nombre no evoca ancestros aragoneses, pero que fue quien, estando adscrito a la Estación Experimental Aula Dei de Zaragoza, un 22 de diciembre determinó por primera vez de manera correcta el número exacto de cromosomas humanos. Se abrió así la puerta a un futuro entonces todavía lejano en el que el desafío ya no sería contar cromosomas, sino descifrar la información contenida en cada una de sus miles de millones de piezas, las letras de la vida, «ese largo verso interminable», como señaló con pasmosa lucidez Gerardo Diego,

otro gran intuicionista. Ni más ni menos que dos metros de vida en cada una de nuestros 100 billones de células, de las que 100 000 millones, tantas como estrellas en la Vía Láctea, son neuronas que aspiran a construir cada día nuestra máquina de pensar y de sentir. Letras, números, ciencias, humanidades: en realidad, todo lo mismo y una sola cosa, el afán de entender el mundo que nos acoge y el lugar que en él ocupamos. Fue este ingenuo deseo de intentar comprender las claves del mundo, de la vida y de las enfermedades que adelgazan nuestro futuro, el mejor argumento que me impulsó a salir de mi pueblo altoaragonés siendo apenas un niño y acudir por vez primera a la Universidad de Zaragoza.

Después, tras varios años explorando las fronteras de la curiosidad en busca del conocimiento, aterricé en Asturias, donde, con la ayuda de brillantes discípulos y extraordinarios colaboradores, pude abordar mis primeras ideas científicas centradas en el análisis de los mecanismos de progresión del cáncer. El proyecto creció a medida que fuimos descubriendo nuevos genes codificantes de proteasas, cuya expresión estaba profundamente alterada en el cáncer o en otras enfermedades. Pacientemente, comenzamos el estudio funcional de los distintos enzimas que íbamos identificando, lo cual nos permitió descifrar algunas claves sobre su contribución a la progresión tumoral. Además, y de manera sorprendente, encontramos algunos casos en los que las proteasas tenían funciones protectoras frente a la carcinogénesis. Asimismo, pudimos demostrar que algunas proteasas descubiertas inicialmente en nuestro laboratorio por sus alteraciones en el cáncer desempeñaban funciones decisivas en procesos muy diversos, incluyendo el control del envejecimiento del organismo. Esta inesperada observación fue el punto de partida para nuestra introducción a la investigación

sobre la senescencia celular y el envejecimiento organismal. En cualquier caso, la complejidad subyacente a los sistemas proteolíticos fue de tal magnitud que nos obligó a introducir conceptos como el de degradoma, para poner dimensiones y desarrollar procedimientos que nos permitieran analizar de manera global el universo proteolítico. A su vez, la mirada global a los genes del degradoma humano nos transportó, casi sin pretenderlo, al mundo de la comparación de genomas, al análisis de su evolución y, ya muy recientemente, en un afán de integración de todo lo aprendido en estos años, al estudio general de los genomas del cáncer.

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. La investigación del cáncer inaugura así una nueva era que promete conocimiento, pero que ni oculta ni minimiza el largo camino que todavía debe recorrerse. Por ello, hay que enfatizar que el desciframiento del genoma de los tumores malignos no va a representar la curación rápida y definitiva de todos los tipos de cáncer, sino la posibilidad de ofrecer a los oncólogos toda la información biológica y molecular posible acerca de cada tumor que facilite la futura instauración de los tratamientos más adecuados para cada paciente. Esta lectura global de la biografía del cáncer deberá completarse con estudios funcionales que permitan definir cuáles son las mutaciones impulsoras de la transformación maligna y cuáles son meras acompañantes del proceso. Por tanto, el problema será distinguir entre mutaciones conductoras y pasajeras en ese viaje hacia la inmortalidad que emprenden las células tumorales y cuyos itinerarios deberemos descifrar para intentar inclinar la balanza hacia el lado de la vida.

De manera semejante, es presumible que la investigación genómica en el ámbito del envejecimiento permita descubrir nuevos procesos, mecanismos e interacciones génicas que nos ayuden a intervenir sobre los factores que determinan que el paso del tiempo nos vaya «volviendo menos ciertos, confusos, disolviéndonos en el aire cotidiano». Asimismo, 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 lectura de los distintos mensajes *ómicos* inscritos en nuestro organismo. Necesitaremos entonces nuevos medicamentos, y las estanterías de las farmacias se repoblarán con células reprogramadas «à la Yamanaka» y cuyos genomas se habrán corregido con ingeniosos sistemas de edición adaptados de bacterias, como el denominado CRISPR/Cas9. En esos nuevos anaqueles encontraremos también células inmunitarias educadas y potenciadas para luchar contra tumores específicos, virus modificados genéticamente y dotados de nuevas capacidades, exosomas mensajeros y viajeros, ARNs interferentes y oligonucleótidos antisentido. Finalmente, podremos escoger entre una amplia colección de proteínas recombinantes surgidas de

la imaginación de un científico y no de los más de 3500 millones de años de evolución biológica, ese proceso de comunismo molecular que todavía a muchos se les antoja impensable, increíble y hasta intolerable, pero que desde Darwin parece el único posible.

En suma, el extraordinario impulso alcanzado en pocos años por la Biología Molecular ha permitido el análisis riguroso y profundo de cuestiones esenciales acerca de la naturaleza de la vida y de las enfermedades, y ha prometido desvelar alguno de sus secretos más ocultos, incluyendo aquellos que, según Fiódor Dostoievski, no nos contamos ni a nosotros mismos. Durante casi tres décadas, dando vueltas alrededor del Sol a bordo de un laboratorio asturiano y navegando entre genes y genomas, he intentado contribuir a la escritura de alguno de estos nuevos capítulos del libro de la ciencia y de las humanidades. Al mismo tiempo, he tratado de compaginar mi labor científica con una intensa actividad docente dirigida a iluminar *el jardín de los múltiples senderos que se bifurcan* en cada una de las peripecias vitales de los ya varios miles de estudiantes que han acudido a mis clases. Con ello solo pretendí ayudar a que los alumnos caminen con cierto orden en el desorden impuesto por los laberintos de la vida y, de paso, demostrar que la ilusión por el futuro y la emoción del conocimiento en ningún sitio se perciben con tanta intensidad como «en esos refugios sagrados que llamamos laboratorios, los templos de nuestro porvenir».

Hoy, casi 57 años después de aterrizar en el planeta de los genes en una fría mañana de invierno, miro hacia delante y me doy cuenta de la extensa *terra incognita* que todavía queda por explorar en esta nueva era antropocénica y genómica en la que estamos comenzando a vivir. Por ello, y pese a haber comenzado ya mi colapso clonal, espero seguir disfrutando de mi cita diaria con la ciencia al

menos hasta 2062 cuando el cometa Halley nos visite de nuevo. Y concluyo ya recordando que, aunque la investigación científica no garantiza todavía la innecesaria inmortalidad, ni tampoco promete la felicidad ni la armonía molecular, sigue siendo el más valioso instrumento concebido por el hombre para intentar mejorar el mundo y nuestra propia vida.

## **Agradecimientos**

Santiago Ramón y Cajal, un gigante aragonés que creció en Larrés, un pequeño lugar muy próximo a Sabiñánigo, y estudió y enseñó en la Universidad de Zaragoza, fue el último científico que se ganó el derecho a escribir en singular. Hoy, la Ciencia es una labor colectiva que debe escribirse en plural. Gracias a mis maestros y mentores; a Gloria, Daniel y Laura; a mi familia y amigos aragoneses, asturianos y hasta del planeta entero y sus satélites; a Néstor y Guillermo y a los que como ellos se acercaron a nosotros para formular preguntas esenciales y se convirtieron en mis mejores símbolos vitales; a los colegas con los que hemos compartido ideas y proyectos científicos y personales; a J. I. Cabrera, A. Fernández, P. Palacios, y a todos los que desde la sociedad civil nos han apoyado con generosidad y altruismo; y gracias especialmente a todos los que en algún momento me han acompañado en los últimos 28 años en nuestro laboratorio de la Universidad de Oviedo: G. Velasco, J. M. P. Freije, A. Fueyo, X. S. Puente, A. Gutiérrez-Fernández, V. Quesada, D. Rodríguez, G. Bretones, F. Rodríguez, A. A. Ferrando, M. Balbín, A. M. Pendás, A. Ramsay, A. Kwarziak, G. Mariño, A. R. Folgueras, A. L. Soto, A. J. Schuhmacher, P. M. Quirós, C. Bárcena, M. Mittelbrunn, F. G. Osorio, C. Soria, J. M. Fraile, C. Garabaya, S. Álvarez, A. Morchón, R. Valdés, J. G. Abril, D. A. Puente, Y. Español, A. F. Fernández, C. G. Vilorria, N. Salvador, S. Cabrera, G. R. Ordóñez, P. Cueto, J. Cadiñanos, M. Llamazares, I. Varela, F. M. Lara, J. Uría, Y. L. Boado, M. J. García, R. Cabanillas, P. Bringas, A. D. Perales, I. Díez, J. Bordallo, R. Heljasvaara, B. Fernández, R. Lorca, S. Alonso, R. Yotti, J. Espada, J. R. Peinado, H. Montes, A. Duarte, C. Karlés, M. Hernández, L. M. Sánchez, A. Vázquez, I. Santamaría, E. Llano, S. Cal, A. Obaya, T. Fontanil, Y. Mohamedi, L. Solares, A. Morán, A. Ugalde, A. Moncada, M. Fan-

jul, M. Fernández, J. de la Rosa, A. Astudillo, A. Moyano, R. Feijoo, J. Vega, J. Cobo, L. Menéndez, G. M. Albaiceta, T. Bernal, P. Blay, G. Moris, E. Colado, A. Aguirre, S. Torices, V. Fanjul, X. Menéndez, K. Watanabe, J. Gamonal, V. Ruiz, V. Valdespino, S. Freitas, O. Santiago, M. G. Álvarez, M. Araujo, J. G. Pérez-Silva, M. R. Hamczyk, J. R. Arango, D. Campos, P. Mayoral y D. Carrero. Gracias, finalmente, a todas las instituciones públicas y privadas, nacionales e internacionales, que nos han apoyado durante todos estos años y muy especialmente a la antigua Obra Social Cajastur por ayudarme a impulsar el Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias y a la Fundación Botín por contribuir decisivamente a que nuestro laboratorio adquiriera una dimensión distinta y pudiera afrontar proyectos, como la creación de DREAMgenics, que nunca hubieran sido posibles sin su apoyo.

### **Bibliografía representativa de la labor de nuestro grupo de investigación**

- López-Otín C, Overall CM. Protease degradomics, a new challenge for proteomics. *Nature Rev Mol Cell Biol.* 2002;3:509-19.
- Overall CM, López-Otín C. Strategies for MMP inhibition in cancer: innovations for the post-trial era. *Nature Rev Cancer.* 2002;2:657-72.
- Pendás AM et al. Defective prelamin A processing and muscular and adipocyte alterations in Zmpste24 metalloproteinase deficient mice. *Nature Genetics.* 2002;31:94-9.
- Puente XS, Sánchez LM, Overall CM, López-Otín C. Human and mouse proteases: a comparative genomic approach. *Nature Rev. Genetics.* 2003;4:544-58.
- Balbín M, Fueyo A, Tester AM, Pendás AM, Pitiot AS, Astudillo A, Overall CM, Shapiro S, López-Otín C. Loss of collagenase-2 confers increased skin tumor susceptibility to male mice. *Nature Genetics.* 2003;35:252-7.
- Gibbs RA et al. Genome sequence of the brown Norway Rat yields insights into mammalian evolution. *Nature.* 2004;428:493-521.

- The Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium. Initial sequence of the chimpanzee genome and comparison with the human genome. *Nature*. 2005;437:69-87.
- Liu B et al. Genomic instability in laminopathy-based premature aging. *Nature Medicine*. 2005;11:780-5.
- Varela et al. Accelerated aging in mice deficient in Zmpste24 protease is linked to p53 signaling activation. *Nature*. 2005;437:564-8.
- López-Otín C, Matrisian LM. Emerging roles of proteases in tumour suppression. *Nature Rev Cancer*. 2007;7:800-8.
- Warren et al. Genome analysis of the platypus reveals unique signatures of evolution. *Nature*. 2008;453:175-83.
- Varela et al. Combined treatment with statins and amino-bisphosphonates extends longevity in a mouse model of human premature aging. *Nature Medicine*. 2008;14:767-72.
- Warren WC et al. The genome of a songbird. *Nature*. 2010;464:757-62.
- López-Otín C, Hunter T. The regulatory crosstalk between kinases and proteases in cancer. *Nature Rev Cancer*. 2010;10:278-92.
- Hudson TJ et al. International network of cancer genome projects. *Nature*. 2010;464:993-8.
- Locke DP et al. Comparative and demographic analysis of orangutan genomes. *Nature*. 2011;469: 529-33.
- Osorio FG et al. Splicing-directed therapy in a new mouse model of human accelerated aging. *Science Transl Med*. 2011;3:106ra107.
- Puente XS et al. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Nature*. 2011;475:101-5.
- Quesada V et al. Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia. *Nature Genetics*. 2012;44:47-52.
- Senovilla L et al. An immunosurveillance mechanism controls cancer cell ploidy. *Science*. 2012;337:1678-84.
- Kulis M et al. Epigenetic analysis detects widespread gene-body DNA hypomethylation in chronic lymphocytic leukemia. *Nature Genetics*. 2012;44:1236-42.

- Quesada V, Ramsay AJ, López-Otín C. Chronic lymphocytic leukemia with SF3B1 mutation. *New Engl J Med.* 2012;366(26):2530.
- Puente XS, López-Otín C. The evolutionary biography of chronic lymphocytic leukemia. *Nature Genetics.* 2013;44:1236-42.
- Ramsay AJ et al. POT1 mutations cause telomere dysfunction in chronic lymphocytic leukemia. *Nature Genetics.* 2013;45:526-30.
- López-Otín C et al. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013;153:1194-217.
- Berndt SI et al. Genome-wide association study identifies multiple risk loci for chronic lymphocytic leukemia. *Nature Genetics.* 2013;45:868-76.
- De la Rosa J et al. Prelamin A causes progeria through cell-extrinsic mechanisms and prevents cancer invasion. *Nature Commun.* 2013;4:2268.
- Alexandrov LB et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature.* 2013;500:415-21.
- Fanjul-Fernández M et al. Cell-cell adhesion genes CTNNA2 and CTNNA3 are tumour suppressors frequently mutated in laryngeal carcinomas. *Nature Commun.* 2013;4:2531.
- Gordon LB, Rothman FG, López-Otín C, Misteli T. Progeria: a paradigm for translational medicine. *Cell.* 2014;156:400-7.
- Robles-Espinoza CD et al. POT1 loss-of-function variants predispose to familial melanoma. *Nature Genet.* 2014;46:478-81.
- Quirós PM et al. ATP-dependent Lon protease controls tumor bioenergetics by reprogramming mitochondrial activity. *Cell Reports.* 2014;8:542-56.
- The Marmoset Genome Sequencing and Analysis Consortium. The common marmoset genome provides insight into primate biology and evolution. *Nature Genet.* 2014;46:850-7.

- Valdés-Mas R et al. Mutations in filamin C cause a new form of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nature Commun.* 2014;5:5326.
- Quirós PM, Langer T, López-Otín C. New roles of mitochondrial proteases in health, ageing and disease. *Nature Rev Mol Cell Biol.* 2015;16:345-59.
- Puente XS et al. Non-coding recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature.* 2015;526:519-24.
- Soria-Valles C et al. NF- $\kappa$ B activation impairs somatic cell reprogramming in ageing. *Nature Cell Biol.* 2015;17:1004-13.