

REAL ACADEMIA DE CIENCIAS
EXACTAS, FÍSICAS Y NATURALES

***DE COMO LOS EMBRIONES NOS
AYUDAN A ENTENDER
ENFERMEDADES DEVASTADORAS***

DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN
COMO *ACADÉMICA DE NÚMERO* POR LA
EXCMA. SRA. D.^ª M. ANGELA NIETO TOLEDANO

Y CONTESTACIÓN DEL
EXCMO. SR. D. CARLOS BELMONTE MARTÍNEZ
el día 26 de Febrero de 2020



Madrid
Domicilio de la Academia
Valverde, 22

ISSN: 0214-9540
ISBN: 978-84-87125-70-6
Depósito Legal: M-5255-2020

Madrid, Febrero de 2020

A mi familia, a Juan

INDICE

Agradecimientos	9
1. A hombros de gigantes	11
2. De las moléculas el individuo completo	15
3. De los embriones a la progresión del cáncer	18
3.1 La EMT en el desarrollo embrionario y la progresión tumoral	18
3.2 Hacia nuevas estrategias terapéuticas contra el cáncer	27
4. El control de la homeostasis tisular: salud, envejecimiento y reparación	29
4.1 La EMT en la degeneración de órganos	29
4.2 Hacia nuevas estrategias terapéuticas contra la fibrosis	37
5. La activación de programas embrionarios en las patologías del adulto	39
6. El futuro ya está aquí	41
7. Referencias	45
8. Anexos I-IV	53
9. Contestación de Ilmo. Sr. D. Carlos Belmonte Martínez	63

DISCURSO DE INGRESO

DE LA

EXCMA. SRA. DÑA. MARIA ANGELA NIETO TOLEDANO

*Excelentísimo Señor Presidente,
Excelentísimas Señoras y Señores Académicos,
Queridos colegas, familiares y amigos,
Señoras y Señores*

Antes de iniciar mi intervención, permítanme expresar mi profundo agradecimiento a los miembros de esta Real Academia por haber hecho posible que hoy esté aquí y pueda acompañarlos en las tareas que me correspondan como Miembro de número a partir de hoy. Es ciertamente abrumador dirigirme desde este atril al elenco de personalidades científicas que hoy nos acompañan. En particular, quiero agradecer a los tres ilustres Académicos que presentaron mi candidatura, la Profesora Ana Crespo de las Casas, Presidente de la Sección de Ciencias Naturales, la Profesora Margarita Salas y el Profesor Carlos Belmonte. La profesora Crespo es un ejemplo de buen hacer, compromiso y generosidad tanto en tareas científicas como docentes y de política científica, en las que ha jugado un papel esencial en el desarrollo del sistema Español de Ciencia y Tecnología. Me encuentro escribiendo estas líneas en el momento en que recibo la noticia de la pérdida de la Profesora Salas, hoy 7 de noviembre de 2019. Esta noticia, totalmente inesperada, se lleva con ella la inspiración y el ánimo, pero como Margarita hubiera deseado, hay que seguir adelante y con más fuerza si es posible. Su ejemplo de excelencia, energía, rigor y determinación me han inspirado siempre y así seguirá siendo. Muchas gracias por todo Margarita. Descanse en paz. Al Profesor Belmonte, a quien debo una buena parte de lo que soy como científica, le agradezco profundamente haber aceptado impartir el discurso de contestación. Ejemplo paradigmático de visión de futuro, de entusiasmo y de generosidad, creó una atmósfera cautivadora alrededor de su proyecto del Instituto de Neurociencias en Alicante, cuya oferta no pudimos (ni quisimos) rechazar. Mi pareja, el profesor Juan Lerma y yo nos trasladamos de Madrid a Alicante en 2004. Desde ese momento, ambos dos trabajaron mano a mano para convertir un Instituto joven en un centro de prestigio internacional, y tras el relevo en la Dirección, Juan Lerma continuó infatigable para, con el apoyo de todos, seguir creciendo hasta conformar lo que hoy es Centro de Excelencia Severo Ochoa reconocido dentro y fuera de nuestras fronteras. Muchas gracias Carlos por darnos esa oportunidad y a los dos por crear un ambiente fecundo y productivo que me ha permitido junto con mi grupo de investigación estar hoy aquí.

Mi grupo de investigación es un conjunto dinámico y cambiante de científicos y técnicos de investigación jóvenes sobre los que descansa el trabajo diario del laboratorio. Pasamos juntos más tiempo que con nuestras familias. Vuestro esfuerzo y compromiso ha sido y es el motor de todo lo que hemos conseguido juntos. Gracias de corazón.

Este acto de lectura de discurso de recepción tiene hoy un componente excepcional. Recibo la Medalla número 7, de manos del Excelentísimo Señor Presidente de la Real Academia de Ciencias, D. Jesús María Sanz Serna, y también del Excelentísimo Señor Académico D. Antonio García-Bellido, lo que constituye un doble privilegio. Es un gran honor recibir la medalla que ha ostentado hasta ahora el pionero e impulsor en España de la disciplina a la que he dedicado más de 30 años de mi vida: la Biología del Desarrollo. Ejemplo de visionario de la ciencia, capaz de imaginar y formular hipótesis con décadas de antelación, de desarrollar conceptos nuevos y de formar una escuela de científicos excepcionales, dejando un impacto de altísimo relieve y situando el nombre de España en esta disciplina en un lugar de privilegio a nivel mundial. Muchas gracias a Antonio y a la "Escuela de Madrid" que él fundó. Recordar también a mis mentores, Drs. Enrique Palacián, Abelardo López-Rivas y David Wilkinson, que me enseñaron el camino y a mantener la ilusión, porque recordando a Carl Sagan: "Somewhere, something incredible is waiting to be known".

Finalmente, recordar mi profunda deuda y agradecimiento a mi familia, mi pareja y mis amigos por todo lo que me dais y a veces no os puedo devolver. Disculpadme por todo el tiempo que os he robado. Siempre estáis conmigo donde quiera que esté.



Angela Nieto

1. A HOMBROS DE GIGANTES

"If I have seen further is by standing on the shoulders of giants"

"Si he visto más allá, ha sido por estar encaramado a hombros de gigantes" Atribuida a Isaac Newton

Cada descubrimiento científico, está sustentado por el conocimiento previo y la labor de muchos científicos anteriores. La Biología del Desarrollo no es una excepción, y plantea una de las preguntas más fascinantes para el ser humano: Cómo de una sola célula, el cigoto o fusión de los dos gametos, se genera un embrión y un individuo completo. Desentrañar este proceso extremadamente complejo es el objetivo de esta disciplina que el siglo XX vio florecer. De obligada referencia, y nuestro primer gigante cercano fue Santiago Ramón y Cajal, Académico de esta Casa y que, siendo miembro de muchas otras Academias, siempre mencionó la de Ciencias como su preferida. El reconocimiento de Cajal como figura principal en el desarrollo de la Neurobiología y su influencia a lo largo de más de cien años están relacionados con su descripción de la anatomía del sistema nervioso. Su extraordinaria visión de los procesos biológicos a partir de sus estudios anatómicos le llevó no sólo a la descripción detallada del sistema sino a la predicción de su funcionamiento y de los flujos de transmisión de la información nerviosa. Si bien estas predicciones las desarrolló a partir de sus estudios en individuos adultos, fueron los embriones los que permitieron a Cajal elaborar dos de sus doctrinas fundamentales: la teoría neuronal y la teoría neurotrópica. Los embriones le mostraron a Cajal que las neuronas eran entidades individuales y con ello desarrolló la "Teoría Neuronal", que le hizo merecedor del Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1906.

Cajal defendió que las células nerviosas eran estructuras individuales, en contra de la visión de su tiempo, que proponía al sistema nervioso como una red continua. Pudo afirmar la naturaleza individual de los "neuroblastos" tras el estudio de la médula espinal de embriones de pollo. En los embriones a estadios tempranos, las neuronas presentan sus axones como estructura terminal muy evidente, y fue Cajal quien denominó cono de crecimiento a la estructura terminal del axón en desarrollo¹ (Fig. 1). La observación del cono de crecimiento permitió a Cajal reforzar su idea de la teoría neuronal, y su descripción como la estructura que fragua su camino hacia su destino le permitió desarrollar la Teoría Neurotrópica basándose en la Teoría Quimotáxica elaborada por Pfeffer en 1884². En su

trabajo del desarrollo de la retina de 1892³, Cajal se refiere a esta teoría y añade que “...(en) condiciones análogas a las de la quimiotaxis propuesta por Pfeffer para los leucocitos, las expansiones de los neuroblastos se orientarían en el seno de corrientes químicas e irían al encuentro de los corpúsculos secretores”. Con esta propuesta, Cajal sentó las bases de los mecanismos que guían a los axones hacia sus dianas (Fig. 1). Tras este descubrimiento, hubo que esperar más de cien años, hasta 1994, para la descripción de la primera molécula que actúa como una sustancia atrayente para el cono de crecimiento, la netrina⁴.

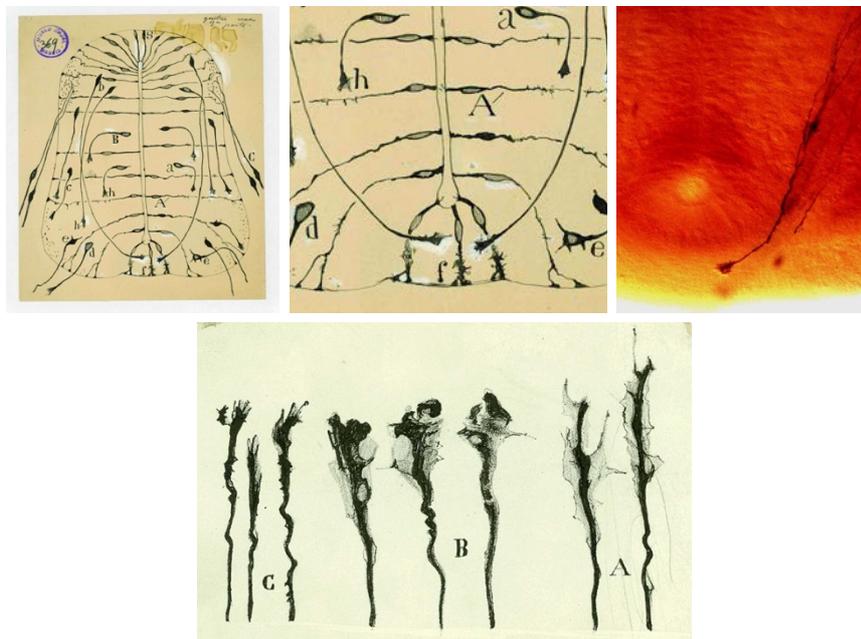


Figura 1. Dibujos de Cajal representando un corte transversal de la médula espinal de un embrión de pollo. También se muestran distintas morfologías del cono de crecimiento, que Cajal describió por primera vez en una nota de investigación en la *Gaceta Sanitaria de Barcelona* en agosto de 1890¹. Esta nota fue posteriormente traducida al francés y publicada con algunas adiciones y dibujos en *Anatomischer Anzeiger*⁵. Estos dibujos aparecen en la primera edición de la “*Textura del sistema nervioso de los hombres y los vertebrados*”, publicada en 1899⁶, como Figuras 185 y 186. La fotografía de la derecha⁷ fue tomada por el Dr. Juan de Carlos y la autora en el Instituto Cajal a partir de una de las preparaciones de tinción de Golgi originales de Cajal que le llevaron a describir el cono de crecimiento.

Si bien las dos teorías resumidas en el párrafo anterior constituyen las bases para el avance en el conocimiento del sistema nervioso que hemos presenciado a lo largo del siglo XX, no es tan conocida la gran obra de Cajal fuera del sistema nervioso. En su Manual

de Anatomía Patológica General⁸, Cajal extendió sus descubrimientos y enseñanzas a otros campos del saber. Es una obra magna con un capítulo dedicado a los carcinomas donde, de nuevo con una visión muy por delante de su tiempo, describe posibles mecanismos que utilizarían los tumores para invadir otros tejidos y diseminarse. En concreto, estos mecanismos se refieren a cambios en el comportamiento celular, que provocan el desprendimiento de las células cancerosas del tumor primario y su diseminación, iniciando una cascada de eventos hacia la formación de las metástasis. Sorprendentemente, los fenómenos de diseminación de la célula tumoral tienen una base de biología celular que deriva de procesos embrionarios, como se discutirá más adelante y que alude al título y base conceptual de este discurso: La activación aberrante de programas embrionarios en patologías del adulto (Fig. 2).

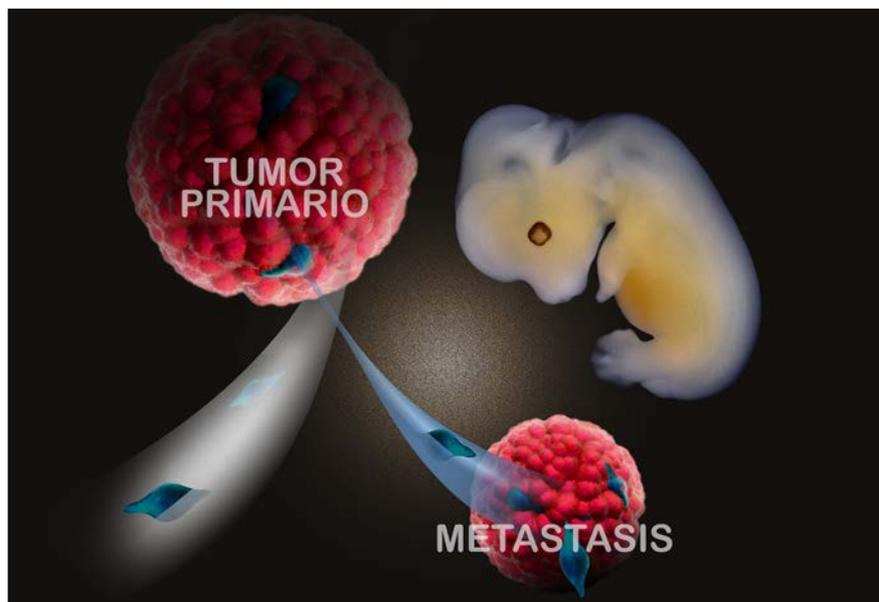


Figura 2. De Como los Embriones nos Ayudan a Entender las metástasis del Cáncer. © Stuart Ingham and Angela Nieto

El advenimiento de la Biología Molecular con la tecnología de ingeniería genética permitió a la Biología del Desarrollo avanzar a pasos de gigante. La Genética y el impacto de los modelos animales, en los que la mosca del vinagre (*Drosophila melanogaster*) ha jugado un papel preponderante, nos lleva a Antonio García-Bellido quien con su grupo formado entre otros por Ginés Morata y Pedro Ripoll, establecieron las bases para entender mecanismos de compartimentalización durante el desarrollo y crecimiento

embrionarios, ya en 1973⁹. Antonio García-Bellido es uno de los máximos exponentes mundiales de un cambio de paradigma que permitió a la Embriología basada en análisis anatómicos descriptivos y conocimientos de fisiología básica convertirse en Genética del Desarrollo. Ginés Morata y Peter Lawrence demostraron que los compartimentos propuestos por Antonio Garcia-Bellido⁹ son unidades funcionales que se regulan por conjuntos de genes¹⁰. La Biología del Desarrollo se basa precisamente en la existencia de un programa heredable compuesto por un conjunto de genes conservados en la evolución, a los que frecuentemente se alude como “toolkit”, o caja de herramientas, ya que su función es determinar la forma patrón de los animales¹¹. En particular, los genes homeóticos, propuestos inicialmente tras análisis de mutaciones por Ed Lewis¹², son los encargados de dotar de identidad a los distintos segmentos que componen el plan de desarrollo del cuerpo. Contienen una secuencia en particular, la homeobox, descubierta por Walter Ghering en 1984¹³, y han sido fundamentales para el desarrollo de la disciplina. Naturalmente, los genes que contienen la homeobox, información para codificar homeodominios proteicos, incluyen los encargados de generar los compartimentos propuestos por García-Bellido. Su estudio genético y molecular fue desarrollado entre otros por los grupos de Ginés Morata¹⁴ en *Drosophila* y por los de Robb Krumlauf¹⁵ y Denis Duboule¹⁶ en vertebrados. Los trabajos pioneros de Antonio García-Bellido y su escuela, junto a incorporaciones brillantes como la de Juan Modolell, quien tras un valiente periodo sabático en el que cambió radicalmente su campo de investigación a la Biología del Desarrollo, fueron determinantes. Su impacto llevó a la concepción del término “Escuela de Madrid” y el de “Escuela Española de Biología del Desarrollo” como la denominó Francis Crick, uno de los descubridores de la estructura del ADN¹⁷, en 1975¹⁸. Su inspiración en mi etapa de formación predoctoral fue determinante en la elección de mi carrera científica independiente.

Por último, a un nivel enteramente personal, quiero referirme a mi familia, como claros representantes de una generación de españoles que convirtió un país en blanco y negro en un país a todo color, una generación que consiguió elevar el grado de educación y progreso de todo un país a fuerza de trabajo, esfuerzo y amor. Ellos también son gigantes.

2. DE LAS MOLÉCULAS EL INDIVIDUO COMPLETO

“Every failure is a step to success”

“Cada fracaso es un paso hacia el éxito” William Whewell

Mi interés por la ciencia progresa desde una edad muy temprana gracias al apoyo de mi familia que me compraba religiosamente todos los números de Investigación y Ciencia para compensar mi poco interés por las muñecas. De ahí partió mi vocación que primero fue hacia la Química y luego a la Biología, siempre intentando alcanzar un nivel más global, desde la molécula a la célula y de ahí al individuo completo. Los descubrimientos seminales en Biología realizados tras la segunda guerra Mundial y encabezados por la descripción de la estructura del ADN en 1953¹⁷ fueron determinantes en mi decisión de estudiar Biología, decisión reforzada por la inspiración y el ejemplo de mi Profesora de Biología, Isabel Bauzá. Mi licenciatura en Ciencias (Sección Biológicas) en la Universidad Autónoma de Madrid me permitieron realizar mi Tesis Doctoral en el Centro de Biología Molecular, creado en 1975 a imagen y semejanza de Roche, inspirado por Severo Ochoa y empujado por los Profesores Antonio García-Bellido, Eladio Viñuela, Margarita Salas, David Vázquez y Federico Mayor Zaragoza. Al final de los años 70 ya era un lugar increíble, ciencia internacional de altísimo nivel en diversas disciplinas, incluida la Bioquímica, la Microbiología, la Virología y sin duda, como ya he mencionado, la Biología del Desarrollo. En mi caso, la Tesis Doctoral pertenece al campo de la Bioquímica y la Biología Molecular, concretamente trató de interacciones proteínas-ácidos nucleicos tanto en nucleosomas como en ribosomas^{19,20}, y constituyó un ejercicio de aprendizaje extraordinario. El aprendizaje incluyó un episodio difícil, tras el descubrimiento de un artefacto en el diseño experimental²¹ que afectaba no sólo a casi cuatro años de trabajo, sino que se extendía a otros trabajos anteriores del laboratorio. Superar esos momentos y encontrar una solución libre de artefactos fue duro e intenso, pero trajo consigo un aprendizaje inestimable para mi futuro en investigación, por eso intento transmitir a mis alumnos y colaboradores que constancia y resiliencia son fundamentales en nuestra profesión y que los fracasos son el camino para aprender y progresar. Como dijo William Whewell, cada fracaso es un paso hacia el éxito.

Tras un periodo postdoctoral tranquilo y fructífero en Biología Celular e Inmunología, en el que di los primeros pasos en una escala superior de organización, la célula, aprendí

los misterios de la muerte celular programada^{22,23}, algo novedoso a finales de los años 80, y decidí avanzar en la complejidad del sistema y pasar al estudio del individuo completo tras una estancia corta en el Instituto Max Planck de Psiquiatría en Munich donde me enfrenté por primera vez al estudio de los embriones. Para ello, decidí trasladarme al Instituto Nacional de Investigación Médica en Londres (National Institute for Medical Research, NIMR) con el Dr. David Wilkinson de 1989 a 1992, lo que me permitió ser testigo de grandes descubrimientos, como la identificación por el laboratorio del Dr. Robin Lovell-Badge de *Sry* como el gen que determina el sexo²⁴, o el ya mencionado de la conservación de los genes homeóticos desde la mosca del vinagre a los vertebrados en el laboratorio de Robb Krumlauf¹⁵. Precisamente este descubrimiento de 1989, corrió en paralelo a la identificación de estructuras repetidas (segmentos) en el romboencéfalo (cerebro posterior) de embriones de ratón, que correspondían a unidades de desarrollo independientes para la aparición de grupos neuronales específicos²⁵ (Fig. 3).

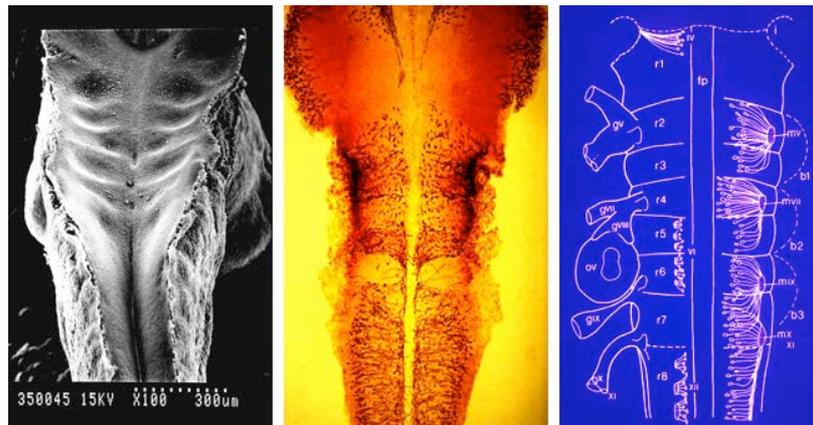


Figura 3. *Imágenes de microscopía de barrido y de tinción de neuronas en el romboencéfalo en desarrollo de un embrión de pollo. Montajes en plano tras su disección y corte en la línea media dorsal y esquema representativo de los segmentos (unidades repetidas) observados y su correlación con el desarrollo de los patrones neuronales. Figuras representativas de los trabajos de las Refs. 25 y 26, cedidas en su momento por los autores.*

Curiosamente, estas estructuras repetidas habían sido descritas en 1828 por Karl Ernst Von Baer²⁷, pero se creía que eran artefactos de fijación. No lo eran y, de hecho, Luis Puelles en la Universidad de Murcia los había observado también en el cerebro anterior (prosencefalo y mesencefalo) en 1987²⁸. La Genética del desarrollo y los primeros análisis de linajes celulares vinieron a confirmar la existencia de estos segmentos como

compartimentos²⁶, que se identificaron también por David Wilkinson por la expresión en el embrión de ratón de los genes homeóticos²⁹ que conforman los compartimentos en *Drosophila* y también de otros factores de transcripción como Krox-20³⁰. Todos estos datos que surgieron en menos de un lustro, pusieron de manifiesto que los mecanismos que gobiernan la morfogénesis, y entre ellos la utilización de compartimentos como estrategia para la morfogénesis del embrión, están conservados en la evolución, y utilizan los genes del “toolkit” del desarrollo. Esta era la atmósfera vibrante del NIMR y sus colaboradores a mi llegada a Londres en 1989, totalmente alineada con los inspiradores trabajos que había visto en Madrid en la mosca del vinagre. Era el momento de estudiar estas estructuras en el contexto del desarrollo del sistema nervioso en vertebrados.

En el NIMR, el laboratorio de David Wilkinson trabajaba en estrecho contacto con Robb Krumlauf, Robin Lovell-Badge, Jim Smith, Andrew Lumsden y Claudio Stern, junto con otros científicos destacados por sus contribuciones a la Biología del Desarrollo. Fue una época fantástica, durante la cual identificamos una serie de genes de vertebrados homólogos de genes previamente caracterizados en *Drosophila*, y que habían sido fundamentales para mostrar cómo los embriones pueden desarrollarse y establecer un plan corporal.

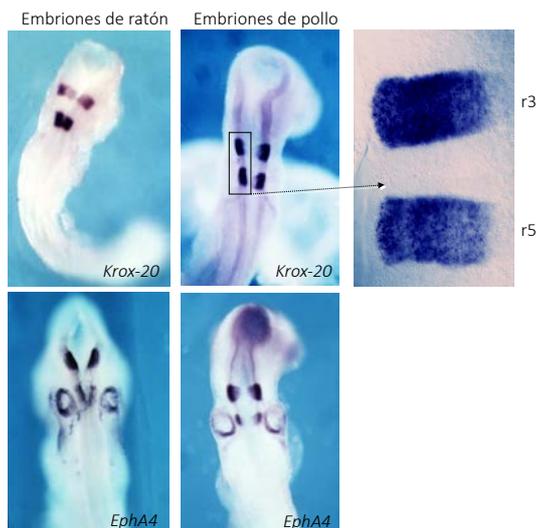


Figura 4. Embriones de vertebrados mostrando la expresión segmental de un factor de transcripción (Krox-20, ahora llamado *Egr2*) y de un receptor de membrana (*EphA4*).

Con respecto a los segmentos repetidos, definimos las expresiones en embriones enteros de pollo y ratón (Fig. 4) y nos embarcamos en un proyecto para identificar otros

genes con expresión segmentaria en el rombencéfalo del ratón además de los genes Hox y Krox-20 (ahora denominado *Egr2*). Ahí encontramos que no sólo factores de transcripción sino también genes que codificaban por receptores de la membrana celular, como los de la familia Eph, tenían una expresión restringida a segmentos³¹. Esto significaba que los factores de transcripción, como reguladores de la expresión génica, ponían en marcha un programa segmental de desarrollo que se traducía en la activación de moléculas efectoras (Fig. 4).

El trabajo de numerosos laboratorios a lo largo de más de dos décadas ha puesto de manifiesto el papel crucial de los receptores Eph y sus ligandos, las efrinas, como componentes fundamentales en el desarrollo del sistema nervioso, desde la distribución de territorios y la formación de mapas topográficos a la guía axonal y el establecimiento de conexiones³²⁻³⁴. La función de estos genes también ha trascendido el desarrollo del sistema nervioso, abarcando procesos como la segregación de los somitos en el mesodermo³⁵ o la de arterias y venas³⁶, patologías como el cáncer, la inflamación y enfermedades neurodegenerativas³⁷⁻³⁹, e incluso nos ha permitido proponer recientemente en colaboración con David Wilkinson su papel ancestral como impulsor de la aparición de los organismos multicelulares, concretamente en la necesaria segregación de las distintas poblaciones durante la formación de todos los metazoos⁴⁰.

3. DE LOS EMBRIONES A LA PROGRESIÓN DEL CÁNCER

“Science may set the limits of knowledge, but should not set limits to imagination”.

“La Ciencia establece los límites del conocimiento, pero no los de la imaginación” Bertrand Russell

3.1. La EMT en el desarrollo embrionario y la progresión tumoral

Además de los receptores de membrana de la familia Eph, encontramos otro factor de transcripción homólogo a un gen previamente descrito en *Drosophila*, *Snail*⁴¹, y pensando que podríamos entender mejor su función si aprovechábamos la disponibilidad del embrión de pollo para la embriología experimental, junto con Mike Sargent nos propusimos identificar el gen homólogo mediante el cribado de una genoteca de ADN

complementario que construimos a partir de más de 600 embriones de pollo obtenidos en unos pocos días. No sólo encontramos *Snail* sino también, otro homólogo que inicialmente llamamos "*Zip*" porque detectamos su expresión "en los bordes de la placa neural durante el cierre del tubo neural" como si se tratase de una cremallera (notas tomadas el 30 de junio de 1992; Fig. 5a).

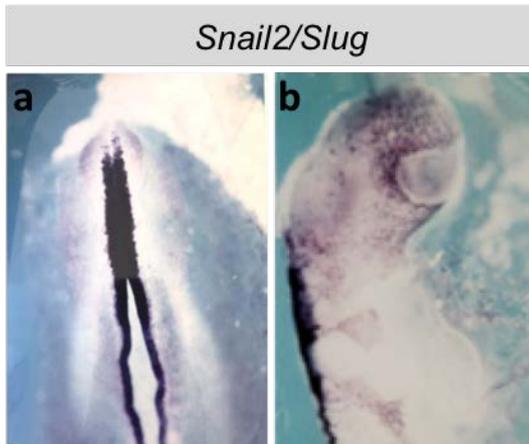


Figura 5. Imágenes de la expresión de *Snail2* (en azul) en la cresta neural del embrión de pollo. (a) Expresión temprana en los bordes del tubo neural en desarrollo, correspondiendo a la cresta neural premigratoria. (b) En embriones más tardíos, se observa la expresión tanto en la población premigratoria (en la zona más dorsal a la izquierda) como en la migratoria, como corrientes de células con origen en la población premigratoria. Adaptado de Ref. 42.

Con la ayuda de Claudio Stern, que estaba optimizando el protocolo de hibridación in situ para los embriones de pollo, aumentamos la sensibilidad del protocolo y observamos que este gen se expresaba en las células de la cresta neural. La cresta neural es una población celular que surge en la parte dorsal del sistema nervioso central, y precursora de múltiples derivados incluyendo entre otros la mayor parte de las neuronas del sistema nervioso periférico, células gliales, el esqueleto craneofacial y prácticamente todas las células pigmentadas del cuerpo. La principal característica de la cresta neural es su capacidad de desprenderse de su lugar de origen, y migrar para poblar distintos territorios para dar lugar a los derivados mencionados.

Llamamos al nuevo gen *Slug* (babosa en inglés), ya que era un parólogo de *Snail* (caracol), y aparecía tanto en las poblaciones de cresta neural premigratorias como en las migratorias (Fig. 5b). Años más tarde el comité de Nomenclatura HUGO sugirió nombrar a este gen *Snail2* (ver Ref. 43).

En aquel momento no existían marcadores de la cresta neural premigratoria y, por lo tanto, la aparición de estas células en la parte superior de los pliegues neurales, así como

su delaminación y migración, sólo podían estudiarse utilizando trasplantes entre embriones de pollo y codorniz en estudios pioneros de Nicole Le Douarin⁴⁴. En este momento, a finales de 1992 regresé a España para establecer mi laboratorio en el Instituto Cajal de Madrid con la convicción de que estudiaría organismos completos por medio de la disciplina que resuelve el misterio de la generación de la forma y el análisis de la función de los genes simultáneamente.

Ya en Madrid encontramos que, además de en la cresta neural, *Snail2* también aparecía en la línea primitiva, una estructura fundamental en el embrión de la que, de forma equivalente a la cresta neural, se desprenden y migran las células precursoras, en este caso del mesodermo y el endodermo, las capas embrionarias que dan lugar a los músculos, los huesos, y los órganos internos. Basado en el patrón de expresión y en el concepto de migración masiva durante el desarrollo embrionario que había propuesto Ruth Bellairs, y su comparación entre la cresta neural y la línea primitiva en el embrión de pollo⁴⁵, parecía que la función de este gen iba a estar relacionada con los movimientos celulares. Habiendo aprendido a cultivar embriones de pollo con Jonathan Cooke, los cultivamos e incubamos con oligonucleótidos antisentido frente a *Snail2*, una tecnología para anular funciones génicas que estaba en sus inicios y que no se había aplicado anteriormente a embriones enteros. Observamos que las células eran incapaces de desprenderse y emigrar tanto desde el tubo neural como desde la línea primitiva (Fig. 6 y no mostrado)⁴⁶.

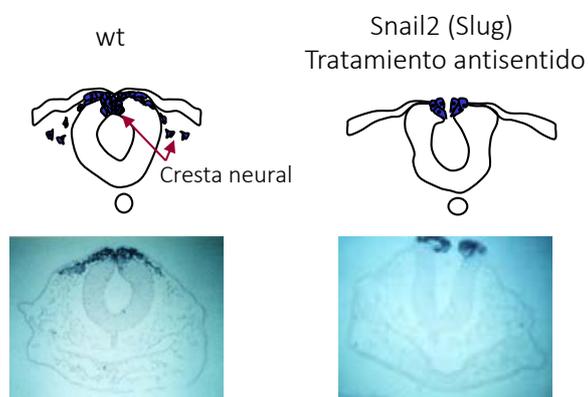


Figura 6. Esquemas e imágenes de la expresión de *Snail2* (en azul) en la cresta neural en secciones transversales del tubo neural en embriones de pollo. Tras un tratamiento con oligonucleótidos antisentido frente a *Snail2*, las células no son capaces de desprenderse del tubo neural. Un defecto similar se observa también en la línea primitiva (no mostrado). Adaptado de la Ref. 46.

Entonces comprendimos que este factor de transcripción era capaz de activar un proceso llamado transición epitelio mesénquima, o EMT de sus siglas en inglés, que estudió por primera vez Betty Hay en Harvard en los años 60⁴⁷ del siglo XX y para el que no se conocían mecanismos moleculares. La EMT se definió como el proceso que puede convertir a una célula epitelial, estática y con numerosas uniones que las mantienen adheridas a las células adyacentes, en células mesenquimáticas, con capacidad de movimiento y de migración a través de la matriz extracelular (Fig. 7). Esta transición permite a las células desprenderse de su lugar de origen y llegar a su destino en el embrión tras recorrer grandes distancias.

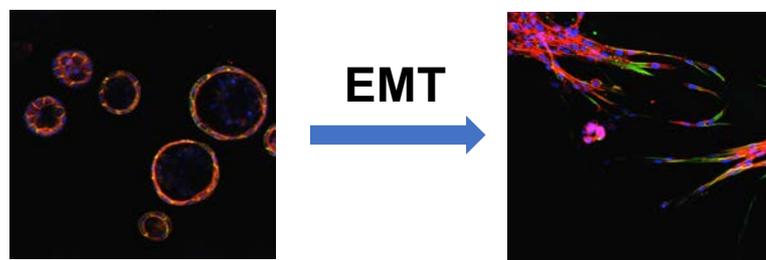


Figura 7. Esquemas Imágenes de células epiteliales y de estas células tras la inducción de un proceso de EMT en cultivos en matrices de colágeno en 3 dimensiones.

Snail2 inducía una EMT que recordaba al fenómeno observado en un nuevo tipo de célula fibroblástica originada bien a partir de células epiteliales mamarias derivadas de un tumor⁴⁸ y/o tras la incubación de células de la vejiga de carcinomas epiteliales con el factor de crecimiento epidérmico⁴⁹. Por todo ello, aun sin evidencias experimentales claras, en el mismo trabajo que describimos el fenotipo en los embriones de pollo, planteamos que "la activación patológica de *Slug (Snail2)* o de genes funcionalmente relacionados podría contribuir al inicio del fenotipo invasivo o metastásico durante la progresión de los cánceres de origen epitelial, porque la capacidad de atravesar la membrana basal que separa los tejidos epiteliales de los adyacentes recuerda al mecanismo por el cual se originan el mesodermo y la cresta neural"⁴⁶. Dado que se trataba de un factor de transcripción, debía regular la expresión de otros genes. Entre los candidatos propusimos a las cadherinas⁴⁶, moléculas que mantienen unidas a las células epiteliales y cuya integridad se acababa de proponer como necesaria para mantener la estructura de la capa epitelial inicial del embrión temprano⁵⁰.

Muy poco después, la pérdida de la Cadherina E se asoció con la compactación de la mórula antes de la implantación del embrión de ratón, lo que hizo que también se conociera a la cadherina con el nombre de uvomorulina^{51,52}, y confirmando su papel crucial en el mantenimiento de las uniones entre células epiteliales. Comenzamos a trabajar en la hipótesis de que Snail pudiera reprimir cadherinas y varios años más tarde, en 2000, con Amparo Cano y al mismo tiempo que Antonio García de Herreros en Barcelona, pudimos demostrar que Snail actuaba como represor de la transcripción del gen de la *Cadherina E*^{53,54}.

En aquel momento había una búsqueda muy activa de potenciales represores de cadherina, ya que se acaba de demostrar por el grupo de Gerhard Christofori que la pérdida de Cadherina E era fundamental para la transición de adenoma al carcinoma invasivo⁵⁵. Nuestros datos indicaban que estos genes cruciales durante el desarrollo embrionario para desplazar las células a su lugar de destino podrían ayudar a las células cancerosas a desprenderse del tumor primario y diseminarse para formar los tumores secundarios⁵³, las metástasis, responsables de más del 90% de las muertes por cáncer. Esta hipótesis tomó fuerza tras la demostración de que *Snail1* estaba activado en muestras procedentes de pacientes con cáncer de mama⁵⁶. Se abrió un nuevo campo de estudio no muy bien recibido inicialmente por la comunidad de investigación oncológica, pero al que luego se han unido y contribuido numerosísimos grupos tanto en España como en el resto del mundo y que constituye aún uno de los campos más activos de estudio⁵⁷. Irónicamente, a pesar de las reservas iniciales, este fenómeno no le pasó desapercibido a Cajal hace ahora 130 años, en 1890. Sorprendentemente, Cajal describe la EMT en cáncer en la primera edición de su Manual de Anatomía Patológica⁸. En palabras de Cajal refiriéndose a carcinomas de mama desdiferenciados: *“En torno a los islotes epiteliales no existe membrana basal... Deben mencionarse por frecuentes las formas celulares en huso, pera y en estrella... Las células están perfectamente sueltas... Explica la tendencia invasora de éstas, que, libres de... cementos de soldadura, pueden fácilmente emigrar por las lagunas conectivas”* (ver Fig. 8).

A día de hoy no podría encontrarse una mejor definición de la EMT, lo que muestra una vez más la clarividencia y visión de Cajal y su capacidad de interpretar fenómenos biológicos con tan solo observar muestras de tejido fijado. La figura 8 muestra la similitud entre los dibujos de Cajal y micrografías tomadas en 2002 de muestras obtenidas de pacientes con carcinoma de mama.

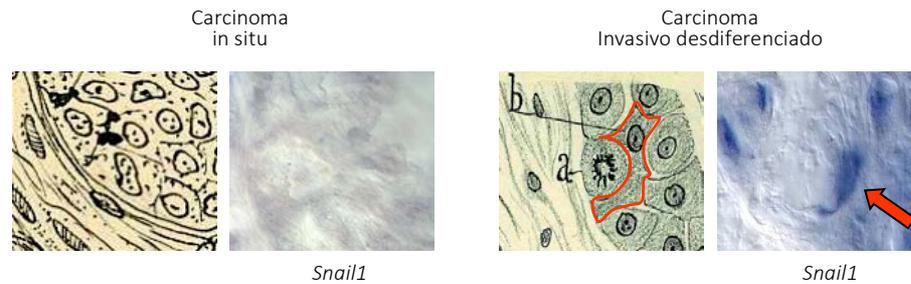


Figura 8. Detalles de dibujos de Cajal⁸ comparados con micrografías actuales de carcinomas de mama⁵⁶. En los carcinomas desdiferenciados Cajal detectó células con formas distintas que le sugirieron el proceso de invasión tumoral a tejidos adyacentes. Ver en el texto su descripción de las células que ejemplifica en su dibujo de la derecha con la letra “b”. Es la primera descripción de la transición epitelio-mesénquima (EMT), el proceso identificado como el primer paso en la cascada metastásica más de 100 años después. Las células invasivas contienen el factor Snail1, marcador precoz de malignidad tumoral e inductor de la EMT. Nótese la similitud entre los dibujos y las micrografías actuales.

La EMT se fijó en la evolución para células embrionarias que nacieron lejos de su destino final, dotando a las células de movilidad y propiedades invasivas⁵⁷. Todos los animales (metazoos) a lo largo de la evolución utilizan procesos similares a la EMT como mecanismo de diseminación y supervivencia celular. Por lo tanto, no es sorprendente que también sea utilizado por las células cancerosas. Sin embargo, la importancia de la EMT en la progresión del cáncer ha sido debatida y, por tanto, conviene detenerse a analizar las razones del debate, que se ha extendido durante casi dos décadas. Al principio, era extremadamente difícil detectar las células que se delaminaban y distinguirlas de las células del estroma tumoral⁵⁸, pero hay que hacer notar que este concepto también se cuestionó más recientemente^{59,60}. En nuestra opinión, las razones del debate se pueden resumir en tres conceptos: *complejidad*, *plasticidad* y *modelos experimentales subóptimos* (discutido en las Refs. 61 y 62).

La complejidad surge de al menos tres aspectos: (i) la existencia de numerosos factores de transcripción (EMT-TFs) que inducen la EMT, incluyendo las familias génicas *Snail*, *Twist*, *Zeb* y *Prrx*⁵⁷, (ii) el hecho de que tanto las células embrionarias como las células tumorales activan varios de estos factores de forma combinatoria dependiendo del contexto celular, lo que lleva al concepto emergente de código EMT-TF⁶², y (iii) la naturaleza intrínseca del proceso de EMT, que se trata de una transición celular con la existencia de estados intermedios/parciales entre la célula epitelial y la célula mesenquimática que no pudieron ser inicialmente asociados a la activación de la EMT (Fig. 9). Estas células presentan una gran heterogeneidad por las razones mencionadas y muestras características tanto epiteliales como mesenquimáticas. En el caso del cáncer, la heterogeneidad proporcionada por la expresión combinatoria de los factores de transcripción añade otro nivel de complejidad al proporcionado por las mutaciones y la inestabilidad cromosómica.

Con respecto a la plasticidad, junto con otros grupos de varios países, hemos demostrado que la EMT es un fenómeno transitorio y que las células tumorales diseminadas a través del sistema circulatorio tras su desprendimiento desde el tumor primario deben retornar a un fenotipo más epitelial (epiteloide) para ser capaces de anidar en órganos distantes y crecer dando lugar a nuevos tumores, las metástasis. Esto implica que una EMT no reversible no da lugar a metástasis. En otras palabras, el proceso de EMT es importante para la delaminación del tumor primario, pero no es suficiente para la colonización metastásica. La plasticidad (reversión) del proceso es fundamental y viene propiciada por la represión de la expresión de los EMT-TFs⁶³⁻⁶⁷.

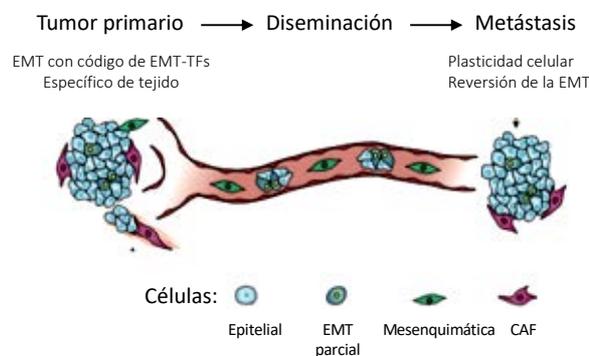


Figura 9. La complejidad de la EMT: Activación combinatoria de EMT-TFs y programas específicos de tejido, diseminación y posterior reversión para la formación de metástasis. Adaptado de Ref. 62.

Por lo tanto, teniendo en cuenta la complejidad y la plasticidad celular, el estado actual del tema es el siguiente: (i) Existen distintos programas de EMT que dependen del tejido de origen, tanto en el desarrollo embrionario como en la progresión tumoral; (ii) la transición de epitelio a mesénquima no es siempre completa. De hecho, la mayor parte de las transiciones son parciales, tanto en el embrión como en los carcinomas, dando lugar a fenotipos híbridos heterogéneos y (iii) la plasticidad es una propiedad fundamental en la EMT, que es esencial para la delaminación de células embrionarias y del tumor primario, pero debe revertirse en los lugares de destino en el embrión y en el nicho metastásico para progresar, bien hacia la generación de distintos órganos o hacia la formación de metástasis, respectivamente (Fig. 10). Esto explica por qué los fenotipos intermedios, más proclives a revertir a un fenotipo más epitelial, son los que parecen tener un mayor potencial metastásico como se ha demostrado en distintos tipos de carcinoma, incluidos los de cabeza y cuello, de mama y de piel⁶⁸⁻⁷¹.

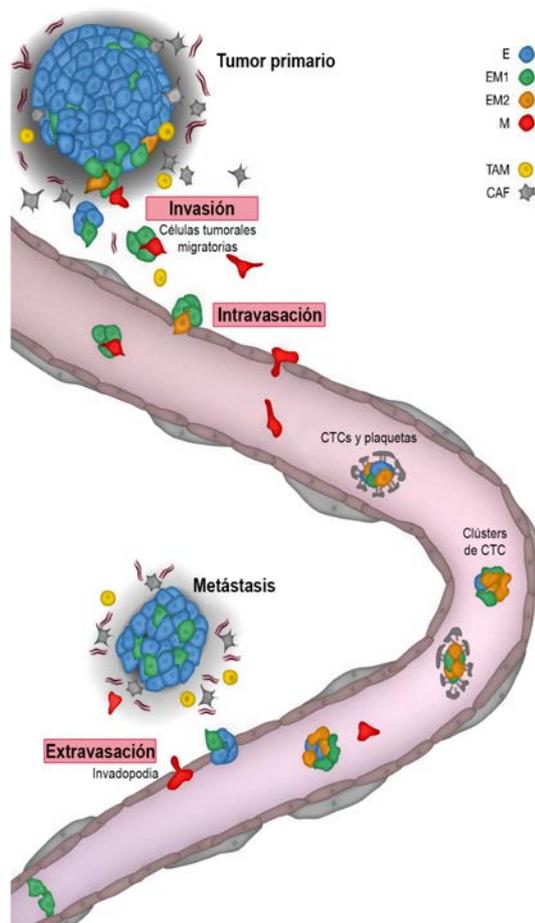


Figura 10. La cascada metastásica. Complejidad de la misma por (i) la heterogeneidad de las células cancerosas en el tumor primario y en las que sufren una EMT (distintos estados de E a M representados por distintos colores en la figura), (ii) las diferentes estrategias que las células cancerosas adoptan para sobrevivir en el torrente sanguíneo y colonizar sitios distantes. (iii) la plasticidad necesaria para anidar en el nicho metastásico. La EMT es un evento focal en el tumor primario tras la interacción de las células cancerosas con el microambiente, donde existen fibroblastos asociados al cáncer (CAF), células del sistema inmune, incluyendo linfocitos T y B, células “natural killer” (no mostrado) y Macrófagos (TAM). Así, el microambiente en el tumor primario incluye un importante componente inflamatorio, semejante al encontrado en microambientes fibróticos.

Los fenotipos intermedios, caracterizados por la presencia de propiedades epiteliales y mesenquimáticas en las mismas células, permiten la agrupación de las células diseminadas en grupos (clústeres), y así se han detectado en las células circulantes de tumores (CTC, de sus siglas en inglés)⁷² tanto en modelos animales como en pacientes (Fig. 10). Como ejemplo, la proporción de células cancerosas con características de EMT en tumores primarios de mama no supera el 3% en los positivos para el receptor de estrógeno (RE) ni el 15% en tumores negativos. Sin embargo, la mayoría de las células tumorales circulantes (CTC) exhiben un fenotipo compatible con la EMT.

De todo lo anterior se derivan varias predicciones a tener en cuenta en la interpretación de resultados obtenidos en modelos animales: (1) La ausencia (ya sea endógena o después de un silenciamiento forzado) de un único EMT-TF⁵⁹ no puede tomarse como prueba de la ausencia de EMT. El hecho de que *Snail1* y *Twist1* no contribuyan a la diseminación del cáncer de páncreas y, por tanto, a su potencial metastásico, no significa que las células tumorales no activen la EMT⁷³ como se propuso en 2015⁵⁹. Ahora sabemos que la activación de otro inductor de EMT, *Zeb1*, tiene un gran impacto en la diseminación y metastatización del cáncer de páncreas⁷⁴. (2) La presencia de un marcador mesenquimático particular no debe tomarse como un requerimiento para definir la EMT⁷⁵, ya que no hay marcadores universales del programa. Así, la ausencia del marcador mesenquimático vimentina fue tomada como evidencia de la ausencia de EMT en la diseminación del cáncer de mama⁶⁰ y ahora sabemos que hay un programa de EMT activado durante la progresión de estos tumores que no incluye la expresión de vimentina⁷⁵ y que no puede detectarse con el llamado marcador específico de fibroblastos (fsp), ampliamente utilizado para detectar células mesenquimáticas⁷⁶. La EMT en cáncer de mama implica al menos a los inductores de EMT *Snail1*, *Twist1* y *Prrx1*^{63,77,78}. Tras todo este progreso, ha habido un gran interés reciente de las revistas más influyentes de recoger artículos de revisión de expertos internacionales acerca de la EMT para asentar las principales conclusiones y definir perspectivas y oportunidades^{79,80}. A pesar de todos los avances, el campo de investigación aún requiere la existencia de modelos animales optimizados que permitan seguir a las células desde el tumor primario hasta el lugar de la metástasis de una manera robusta que evalúe simultáneamente los programas de EMT, la expresión génica y la plasticidad celular.

3.2. Hacia nuevas estrategias terapéuticas contra el cáncer

Una pregunta relevante es cómo el conocimiento de la biología de la célula tumoral puede ayudar a largo plazo en la clínica. Cuando pudimos establecer la conexión entre los mecanismos del desarrollo embrionario y el cáncer y, sobre todo, cuando encontramos la activación aberrante de la EMT en el tumor primario para la diseminación de las células cancerosas, inmediatamente surgió la propuesta por parte de los laboratorios de investigación y los laboratorios farmacéuticos de buscar inhibidores de la EMT para intentar prevenir la diseminación del cáncer y, con ello, la formación de metástasis. Sin embargo, dos hechos llevaron a plantearse si esta estrategia era correcta. En primer lugar, y en contra de lo que se creía durante muchos años, la gran mayoría de pacientes oncológicos tienen células diseminadas en el momento del diagnóstico, evidenciada por la presencia de CTCs⁷² aun en ausencia de metástasis. En segundo lugar, las células diseminadas deben revertir la EMT para lograr un fenotipo más epitelial compatible con la anidación en el nicho metastásico. Por lo tanto, inhibir la EMT podría ser contraproducente, ya que la posible reversión a un fenotipo epitelial/epiteloide de las células ya diseminadas podría incluso promover, más que evitar, la formación de metástasis^{63,64,81}. Por lo tanto, es crucial que se propongan estrategias alternativas.

Conviene recordar que al estudio de la metástasis y los mecanismos que promueven su formación se les ha dedicado menos atención que a la comprensión de la iniciación y el desarrollo del tumor primario. Esto ha llevado a un mejor entendimiento de la biología de los oncogenes y en general, de los factores genéticos y epigenéticos del cáncer. La complejidad de la cascada metastásica y, en particular, el bajo número de células cancerosas que logran colonizar los órganos distantes para luego generar metástasis ha dificultado enormemente su estudio. Ya que la formación de metástasis es responsable de más del 90% de las muertes asociadas al cáncer, y por tanto el punto crucial para el pronóstico en pacientes, una estrategia alternativa a la inhibición de la EMT es impedir la formación de metástasis, previniendo la anidación de las células tumorales en el nicho metastásico. Debido a que, para la anidación, las células tumorales interactúan en el nicho metastásico de los órganos distantes con señales que promueven su colonización y

crecimiento, la identificación de estas señales es de gran interés, ya que pueden convertirse en dianas terapéuticas de nueva generación.

La EMT aumenta la supervivencia y la resistencia a la muerte celular, como mostramos en embriones y en células en cultivo⁸² y, además, se ha asociado más tarde a la resistencia a quimioterapia e inmunoterapia^{59,60,81,83,84}. La EMT confiere una ventaja selectiva a las células migratorias tanto embrionarias como tumorales para llegar a su destino y formar tejidos o metástasis, respectivamente. Por lo tanto, parece apropiado centrarse en identificar las características asociadas a la EMT que proporcionan una vulnerabilidad selectiva para eliminar específicamente las células que han sufrido una EMT, han diseminado y son resistentes a las terapias actuales. Es importante destacar que los clones resistentes a los fármacos pueden surgir tanto en tumores primarios como en lesiones metastásicas⁸⁵⁻⁸⁷, y por otra parte, que la activación de la EMT en las células de carcinoma de mama se ha asociado con la modulación del microambiente tumoral hacia un estado inmunosupresor enriquecido en macrófagos de tipo M2^{88,89} (Fig. 10). Esto es similar a la situación en la fibrosis renal donde hemos demostrado junto a otros autores que las células epiteliales tubulares lesionadas activan una EMT que envía señales al estroma para remodelar el microambiente^{90,91} (Fig. 10). En resumen, hay una relación bidireccional entre las células tumorales y el estroma que ocurre tanto en el tumor primario para favorecer la diseminación de las células cancerosas como en el nicho metastásico para promover la anidación. El estudio de estas señales es uno de los campos más activos de investigación actualmente.

Podemos concluir que, aunque los programas embrionarios se apagan una vez están formados los órganos en el embrión y se mantienen así en el adulto sano, se activan de forma aberrante en situaciones patológicas como durante la progresión del cáncer. Por lo tanto, el conocimiento íntimo de los mecanismos que rigen de los procesos embrionarios, y en este caso la EMT, nos ayuda a entender mejor la biología y el comportamiento de la célula tumoral y nos debe ayudar a diseñar mejores estrategias terapéuticas.

4. EL CONTROL DE LA HOMEOSTASIS TISULAR: SALUD, ENVEJECIMIENTO Y REPARACIÓN

“If I’d known I was gonna live this long, I’d have taken better care of myself”.

“Si hubiera sabido que iba a vivir tanto, hubiera intentado cuidar mejor de mí mismo” Eubi Blake, músico, al cumplir 100 años.

4.1. La EMT en la degeneración de órganos

Debido al aumento de la longevidad, uno de los objetivos más importantes de la sociedad actual es promover un envejecimiento saludable. No se trata de vivir más, sino de envejecer con calidad de vida. En este sentido describiré lo que parece una paradoja. Como se menciona en el apartado anterior, los programas embrionarios se apagan una vez formado el embrión, permanecen apagados en el adulto sano y se reactivan en el cáncer. Pero no es sólo el cáncer, se reactivan también en otras enfermedades en las que como en el cáncer, su incidencia está asociada al envejecimiento. Por ejemplo, la degeneración de órganos. En este sentido podemos entender el envejecimiento, al menos en parte, como un proceso de deterioro de la homeostasis, como una pérdida del funcionamiento óptimo de los órganos. El deterioro se produce en respuesta al daño acumulado, que depende de estímulos tanto endógenos como exógenos, incluida la forma de vida. La respuesta al daño determina la progresión de la enfermedad. Parte del deterioro puede afectar a los mecanismos de control que, de una forma exquisita, mantienen los genes encendidos o apagados en cada tipo celular en condiciones de homeostasis. Su deterioro genera errores, entre ellos la reactivación de programas embrionarios que desdiferencian las células, aproximándolas a características de células embrionarias no funcionales, con la consiguiente insuficiencia funcional y posterior fallo orgánico.

Un ejemplo paradigmático de degeneración de órganos que concurre con la activación aberrante de genes embrionarios ocurre durante el desarrollo de la fibrosis, una patología degenerativa progresiva que puede culminar en la muerte por fallo orgánico. La enfermedad fibrótica va en aumento; por ejemplo, se estima que la incidencia de la fibrosis pulmonar idiopática es similar a la de la totalidad de los tumores de cáncer de estómago, hígado, testículos y cuello uterino juntos⁹². La fibrosis renal asociada a la enfermedad renal crónica (CKD) es un problema de salud pública a nivel mundial, con una prevalencia de

alrededor del 15% en la población adulta, con valores muy semejantes en España y Estados Unidos, pero es importante considerar que la incidencia es de casi el 40% en adultos de más de 65 años^{93,94}, lo cual la convierte en una enfermedad asociada al envejecimiento. Además, aumenta muy significativamente en pacientes con problemas cardiovasculares u obesidad, lo que indica que está muy relacionada con el estilo de vida y, por lo tanto, susceptible de retroceder en poblaciones con envejecimiento saludable.

Además de como respuesta a acumulación de daño con la edad o daño crónico, la fibrosis renal también aparece como resultado de una obstrucción urinaria, de trastornos autoinmunes, de una inflamación no resuelta o del deterioro de un trasplante⁹⁵. Como se ha mencionado, ya que no se dispone de ningún tratamiento específico para recuperar la función del órgano, la fibrosis suele progresar irreversiblemente hacia CKD en fase terminal, lo que requiere diálisis o trasplante de riñón, y que representó en 2009 un costo de más de 40.000 millones de dólares sólo en los Estados Unidos⁹⁶. Por lo tanto, comprender la etiología y los mecanismos moleculares asociados a ella es de vital importancia para el diseño de mejores estrategias terapéuticas que detengan la progresión de la enfermedad.

La fibrosis se produce típicamente a través de la acumulación progresiva de matriz extracelular depositada por miofibroblastos, fibroblastos especializados capaces de segregar varios componentes de matriz y fundamentalmente colágeno. El origen de estos miofibroblastos en fibrosis renal, pulmonar, y hepática ha sido tema de debate durante casi dos décadas. Además de la acumulación de fibras de colágeno, que da origen al nombre de la enfermedad, hay otros dos componentes muy destacables que contribuyen a la progresión hacia la enfermedad crónica y el fallo orgánico: la pérdida de función de las células epiteliales y la inflamación. Todo esto ha sido debatido y estudiado particularmente en la fibrosis renal.

Durante la fibrosis renal, además de la aparición de una población de miofibroblastos muy numerosa, responsable de la fibrogénesis, hay pérdida de la función de las células renales, en parte responsable de la insuficiencia renal, y numerosas células inflamatorias que secretan citoquinas^{97,98}. Sin embargo, los mecanismos por los que la

inflamación crónica incidía en la fibrogénesis y cómo se integraba con la pérdida de la función renal no se conocían.

Con respecto al punto clave, el origen de los miofibroblastos productores de colágeno, algunos autores consideraban que procedían de la transformación de las células epiteliales renales a través de un proceso de EMT⁹⁹, mientras que análisis de linajes celulares en ratones transgénicos indicaron posteriormente que la contribución de los epitelios renales a la población de miofibroblastos era insignificante¹⁰⁰⁻¹⁰². Este debate se desarrolló de forma paralela y con los mismos resultados en el caso de la fibrosis hepática y la posible conversión de los hepatocitos en miofibroblastos^{103,104}. Esencialmente se trataba de defensores y oponentes de la participación de la EMT en el desarrollo de la fibrosis, y aunque los últimos datos de linajes celulares resueltos a favor de la no participación de la EMT parecían acabar con la polémica, había varias evidencias que indicaban lo contrario.

El factor de crecimiento fibroblástico, TGF β , es uno de los principales inductores de EMT, y puede señalar a la célula a través de su receptor y una cascada de proteínas Smad. Se sabía que la activación de Smad2/3 inducía la fibrosis renal en respuesta a TGF β y a angiotensina II¹⁰⁵ y, además, también se conocía que los ratones que carecían de Smad3 estaban protegidos contra la fibrosis¹⁰⁶. Esto se tomó como una evidencia del papel de la EMT en fibrosis, que venía ya soportada por datos de nuestro laboratorio que mostraban que la activación forzada de *Snail1* y la EMT en las células epiteliales renales inducía fibrosis y producía la muerte por fallo renal en ratones transgénicos¹⁰⁷.

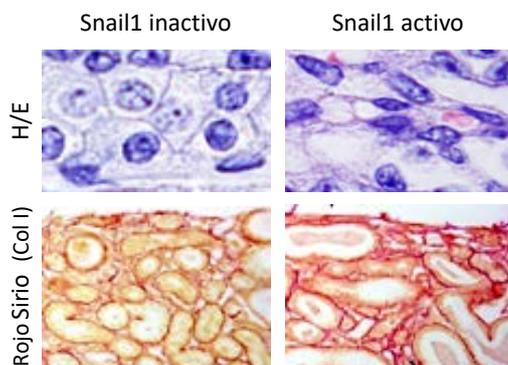


Figura 11. Imágenes de riñones de ratones transgénicos que pueden activar *Snail1* en las células epiteliales renales tras un tratamiento específico (adición de tamoxifeno, columna derecha). Se observa el cambio morfológico de células epiteliales poligonales a células irregulares (tinción hematoxilina/eosina; H/E), túbulos dilatados y una deposición de colágeno masiva (tinción Rojo Sirio). Adaptado de Ref. 107.

Además, muestras de pacientes sometidos a nefrectomía tras obstrucción urinaria y fibrosis presentaban reactivación de *Snail1*¹⁰⁷, confirmado posteriormente en modelos animales tras obstrucción ureteral unilateral (OUU)¹⁰⁸, un modelo clásico de inducción de fibrosis.

La pregunta que surgió en este momento, alrededor de 2010 fue ¿cómo podía la reactivación de *Snail1* y de la EMT ser relevante para el desarrollo de la fibrosis, si las células epiteliales del riñón no eran la fuente de los miofibroblastos tal y como habían mostrado los estudios de linaje celular¹⁰⁰⁻¹⁰²? Nuestros experimentos previos habían mostrado que la sola activación de *Snail1* en los epitelios renales era suficiente para inducir fibrosis, pero no contestaban a la pregunta más relevante: ¿era necesaria la activación aberrante de *Snail1* para desarrollar fibrosis? O, en otras palabras, ¿habría desarrollo de fibrosis en ausencia de activación de *Snail1*? Entonces decidimos abordar el problema de forma directa generando modelos transgénicos específicos en los que manipular la presencia de *Snail1*/EMT en las células epiteliales renales.

Conviene recordar de forma muy somera el desarrollo del sistema renal. Los precursores renales derivan del mesodermo intermedio, así denominado por ocupar esta posición en el eje medio-lateral del embrión temprano. Como se mencionó previamente, el mesodermo temprano se genera tras la entrada de células desde la línea primitiva tras sufrir una EMT. Esto significa que los precursores de las células epiteliales renales expresan *Snail1*. Sin embargo, su expresión se silencia en el desarrollo cuando se produce la diferenciación de los túbulos renales. Se mantiene apagada en el adulto sano¹⁰⁷, pues la protección del fenotipo epitelial es crucial para mantener la arquitectura tisular normal y la homeostasis.

En paralelo con el grupo de Raghu Kalluri en el Centro del Cáncer M.D. Anderson en Tejas, generamos ratones transgénicos cuyo sistema renal era completamente normal excepto que no era capaz de reactivar *Snail1* o *Twist1*, otro potente inductor de EMT, en las células epiteliales renales tras sufrir un daño que normalmente induce fibrosis como OUU o intoxicación con ácido fólico^{90,91}. El resultado fue que la falta de activación de la EMT impedía el desarrollo de la fibrosis, que aparecía muy atenuada (Fig. 12).

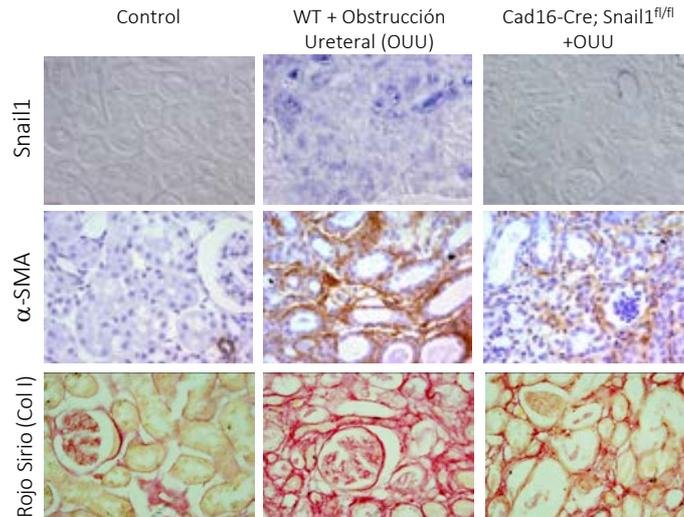


Figura 12. Los ratones transgénicos incapaces de reactivar *Snail1* (*Cad16-Cre; Snail1^{fl/fl}*) en respuesta al daño (OUU; columna de la derecha), presentan una fibrosis muy atenuada respecto a los ratones control (WT; columna central). La población de miofibroblastos fibrogénicos está muy disminuida, y como consecuencia, la deposición de colágeno es mucho menor.

Estos datos demostraban que la EMT era, no sólo suficiente, sino también necesaria para el desarrollo de la fibrosis. Se repitieron los experimentos de linaje celular con modelos más avanzados y se confirmó que en situaciones de fibrosis renal, los miofibroblastos productores de colágeno no procedían de las células epiteliales renales tras sufrir una EMT^{90,102} (Fig. 12).

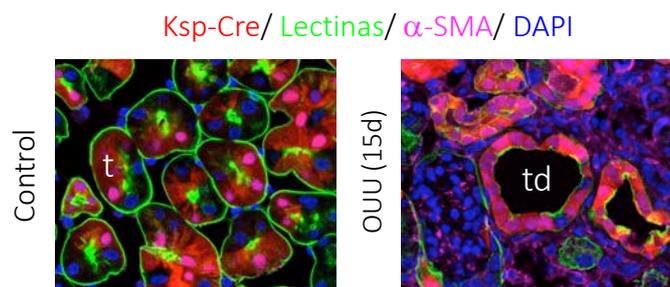


Figura 13. Imágenes de riñones de un ratón transgénico que permite la visualización y el seguimiento de las células epiteliales renales (en rojo). Los túbulos (t) se observan delimitados por lectinas (verde) y los núcleos de todas las células se muestran en azul. Tras la OUU se observan los túbulos dilatados (td), intersticio más abundante, pero sin contener células rojas, que en su caso hubieran procedido de la delaminación desde los túbulos renales. Por lo tanto, las células epiteliales renales no se delaminan para contribuir a los miofibroblastos u otras células intersticiales. Adaptado de Ref. 90.

Por lo tanto, la pregunta de la relevancia de la EMT en la fibrosis seguía en pie. ¿Cómo podía la reactivación de *Snail1* y de la EMT ser relevante para el desarrollo de la fibrosis, si las células epiteliales del riñón no eran la fuente de los miofibroblastos? La respuesta fue que, tras el daño, bien por obstrucción urinaria o administración de agentes tóxicos, las células epiteliales del riñón activaban *Snail1* de forma aberrante y experimentaban una EMT parcial. Se observó la desaparición de proteínas fundamentales para su función, como transportadores de iones⁹¹, y la pérdida de marcadores epiteliales y de polaridad apico-basal⁹⁰, cambios típicos de una EMT. Estos datos estaban de acuerdo con las propuestas de muchos autores de la importancia de la EMT en el desarrollo de la fibrosis renal. Sin embargo, las células permanecían integradas en los túbulos, incapaces de romper membrana basal y desprenderse, como hacían las células embrionarias y las células tumorales (Figs. 13 y 14). Esto está de acuerdo con los experimentos de linaje celular en fibrosis renal y hepática^{100-102,104}, y también lo estaba con los autores que negaban la conversión directa de células epiteliales en miofibroblastos. Además, ponía de manifiesto una diferencia fundamental en la respuesta a la activación de EMT de células adultas normales o tumorales. Las células normales no transformadas eran incapaces de activar el programa de invasión celular que les permitía desprenderse de su lugar de origen y migrar. Las células tumorales se comportaban de forma similar a las células embrionarias, reflejando cómo la transformación tumoral en células del adulto afecta a múltiples mecanismos de regulación presentes en las células diferenciadas, haciéndolas competentes para responder a señales frente a las que no responderían en situación de homeostasis, y comportándose en ese sentido de forma similar a las células embrionarias.

La pérdida de marcadores de diferenciación en las células epiteliales renales en principio explicaría la pérdida de función y la insuficiencia renal, pues se transforman en células que ya no pueden ejercer de células renales, pero quedaba por resolver su relación con la fibrogénesis y la inflamación, componentes fundamentales de la fibrosis que también estaban muy atenuados en los ratones transgénicos que no podían activar *Snail1* y la EMT en respuesta al daño. El hallazgo inesperado fue que las células epiteliales dañadas transmiten señales al intersticio para promover la diferenciación de los fibroblastos en miofibroblastos y secretan exosomas y citoquinas que ayudan a reclutar, por un lado, células mesenquimáticas derivadas de la médula ósea que también se diferencian a

miofibroblastos y por otro, macrófagos que mantienen la inflamación^{90,91,109}. Así, aunque las células tubulares del riñón no se convierten directamente en fibroblastos productores de colágeno, tras estímulos que producen daño celular, sufren una EMT parcial y, de forma paracrina, contribuyen significativamente a la fibrogénesis y a la inflamación, dos rasgos distintivos del desarrollo de la fibrosis (Fig. 14).

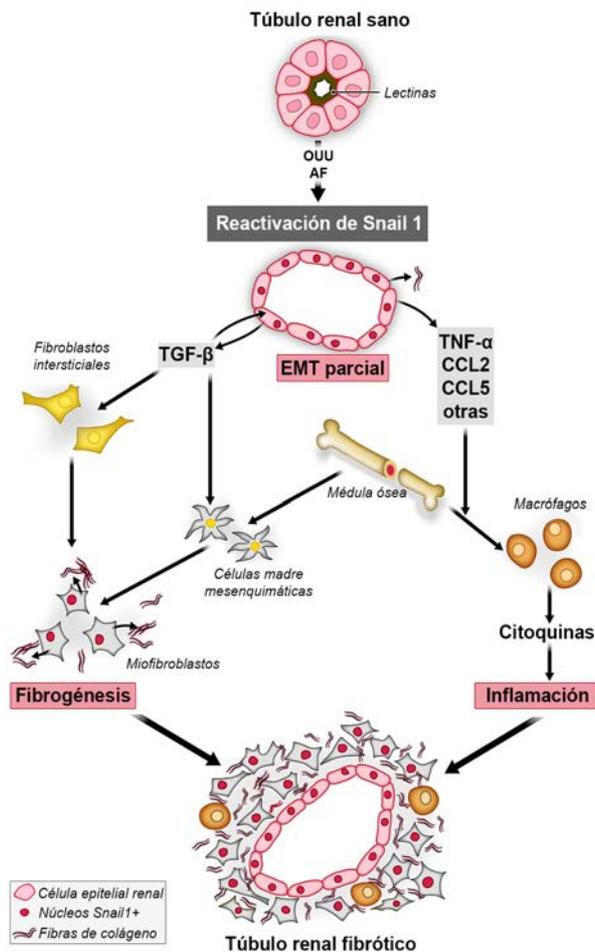


Figura 14. Esquema de los eventos posteriores a la reactivación de Snail1 tras una obstrucción ureteral unilateral (OUU) o un tratamiento con ácido fólico (FA). Snail1 induce una EMT parcial en las células epiteliales del riñón. La EMT parcial promueve la desdiferenciación de las células tubulares, con la disminución de los marcadores epiteliales, de polaridad y de diferenciación junto al aumento de los marcadores mesenquimáticos. Las células epiteliales permanecen integradas en los túbulos y transmiten señales fibrogénicas e inflamatorias al intersticio, promoviendo la activación de miofibroblastos y el reclutamiento de células inmunes, y con ello, la fibrogénesis y la inflamación. Adaptado de Ref. 90.

En términos del desarrollo temporal de la enfermedad, la propuesta es que tras el daño inducido por distintos estímulos, incluidos la obstrucción urinaria (OUU) o la intoxicación por ácido fólico (AF), se produce una reacción inflamatoria, cuyo control corre a cargo del TGFβ, con una función anti-inflamatoria. Si el daño es agudo, ambas respuestas consiguen poner en marcha los mecanismos adecuados para la reparación del tejido. Si el estímulo del daño es continuo, TGFβ pasa de ser un agente anti-inflamatorio a un agente

profibrótico y proinflamatorio, como ya se propuso hace más de una década tanto en el contexto de la fibrosis renal como en el cáncer^{97,110}. Ahora sabemos que ese cambio de comportamiento se debe a la capacidad del TGF β de inducir una EMT tras la activación aberrante de Snail1, un factor que estaba presente en el embrión en los precursores de las células epiteliales renales^{90,91}. Además, se establece un circuito de retroalimentación entre el TGF β y Snail1, propagando la señal y favoreciendo el progreso de la enfermedad.

La visión sobre la etiología de la fibrosis se ha ampliado en varios sentidos. En primer lugar, como ya se ha mencionado, se pone de manifiesto la mayor resistencia de las células del adulto a cambios en su fenotipo, reforzando la importancia del concepto de la protección de la homeostasis epitelial. En segundo lugar, la visión clásica de que en las interacciones entre las células y el estroma el papel instructor lo tenía el estroma enviando las señales de daño tisular, hay que extenderla a una relación bidireccional, pues en ausencia de la reactivación del programa embrionario en las células epiteliales, las señales de daño recibidas en el estroma no son suficientes para iniciar la respuesta que desencadena la fibrosis. En tercer lugar, el conjunto de los datos y el modelo propuesto reconcilia las dos visiones aparentemente opuestas en cuanto a la participación de la EMT en el desarrollo de la fibrosis renal. Los partidarios de la participación de la EMT estaban en lo correcto, pues el programa se activa en las células epiteliales. Los autores que defendían que los miofibroblastos no procedían de las células epiteliales también, ya que la EMT activada no es completa, pues las células epiteliales dañadas no rompen la membrana basal ni activan el programa de invasión. Sin embargo, instruyen la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos y mantienen la inflamación.

Por último, la EMT puede contribuir de forma similar al desarrollo de la fibrosis hepática. Paralelamente a lo observado en el riñón, los hepatocitos dañados podrían secretar señales después de someterse a una EMT parcial tras activar Snail1, lo cual promovería la conversión de células estrelladas en miofibroblastos y el mantenimiento de la inflamación. Esto es consistente con los datos obtenidos en modelos de fibrosis hepática en ratones deficientes en Snail1, donde la fibrosis está muy atenuada¹¹¹. La hipótesis de la EMT parcial también es compatible con hallazgos en la fibrosis pulmonar, donde se ha

observado que subpoblaciones de células epiteliales de pacientes expresan tanto marcadores epiteliales como mesenquimáticos¹¹².

4.2 Hacia una estrategia terapéutica mejorada para el tratamiento de la fibrosis

La señalización aberrante y continuada de TGF β es la principal causa del inicio de la fibrosis, por lo que atenuar la señalización de TGF β ha sido la principal estrategia propuesta para combatir la enfermedad. Esta estrategia también se ha utilizado en el cáncer colorrectal, donde los inhibidores de TGF β bloquean la interacción entre el estroma y las células cancerosas con a intención de prevenir el progreso de la enfermedad¹¹³.

Se han propuesto varias alternativas para la inhibición de la señalización por TGF β . Así, agonistas de un inhibidor endógeno de la señalización de TGF β , el receptor nuclear huérfano 4A1 (NR4A1), atenúan la fibrosis en piel, hígado, pulmón y riñón¹¹⁴. Se han utilizado también moléculas pequeñas inhibitoras de STAT3, otro mediador, que atenuó la fibrosis pulmonar en ratones tratados con bleomicina¹¹⁵. Otra estrategia ha sido el uso de pequeños péptidos para inhibir específicamente la interacción del TGF β con su receptor¹¹⁶ o la administración de BMP7, otro factor de la superfamilia del TGF β , que funciona de forma antagónica al TGF β ¹¹⁷.

Ahora sabemos que, tras un daño en el riñón, la respuesta inflamatoria inicial conduce a la producción de TNF α , que induce la activación de la NF- κ B. Además de la inflamación, NF- κ B induce la transcripción de *Snail1* y la estabilización de su proteína¹¹⁸. Como ya se ha mencionado, en el contexto de una lesión crónica, TGF β pasa de ser anti-inflamatorio a ser fibrogénico debido a su papel como potente inductor de *Snail1*¹¹⁹. Así, ambas vías de señalización convergen en la activación del *Snail1* y sabemos que su presencia es necesaria para el mantenimiento de la expresión de TGF β y, por tanto, de la progresión de la fibrogénesis y el mantenimiento de la inflamación (Fig. 14). Así, *Snail1* se localiza en el punto de convergencia de las vías de señalización que promueven el progreso de la fibrosis en los términos en los que se había definido previamente cómo debía ser la diana óptima para limitar la progresión de la enfermedad¹²⁰. Teniendo esto en cuenta y el hecho de que

la inhibición de la señalización completa del TGF β bloquearía todas sus funciones incluyendo las beneficiosas, Snail1 se presentaba como un candidato óptimo para ser estudiado como posible diana terapéutica en fibrosis. Está situado en la encrucijada de las cascadas de señalización deletérea y es un nodo del circuito de retroalimentación con el TGF β que promueve el progreso de la enfermedad. En efecto, la inactivación de Snail1 mediante la inyección sistémica de oligonucleótidos anti-sentido en ratones con fibrosis renal establecida mejoró la morfología y disminuyó de forma muy significativa tanto la fibrogénesis como la inflamación, atenuando significativamente la enfermedad⁹⁰ (Fig. 15).

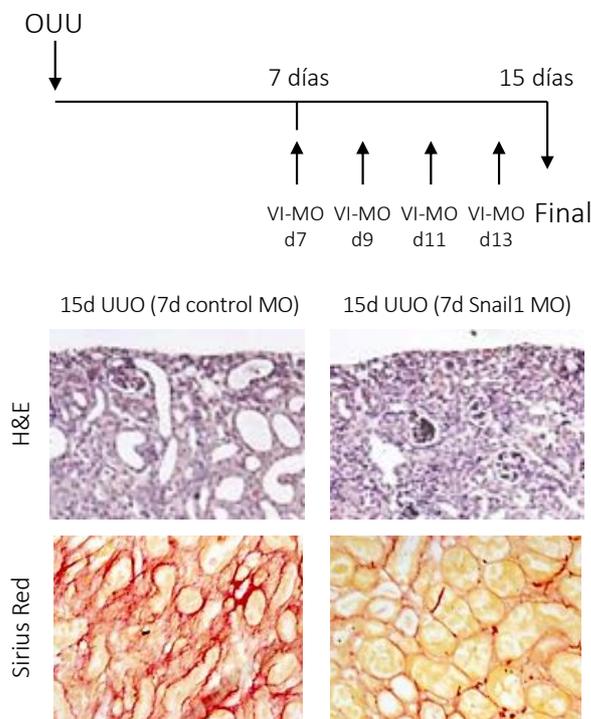


Figura 15. La inactivación de Snail1 revierte la fibrosis inducida por obstrucción urinaria (OUU) en ratones, Esquema de la aproximación experimental. Siete días tras OUU, los ratones se sometieron a inyecciones sistémicas con vivo-morfolino control (Control-MO) o anti Snail1 (Snail1 MO) cada dos días. Imágenes representativas de secciones histológicas con tinciones de hematoxilina/eosina y Rojo Sirio para monitorizar morfología y fibrogénesis, respectivamente. La inyección sistémica de inhibidores de Snail1 mejora la morfología y reduce la fibrosis. La expresión de TGF β y la población de células inflamatorias también están disminuidas (no mostrado).

Estos datos abren una vía nueva para los inhibidores de la EMT que se estaban desarrollando para las terapias antimetastásicas y que, como se ha mencionado en apartados anteriores, han sido cuestionados por la demostración de que las células cancerosas necesitan retornar al fenotipo epitelial para una colonización metastásica exitosa^{63,64}. Como tal, la inhibición de la EMT en pacientes con cáncer puede ser contraproducente^{63,64,81}. Por el contrario, el fenotipo mesenquimático es la etapa final de la fibrosis orgánica y la reversión al estado epitelial debería ser totalmente beneficiosa.

En resumen, la inhibición de la EMT por medio de la inhibición de Snail1 en particular puede proponerse como una estrategia segura para mejorar la fibrosis, especialmente en los procesos fibróticos en los que la inflamación juega un papel importante en la progresión de la enfermedad.

5. LA REACTIVACION DE PROGRAMAS EMBRIONARIOS EN LAS PATOLOGÍAS DEL ADULTO

“You are never too old to become younger”

“Nunca se es demasiado viejo para rejuvenecer” Mae West

El envejecimiento en términos de la biología de la célula se define en una revisión seminal¹²¹ como una pérdida progresiva de la integridad fisiológica, que conduce a un deterioro de la función y a una mayor vulnerabilidad a la muerte. Por eso no es de extrañar que la edad sea un factor de riesgo preponderante para la fibrosis¹²² y la progresión del cáncer¹²³. La reactivación aberrante de procesos embrionarios ocurre, más que por acumulación de mutaciones¹²⁴ e inestabilidad genómica como en la transformación de una célula normal en una célula tumoral, sino en la desregulación de “los interruptores de expresión génica”, el deterioro de los mecanismos de control que mantienen encendidos o apagados genes asociados a programas específicos de diferenciación tisular (Fig. 16). Es el resultado de una pérdida de la *HOMEOSTASIS* tisular y orgánica, deterioro que dota a la célula de competencia para responder a estímulos para los que era insensible como consecuencia de su proceso de diferenciación para cumplir una función determinada. De esta forma, las células adquieren propiedades que las asemejan a las células embrionarias y que son fundamentales para la progresión del cáncer¹²⁵ incluyendo la resistencia a la muerte celular, la evasión del sistema inmune, la inflamación y por supuesto, la invasión y diseminación, fundamentales para la formación de metástasis.

En el caso de la fibrosis, la activación de genes embrionarios desencadena la dediferenciación celular y la pérdida de la función. De hecho, el desarrollo de la fibrosis no mediada por otras patologías específicas, puede ser consecuencia de la edad y del daño acumulado a lo largo de la vida. Se modifica por completo la biología de la célula, tomando un papel preponderante la inflamación y la fibrogénesis, generando un microambiente patológico con características comunes al microambiente tumoral. Por lo tanto, la

reactivación aberrante de genes embrionarios y enfermedad son dos términos que caminan juntos, abrazados por enfermedades devastadoras como el cáncer y la fibrosis (Fig. 16).

La **EDAD** es el mayor factor de riesgo para el **desarrollo del cáncer** y la **degeneración de órganos**

➤ **Reactivación aberrante de programas embrionarios**

- Concepto adicional a otros procesos patológicos asociados al envejecimiento
- NO hay mutaciones en regiones codificantes de los EMT-TFs sino **defectos en “los interruptores”**
- Deterioro de los mecanismos de control –pérdida de la **HOMEOSTASIS**
- *Potencialmente reversible. Genes embrionarios como dianas terapéuticas inesperadas y sin efectos secundarios en degeneración de órganos*



Estrategia terapéutica: revertir a la condición del adulto joven sano



Figura 16. Relación entre el cáncer, la fibrosis y el envejecimiento. La reactivación aberrante de genes embrionarios en enfermedades devastadoras.

Por todo lo anterior, los genes embrionarios se convierten en dianas terapéuticas inesperadas y que, debido a su silenciamiento casi total en el adulto sano, su inhibición debe tener pocos efectos secundarios en el funcionamiento de los órganos. Así, el conocimiento profundo de los procesos embrionarios nos ayudará no sólo a entender mejor la biología del cáncer y la fibrosis, sino también a combatir estas y otras patologías asociadas a la pérdida de la homeostasis y, por tanto, al envejecimiento.

6. EL FUTURO YA ESTÁ AQUÍ

“Even if the open windows of science at first makes us shiver---in the end, the fresh air brings vigor, and the great spaces have a splendor of their own”

“Si las ventanas abiertas de la ciencia nos provocan escalofríos, al final, el aire fresco siempre trae vigor, y los espacios abiertos resplandecen por sí mismos” Bertrand Russell

“Science is a beautiful gift to humanity; we should not distort it”

“La ciencia es un regalo maravilloso a la humanidad; no debemos distorsionarla” APJ Abdul Kalam

El advenimiento de lo que ya es la revolución en Biología y Biotecnología del siglo XXI, la edición del genoma mediada por el sistema CRISPR/cas9, hace albergar grandes esperanzas para el tratamiento y la prevención de enfermedades devastadoras de la mano de nuevas tecnologías en ingeniería de tejidos y medicina regenerativa. Es interesante destacar que CRISPR/cas9, el sistema inmune ancestral de bacterias que les permite defenderse de los virus, fue descrito por Francis Mojica tras la identificación de unas secuencias repetidas en el genoma de unas bacterias extremófilas, las arqueas (*Archaea*), que habitan en las salinas de Santa Pola (Alicante)^{126,127}. El descubrimiento de este sistema de defensa ancestral adaptativo de bacterias fue un cambio conceptual, ya que se consideraba que mientras el sistema de defensa innato era más antiguo, el sistema inmune adaptativo (o adquirido) era una novedad evolutiva de los vertebrados¹²⁸. Casi 10 años después de estos hallazgos, se inició la revolución en la investigación biológica mencionada mas arriba tras la descripción por los grupos de Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier de un sistema de edición genómica programable¹²⁹. En muy pocos años, este sistema ha mostrado su eficacia y versatilidad permitiendo realizar análisis genéticos en especies no-modelo como nunca había podido imaginarse¹³⁰. Pero sin ninguna duda, el mayor impacto que ha tenido esta tecnología se debe a sus aplicaciones en biotecnología y sobre todo en medicina regenerativa o terapia génica. Existen ya ejemplos de cómo esta tecnología permite incrementar la frecuencia en la herencia de alelos deseados tanto en insectos (en *Anopheles stephensi*, el mosquito transmisor de la malaria)¹³¹, como en roedores (prueba de concepto con el gen de la tirosinasa)¹³². Estos avances van a permitir mejorar el control de plagas invasivas o transmisoras de enfermedades. Esta tecnología probablemente conseguirá que prevenir o curar determinadas enfermedades sea una realidad en un

tiempo mucho más corto de lo que imaginábamos. De hecho, este mes de Febrero de 2020 se han publicado en *Science* los resultados del primer ensayo clínico en humanos (first-in-class) diseñado para examinar la seguridad y viabilidad de este tipo de tratamiento en pacientes de cáncer¹³³. Se trata del primer ensayo clínico (fase I) de inmunoterapia del cáncer combinada con CRISPR. Se extrajeron linfocitos T de pacientes que fueron reprogramados para reconocer y potencialmente eliminar las células tumorales, a la vez que se fortalecía la respuesta del sistema inmunológico con los principios de la inmunoterapia del cáncer.

Paralelamente a estos avances han surgido implicaciones bioéticas, recordándonos a la vez las frases de Bertrand Russell y de Abdul Kalam mencionadas al inicio de esta sección. En abril de 2015 se informó del primer estudio sobre modificación genética de embriones humanos, aplicando el sistema CRISPR-Cas9, desde la Universidad Sun Yat-sen de Guangzhou, en China¹³⁴. El estudio se realizó con embriones no viables procedentes de una clínica de reproducción asistida con fines puramente de investigación y en las etapas más tempranas del desarrollo. Sin embargo, a finales de 2018, durante la celebración de un congreso científico en Hong Kong, el investigador He Jiankui mostró cómo había modificado el genoma de varios embriones humanos para que fueran resistentes al virus de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y desveló que esta técnica había dado lugar al nacimiento de varios bebés. Estos hechos provocaron el inmediato rechazo de la comunidad científica internacional y de la sociedad en general. De hecho, en Diciembre de 2019 se conoció la noticia a través de la agencia oficial Xinhua que He Jiankui había sido condenado a 3 años de prisión por “llevar a cabo de manera ilegal la edición genética de varios embriones humanos con fines reproductivos”¹³⁵. Estos dos ejemplos nos hacen reflexionar sobre el papel crucial de la sociedad en el establecimiento de los principios bioéticos y en asegurarse de su cumplimiento. Si bien la investigación realizada por He Jiankui no es aceptable y es claramente punible, la realizada con fines de investigación en etapas tempranas sin fines reproductivos siguiendo estrictas normas reguladas por leyes nacionales e internacionales no sólo es lícita sino que también va a permitir avanzar y mejorar las técnicas de reproducción asistida. En este sentido, tras los pasos de China y el Reino Unido, en este mes de Febrero de 2020 se acaba de hacer pública la autorización de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida para el primer uso de embriones

humanos en un experimento de edición genética en España, de acuerdo con la legislación vigente y liderado por la experta en fertilización *in vitro* Anna Veiga. Como menciona Lluís Montoliu, científico del Centro Nacional de Biotecnología, “*el objetivo de estos experimentos no es implantar los embriones editados genéticamente en una mujer para dar lugar a bebés*”, eso sería ilegal e irresponsable como se ha demostrado en el caso de He Jiankui, sino “*conocer mejor las fases iniciales del desarrollo para mejorar las eficiencias de los tratamientos de reproducción asistida, cada vez más demandada*”¹³⁶.

Jennifer Doudna, una de las pioneras en edición del genoma por la técnica CRISPR/Cas9, resume y discute el estado actual del tema, incluyendo la edición *ex vivo* e *in vivo* para terapia en humanos junto con las limitaciones actuales y las grandes esperanzas para los próximos 5 o 10 años. Una vez más, alude a la necesidad del trabajo conjunto de científicos, clínicos, expertos en bioética, economistas del ámbito sanitario y agencias reguladoras para asegurar la efectividad, la viabilidad y la seguridad de los procedimientos¹³⁷.

Otro descubrimiento seminal de principios del siglo XXI fue el realizado por Shinya Yamanaka en Japón, mostrando que la expresión de cuatro factores de transcripción fundamentales en el desarrollo de los embriones (Sox2, Klf4, Oct4 y c-Myc, denominados desde entonces los factores Yamanaka) eran capaces de desdiferenciar células adultas y reprogramarlas para volver a ser pluripotentes¹³⁸. Por estos descubrimientos a Yamanaka se le concedió el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 2012 junto a John Gurdon por sus estudios pioneros de reversibilidad celular tras el replazo nuclear con un núcleo de células adultas en el huevo del anfibio *Xenopus laevis*¹³⁹. Una vez más, el conocimiento del desarrollo embrionario se sitúa en el centro de acción de investigaciones punteras para mejorar la sociedad, y en términos de su potencialidad en Medicina regenerativa también ha ayudado a resolver dificultades, como en este caso, superando problemas éticos al permitir reprogramar las células adultas a células pluripotentes (denominadas iPSCs) que pueden diferenciarse en casi cualquier tipo celular *in vitro*, situándose de nuevo a la cabeza del conocimiento para el mejor diseño de estrategias terapéuticas en reparación tisular.

En resumen, estamos viviendo una revolución en biología que nos sitúa en un momento histórico, lleno de retos y de esperanzas. Pero además de los retos científicos, la sociedad tiene pendiente otros relacionados con la salud. El Atlas Nacional de Mortalidad en España, publicado en febrero de 2020 tras el análisis de casi 10 millones de fallecimientos ocurridos entre los años 1989-2014, arroja datos esperanzadores en cuanto a mortalidad global y por tanto esperanza de vida¹⁴⁰. De hecho, España está entre los países con mayor esperanza de vida del mundo, y un estudio de 2018 realizado en la Universidad de Washington y publicado en Lancet, concluye que España podría ser el país con mayor esperanza de vida del mundo en 2040¹⁴¹. Frente a esta excelente previsión, el análisis de los datos del Mapa de Mortalidad pone también de manifiesto desigualdades territoriales con grandes diferencias en el eje Norte-Sur. En palabras del epidemiólogo y catedrático de Salud Pública de la Universidad Miguel Hernández de Elche, Ildefonso Hernández, “el código postal es uno de los mejores indicadores de la salud”, con una brecha entre ciudades españolas de más de 6 años¹⁴², y como menciona Javier Sampedro, compañero de los tiempos de la Tesis Doctoral y excelente periodista científico, “*La ciencia y la estadística han hablado. Es la hora de la política*”¹⁴³, que podría perfectamente aplicarse también a otros temas candentes como el cambio climático y la sostenibilidad.

Con todo, me gustaría acabar mi discurso agradeciendo a los Sres. Académicos su confianza y poniéndome a disposición de la Real Academia para las tareas que sean necesarias, para seguir avanzando en el estudio y el conocimiento científico, y solicitando a los presentes y a la Sociedad en general el compromiso con la Ciencia como motor del progreso hacia un mundo cada vez más próspero y más justo. Muchas gracias.

Nota de la autora. Durante la preparación de este discurso se han incluido algunos fragmentos de distintas revisiones previas (Refs. 7, 42 y 57).

7. REFERENCIAS

1. Ramón y Cajal, S. (1890). *Sobre la aparición de las expansiones celulares en la médula embrionaria*. *Gaceta Sanitaria de Barcelona* 12, 413-419.
2. Pfeffer, W. (1884). *Untersuch. Bot. Inst. Tübingen*, 1, 363.
3. Ramón y Cajal, S. (1892). *La rétine des vertébrés*. *La cellule*, vol IX, 119-258.
4. Kennedy, T.E., Serafini, T., de la Torre, J.R. and Tessier-Lavigne, M. (1994). *Netrins are diffusible chemotropic factors for commissural axons in the embryonic spinal cord*. *Cell* 78, 425-435.
5. Ramón y Cajal, S. (1890). *A quelle époque apparaissent les expansions des cellules nerveuses de la moelle épinière du poulet*. *Anatomischer Anzeiger* 5, 609-613.
6. Ramón y Cajal, S. (1899). *Textura del sistema nervioso del hombre y los vertebrados*. Imprenta y librería de Nicolás Moya. Madrid.
7. Nieto, M.A. (1996). *Molecular biology of axon guidance*. *Neuron* 17, 1039-1048.
8. Ramón y Cajal, S. (1890). *Manual de Anatomía Patológica General seguida de un resumen de microscopia aplicada a la histología y bacteriología patológicas*. Imprenta de la casa provincial de caridad, Barcelona. 1ª Edición.
9. García-Bellido, A., Ripoll, P. and Morata, G. (1973). *"Developmental compartmentalization of the wing disk of Drosophila"*. *Nature New Biology*, 245, 251-253.
10. Morata, G. and Lawrence, P.A. (1977). *Homoeotic genes, compartments and cell determination in Drosophila*. *Nature* 265, 211-216.
11. Carroll, S.B. (2008). *Evo-devo and an expanding evolutionary synthesis. A genetic theory of morphological evolution*. *Cell* 134, 25-36.
12. Lewis, E.B. (1978). *A gene complex controlling segmentation in Drosophila*. *Nature* 276, 565-570.
13. McGinnis, W., Levine, M.S., Hafen, E., Kuroiwa, A. and Gehring, W.J. (1984). *A conserved DNA sequence in homoeotic genes of the Drosophila Antennapedia and bithorax complexes*. *Nature* 308, 428-433.
14. Sánchez-Herrero, E., Vernós, I., Marco, R. and Morata, G. (1985). *Genetic organization of Drosophila bithorax complex*. *Nature* 313, 108-113.
15. Graham, A., Papalopulu, N., and Krumlauf, R. (1989). *The murine and Drosophila homeobox gene complexes have common features of organization and expression*. *Cell* 57, 367-378.
16. Duboule, D. and Dollé, P. (1989). *The structural and functional organization of the murine HOX gene family resembles that of Drosophila homeotic genes*. *EMBO J.* 8, 1497-1505.
17. Watson, J.D and Crick, F.H.C. (1953). *Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid*. *Nature* 171, 737-738.
18. Crick FH, Lawrence P.A. (1975). *Compartments and polyclones in insect development*. *Science* 189, 340-347.
19. Nieto, M.A. and Palacián, E. (1988). *Structural changes of nucleosomal particles and isolated core-histone octamers induced by chemical modification*. *Biochemistry* 27, 5635-5640.
20. Nieto, M.A., Hernández, F. and Palacián, E. (1989). *Disassembly and reconstitution of yeast 60S ribosomal subunits*. *Mol. Cell. Biochem.* 86, 55-56.
21. Nieto, M.A. and Palacián, E. (1987). *Pitfalls in the use of carboxylic acid anhydrides for structural studies of nucleoprotein particles*. *Biochem. J.* 241, 621-623.
22. Nieto, M.A. and López-Rivas, A. (1989). *Interleukin-2 protects T lymphocytes from glucocorticoid-induced DNA fragmentation and cell death*. *J. Immunol.* 143, 4166-4170.
23. Nieto, M.A., González, A., López-Rivas, A., Díaz-Espada, F. and Gambón, F. (1990). *IL-2 protects against anti-CD3-induced cell death in human medullary thymocytes*. *J. Immunol.* 145, 1364-1368.

24. Koopman, P., Gubbay, J., Vivian, N., Goodfellow, P., and Lovell-Badge R. (1991). Male development of chromosomally female mice transgenic for Sry. *Nature* 351, 117-121.
25. Lumsden, A. and Keynes R. (1989). Segmental patterns of neuronal development in the chick hindbrain. *Nature* 337, 424-428.
26. Fraser S, Keynes R, Lumsden A. (1990). Segmentation in the chick embryo hindbrain is defined by cell lineage restrictions. *Nature* 344, 431-435.
27. Von Baer, K.E. (1828). *Über die Entwicklungsgeschichte der thiere* (Koningsberg).
28. Puellas L, Amat JA, Martinez-de-la-Torre M. (1987). Segment-related, mosaic neurogenetic pattern in the forebrain and mesencephalon of early chick embryos: I. Topography of AChE-positive neuroblasts up to stage HH18. *J. Comp. Neurol.* 266, 247-268.
29. Wilkinson, D.G., Bhatt, S., Chavrier, P., Bravo, R. and Charnay, P. (1989). Segment-specific expression of a zinc-finger gene in the developing nervous system of the mouse. *Nature* 337, 461-464.
30. Wilkinson, D.G., Bhatt, S., Coo, M., Boncinelli, E. and Krumlauf, R. (1989). Segmental expression of Hox-2 homoeobox-containing genes in the developing mouse hindbrain. *Nature* 341, 405-409.
31. Nieto, M.A., Gilardi-Hebenstreit, P., Charnay, P. and Wilkinson, D.G. (1992) A receptor protein tyrosine kinase implicated in the segmental patterning of the hindbrain and the mesoderm. *Development* 116, 1137-1150.
32. Cayuso, J., Xu, Q. and Wilkinson, D.G. (2015). Mechanisms of boundary formation by Eph receptor and ephrin signaling. *Dev. Biol.* 401, 122-131.
33. Xu, N.J. and Henkemeyer, M. (2012). Ephrin reverse signaling in axon guidance and synaptogenesis. *Semin. Cell Dev. Biol.* 23:58-64.
34. Triplett, J.W. and Feldheim D.A. (2012). Eph and ephrin signaling in the formation of topographic maps. *Semin. Cell Dev. Biol.* 23, 7-15.
35. Watanabe, T., Sato, Y., Saito, D., Tadokoro, R. and Takahashi, Y. (2009). EphrinB2 coordinates the formation of a morphological boundary and cell epithelialization during somite segmentation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U SA* 106, 7467-7472.
36. Adams, R.H. and Eichmann, A. (2010). Axon guidance molecules in vascular patterning. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2: a001875.
37. Kania, A and Klein, R. (2016). Mechanisms of ephrin-Eph signalling in development, physiology and disease. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 17, 240-256.
38. Coulthard, M.G., Morgan, M., Woodruff, T.M., Arumugam, T.V., Taylor, S.M., Carpenter, T.C., Lackmann, M. and Boyd, A.W. (2012). Eph/Ephrin signaling in injury and inflammation. *Am. J. Pathol.* 181,1493-503.
39. Chen, Y., Fu, A.K. and Ip, N.Y. 2012. Eph receptors at synapses: implications in neurodegenerative diseases. *Cell Signal* 24:606-611.
40. Arcas, A., Wilkinson, D.G. and Nieto, M.A. (2019). The evolutionary history of Ephs and ephrins: towards multicellular organisms. *Mol. Biol. Evol.* <https://doi.org/10.1093/molbev/msz222>
41. Nieto, M.A., Bennet, M.F., Sargent, M.G., and Wilkinson, D.G. (1992). Cloning and developmental expression of *Sna*, a murine homologue of the *Drosophila* snail gene. *Development* 116, 227-237.
42. Nieto, M.A. (2018). A Snail tale and the chicken embryo. *Int. J. Dev. Biol.* 62, 121-126.
43. Barrallo-Gimeno, A. and Nieto, M.A. (2005). The Snail genes as inducers of cell movement and survival: implications in development and cancer. *Development* 132, 3151-3161.
44. Le Douarin, N. (1973). A biological cell labeling technique and its use in experimental embryology. *Dev. Biol.* 30(1):217-222.
45. Bellairs, R. (1987). The primitive streak and the neural crest: comparable regions of cell migration? In *Developmental and Evolutionary Aspects of the Neural crest*. P. Maderson Ed. John Wiley & Sons, New York, 1987. pp123-145.

46. Nieto, M.A., Sargent, M., Wilkinson, D.G. and Cooke, J. (1994). Control of cell behavior during vertebrate development by *Slug*, a zinc-finger gene. *Science* 264, 836-840.
47. Hay, E.D. (1968). Organization and fine structure of the epithelium and mesenchyme in the developing chick embryo. In Fleischmajer R, RE Billingham (Eds). *Epithelial-Mesenchymal Interactions*. Baltimore, Williams and Wilkins pp31-35.
48. Dulbecco, R., Henahan, M., Bowman, M., Okada, S., Battifora, H. and Unger, M. (1981). Generation of fibroblast-like cells from cloned epithelial mammary cells in vitro: a possible new cell type. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 78, 2345-2349.
49. Boyer, B., Tucker, G.C., Vallés, A.M., Gavrilovic, J. and Thiery, J.P. (1989). Reversible transition towards a fibroblastic phenotype in a rat carcinoma cell line. *Int. J. Cancer Suppl.* 4, 69-75.
50. Bursdal, C.A., Damsky, C.H., and Pedersen, R.A. (1993). The role of E-cadherin and integrins in mesoderm differentiation and migration at the mammalian primitive streak. *Development* 118, 829-844.
51. Larue, L., Ohsugi, M., Hirchenhain, J. and Kemler, R. (1994). E-cadherin null mutant embryos fail to form a trophectoderm epithelium. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91, 8263-8267.
52. Riethmacher, D., Brinkmann V, and Birchmeier, C. (1995). A targeted mutation in the mouse E-cadherin gene results in defective preimplantation development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 92, 855-859.
53. Cano, A., Pérez, M. A., Rodrigo, I., Locascio, A., Blanco, M. J., Del Barrio, M. G., Portillo, F. and Nieto, M. A. (2000). The transcription factor Snail controls epithelial-mesenchymal transitions by repressing E-cadherin expression. *Nat. Cell Biol.* 2, 76-83.
54. Batlle, E., Sancho, E., Francí, C., Domínguez, D., Monfar, M., Baulida, J., and García de Herreros, A. (2000). The transcription factor snail is a repressor of E-cadherin gene expression in epithelial tumour cells. *Nat. Cell Biol.* 2, 84-89.
55. Perl, A.K., Wilgenbus, P., Dahl, U., Semb, H., and Christofori, G. (1998). A causal role for E-cadherin in the transition from adenoma to carcinoma. *Nature* 392, 190-193.
56. Blanco, M.J., Moreno-Bueno, G., Sarrío, D., Locascio, A., Cano, A., Palacios, J. and Nieto, M.A. (2002). Correlation of Snail expression with histological grade and lymph node status in breast carcinomas. *Oncogene* 21, 3241-3246.
57. Nieto, M.A., Huang R.Y-J. Jackson, R.A. and Thiery, J.P. (2016). EMT: 2016. *Cell* 166, 21-45.
58. Tarin, D., Thompson, E.W., Newgreen, D.F. (2005). The fallacy of epithelial mesenchymal transition in neoplasia. *Cancer Res.* 65, 5996-6000.
59. Zheng, X., Carstens, J.L., Kim, J., Scheible, M., Kaye, J., Sugimoto, H., Wu, C.C., LeBleu, V.S. and Kalluri, R. (2015). Epithelial-to-mesenchymal transition is dispensable for metastasis but induces chemoresistance in pancreatic cancer. *Nature* 527, 525-530.
60. Fischer, K.R., Durrans, A., Lee, S., Sheng, J., Li, F., Wong, S.T., Choi, H., El Rayes, T., Ryu, S., Troeger, J., Schwabe, R.F., Vahdat, L.T., Altorki, N.K., Mittal, V. and Gao, D. (2015). Epithelial-to-mesenchymal transition is not required for lung metastasis but contributes to chemoresistance. *Nature* 527, 472-476.
61. Brabletz, T., Kalluri, R., Nieto, M.A. and Weinberg, R.A. (2018). EMT in cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 18, 128-134.
62. Nieto, M.A. (2017) Context-specific roles of EMT programmes in cancer cell dissemination. *Nat. Cell Biol.* 19, 416-418.
63. Ocaña, O.H., Córcoles, R., Fabra, A., Moreno-Bueno, G., Acloque, H., Vega, S., Barrallo-Gimeno, A., Cano, A. and Nieto, M.A. (2012). Metastatic colonization requires the repression of the epithelial-mesenchymal transition inducer Prrx1. *Cancer Cell* 22, 709-724.
64. Tsai, J.H., Donaher, J.L., Murphy, D.A, Chau, S. and Yang, J. (2012). Spatiotemporal regulation of epithelial-mesenchymal transition is essential for squamous cell carcinoma metastasis. *Cancer Cell* 22, 725-736.

65. Stankic, M., Pavlovic, S., Chin, Y., Brogi, E., Padua, D., Norton, L., Massagué, J. and Benezra, R. (2013). TGF- β -Id1 signaling opposes Twist1 and promotes metastatic colonization via a mesenchymal-to-epithelial transition. *Cell Rep.* 5, 1228-1242.
66. Schmidt, J.M., Panzilius, E., Bartsch, H.S., Irmeler, M., Beckers, J., Kari, V., Linnemann, J.R., Dragoi, D., Hirschi, B., Kloos, U.J., Sass, S., Theis, F., Kahlert, S., Johnsen, S.A., Sotlar, K. and Scheel, C.H. (2015). Stem-cell-like properties and epithelial plasticity arise as stable traits after transient Twist1 activation. *Cell Rep.* 10, 131-139.
67. Beerling, E., Seinstra, D., de Wit, E., Kester, L., van der Velden, D., Maynard, C., Schäfer, R., van Diest, P., Voest, E., van Oudenaarden, A., Vrisekoop, N., and van Rheenen, J. (2016). Plasticity between Epithelial and Mesenchymal States Unlinks EMT from Metastasis-Enhancing Stem Cell Capacity. *Cell Rep.* 14, 2281-2288.
68. Aceto, N., Bardia, A., Miyamoto, D.T., Donaldson, M.C., Wittner, B.S., Spencer, J.A., Yu, M., Pely, A., Engstrom, A., Zhu, H., Brannigan, B.W., Kapur, R., Stott, S.L., Shioda, T., Ramaswamy, S., Ting, D.T., Lin, C.P., Toner, M., Haber, D.A. and Maheswaran, S. (2014). Circulating tumor cell clusters are oligoclonal precursors of breast cancer metastasis. *Cell.* 158, 1110-1122.
69. Pastushenko, I., Brisebarre, A., Sifrim, A., Fioramonti, M., Revenco, T., Boumahdi, S., Van Keymeulen, A., Brown, D., Moers, V., Lemaire, S., De Clercq, S., Minguijón, E., Balsat, C., Sokolow, Y., Dubois, C., De Cock, F., Scozzaro, S., Sopena, F., Lanas, A., D'Haene, N., Salmon, I., Marine, J.C., Voet, T., Sotiropoulou, P.A. and Blanpain, C. (2018.) Identification of the tumour transition states occurring during EMT. *Nature* 556, 463-468.
70. Puram, S.V., Parikh, A.S. and Tirosh, I. (2018). Single cell RNA-seq highlights a role for a partial EMT in head and neck cancer. *Mol. Cell. Oncol.* 5(3):e1448244. doi: 10.1080/23723556.2018.1448244.
71. Kröger, C., Afeyan, A., Mraz, J., Eaton, E.N., Reinhardt, F., Khodor, Y.L., Thiru, P., Bierie, B., Ye, X., Burge, C.B. and Weinberg, R.A. (2019). Acquisition of a hybrid E/M state is essential for tumorigenicity of basal breast cancer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 116, 7353-7362.
72. Yang, C., Xia, B.R., Jin, W.L. and Lou, G. (2019). Circulating tumor cells in precision oncology: Clinical applications in liquid biopsy and 3D organoid model. *Cancer Cell Int.* 19:341. doi: 10.1186/s12935-019-1067-8.
73. Aiello, N.M., Brabletz, T., Kang, Y., Nieto, M.A., Weinberg, R.A. and Stanger, B. (2017). Upholding a role for EMT in pancreatic metastasis. *Nature* 547, E7-E8.
74. Krebs, A.M., Mitschke, J., Laserra Losada, M., Schmalhofer, O., Boerries, M., Busch, H., Boettcher, M., Mougiakakos, D., Reichardt, W., Bronsert, P., Brunton, V.G., Pilarsky, C., Winkler, T.H., Brabletz, S., Stemmler, M.P. and Brabletz, T. (2017). The EMT-activator Zeb1 is a key factor for cell plasticity and promotes metastasis in pancreatic cancer. *Nat. Cell Biol.* 19, 518-529.
75. Ye, X., Brabletz, T., Kang, Y., Nieto, M.A., Stanger, B.Z., Yang, J. and Weinberg, R.A. (2017). Upholding a role for EMT in breast cancer metastasis. *Nature* 547, E1-E3.
76. Bornes, L., van Scheppingen, R.H., Beerling, E., Schelfhorst, T., Ellenbroek, S.I.J., Seinstra D., van Rheenen J. (2019). Fsp1-Mediated Lineage Tracing Fails to Detect the Majority of Disseminating Cells Undergoing EMT. *Cell Rep.* 29, 2565-2569.
77. Tran, H.D., Luitel, K., Kim, M., Zhang, K., Longmore, G.D. and Tran, D.D. (2014). Transient SNAIL1 expression is necessary for metastatic competence in breast cancer. *Cancer Res.* 74, 6330-6340.
78. Xu, Y., Lee, D.K., Feng, Z., Xu, Y., Bu, W., Li, Y., Liao, L. and Xu, J. (2017). Breast tumor cell-specific knockout of Twist1 inhibits cancer cell plasticity, dissemination, and lung metastasis in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 114, 11494-11499.
79. Brabletz, T, Kalluri, R., Nieto, M.A. and Weinberg, R.A. (2018). Viewpoint: EMT in cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 18, 128-134.

80. The EMT International Association. (2020). *Definitions and Guidelines for Research on Epithelial-Mesenchymal Transition*. *Nat. Rev. Cancer*. En prensa.
81. Zhang, Y. and Weinberg, R.A. (2018). *Epithelial-to-mesenchymal transition in cancer: complexity and opportunities*. *Front. Med.* 12, 361-373.
82. Vega, S., Morales, A.V., Ocaña, O.H., Valdés, F., Fabregat, I. and Nieto, M.A. (2004). *Snail blocks the cell cycle and confers resistance to cell death*. *Genes Dev.* 18, 1131-1143.
83. Shibue, T. and Weinberg, R.A. (2017). *EMT, CSCs, and drug resistance: the mechanistic link and clinical implications*. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 14, 611-629.
84. Santamaria, P.G., Moreno-Bueno, G. and Cano, A. (2019). *Contribution of epithelial plasticity to therapy resistance*. *J. Clin. Med.* 8(5). pii: E676. doi: 10.3390/jcm8050676.
85. Alluri, P.G., Speers, C. and Chinnaiyan, A.M. (2014). *Estrogen receptor mutations and their role in breast cancer progression*. *Breast Cancer Res.* 16, 494.
86. Burrell, R.A., McGranahan, N., Bartek, J. and Swanton, C. (2013) *The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution*. *Nature* 501, 338-345.
87. Lambert, A.W., Pattabiraman, D.R. and Weinberg, R.A. (2017). *Emerging Biological Principles of Metastasis*. *Cell* 168, 670-691.
88. Brenot, A., Knolhoff, B.L., DeNardo, D.G. and Longmore, G.D. (2018). *SNAIL1 action in tumor cells influences macrophage polarization and metastasis in breast cancer through altered GM-CSF secretion*. *Oncogenesis* 7, 32.
89. Dongre, A., Rashidian, M., Reinhardt, F., Bagnato, A., Keckesova, Z., Ploegh, H.L. and Weinberg, R.A. (2017). *Epithelial-to-mesenchymal transition contributes to immunosuppression in breast carcinomas*. *Cancer Res.* 77, 3982–3989.
90. Grande, M.T., Sanchez-Laorden, B.L., Lopez-Blau, C., De Frutos, C.A., Boutet, A., Arévalo, M., Rowe, G., Weiss, S. J., Lopez-Nova, J.M. and Nieto, M.A. (2015). *Snail1-induced partial epithelial-to-mesenchymal transition drives renal fibrosis in mice and can be targeted to reverse established disease*. *Nat. Med.* 21, 989-997.
91. Lovisa, S., LeBleu, V.S., Tampe, B., Sugimoto, H., Vadrnagara, K., Carstens, J.L., Wu, C.C., Hagos, Y., Burckhardt, B.C., Pentcheva-Hoang, T., Nischal, H., Allison, J.P., Zeisberg, M. and Kalluri, R. (2015). *Epithelial-to-mesenchymal transition induces cell cycle arrest and parenchymal damage in renal fibrosis*. *Nat. Med.* 21, 998-1009.
92. Hutchinson, J., Fogarty, A., Hubbard, R., and McKeever, T. (2015). *Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review*. *Eur. Respir. J.* 46, 795-806.
93. Centers for Disease Control and Prevention. (2019). *Chronic Kidney Disease in the United States, 2019*. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention.
94. Gorostidi, M., Sánchez-Martínez, M., Ruilope, L.M., Graciani, A., de la Cruz, J.J., Santamaría R., Del Pino, M.D., Guallar-Castillón, P., de Álvaro, F., Rodríguez-Artalejo, F., y Banegas, J.R. (2018). *Prevalencia de enfermedad renal crónica en España: Impacto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular*. *Nefrología* 38, 606-615.
95. Liu, Y. (2011). *Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis*. *Nat. Rev. Nephrol.* 7, 684-696.
96. National Kidney and Urologic Diseases Information Clearing House. (2012). *Kidney Disease Statistics for the United States*. No 12-3895.
97. Lopez-Novoa, J.M. & Nieto, M.A. (2009). *Inflammation and EMT: an alliance towards organ fibrosis and cancer progression*. *EMBO Mol. Med.* 1, 303-314.
98. Zeisberg, M. and Neilson, E.G. (2010). *Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis*. *J. Am. Soc. Nephrol.* 21, 1819-1834.
99. Iwano, M., Plieth, D., Danoff, T.M., Xue, C., Okada, H., and Neilson, E.G. (2002). *Evidence that fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis*. *J. Clin. Invest.* 110, 341-350.

100. Humphreys, B.D., Lin, S.L., Kobayashi, A., Hudson, T.E., Nowlin, B.T., Bonventre, J.V., Valerius, M.T., McMahon, A.P., and Duffield, J.S. (2010). Fate tracing reveals the pericyte and not epithelial origin of myofibroblasts in kidney fibrosis. *Am. J. Pathol.* 176, 85-97.
101. Li, L., Zepeda-Orozco, D., Black, R., and Lin, F. (2010). Autophagy is a component of epithelial cell fate in obstructive uropathy. *Am. J. Pathol.* 176, 1767-1778.
102. LeBleu, V.S., Taduri, G., O'Connell, J., Teng, Y., Cooke, V.G., Woda, C., Sugimoto, H., and Kalluri, R. (2013). Origin and function of myofibroblasts in kidney fibrosis. *Nat. Med.* 19, 1047-1053.
103. Zeisberg, M., Yang, C., Martino, M., Duncan, M.B., Rieder, F., Tanjore, H., and Kalluri, R. (2007). Fibroblasts derive from hepatocytes in liver fibrosis via epithelial to mesenchymal transition. *J. Biol. Chem.* 282, 23337-23347.
104. Taura, K., Miura, K., Iwaisako, K., Osterreicher, C.H., Kodama, Y., Penz-Osterreicher, M., and Brenner, D.A. (2010). Hepatocytes do not undergo epithelial-mesenchymal transition in liver fibrosis in mice. *Hepatology* 51, 1027-1036.
105. Yang, F., Huang, X.R., Chung, A.C., Hou, C.C., Lai, K.N., and Lan, H.Y. (2010). Essential role for Smad3 in angiotensin II-induced tubular epithelial-mesenchymal transition. *J. Pathol.* 221, 390-401.
106. Sato, M., Muragaki, Y., Saika, S., Roberts, A.B., and Ooshima, A. (2003). Targeted disruption of TGF-beta1/Smad3 signaling protects against renal tubulointerstitial fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction. *J. Clin. Invest.* 112, 1486-1494.
107. Boutet, A., De Frutos, C.A., Maxwell, P.H., Mayol, M.J., Romero, J., and Nieto, M.A. (2006). Snail activation disrupts tissue homeostasis and induces fibrosis in the adult kidney. *EMBO J.* 25, 5603-5613.
108. Yoshino, J., Monkawa, T., Tsuji, M., Inukai, M., Itoh, H. and Hayashi, M. (2007). Snail1 is involved in the renal epithelial-mesenchymal transition. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 362, 63-68.
109. Borges, F.T., Melo, S.A., Ozdemir, B.C., Kato, N., Revuelta, I., Miller, C.A., Gattone, V.H., 2nd, LeBleu, V.S., and Kalluri, R. (2013). TGF-beta1-containing exosomes from injured epithelial cells activate fibroblasts to initiate tissue regenerative responses and fibrosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 24, 385-392.
110. Bottinger, E.P. (2007). TGF-beta in renal injury and disease. *Semin. Nephrol.* 27: 309-320
111. Rowe, R.G., Lin, Y., Shimizu-Hirota, R., Hanada, S., Neilson, E.G., Greenson, J.K., and Weiss, S.J. (2011). Hepatocyte-derived Snail1 propagates liver fibrosis progression. *Mol. Cell. Biol.* 31, 2392-2403.
112. Marmai, C., Sutherland, R.E., Kim, K.K., Dolganov, G.M., Fang, X., Kim, S.S., Jiang, S., Golden, J.A., Hoopes, C.W., Matthay, M.A., et al. (2011). Alveolar epithelial cells express mesenchymal proteins in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 301, L71-78.
113. Calon, A., Lonardo, E., Berenguer-Llargo, A., Espinet, E., Hernando-Momblona, X., Iglesias, M., Sevillano, M., Palomo-Ponce, S., Tauriello, D.V., Byrom, D., et al. (2015). Stromal gene expression defines poor-prognosis subtypes in colorectal cancer. *Nat. Genet.* 47, 320-329.
114. Palumbo-Zerr, K., Zerr, P., Distler, A., Fliehr, J., Mancuso, R., Huang, J., Mielenz, D., Tomcik, M., Furnrohr, B.G., Scholtyssek, C., et al. (2015). Orphan nuclear receptor NR4A1 regulates transforming growth factor-beta signaling and fibrosis. *Nat. Med.* 21, 150-158.
115. Pedroza, M., Le, T.T., Lewis, K., Karmouty-Quintana, H., To, S., George, A.T., Blackburn, M.R., Twardy, D.J., and Agarwal, S.K. (2016). STAT-3 contributes to pulmonary fibrosis through epithelial injury and fibroblast-myofibroblast differentiation. *FASEB J.* 30, 129-140.
116. Sugimoto, H., LeBleu, V.S., Bosukonda, D., Keck, P., Taduri, G., Bechtel, W., Okada, H., Carlson, W., Jr., Bey, P., Rusckowski, M., et al. (2012). Activin-like kinase 3 is important for kidney regeneration and reversal of fibrosis. *Nat. Med.* 18, 396-404.

117. Zeisberg, M., Hanai, J., Sugimoto, H., Mammoto, T., Charytan, D., Strutz, F., and Kalluri, R. (2003). BMP-7 counteracts TGF-beta1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and reverses chronic renal injury. *Nat. Med.* 9, 964-968.
118. Wu, Y., et al. (2009). Stabilization of snail by NF-kappaB is required for inflammation-induced cell migration and invasion. *Cancer Cell* 15, 416-428.
119. Thiery, J.P., Acloque, H., Huang, R.Y. and Nieto, M.A. (2009). Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell* 139, 871-890.
120. Mehal, W.Z., Iredale, J. and Friedman, S.L. (2011). Scraping fibrosis: expressway to the core of fibrosis. *Nat. Med.* 17, 552-553.
121. López-Otín, C., Blasco, M.A., Partridge, L., Serrano, M. and Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell* 153, 1194-1217.
122. Murtha, L.A., Morten, M. Schuliga, M.J., Mabotuwana, N.S. Hardy, S.A., Waters, D.W., Burgess, J.K., Ngo, D.T.M., Sverdlov, A.L., Knight, D.A. and Boyle, A.J. (2019). The role of Pathological ageing in cardiac and pulmonary fibrosis. *Ageing Res.* 10; 419-428.
123. Cancer Research UK (2018). <https://scienceblog.cancerresearchuk.org/2018/06/20/age-the-biggest-cancer-risk-factor/>.
124. Knudson AG (1971). Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 68, 820-823.
125. Hanahan, D. and Weinberg, R.A (2011). The hallmarks of cancer. *Cell* 144, 646-674.
126. Mojica, F.J., Juez, G. and Rodríguez-Valera, F. (1993). Transcription at different salinities of *Haloflex mediterranei* sequences adjacent to partially modified PstI sites. *Mol. Microbiol.* 9, 613-621.
127. Mojica, F.J., Díez-Villaseñor, C., García-Martínez, J. and Soria E. (2005). Intervening Sequences of Regularly Spaced Prokaryotic Repeats Derive from Foreign Genetic Elements. *J. Mol. Evol.* 60, 174-182.
128. Rimer, J., Cohen, I.R. and Friedman, N. (2014). Do all creatures possess an acquired immune system of some sort? *Bioessays* 36, 273-281.
129. Jinek, M., Chylinski, K., Fonfara, I., Hauer, M., Doudna, J.A. and Charpentier, E. (2012). A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science* 337, 816-821.
130. Reardon, S. (2019). CRISPR gene-editing creates wave of exotic model organisms. *Nature* 568, 441-442.
131. Gantz, V.M., Jasinskiene, N., Tatarenkova, O., Fazekas, A., Macias, V.M., Bier, E. and James, A.A. (2015). Highly efficient Cas9-mediated gene drive for population modification of the malaria vector mosquito *Anopheles stephensi*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 112, E6736-6743.
132. Grunwald, H.A., Gantz, V.M., Poplawski, G., Xu, X.S., Bier, E. and Cooper, K.L. (2019). Super-Mendelian inheritance mediated by CRISPR-Cas9 in the female mouse germline. *Nature* 566, 105-109.
133. Stadtmauer, E.A., Fraietta, J.A., Davis, M.M., Cohen, A.D., Weber, K.L., Lancaster, E., Mangan, P.A., Kulikovskaya, I., Gupta, M., Chen, F., Tian, L., Gonzalez, V.E., Xu, J., Jung, I.Y., Melenhorst, J.J., Plesa, G., Shea, J., Matlawski, T., Cervini, A., Gaymon, A.L., Desjardins, S., Lamontagne, A., Salas-Mckee, J., Fesnak, A., Siegel, D.L., Levine, B.L., Jadowsky, J.K., Young, R.M., Chew, A., Hwang, W.T., Hexner, E.O., Carreno, B.M., Nobles, C.L., Bushman, F.D., Parker, K.R., Qi, Y., Satpathy, A.T., Chang, H.Y., Zhao, Y., Lacey, S.F. and June, C.H. (2020). CRISPR-engineered T cells in patients with refractory cancer. *Science.* Feb 6. doi: 10.1126/science.aba7365.
134. Liang, P., Xu, Y., Zhang, X., Ding, C., Huang, R., Zhang, Z., Lv, J., Xie, X., Chen, Y., Li, Y., Sun, Y., Bai, Y., Songyang, Z., Ma, W., Zhou, C. and Huang, J. (2015). CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human triploid zygotes. *Protein Cell* 6, 363-372.
135. Xinhua News. (2019). He Jiankui jailed for illegal human embryo gene-editing. 30 de Diciembre de 2019. http://www.xinhuanet.com/english/2019-12/30/c_138666754.htm.

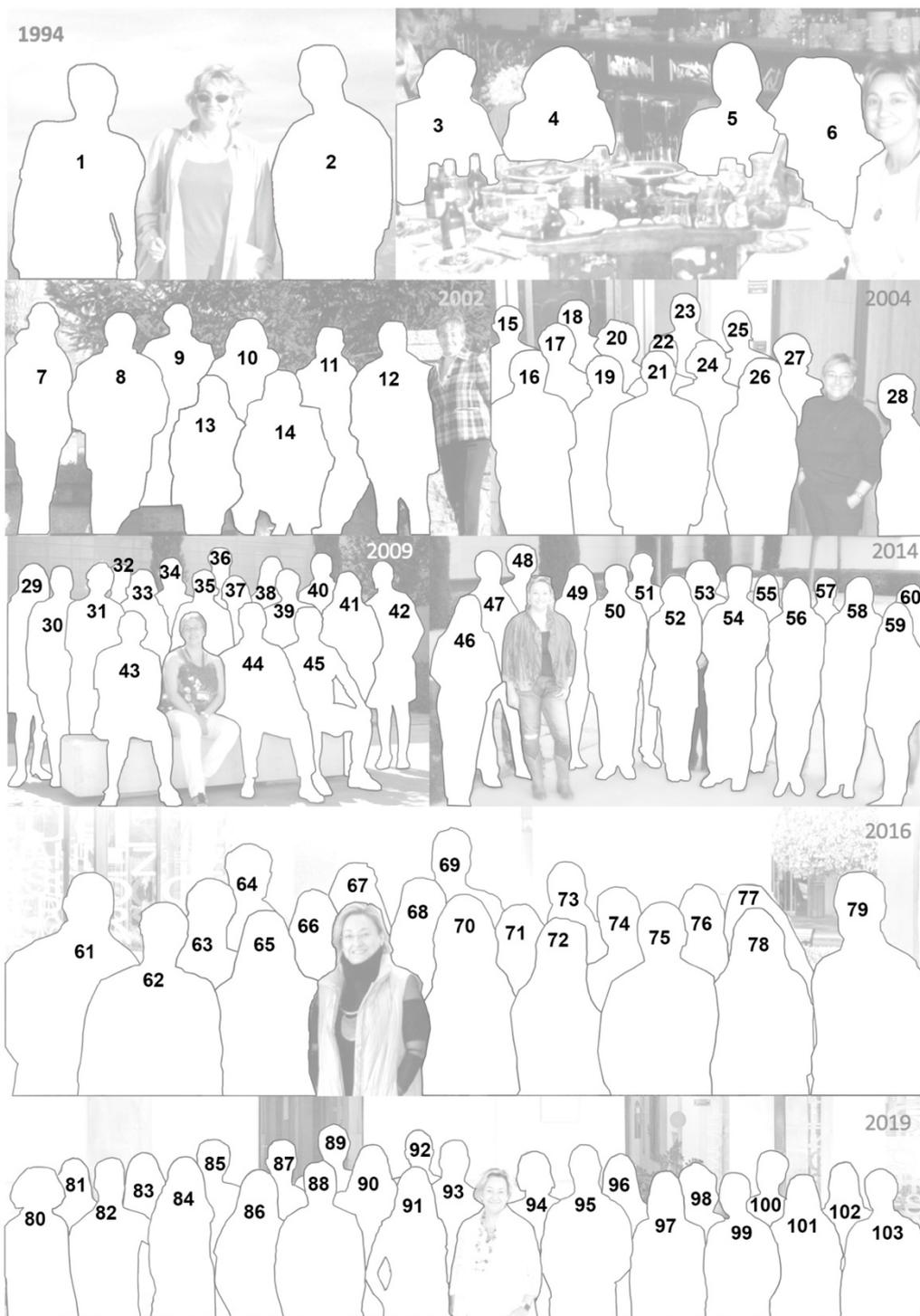
136. Montoliu, Ll. (2020). *Un destino adecuado para los embriones sobrantes de la reproducción asistida*. https://elpais.com/elpais/2020/02/10/ciencia/1581363351_999664.html
137. Doudna, J.A. (2020). *The promise and challenge of therapeutic genome editing*. *Nature* 578, 229-236.
138. Takahashi, K. and Yamanaka, S. (2006). *Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors*. *Cell* 126, 663-676.
139. Gurdon, J.B. (1962). *The developmental capacity of nuclei taken from intestinal epithelium cells of feeding tadpoles*. *J. Embryo. Exp. Morphol.* 10, 622-640.
140. Corpas Burgos, F., Vergara Hernández, C., Botella Rocamora, P. Pérez Panadés, J., Perpiñán Fabuel, H. y Martínez Beneito, M.A. (2020). *Atlas Nacional de Mortalidad en España*. (ANDEES). https://medea3.shinyapps.io/atlas_nacional/
141. Foreman, K.J., Marquez, N., Dolgert, A., Fukutaki, K., Fullman, N. and McGaughey, B.A. (2018). *Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories*. *Lancet* 392, 2052-2090.
142. Ansedo, M., Andrino, B., Grasso, D., Llaneras, K. y Sevillano Pires L. (2020). *El mapa de la mortalidad en España, municipio a municipio*. https://elpais.com/elpais/2020/02/05/ciencia/1580906716_232241.html
143. Sampedro, J. (2020). *Geografía de la muerte*. https://elpais.com/elpais/2020/02/07/ciencia/1581103939_019670.html

8. ANEXOS

Para finalizar incluyo aquí una serie imágenes que representan

- I. La evolución del grupo desde su creación hasta el día de hoy*
- II. Imágenes tomadas en distintos congresos -- la universalidad de la Ciencia y su papel promotor de conocimiento, diversidad e inclusión*
- III. La amistad como fuente constante de apoyo e inspiración*
- IV. La familia como la base que sustenta todo*

GRACIAS A TODOS por vuestro cariño, vuestro tiempo y vuestra generosidad



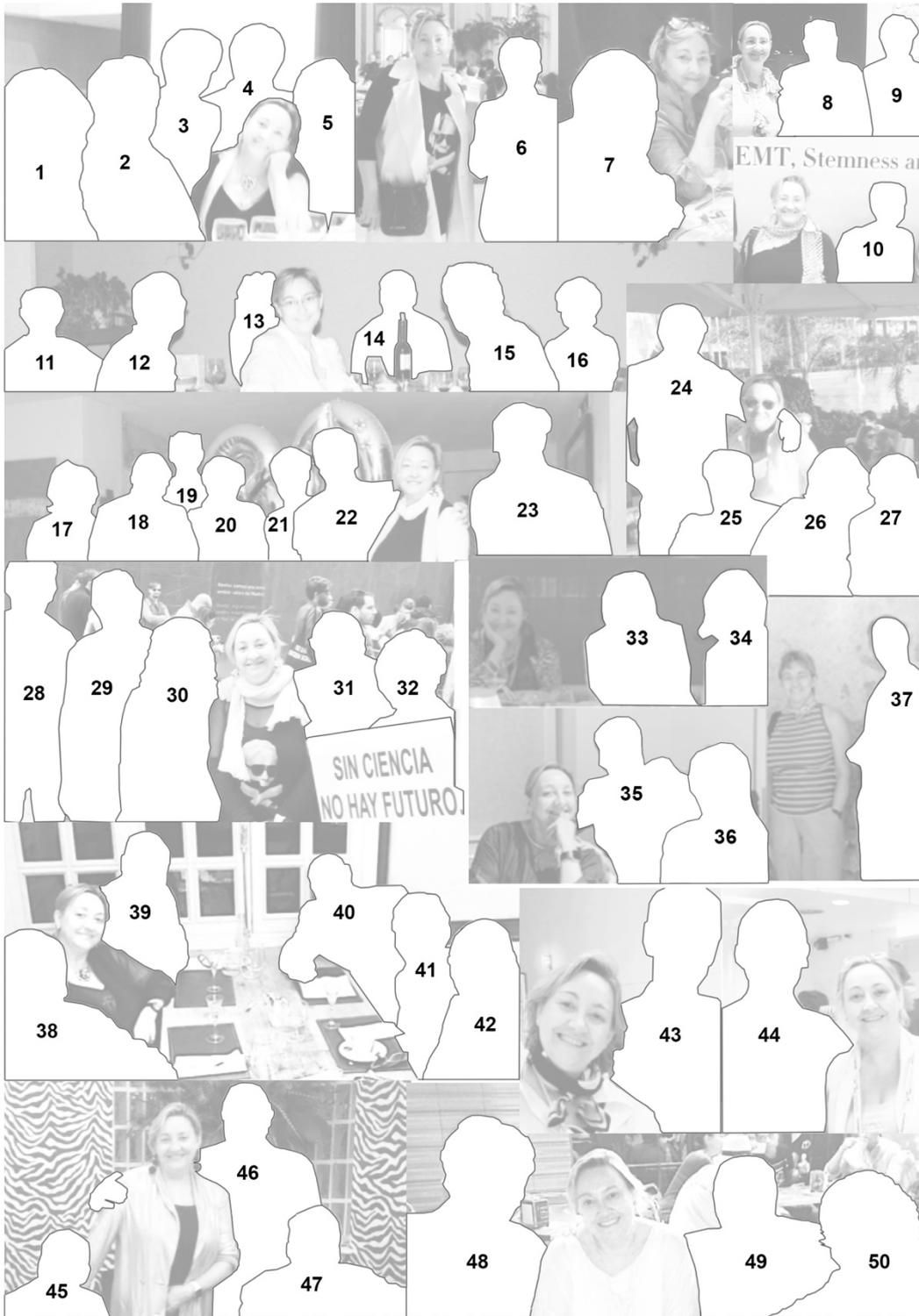
Anexo I. La evolución del grupo desde su creación hasta el día de hoy

1. María Araujo - 2. Mark Sefton, 3. Oscar Marin, 4. Marta Garcia del Barrio, 5. Maria Teresa Herrera, 6. Maria Araujo, 7. Marta Garcia del Barrio, 8. Faustino Marin, 9. Cristina Alvarez de Frutos, 10. Annamaria Locascio, 11. Miguel Manzanares, 12. Concepcion Azuara, 13. Sonia Vega, 14. María José Blanco, 15. Hervé Acloque, 16. Faustino Marin, 17. Alejandro Barrallo-Gimeno, 18. Siro Pérez, 19. Lorena Franco, 20. María José Blanco, 21. Oscar Ocaña, 22. Cristina Alvarez de Frutos, 23. Julio Barbas, 24. Francisca Silva, 25. Eva Rodríguez-Aznar, 26. Veronica Gold, 27. Aixa Morales, 28. Agnès Boutet, 29. Sonia Martin, 30. Cristina Alvarez de Frutos, 31. Josepa Chuliá, 32. Sonia Vega, 33. Diana Abad, 34. Mireille Tora, 35. Fabiana Heredia, 36. Juan Manuel Fons, 37. Elisa Guida, 38. Eva Rodríguez-Aznar, 39. Oscar Ocaña, 40. Hervé Acloque, 41. Cristina López-Blau, 42. Maria Teresa Grande, 43. Alejandro Barrallo-Gimeno, 44. Joan Galcerán, 45. Jose Manuel Mingot, 46. Aida Arcas, 47. Joan Galcerán, 48. Luciano Rago, 49. Auxi Casanova, 50. Hakan Coşçun, 51. Khalil Kass Youssef, 52. Elisa Guida, 53. Sonia Vega, 54. Jose Manuel Mingot, 55. Cristina López-Blau, 56. Rebeca Córcoles, 57. Oscar Ocaña, 58. Berta L. Sanchez-Laorden, 59. Teresa Martin, 60. Diana Abad, 61. Khalil Kass Youssef, 62. Oscar Ocaña, 63. Francisco García-Asencio, 64. Hassan Fazilaty, 65. Ainara Gonzalez, 66. Sandra Moreno, 67. Noemi Castroviejo, 68. Sonia Vega, 69. Sergio Cano, 70. Berta L. Sanchez-Laorden, 71. Cristina López-Blau, 72. Aida Arcas, 73. Luciano Rago, 74. Jose Manuel Mingot, 75. Hakan Coşçun, 76. Verona Villar, 77. Auxi Casanova, 78. Diana Abad, 79. Joan Galcerán, 80. Ferda Torpal, 81. Diana Abad, 82. Francisco Cabello, 83. Auxi Casanova, 84. Belen Montero, 85. Luciano Rago, 86. Marta Arumí, 87. Sebastian Garcia, 88. Hakan Coşçun, 89. Hassan Fazilaty, 90. Noemi Castroviejo, 91. Berta L. Sanchez-Laorden, 92. F. Javier Rodriguez Baena, 93. Khalil Kass Youssef, 94. Sonia Vega, 95. Joan Galcerán, 96. Paloma Velasco, 97. Ainara Gonzalez, 98. Fara Belmonte, 99. Cristina López-Blau, 100. Francisco García-Asencio, 101. Aida Arcas, 102. Sandra Moreno, 103. Oscar Ocaña



Anexo II. La universalidad de la Ciencia y su papel promotor de conocimiento, diversidad e inclusión. De izquierda a derecha y de arriba abajo: Con Marianne Bronner y Nicole Le Douarin en el 50 Aniversario de EMBO en Paris, 2014. Con Carmen Cafarell visitando el hospital de la fístula en Niamey, Niger, 2008. En el Primer congreso de pez cebra en Qatar, 2019. Con Hiroshi Hamada y Masatoshi Takeichi, Director y Exdirector del Riken Institute en Kobe en Japón, 2017. Con Mansurah Abdul'azzez (Nigeria) en el 24 congreso de la Sociedad Internacional de Bioquímica y Biología Molecular (IUBMB) en Seúl, 2018. En la plaza central de Isfahan, Irán, tras un congreso en el Royan Institute for Stem Cell Biology and Technology, 2013.





Anexo III. La amistad como fuente constante de apoyo e inspiración.

1. Marianne Bronner, 2. Roberto Mayor, 3. Kathy Cheah, 4. Yoshiko Takahashi, 5. Qiling Xu, 6. Amparo Cano, 7. Claudio Stern, 8. Antonio Garcia-Bellido, 9. Mike Levine, 10. Pura Muñoz-Canoves, 11. Andres Gonzalez, 12. Ginés Morata, 13. Charo Martín, 14. Juan Lerma, 15. Carlos Martínez Alonso, 16. Rosa Rodríguez Bernabé, 17. Milagros García-Barbero, 18. Juan Lerma, 19. Roberto Gallego, 20. Anny Brisoire-Belmonte, 21. Françoise Sotelo, 22. Constantino Sotelo, 23. Carlos Belmonte, 24. Oscar Herreras, 25. Juan de Carlos Segovia, 26. Laura Lopez-Mascarague, 27. Juan Lerma, 28. José Esteban, 29. Enrique de la Rosa, 30. Margarita del Val, 31. Juan Lerma, 32. Marisol Soengas, 33. Maria Jose San Román, 34. Isabel Fariñas, 35. Federico Mayor Menendez, 36. Miguel Angel de la Rosa, 37. Juan Modolell, 38. Juan Lerma, 39. Luis Parada, 40. Bob Weinberg, 41. Amparo Cano, 42. Jean Paul Thiery, 43. David Wilkinson, 44. Denis Duboule, 45. Juan Lerma, 46. Juan José Toledo-Aral, 47. Javier Cudeiro, 48. Abelardo López Rivas, 49. Joan Gil, 50. Isabel Fabregat





GRACIAS!!!

Anexo IV. La familia como la base que sustenta todo.

CONTESTACION

DEL

EXCMO. SR. D. CARLOS BELMONTE MARTINEZ

Dar la bienvenida a Ángela Nieto Toledano a la Real Academia de Ciencias en nombre de sus miembros, es para mí un honor y también una tarea particularmente grata. Profeso a Ángela admiración y respeto como científica y gran afecto como amiga, de modo que me resulta sencillo resumir las sólidas razones científicas y humanas en las que se ha sustentado su elección para el sillón número 7 de esta Real Academia. Este ha estado ocupado por el Profesor Antonio-García-Bellido desde febrero de 1984 hasta su paso voluntario a la situación de Académico supernumerario en 2017. La estatura científica e influencia del Profesor García-Bellido en la moderna Biología del Desarrollo están reconocidas mundialmente y han sido glosadas con justicia y entusiasmo por la nueva Académica. Solo quiero añadir a sus palabras, la satisfacción personal que produce constatar el hilo conductor que une, en la larga trayectoria científica de la RAC, los estudios en Biología del Desarrollo de Ramón y Cajal y García-Bellido con los de Ángela Nieto, una científica que encarna la pujanza y modernidad de la actual investigación española en esa rama del conocimiento, a la que tan excelsamente contribuyeron sus dos predecesores en nuestra Academia.

Mi labor, ahora, es retratar la vida y la actividad científica de Ángela Nieto a través de algunos de sus hitos más destacados, comentando las razones que, desde mi punto de vista, la han llevado a situarse internacionalmente, entre los mejores investigadores de la Biología del Desarrollo de su generación, justificando así su incorporación a esta Academia. Noten que he empleado el término 'investigadores' y no 'investigadoras' queriendo con ello, además de seguir la norma de la Academia Española de utilizar el masculino en el plural de ambos géneros, enfatizar que me refiero al conjunto tanto de las unas como de los otros. Hago esta puntualización porque vivimos un tiempo en el que, por fin, las mujeres empiezan a figurar en la cúspide de actividades intelectuales, de las que han estado mayoritariamente ausentes o figurado solo de manera anecdótica y testimonial. Y quisiera reivindicar que, en mi opinión, la investigación científica ha sido un campo de la cultura humana, donde la transición hacia una participación equilibrada de personas de ambos géneros está ocurriendo de un modo comparativamente rápido. Ya sé que esta afirmación es optimista, y puede ser valorada con ironía o incluso cierta indignación por quienes tienden a ver con prevención la necesidad de hacer desaparecer los arquetipos de género o, contrariamente, se impacientan por su lentitud y la persistencia aun de anacronismos y

contrastes escandalosos en el conjunto de la ciencia mundial. El tiempo proporciona una percepción más panorámica de los cambios sociales. No pretendo entrar en el debate sobre el género, que confío será afortunadamente irrelevante en tiempos no muy largos. Pero deseo utilizar el relato de la trayectoria científica de Ángela Nieto, todavía desarrollada en ese contexto, como un ejemplo concreto de algunas de las realidades que han tenido que enfrentar las científicas españolas de las últimas décadas que, sin embargo, no les han impedido conquistar metas cada día más altas, probando que la decidida voluntad de dedicar, sin desmayo ni complejos, su inteligencia, tenacidad y pasión al cultivo de la Ciencia empieza a dar ya los primeros frutos en España.

Al inicio de su discurso, Ángela Nieto ha repasado brevemente las circunstancias de su vida que la inclinaron a emprender una carrera científica. Voy a intentar ampliar ese relato con algunos detalles y comentarios personales, que considero relevantes para entender el porqué y el cómo ha podido alcanzar sus metas en un mundo que nunca le ofreció especiales facilidades para triunfar.

Apuntaba antes que inteligencia, determinación y fortaleza, son cualidades especialmente requeridas por las mujeres que aspiran a una carrera investigadora; los neurobiólogos sabemos bien que las tres vienen condicionadas por la herencia y el ambiente. El lugar donde germina la semilla del carácter es la familia, y la de Ángela, perteneciente a la sufrida generación de españoles que sacrificó sin queja su bienestar por el de sus hijos, fue tierra fértil para cimentar en ella el valor del trabajo y la disciplina, pero también para proporcionarle al tiempo seguridad en sí misma, autoestima y mucho cariño. Los padres de Ángela dieron a sus hijos la educación y los estudios que ellos no habían logrado disfrutar. He sido testigo repetido de hasta qué punto Ángela ha sabido corresponder a ese sacrificio con devoción, compartiendo siempre con ellos sus éxitos profesionales; sin duda, la recompensa más apreciada por unos padres como los suyos y una conducta que refleja también la calidad humana de su hija.

Ángela fue una niña precoz y brillante ya en el colegio, con gran curiosidad e interés por el mundo natural. Su inicial vocación por la Química se desvió en la adolescencia hacia la biología por la influencia, como en tantos casos de científicos de éxito, de su profesora de esa disciplina en el instituto. Se lanzó, pues, a estudiar Biología en, la Universidad Autónoma de Madrid. La pujante Biología Molecular la atrajo enseguida y a comienzos del 3^{er} curso fue admitida como estudiante en el Centro de Biología Molecular (CBM), que

como es sabido, era entonces, con diferencia, el mejor y más moderno centro de investigación en Bioquímica de España. Allí alternó el lavado de pipetas con la experimentación sobre las interacciones de proteínas con ácidos nucleicos, problema que sería el tema de su tesis doctoral. Una anécdota de esa época que ha mencionado de pasada, pero que refleja muy bien la seriedad y el compromiso con la verdad científica de Ángela, relata que, tras años de trabajo en su tesis doctoral, creyó observar que el protocolo que ella y los demás miembros del laboratorio seguían en sus experimentos incluía un error que les llevaba a unos resultados, aparentemente extraordinarios, pero parcialmente atribuibles a tal error. En lugar de ignorar las señales de alarma o mirar dócilmente a otro lado, se devanó los sesos en solitario preguntándose cómo resolver sus dudas. Un día, a altas horas de la noche, imaginó el experimento que podía responderlas, se fue al laboratorio aun de madrugada y efectivamente, corroboró que el error existía. Su mentor quedó convencido de que Ángela estaba en lo cierto, tras apreciar la solidez de su argumentación. Ángela, llamada a explicar lo ocurrido, siempre defendió la buena intención de quienes trabajaban a su lado y no habían detectado antes el problema y así quedó cerrado el asunto. El incidente obligó a Ángela a modificar en unos meses la orientación de su Tesis, ahora forzada a buscar e incluir protocolos alternativos a aquel artefacto experimental. Tras su lectura ante los mejores especialistas del país en cromatina, varios miembros del tribunal le propusieron que fuera a trabajar a su laboratorio.

Estas incidencias no la desanimaron, sino que, al contrario, reforzaron su convicción en la necesidad de plantearse preguntas propias en los temas frontera de la Biología y la Genética Molecular del momento. Empezó con una cuestión, hasta entonces muy poco estudiada, la definición de los mecanismos celulares que subyacen a la muerte celular, trabajando durante un año en muerte celular programada en el Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols de Madrid con Abelardo López-Rivas. Sin embargo, la evidencia de que para cumplir su objetivo necesitaba ampliar horizontes la llevó en 1989 al National Institute for Medical Research (NIMR) de Londres, un centro de excelencia mundial en el que empezó a trabajar con David Wilkinson, una reconocida autoridad en la genética de embriones de vertebrado, adquirida por su descripción pionera del patrón de expresión de varios genes. Un trabajo desarrollado por Ángela Nieto casi al final de su estancia en Londres revolucionó el laboratorio y condujo al descubrimiento y la ulterior caracterización, ya en España, de Snail y Slug, dos factores de transcripción con un

inesperado y crucial papel en la inducción de la transición de epitelio a mesénquima (EMT en inglés), el programa general al que tanto estudio ha dedicado después Ángela y que gobierna la transformación de un tipo celular en otro durante el desarrollo embrionario, permitiendo así la formación de tejidos y órganos remotos. Es frecuente en los laboratorios de excelencia, que un post-doctorando que ha tenido la fortuna de incorporarse en el momento en el que el equipo científico del mismo hace un gran descubrimiento, pase a ser parte del éxito colectivo. En el caso que nos ocupa fue, sin embargo, más bien al contrario. Ángela fue la primera en pensar, con perspicacia, en la posible significación y trascendencia de su descubrimiento de Snail y Slug e inició rápidamente nuevos estudios, algunos con colaboradores de otros laboratorios del NIMR como Jonathan Cooke, que confirmaron y ampliaron sus observaciones originales.

Tras cuatro años en Londres, Ángela Nieto regresó a España para fundar su propio laboratorio, después de obtener el puesto de Científico Titular en el Instituto Cajal del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), en Madrid. Allí, y ya como investigadora plenamente independiente, completó y publicó en 1994, un artículo en Science describiendo su hallazgo, al que Nicole Le Douarin, una leyenda de la Biología del desarrollo, dedicó el siguiente comentario: *“Slug representa un descubrimiento excepcional en el campo del desarrollo de la cresta neural, ya que abre un nuevo camino hacia el entendimiento de cómo y por qué determinadas células neuroepiteliales empiezan su programa de desarrollo convirtiéndose en células migratorias para luego poblar distintas áreas dentro del embrión”*. Ángela empieza a formar y dirigir un grupo investigador propio, centrado en el análisis de los movimientos celulares durante el desarrollo embrionario empleando la cresta neural como modelo experimental. Los trabajos de Ángela Nieto la catapultaron entonces a ser reconocida internacionalmente como una estrella ascendente en el panorama científico de la Biología del Desarrollo de frontera, y reciben hoy más de 3.000 citas por año en la literatura mundial (ver <https://scholar.google.es/citations?user=hVJw0GEAAAAJ&hl=es&oi=ao>).

Su publicación en Science de 1994 sugería ya que la reactivación de Snail podría estar implicada en la delaminación de células cancerosas del tumor primario. Para probar esta prometedora hipótesis, Ángela y su equipo en colaboración con Amparo Cano, emprendieron una serie de experimentos cuya consecuencia fue la apertura de un nuevo campo científico “Snail-EMT-cáncer” que al poco fue definido por el prestigioso Institute

of Scientific Information (ISI) como "Emerging Research Front in Molecular Medicine". Este impacto internacional determinó que Ángela Nieto fuera enseguida promocionada en el CSIC a Investigador Científico primero y a Profesor de Investigación en 2004. En paralelo era elegida miembro de EMBO, la exclusiva asociación que agrupa a los mejores biólogos moleculares del mundo, organización en la que hoy juega un papel preminente en la dirección y organización de sus actividades.

En medio de esta acelerada fase ascendente en su carrera, Ángela Nieto toma otra decisión valiente. Trasladarse en 2004 con todo su grupo de investigación al Instituto de Neurociencias de Alicante, entonces un prometedor centro mixto de la Universidad Miguel Hernández y el CSIC, donde empezaban su trayectoria en España nuevos grupos de investigadores jóvenes, de regreso a España tras años de formación en centros internacionales punteros, que ambicionaban desarrollar en un lugar diferente sus propias ideas en el estudio del cerebro, un campo que requería aproximaciones abiertas y multidisciplinarias. Con este cambio, Ángela buscaba, una vez más, dar un salto cualitativo en su trayectoria, retomando el estudio del desarrollo del Sistema Nervioso, el más intrincado de los sistemas biológicos y sumergiéndose para ello en un entorno intelectualmente diferente, joven, rico y lleno de desafíos. Ángela Nieto se movió al Instituto de Neurociencias de Alicante con 14 personas de su laboratorio madrileño, incluyendo estudiantes, postdoctorales y técnicos. El hecho de que todos ellos la siguieran, con parejas, hijos y alejamientos familiares, es la mejor prueba del carisma personal y la confianza científica y humana que Ángela inspira como líder a sus discípulos, una cualidad en la que la generosidad personal es parte esencial.

Ángela Nieto ha sido sin duda, una pieza clave para el avance cualitativo y cuantitativo del Instituto de Neurociencias de Alicante, en todas sus facetas. El Departamento de Neurobiología del Desarrollo, que ha dirigido muchos años de manera continuada, es el más grande del Centro y ha adquirido reconocimiento y prestigio incontestados a nivel internacional. Sus esfuerzos y apoyo para conseguir plataformas tecnológicas de última generación dotadas de personal técnico o para proyectar internacionalmente al Instituto han tenido mucho que ver con el reconocimiento nacional e internacional de éste. En Alicante, Ángela retoma por un lado el estudio de la EMT en los procesos fundamentales del desarrollo embrionario, con el corazón y el Sistema Nervioso como modelos, probando que la represión mutua entre Snail y otro factor de transcripción (Sox3) define los

territorios embrionarios y asegura la formación del sistema nervioso central. En su segunda gran línea de trabajo, la biomedicina, introduce y prueba el concepto, totalmente novedoso, de la EMT como un proceso dinámico y reversible, especulando que, si bien es fundamental para la diseminación de las células cancerosas desde el tumor primario, debe reprimirse para la formación de macrometástasis, un hallazgo fundamental en la biología del cáncer que está cambiando el diseño de las terapias anti-metastásicas. Estudios recientes de Ángela Nieto sobre la activación de la EMT en los procesos fibróticos evidencian aún más el carácter general de ese programa en la Biología general y su enorme trascendencia para la comprensión, a nivel molecular, de una gran variedad de patologías aún por explorar.

Una consecuencia previsible de la creciente proyección nacional e internacional de la obra científica de Ángela Nieto ha sido la larga lista de Premios, nacionales e internacionales con los que ha sido honrada en pocos años: “Carmen y Severo Ochoa” (2004); “Fundación Francisco Cobos” a la Investigación Biomédica (2005); “Alberto Sols” a la mejor labor investigadora (2008), “Rey Jaime I” en Investigación Básica (2009); Premio al Mérito Científico de la Generalitat Valenciana (2015); Premio de investigación básica en Nefrología “Iñigo Álvarez de Toledo” (2016); Premio Méjico de Ciencia y Tecnología (2017); Premio Fundación Lilly en Investigación Preclínica (2018); ASEICA Cancer Research Award (2018) y Premio Nacional de Investigación Ramón y Cajal (2019). De igual modo, es una figura solicitada de manera continua como ponente en reuniones científicas siendo ponente invitada en 29 españolas y 103 internacionales y tiene en su haber 29 Conferencias Plenarias pronunciadas en Congresos de todo el mundo.

Como resumen del impacto mundial del trabajo de Ángela, recurro a la opinión del Profesor Robert A. Weinberg, quizá el más reconocido y citado investigador del mundo en genética del cáncer y profesor en el Whitehead Institute for Biomedical Research y el Departamento de Biología del Massachusetts Institute of Technology (MIT), de Cambridge, Massachusetts (USA), que se sumaba hace unos meses a la candidatura de Ángela Nieto a un premio internacional de primer nivel con estas palabras: *“Estoy muy familiarizado con todo su trabajo porque ha dotado de fundamentos sólidos y extremadamente útiles a la, en este momento excitante investigación sobre las metástasis, incluyendo la investigación que desde 2004 llevamos a cabo en mi laboratorio. Su trabajo anticipó en una década los hallazgos de muchos otros grupos de investigación, incluyendo el mío propio. Fue una*

visionaria al predecir correctamente, que el programa Transición Epitelio-Mesénquima se encuentra en el corazón de la progresión de la malignidad celular, estableciendo de ese modo el paradigma conceptual de que un programa biológico celular que juega un papel crítico en el desarrollo embriológico normal, es pervertido y explotado por las células cancerosas. Por describir en pocas palabras la importancia de su trabajo: Hace dos décadas nuestra comprensión de cómo las células cancerosas devienen agresivas y malignas era prácticamente nula. Los estudios del Programa de Transición Epitelio- Mesénquima han proporcionado una descripción clara y convincente de cómo tienen lugar esos cambios en las células cancerosas”.

Ángela Nieto se define a sí misma en su Discurso de ingreso como una bióloga del desarrollo. La Biología del Desarrollo es una la rama de la Ciencia de larga tradición histórica, centrada en dar respuesta a uno de los misterios clave de la vida: el paso, en los animales pluricelulares, de unas pocas células germinales aparentemente homogéneas a la increíble complejidad y variedad de los seres vivos que pueblan la Tierra. La Biología del Desarrollo tradicional, inicialmente centrada en estudios morfológicos, ha sufrido en la opinión de algunos historiadores de la Ciencia una aparente decadencia, tras experimentar un crecimiento explosivo en las postrimerías del siglo XX, decadencia atribuida a su difuminación por los avances de la genómica y la biología de las células madre. Esta opinión parece algo apresurada. Los cambios de enfoque en las disciplinas tradicionales derivados de la eclosión de nuevas sub-áreas científicas y de los avances tecnológicos que las sustentan, reflejan la importancia de la multidisciplinariedad como estrategia para abordar con éxito las grandes preguntas de la Ciencia, incluyendo las de la Biología del Desarrollo. Pero al empezar a definir científicamente los fundamentos reduccionistas, favorecen el surgimiento de nuevas aproximaciones integradoras que buscan explicar la transición desde un nivel de organización subcelular, hasta la admirable y ordenada coordinación morfo-funcional de los billones de células que interactúan en los organismos pluricelulares adultos.

Y en esa dirección intuyo que se dirige el trabajo futuro de Ángela Nieto, al observar la versatilidad de sus enfoques conceptuales y metodológicos, la importancia de la curiosidad como motor primario de su investigación y la ausencia de miedo a la multidisciplinariedad. Son características repetidamente presentes en las aproximaciones experimentales que adoptan los científicos que lideran hoy la investigación biológica en sus

áreas más punteras. Sin duda, la creciente necesidad de emplear conceptos, datos y técnicas de áreas muy dispares y frecuentemente también de disciplinas diferentes, como la Física o las Matemáticas, conlleva desafíos intelectuales y riesgos importantes para el investigador e incluso, en el extremo, para las garantías de veracidad y ética que exige la investigación científica. Un precio más a pagar por quienes aspiran a liderar el vertiginoso progreso de la Ciencia de hoy.

Quiero terminar la semblanza profesional de nuestra nueva Académica resaltando, como último aspecto, el sentido de responsabilidad y de solidaridad social que preside su concepción de la investigación científica como actividad esencial para el progreso y bienestar humanos y que la han llevado a aceptar responsabilidades muy diversas de gestión y planificación de las instituciones públicas y privadas, locales, nacionales e internacionales que no tengo tiempo de enumerar.

Pero este retrato no quedaría completo si no mencionara, aunque sea de puntillas, aspectos más personales de Ángela, que completan su perfil, definen su carácter y explican en gran medida sus logros. Comenté al principio las exigencias de una infancia en la que la superación personal fue su norma de conducta y ha guiado sus actos. Pero también la lealtad incondicional y la generosidad con las personas a las que quiere. Ángela ha tenido la gran suerte de contar a su lado con Juan Lerma, un hombre excepcional como científico e irreplicable como compañero de alegrías y desdichas. Comparten pasión por la ciencia, el arte y la gastronomía, y los mismos valores respecto a la sociedad humana, la justicia y la solidaridad y tienen muchos amigos que los quieren. Y termino esta cálida bienvenida a Ángela Nieto, vaticinándole un brillante futuro científico del que, sin duda, la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales será partícipe y beneficiaria.

Muchas gracias.