

Excelentísimo señor rector magnífico de la Universidad de Castilla-La Mancha, excelentísimos señores profesores, querida familia, entrañables amigos, señoras y señores.

Permítanme ante todo agradecer a la Universidad de Castilla-La Mancha por honrarme con este doctorado *honoris causa* que me incorpora a su claustro. Es para mí una enorme responsabilidad personal, intelectual y científica pertenecer a partir de ahora a esta Universidad que espero saber llevar apropiadamente.

La profesora doctora María del Mar Arroyo Jiménez ha hecho una alabanza muy cariñosa de mi persona, aunque claramente desmedida, que acepto con humildad y le agradezco de todo corazón.

Si bien es cierto que mi trabajo ha sido reconocido en otras ocasiones, en esta en particular, por las circunstancias que concurren, es una ocasión muy especial. Una de esas circunstancias es que en esta tierra viví una parte fundamental de mi vida y que marcó mi devenir personal de una manera indeleble. Mi memoria, mi subconsciente está lleno de imágenes de esta tierra, de palabras de esta tierra, de olores de esta tierra. Sensaciones que marcaron y que siguen marcando todavía mi existencia. La otra circunstancia es la de aquella máxima de que nadie es profeta en su tierra, por lo raro y difícil que es el ser reconocido en la tierra propia o en el propio ámbito de pertenencia. Esas y otras muchas circunstancias hacen que este día sea para mí muy, muy especial.

Es por todo ello que acepto con honor, con una inmensa alegría y con humildad, este grado que me confiere la Universidad de Castilla-La Mancha.

No es mi intención romper el protocolo de un acto tan importante para la Universidad, pero creo que la mejor manera de corresponder a la generosidad de los que hoy me conceden este honor, a la generosidad de todos ustedes y a la del tiempo que me dedican hoy en este acto, es hacer una breve intervención para no aburrirles ni abusar de su paciencia. Y por ello solo voy a ofrecerles una reflexión muy corta para después explicarles con algunos ejemplos lo que hacemos en mi trabajo, que tiene como finalidad última la de ayudar a mejorar la salud de las personas.

## La educación

Y la pequeña reflexión que quiero trasladarles es sobre la importancia de la educación. Como estudiante de la naturaleza y científico, creo firmemente en la importancia de nuestros genes en todo lo que somos, en nuestro devenir vital desde el primer al último segundo de nuestras vidas. Pero también creo que el destino de todos nosotros viene determinado por circunstancias que van más allá de nuestros genes, de nuestro genoma, y que muchas veces nos son incomprensibles.

Tratar de explicarles mis creencias personales y por qué creo que no todo es determinismo genético no toca hoy. Pero sí me gustaría reseñar someramente la importancia de un factor fundamental en la vida de los aquí presentes, en la mía, en la vida de todos: la educación. La educación es uno de los factores que más influye en el progreso de las personas y de nuestra sociedad. Además de proveer conocimientos, la educación enriquece la cultura, el espíritu, los valores y todo aquello que nos caracteriza como seres humanos. La educación contribuye a que las sociedades sean más justas, más productivas, más equitativas. Es un bien social que nos hace libres como seres humanos. Obviamente, y precisamente en este lugar, no estoy diciendo nada nuevo. Es por ello que la educación que recibimos en la escuela, en el instituto, en la universidad es sumamente importante. Pero también quiero hacer hincapié en otro tipo de educación, en la educación que recibimos de nuestros padres. Esa educación que, de manera consciente, o de manera inconsciente a veces, nuestros padres con su comportamiento imprimieron en nosotros, especialmente en nuestra infancia. Por ello, y muy especialmente, me gustaría dedicar este reconocimiento a los padres y madres de nuestra generación, la generación de una edad que fue muy especial, especialmente en esta tierra difícil.

Nuestros padres y nuestras madres no tuvieron quizás la vida que sus hijos, nosotros, hemos podido disfrutar. Estoy seguro que todos ustedes compartirán conmigo que esa vida, en general, no fue fácil, más bien al contrario. Muchas veces nuestros padres no tenían tiempo ni recursos para dedicarle a sus hijos y así darles una educación apropiada, en muchos casos incluso con privaciones personales. Estoy convencido de que cada uno de

ustedes en su memoria, en su subconsciente, encuentra ahora mismo ejemplos de lo que quiero decir, y como de una manera u otra nuestros progenitores nos transmitieron con su ejemplo, su comportamiento, su hacer, una educación y unos valores que en aquel momento de nuestras vidas incluso pudieron pasar desapercibidos, pero con el paso del tiempo todos, de una manera u otra, reconocemos como clave en nuestro devenir vital.

Por ello, de nuevo, quiero dedicar con emoción y humildad este extraordinario honor que hoy recibo precisamente de manos de la más alta institución educativa, la universidad, a las madres y a los padres de mi generación, de la generación de todos ustedes. Y mi último mensaje es que me gustaría que los padres de hoy reflexionaran un poquitín sobre su infancia, sobre sus padres, y trataran de inculcar esos valores que aprendieron a sus hijos porque la educación nos hace libres y es la parte quizás más importante de nuestras vidas.

### **El reto de curar enfermedades y la expresión génica**

Y a continuación, me gustaría presentar algunos ejemplos de lo que hacemos en el laboratorio para tratar de explicarles por qué lo hacemos y para qué lo hacemos. Como les decía, la finalidad última es tratar de mejorar la salud de las personas.

El Instituto Salk es la institución a la que dedico la mayor parte de mi actividad científica, aunque es para mí un orgullo trabajar con otras instituciones, especialmente en España. El lema de esta institución es “Donde la cura empieza (*Where cures begin*)”.

Me gustaría, antes de empezar, hacer una referencia a la paradoja de la investigación y la sanidad en nuestro país. A pesar de que algunas cosas todavía se deben arreglar, la sanidad en nuestro país tiene una gran calidad. Cada vez que vengo a España realmente me impresiona comprobar la excelencia de la sanidad de nuestro país y compararla con el sistema de salud de Estados Unidos. La sanidad de Estados Unidos, un país con una riqueza extraordinaria, no admite comparación con la sanidad en nuestro país. Pero en cambio, en la investigación, se produce justamente lo contrario. Es una paradoja que me es muy difícil de entender.

La curación empieza por la investigación. La investigación permitió al creador del Instituto Salk, Jonas Salk, descubrir la vacuna de la polio. Esta vacuna ha salvado la vida de millones y millones de personas. Me siento muy afortunado de estar con ustedes, entre la comunidad universitaria, porque sé que entienden de la importancia de la investigación. Creo que nuestros gobernantes no la entienden, no la entienden ni la tienen en su hoja de ruta, y todos nosotros de una manera u otra debemos hacérselo entender.

En mi charla les voy a dar algunos ejemplos de avances científicos con la esperanza de que algunos de estos ejemplos puedan llegar a oídos de nuestros gobernantes. Sé que tienen cosas que hacer muy importantes, pero la salud es también importante.

En esta diapositiva muestro a una persona<sup>1</sup> que seguro que van a reconocer y que representa nuestro devenir vital. Este niño, en unos cuantos años, se habrá convertido en una persona mayor en plenitud de la vida. Sin embargo, después de estos años de plenitud pasará a otra fase de la vida de mayor envejecimiento. Y la pregunta que nos estamos haciendo en el laboratorio es si este proceso es reversible, si esa degeneración que ocurre en nuestras células se puede revertir; no solo si se puede revertir -lo que quizás sea difícil o imposible-, sino al menos si se puede ralentizar, es decir, si podemos hacer que ese proceso de degeneración ocurra más lentamente para que nuestros últimos años de vida sean más saludables. Esta cuestión es la que actualmente guía nuestras investigaciones.

Hace 18 años que por primera vez pudimos leer el libro de la vida humana: la secuenciación del primer genoma humano. Las dos personas que fueron claves en esta primera lectura del genoma humano fueron los investigadores Francis Collins y Craig Venter, el primero como director del Proyecto Genoma Humano y el segundo como creador de la compañía Celera Genomics. Esto supuso un hito histórico porque por primera vez empezamos a vislumbrar el libro de la vida. Han pasado 18 años, pero han sido 18 años increíbles porque ahora no solo podemos leer el libro de la

---

<sup>1</sup> El Dr. Izpisúa muestra a Arnold Schwarzenegger de niño, de adulto y en su edad actual a través de tres fotografías. Más adelante en el texto se harán algunas referencias a las diapositivas utilizadas por el doctorando durante su presentación.

vida, sino que lo podemos reescribir, lo que significa que podemos modificar, borrar, copiar y pegar instrucciones en el libro de nuestra vida.

Así, podemos reescribir el genoma humano con técnicas como las que les voy a describir, que hemos descubierto en mi laboratorio y en otros, y que podremos utilizar para curar enfermedades. Yo creo que no hay nada más importante que mejorar nuestra salud, bien antes de que aparezca la enfermedad, incluso antes de que vengamos a este mundo durante el embarazo, o curar la enfermedad cuando esta ya se ha producido, en las primeras etapas de nuestras vidas o cuando somos adultos. Les voy a dar ejemplos de cómo lo estamos haciendo en estas tres etapas.

Comenzaré por centrarme en la etapa del embarazo. Todos ustedes saben que hoy disponemos, y de nuevo gracias a la investigación, de tecnologías que nos permiten diagnosticar enfermedades durante el embarazo, como el Síndrome de Down. La aparición de un cromosoma extra en nuestras células provoca una serie de alteraciones fisiológicas de manera que la persona que tenga este cromosoma extra se enfrentará a una vida especial. La pregunta es si podemos no solo diagnosticar esta alteración sino incluso reescribir el genoma del embrión durante su desarrollo embrionario dentro de la madre para eliminar ese cromosoma extra antes de que la enfermedad se manifieste.

En el laboratorio hemos encontrado las primeras evidencias de que esto es posible mediante la reescritura del genoma de una célula afectada. Trabajando con una célula in vitro que presentaba esta anomalía, y realizando una modificación en su genoma, podemos eliminar el cromosoma extra. No obstante, lo importante sería poder hacer esto dentro del organismo, mientras se está desarrollando el embrión. Para ello, hemos usado modelos animales de experimentación, en este caso un ratón, aplicando una técnica que hemos desarrollado y que nos permite acceder al interior de una célula que no se divide muy frecuentemente, como es el caso de las del cerebro y las del corazón, los dos órganos que más están afectados en el Síndrome de Down. En la diapositiva pueden ver dos ratones, uno de control y otro que presenta Síndrome de Down. Antes de nacer hemos introducido los vectores que permitirían el borrado del cromosoma extra causante del Síndrome de Down. Los resultados

preliminares son realmente esperanzadores y es la primera evidencia de que *in vivo* podríamos eliminar el cromosoma que causa el Síndrome de Down.

Muchas veces el niño viene al mundo y la enfermedad no la hemos podido diagnosticar antes. En este caso, más que prevenir tenemos que curar un gen que está roto y que causa una enfermedad.

Les voy a dar otro ejemplo de cómo con esta tecnología, que denominamos HITI (*Homology-Independent Targeted Integration*), podemos trabajar dentro de los conos y bastones que forman la retina del ojo y abordar enfermedades que causan ceguera, como por ejemplo la retinitis pigmentosa, que es una enfermedad que con el paso del tiempo produce una disminución de la capacidad visual de las personas que tienen un determinado gen que no funciona. De nuevo, usando un modelo animal como es la rata con el mismo gen defectuoso, pudimos manipular el genoma en el ojo de esta rata que no ve para hacer la corrección genética. En la diapositiva les muestro el resultado a través de dos vídeos. A la derecha se encuentra la rata tratada, que está siendo estimulada con rayos de luz intermitentes de tipo “si-no”, observándose que la rata gira su cabeza y cambia su atención de acuerdo a ese cambio en la luz, e incluso se da la vuelta y busca ese haz de luz cuando cambiamos el sentido de rotación de la luz; a la izquierda, la rata ciega que tiene esta mutación no se ve afectada por el cambio en la luz ya que está totalmente ciega.

La eficiencia de esta tecnología todavía no es alta, pero permite empezar a experimentar y comprobar que estos animales aumentan su capacidad visual ante el problema señalado. Este experimento lo realizamos ahora ya hace casi dos años y lo hemos logrado extender a otras células como las de las neuronas, el corazón y los músculos.

Existen más de 10.000 alteraciones monogénicas, esto es, de un solo gen, que dan lugar a diez mil correspondientes enfermedades. Yo creo que en este momento disponemos de tecnologías que nos permitirían realmente tratar esas 10.000 enfermedades monogénicas, esas enfermedades raras que se deben simplemente al mal funcionamiento o la mutación de un único gen determinado. Tecnologías como esta, y otras que se han desarrollado tan solo en los últimos meses, me atrevo a decir que podrían

ahora mismo curar todas y cada una de esas 10.000 enfermedades. ¿Cuál es el problema entonces? Lo vuelvo a repetir, la falta de atención de nuestros gobernantes a la Ciencia es lo único que falla. La prueba de concepto está demostrada por varios laboratorios en todo el mundo. Se puede corregir, se puede reescribir nuestro genoma y se pueden curar estas mutaciones. Se necesita el apoyo de toda nuestra sociedad y de los gobernantes para trasladar esos conocimientos a la clínica.

## **El envejecimiento y las enfermedades asociadas al envejecimiento**

Podría citarles muchos otros ejemplos de enfermedades diferentes del problema de la visión y el de curación durante el desarrollo embrionario, pero he decidido, quizás porque constituye cada vez un problema mayor para toda la sociedad, centrarme en el problema del envejecimiento. No sé si referirme al envejecimiento como una enfermedad, pero es un fenómeno que realmente está ligado a la aparición de enfermedades. A partir de los 45 o 50 años vemos un crecimiento realmente abrupto de la aparición de enfermedades: enfermedades cardiovasculares, enfermedades hepáticas, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, etc. El envejecimiento es, con mucho, el mayor factor de riesgo de cualquier enfermedad. Por ello, entender qué es el envejecimiento nos puede también ayudar a curar o en todo caso a ralentizar la aparición de las enfermedades a partir de una cierta edad.

En el laboratorio tenemos modelos de envejecimiento acelerado en determinados animales. Estoy seguro que todos ustedes conocen los casos de envejecimiento prematuro de niños que tienen una mutación específica en uno de sus genes, que les hace envejecer muy rápidamente y que les impide vivir más allá de los 15 o 16 años y mueren de enfermedades asociadas al envejecimiento, en este caso a enfermedades cardiovasculares. Gracias a la investigación podemos entender un poco mejor este proceso, en este caso en colaboración con el Dr. Carlos López Otín aquí, en España, quien generó un modelo animal de ratón que

presenta fenocopia con la misma mutación que causa esta enfermedad en humanos, y que muy generosamente nos cedió para aplicar nuestra tecnología. Y con nuestra tecnología HITI, mencionada con anterioridad, creamos un paquete de instrucciones genéticas que introducimos en este animal a través de la sangre para que se distribuyese por diversos órganos del ratón y realizar la corrección de la mutación. Como saben, un ratón en el laboratorio vive normalmente alrededor de dos años, pero este ratón que tiene un envejecimiento acelerado no vive más de tres meses. Inyectamos esta tecnología en uno de los dos hermanos afectados por la mutación y analizamos el efecto. En el vídeo que les muestro de los dos ratones a los tres meses de inyectar la modificación genética puede adivinarse cuál es el ratón enfermo, el cual se encuentra próximo a morir. El ratón inyectado es el que se está moviendo y que presenta una salud aparentemente normal. En conclusión, podemos extender la vida de un animal alrededor de un 30 a un 50 % con una pequeña inyección en la cola de este animal dos semanas después de nacer. Imagínense ustedes lo que puede significar para estos niños con la misma mutación el pensar que no tengan que fallecer a los 15 o 16 años de vida.

Pero no todo tiene que ver con nuestro genoma o está en nuestro genoma. Nuestra identidad y nuestro destino están relacionados con nuestro genoma, pero últimamente hemos empezando a entender que el proceso es un poco más complejo y que existe otro nivel de regulación de nuestro organismo y de nuestras células que viene dado por el epigenoma (del griego *epi*, por encima). A parte de las bases AGCT que constituyen nuestro libro vital, existen unas marcas, por ejemplo, unos grupos metilos, unos grupos químicos, un paisaje de histonas en nuestro genoma, que constituyen lo que se denomina el epigenoma. A algunos de ustedes, especialmente al público general, les puede resultar difícil entender qué es el epigenoma; pero, permítanme hacer esta analogía: el genoma es lo que escribe el escritor en su libro, mientras que el epigenoma son esas pequeñas marcas, esas anotaciones que hacemos como lector al margen del libro de nuestra vida, que nos hace interpretar la escritura de una manera distinta para cada uno de nosotros. Un ejemplo de una de esas marcas es la interacción de nuestra vida con el medio ambiente, que es diferente para cada persona. La importancia que tiene el epigenoma en

nuestras vidas se aprecia de forma muy sencilla en el caso de los gemelos monicogóticos. Los gemelos tienen prácticamente el mismo genoma, el mismo contenido genético, pero todos sabemos que envejecen de una manera distinta y que tienen enfermedades distintas: esto viene dado por el epigenoma, las alteraciones sobre el genoma que permiten que cada uno de nosotros, independientemente de “cómo venimos de fábrica”, independientemente de lo que nos dan nuestros padres, seamos distintos, envejecamos de forma distinta y tengamos una vida distinta.

La doctora Arroyo nos ha trasladado la importancia de un experimento que realizó hace 10 años el doctor Shinya Yamanaka, que consistió en añadir cuatro factores a una célula adulta, a una célula del pelo o de la piel, y convertir esa célula adulta de nuevo en una célula embrionaria, esto es, dar marcha atrás en el tiempo. Este experimento tan sencillo fue merecedor del premio Nobel hace tan solo un par de años. Y ese experimento es un experimento epigenético porque esos cuatro factores añadidos lo que hacen es borrar todas las marcas epigenómicas de esa célula adulta, lo que hace que vuelva a nacer y comience a ser una célula embrionaria. Esos cuatro factores no alteran el genoma, simplemente eliminan todas las marcas epigenéticas.

De ahí que se nos ocurriera preguntarnos, independientemente de la mutación que tiene ese ratón que le hace envejecer muy rápidamente, qué pasaría si aplicamos estos cuatro factores al ratón y eliminamos todas esas marcas que ha acumulado durante estos dos meses de vida. Todavía está presente la mutación que le hace envejecer muy rápidamente y que le hace morir muy pronto, pero, cuando añadimos estos cuatro factores, ese ratón se convierte en otro, ese ratón rejuvenece. Si examinamos su interior, vemos que todos sus órganos han rejuvenecido, la mutación que le dieron sus padres todavía está presente, pero un cambio en su epigenoma ha hecho que pueda revertir ese fenotipo y que rejuvenezca, de manera que sus órganos funcionen mejor y que viva mucho más tiempo.

Este experimento indica claramente que, independientemente de nuestro componente genético, nuestra relación con el medio ambiente puede determinar las enfermedades que desarrollaremos y nuestro envejecimiento.

Yo creo que cuando envejecemos compartimos un sentimiento común que es el del miedo. Miedo a perder nuestra movilidad, a ser independientes, a no poder movernos por nosotros mismos..., y miedo también a perder la cabeza, a que se produzca ese proceso de degeneración mental que ocurre indefectiblemente con el tiempo. Y es a estos órganos, el aparato locomotor y el sistema nervioso, a los que tenemos más miedo en nuestro envejecimiento, los que más nos afectan, al menos de una manera consciente para nosotros, y en los que estamos centrando buena parte de nuestra investigación.

Continuando con la descripción de nuestros trabajos, la utilización de animales de experimentación como la rata y el ratón nos ha permitido avanzar muchísimo en muy distintas facetas de la salud. Pero, coincidirán conmigo en que a todos nos produce cierta frustración oír o escuchar que se ha curado el cáncer en el ratón, pero que después ese conocimiento no puede aplicarse al ser humano. Aunque esto nos ha permitido entender y curar muchas enfermedades en esta especie, la traslación al ser humano no es siempre directa, de ahí que tengamos que utilizar otros modelos más cercanos al ser humano.

El mono es un animal bastante más cercano al hombre que el ratón, así que hemos empezado a realizar estos experimentos en el mono. En la pantalla les muestro cómo hemos sido capaces por primera vez de introducir nuestra tecnología en el cerebro de un mono para tratar de entender cómo aparecen ciertas enfermedades neurodegenerativas, y que de esta forma podamos trasladar el conocimiento que generemos al ser humano de una manera más rápida, más directa, que si lo hiciéramos en el ratón. No voy a detenerme a explicarles la tecnología, no ha lugar, simplemente quisiera insistir en el concepto de que la experimentación animal nos puede ayudar a que el conocimiento generado al tratar con unos animales podamos aplicarlo con otros animales. Por otra parte, estoy de acuerdo con muchas personas en que debemos ser muy cautos con el trato dado a los animales de experimentación, y con la aplicación de todos los protocolos establecidos para ello con el consenso de nuestra sociedad.

Como ejemplo de utilización de las técnicas epigenómicas, y particularmente del borrado epigenómico, quisiera compartir con ustedes

unos datos relativamente recientes procedentes de la aplicación de estas técnicas a las enfermedades del cartílago en el aparato locomotor del mono, tejido en el que todos nosotros, con el paso del tiempo, también vamos a sufrir deterioros. No solo los atletas, sino cualquier persona normal, pueden presentar esta dolencia y experimentar falta de movilidad, como es el caso de la osteoartritis.

En esta diapositiva pueden ver a la izquierda una tinción del cartílago de rodilla de un mono donde queda marcado en la gráfica el espesor de la capa de cartílago en un proceso de osteoartritis. Y como cambiando la epigenética -no la genética, no estamos tocando los genes- de las células de la rodilla conseguimos que se forme cartílago de nuevo. Pueden ver como en la imagen de la derecha se han formado condrocitos que permiten que esa rodilla osteoartítica deje de ser tal. Esta es la primera prueba de concepto en un animal de experimentación, en la cual hemos comprobado modificando su epigenética cómo podemos mejorar una enfermedad tan dolorosa, tan difícil de llevar, como es la osteoartritis.

Cuando somos viejos, nuestro músculo no se regenera, o se regenera muy despacio. Aquellos de ustedes que sean expertos en la tinción de los músculos conocen el resultado de causar una lesión en el músculo de un ratón viejo y observar las células que lo forman en el microscopio: estas están totalmente desorganizadas y no se asemejan a las de la fibra muscular sana. Cambiando tan solo las marcas epigenéticas de esa lesión muscular en un ratón, su observación en el microscopio muestra una estructura de fibras musculares cuasi perfecta. Yo creo que estos dos ejemplos son la prueba de concepto de cómo las alteraciones en el epigenoma pueden ayudar a curar enfermedades, no ya solo mutaciones específicas en nuestro genoma.

El experimento realizado por el doctor Yamanaka añadiendo cuatro factores y que elimina todas las marcas epigenéticas, como les decía, nos puede ayudar a eliminar ciertas enfermedades. Pero lo que nos gustaría es ser un poco más finos, más precisos. En lugar de eliminar todas las marcas de nuestro epigenoma nos gustaría eliminar tan solo muy específicamente aquellas que están relacionadas con una enfermedad concreta y no alterar las otras porque podrían ser beneficiosas para una fisiología normal. Así que

tenemos que desarrollar tecnologías un poco más específicas y que no eliminen todo nuestro epigenoma. Les muestro un ejemplo de esta línea de trabajo, en este caso abordando la distrofia muscular. Algunas mutaciones en determinados genes hacen que las personas que las presentan sean incapaces de moverse con normalidad e incluso que tengan dificultades para respirar debido a la disfunción de los músculos. Frente a las posibilidades de arreglar esos genes rotos o actuar sobre toda la epigenética, optamos por alterar el locus epigenético únicamente del gen que está afectado. Y en la diapositiva pueden ver este ejemplo. A la derecha se encuentra el ratón distrófico, con una masa muscular muy pequeña que le impide casi moverse y que fallecerá pronto y, a la derecha, el mismo ratón al que hemos aplicado una pequeña inyección que hace que presente una masa muscular totalmente distinta y una fisiología normal. El objetivo futuro es tratar tan solo el *locus* que provoca la distrofia muscular en estos niños y no alterar otras regiones del epigenoma.

Y otro ejemplo, y con esto ya acabo esta parte. Cuando sabemos cuál es el problema, cuál es el gen afectado, esto es, la región específica del genoma, podemos ir al *locus* genómico y tratar de repararlo epigenéticamente. Pero muchas veces desconocemos qué es lo que va mal ante la presencia de una enfermedad. A veces el problema de salud no está relacionado con una mutación específica en un gen o con alguna alteración o rotura en el gen. Permítanme plantearles el siguiente caso hipotético. Una noche fui a cenar y, por cualquier toxina presente en la carne que tomé, al día siguiente tenía un fallo renal agudo que pudo haberme conducido a la muerte en tan solo unos días. En este caso no tenemos ningún gen roto, se trata simplemente de una pérdida del control homeostático de nuestras nefronas debido a una toxina, lo que provoca una indisposición repentina. No hay que arreglar ningún gen. ¿Qué podemos hacer? Podemos usar la tecnología HITI en aquello que pudiera estar funcionando mal en el riñón en ese proceso de inflamación agudo, crónico y acelerado de este órgano que puede llevar a la muerte. El tratamiento en este caso podría ser activar epigenéticamente aquella región del genoma que tenga que ver con la inflamación, y esto no supone corregir ningún gen roto.

Veamos cómo este concepto, llevado al laboratorio, puede ayudar al tratamiento de enfermedades que no tienen nada que ver con una mutación específica sino con el deterioro por el paso del tiempo en nuestros órganos o una disfunción repentina. En este experimento lo que hicimos fue inyectarle cisplatino a un riñón de ratón, lo que provoca un síndrome agudo de riñón (simulando lo que podría ocurrirle a una persona) que provoca la muerte del ratón al cabo de tres días. Y lo que hicimos fue activar epigenéticamente un gen que tiene que ver precisamente con la inflamación, buscando reducir ese proceso inflamatorio. A los dos días pudimos comprobar que toda la función renal, todos los parámetros renales, mejoraban. Y lo que realmente importa es que de los ratones que iban a morir tras la aplicación del cisplatino, simplemente aumentando los niveles de expresión epigenéticamente de un gen, la mitad de ellos sobrevive y se recupera de ese fallo renal. Si hablásemos con un nefrólogo quizás nos diría que intentásemos activar en el epigenoma los mismos tratamientos que él practica en su clínica. Esta metodología podría constituir una vía complementaria al tratamiento médico actual de muchas enfermedades.

Quiero señalar que la modificación de nuestro epigenoma en genes rotos o en procesos que no funcionan puede tener una relevancia fundamental para el envejecimiento y las enfermedades asociadas al envejecimiento. En este caso analizábamos una disfunción en un órgano, pero nuestras neuronas dejan de funcionar también con el tiempo así como todas nuestras células.

Y, finalmente, me gustaría ir muchos años atrás. Hace 4,5 miles de millones de años que se generó este planeta. Se generó por una serie de circunstancias que desconocemos, pero había un factor muy importante que fue el sol. El sol determina nuestras vidas, no hay nada más que mirar dentro de la célula. La mayor parte de nuestros genes sigue un ciclo diario de acuerdo a la luz solar. El sol fue el origen de la vida, por lo tanto, todos los genes que se han ido desarrollando y evolucionando en nuestras células responden al sol, responden a la luz. Sabemos que al menos el 70 % de

nuestros genes siguen el ciclo del sol, y estoy seguro de que descubriremos muchos más en los próximos años.

Si miramos cualquiera de nuestros genes cuando somos jóvenes, éste es el patrón de su ciclo: tienen un pico alto y un valle, un pico alto y un valle... Este patrón se aprecia claramente en todos ellos. Cuando empezamos a envejecer ese patrón es distinto; el ciclo de una célula vieja tiene muy poco que ver con el ciclo circadiano de una célula joven. Estoy seguro que ustedes, especialmente los mayores, lo notan en distintas actividades en comparación con su juventud, por ejemplo, en la forma de dormir, las costumbres alimentarias... Todas nuestras células experimentan un cambio en ese ciclo cuando envejecen.

Existen en nuestro organismo algunas células que son más importantes que otras en ese proceso de envejecimiento. Unas de ellas están en una región muy concreta del hipotálamo que se denomina el núcleo supraquiasmático. Esas células tienen un papel especial en el control del ciclo celular de todo nuestro organismo. Por lo tanto, pensamos ¿y si modificamos el epigenoma de estas células que de alguna manera controlan nuestro envejecimiento? Pueden observar, a la derecha en la imagen mostrada, una de estas células en un organismo viejo, y a la izquierda esta misma célula en la que hemos añadido los cuatro factores que eliminan todas sus marcas epigenéticas. Como pueden ver, ahora el patrón del ciclo cambia totalmente y se parece mucho al de una célula joven. Cuando este experimento lo hacemos en un animal en vivo, tan solo modificando el ciclo circadiano de unas cuantas células, el animal rejuvenece. Esto muestra que modificando ese patrón de las células que responde a la luz del sol se puede ayudar a detener su envejecimiento, y, repito, como el mayor factor de riesgo de cualquier enfermedad es el envejecimiento, este abordaje podría permitir retrasar la aparición de enfermedades.

En síntesis, lo que les he trasladado hoy es que en el laboratorio de investigación podemos con diversas técnicas moleculares y celulares curar la enfermedad o rejuvenecer a un ratón. Obviamente, no creo que a ninguno de nosotros nos interese la salud o el envejecimiento de los ratones particularmente, lo que nos interesa es la especie humana. Estamos al comienzo de un puente, la investigación básica, donde ya hemos

realizado las pruebas de concepto en varios animales de experimentación, y ahora solo tenemos que cruzar el puente, el puente hacia el hospital, para allí poder curar las enfermedades humanas. De nuevo insisto en que necesitamos la ayuda de nuestros gobernantes y que de vez en cuando giren la cabeza, piensen lo que están haciendo y echen una mano a la investigación básica, a la educación y a la universidad.

## **Mensaje final**

Mi mensaje último es que nos demos cuenta de que en estos 4,5 miles de millones de años de nuestro planeta todo lo que ha ocurrido se puede explicar por dos reglas muy sencillas que formuló Darwin hace 150 años: la mutación al azar y la selección natural de esas mutaciones. Eso es lo que ha producido la diversidad de vida en nuestro planeta, el azar. Hoy no dependemos de Darwin, podemos modificar el libro de nuestras vidas no al azar sino a voluntad, y podemos curar la enfermedad y el envejecimiento en animales de experimentación. Pero es muy importante también darse cuenta de que podríamos hacer otras cosas no siempre relacionadas con la salud o el envejecimiento, sino alterar la especie humana. Estamos en un momento crítico de la evolución humana. Al poder alterar y reescribir nuestro genoma podría cambiar la evolución de nuestra especie en nuestro planeta. Podríamos, por ejemplo, tener la tentación de generar individuos con una mayor capacidad física o con una mayor capacidad intelectual.

Es verdad que todas estas tecnologías van a generar desigualdades, como cualquier otra al principio, pero de lo que se trata es de que se usen apropiadamente. Desafortunadamente, los investigadores no somos los mejores para comunicar a la sociedad lo que estamos haciendo, pero es precisamente en esta habitación, en la universidad, donde debemos poner especial énfasis en comunicar a la sociedad lo que estamos haciendo para que toda nuestra sociedad pueda influir en nuestros gobernantes y que estas tecnologías se usen de manera apropiada. Y acabo con esta frase de Darwin: “no es la especie más fuerte la que sobrevive, ni la más inteligente, sino aquella que responde mejor a los cambios”.

La diapositiva más importante de las que les he presentado es esta que contiene las personas que están detrás del trabajo que les he mostrado hoy.

Este es mi grupo de investigación en el Instituto Salk. Gracias a todos ellos, así como a los grupos que están aquí en España, el del Hospital Clínico de Barcelona, dirigido por el doctor Josep María Campistol; el de la Universidad Católica de San Antonio de Murcia, y tenemos el placer de tener hoy aquí a la vicerrectora de Investigación, Estrella Núñez; a Jerónimo La Jara y a Llanos Martínez; el de la Universidad de Murcia, dirigido por el doctor Emilio Martínez, grupo que también nos acompañan hoy; y el de la Clínica Centro, dirigido por el doctor Pedro Guillén. Todos ellos son parte también importante de lo que les he contado hoy.

Muchísimas gracias por su atención y de nuevo muchas gracias por el honor que me conceden.