



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

LECCION APERTURA

CURSO ACADÉMICO 2023-2024

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNANDEZ DE ELCHE

María Angela Nieto

Elche, 3 de Octubre de 2023

Rector Magnífico de la Universidad Miguel Hernández de Elche, equipo de Gobierno, Presidente del Consejo Social, autoridades académicas, civiles y militares, claustro de profesores, Director y colegas del Instituto de Neurociencias y otras instituciones, amigos, señoras y señores. Es un honor para mí impartir hoy la lección de apertura del curso Académico 2023-2024. Quería agradecer a la Universidad Miguel Hernández y en particular a su Rector, Juan José Ruiz por haberme pedido personalmente que estuviera aquí hoy. Y no solo por la generosa invitación para hablar hoy, que recibo como un privilegio, sino también por su apoyo y cercanía en múltiples ocasiones.

Antes de empezar, permítanme añadir una nota personal. Hace casi 20 años que mi pareja, el Profesor Juan Lerma, y yo tomamos una decisión crucial en nuestra vida profesional y personal. Me refiero a nuestro traslado desde el Instituto Cajal del CSIC en Madrid, al Instituto de Neurociencias, instituto creado a partir del Instituto Universitario de Neurociencias de la UMH tras su acuerdo con el CSIC. El entusiasmo y la visión del entonces director Profesor Carlos Belmonte nos contagió, y nos trasladamos con nuestros grupos de investigación para contribuir al desarrollo de un centro de excelencia, lo que todos queríamos y para lo que contábamos con el apoyo de las dos instituciones, la Universidad Miguel Hernández y el CSIC, y todo el Instituto de Neurociencias donde estaban grupos de investigación consolidados a lo largo de muchos años y grupos liderados por investigadores jóvenes que se iban incorporando en muchos casos desde fuera de España. Carlos Belmonte y Juan Lerma trabajaron mano a mano para convertir un Instituto mixto 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 es Centro de Excelencia Severo Ochoa desde 2014, reconocido dentro y fuera de nuestras fronteras. Recientemente, el Instituto ha vuelto a renovar por cuatro años más el sello de excelencia bajo la dirección del Profesor Angel Barco. Para acabar este paréntesis, me gustaría decir dos cosas. La primera es que nunca agradeceré bastante la generosidad y la confianza de mi grupo de investigación, que me acompañó en esta, al principio considerada aventura, y que significó para todos ellos una importante decisión profesional y familiar. Digo aventura porque es infrecuente en España actuar a favor de una fuerza centrífuga, es decir, del centro a la periferia, pero así lo hicimos. Y lo hicimos en una caravana de coches y camiones en los que además de todos nosotros, venía equipamiento científico, productos y muestras a distintas temperaturas y demás enseres. Llegamos y en 36 horas pusimos el primer

experimento. Esto me hace sentir muy orgullosa del laboratorio. Gracias infinitas a los que vinieron, a los que han estado en distintas épocas a lo largo de estos casi 20 años y por supuesto a los que están ahora. Digo todo esto porque la segunda cosa que quería añadir es que no ha habido un solo día en que nos hayamos arrepentido de la decisión de trasladarnos a Alicante. Y por eso quiero retirar mi agradecimiento a las instituciones, el CSIC y hoy a la UMH en particular. Solo la colaboración entre instituciones permite desarrollar propiedades emergentes cuyo resultado es mayor que la suma de sus componentes. Para ello, hace falta no cejar en el empeño y concentrar energías para hacer del Instituto de Neurociencias un lugar de trabajo y de contribución al progreso cada vez mejor. No es trivial, como decía Martin Luther King: *«Todo trabajo que eleve a la humanidad tiene dignidad e importancia y debe llevarse a cabo con meticulosa excelencia»*. Esto queda en manos de las nuevas generaciones de profesores y científicos. Seguro que va a ir muy bien.

Como científicos que trabajamos fundamentalmente gracias a fondos públicos, es un enorme placer a la vez que una gran responsabilidad exponer delante del claustro de profesores y de las autoridades presentes pinceladas resumen del trabajo que hemos realizado en estos años en el Instituto de Neurociencias. A continuación, se presenta un resumen de la lección y unas pocas referencias al final para el lector que pudiera estar interesado en profundizar en el tema.

Hay una pregunta fundamental que nos llevamos haciendo los científicos de las Ciencias de la vida de una forma u otra desde hace siglos ¿Cómo se origina un individuo completo a partir de una sola célula?



Figura 1. Imágenes de un cigoto, la célula resultante de la unión de los dos gametos y un embrión humano de aproximadamente 2 meses de desarrollo.

Para contribuir a responder a esta pregunta utilizamos modelos animales ya que sabemos que los mecanismos que controlan la generación de la forma están conservados en la evolución. En nuestro caso, nos centramos inicialmente en un tejido muy especial, **la cresta neural**. Se trata de una **población fundamental en el desarrollo del embrión que se caracteriza por dar lugar a multitud de tejidos**. Se origina en el tubo neural y sus células se desprenden para migrar a distintos destinos. Es responsable de la formación del sistema nervioso periférico, de las células pigmentadas del cuerpo y del esqueleto craneofacial entre otros tejidos. Por eso, los genes que determina su formación son esenciales para el desarrollo embrionario, y por tanto para la vida.

Ya en el Instituto Cajal habíamos determinado que **una familia de genes, llamados Snail (caracol en inglés) eran fundamentales para la migración de las células de la cresta neural y también de otros tejidos activando un proceso llamado transición epitelio mesénquima, o EMT** de sus siglas en inglés, que estudió por primera vez Betty Hay en Harvard en los años 60 del siglo pasado y para el que no se conocían mecanismos moleculares. Esta transición permite a las células desprenderse de su lugar de origen y llegar a su destino en el embrión tras recorrer grandes distancias. En 1994, aun sin evidencias experimentales claras, propusimos que **la activación patológica de estos genes podría contribuir al desprendimiento de células cancerosas del tumor primario para diseminarse y formar metástasis, las responsables de más del 90% de las muertes por cáncer**. Tras años de investigación pudimos demostrar que esto era así. Para los biólogos del desarrollo no resultó sorprendente, ya que la mayoría de los animales han utilizado a lo largo de la evolución procesos similares para diseminar células. Sin embargo, su relevancia en la progresión del cáncer fue motivo de gran debate. Fueron unos años duros en los que necesitamos apoyo y lo obtuvimos, incluso a través de trabajos de Santiago Ramón y Cajal, quien ya en el año 1890, estudiando carcinomas de mama, propuso que las células cancerosas cambiaban de aspecto antes de diseminarse por lo que él llamó “las lagunas conectivas”. Afortunadamente, hoy está ampliamente aceptada gracias al trabajo de numerosos laboratorios de todo el mundo, de lo que nos sentimos muy orgullosos.

Fue más o menos en ese momento cuando nos trasladamos a Alicante, donde hemos podido desarrollar este trabajo y a lo largo de los años, extender el concepto de activación patológica de genes propios del embrión además del cáncer a otras patologías.

Tras establecer la conexión entre los mecanismos del desarrollo embrionario y el cáncer, surgió la propuesta por parte de los laboratorios de investigación y los laboratorios farmacéuticos de **buscar inhibidores de la EMT para intentar prevenir la diseminación y con ello, la formación de metástasis**. Sin embargo, la investigación posterior ha mostrado que esta estrategia podía no ser correcta. En contra de lo que se creía durante muchos años, la gran mayoría de pacientes oncológicos tienen células diseminadas en el momento del diagnóstico, aun en ausencia de metástasis. Además, las células diseminadas deben inhibir el programa embrionario que les permite moverse, para poder anidar en otros órganos. Por lo tanto, inhibir el proceso embrionario podría ser contraproducente, ya que, si bien impediría la salida de más células cancerosas desde el tumor primario podría, al impedir el movimiento, promover la anidación y formación de metástasis por células que ya estaban diseminadas al inicio del tratamiento.

Por todo lo anterior, es crucial que se propongan estrategias alternativas. Por ejemplo, impedir la anidación de las células cancerosas para formar metástasis, identificando las señales del nicho donde se van a formar las metástasis y encontrando susceptibilidades específicas de la célula metastásica que permitan su eliminación selectiva. Podemos concluir que, aunque los programas embrionarios se apagan una vez están formados los órganos en el embrión y se mantienen apagados 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 nos ayuda a entender mejor la biología y el comportamiento de la célula tumoral y a diseñar mejores estrategias terapéuticas (Fig. 2).

Mecanismos comunes en desarrollo embrionario y cáncer

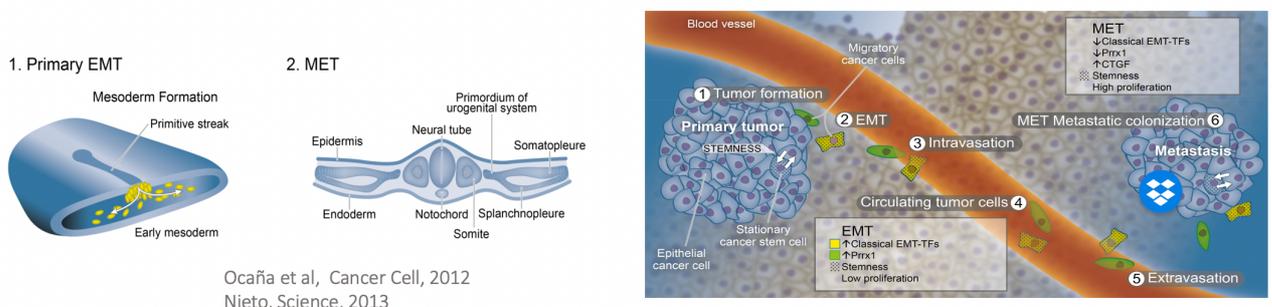


Figura 2. La reactivación de los programas embrionarios dirige la diseminación de las células tumorales hacia la formación de las metástasis.

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. Podemos entender el envejecimiento, al menos en parte, como una pérdida del funcionamiento óptimo de los órganos. Un ejemplo paradigmático ocurre durante el desarrollo de la fibrosis, una patología degenerativa progresiva que puede culminar en la muerte por fallo orgánico. Entender la fibrosis es importante porque va en aumento; por ejemplo, la incidencia de fibrosis pulmonar idiopática es similar a la del cáncer de estómago, hígado, testículos y cuello uterino juntos. La fibrosis renal asociada a la enfermedad renal crónica (CKD) es un problema de salud pública a nivel mundial, con una prevalencia de alrededor del 15% en la población adulta y del 40% en adultos de más de 65 años, lo cual la convierte, como al cáncer, en una enfermedad principalmente asociada al envejecimiento. Está muy relacionada con el estilo de vida y, por lo tanto, susceptible de retroceder en poblaciones con envejecimiento saludable.

La fibrosis se produce por la acumulación progresiva de fibras de colágeno, defectos en el funcionamiento de las células del órgano correspondiente y un importante componente inflamatorio. Pudimos demostrar que todo estaba relacionado con la activación aberrante de la EMT y los genes embrionarios mencionados anteriormente durante la progresión del cáncer, y de hecho esta activación no solo es necesaria, sino que también es suficiente para producir fibrosis renal. Así, la inhibición de este programa embrionario se presentaba como un candidato óptimo como posible diana terapéutica en fibrosis. En efecto, la inactivación de Snail mediante inyección sistémica de reactivos bloqueantes en ratones con fibrosis renal mejoró tanto la morfología como la función renal y disminuyó tanto la fibrogénesis como la inflamación, atenuando la enfermedad (Fig. 3).

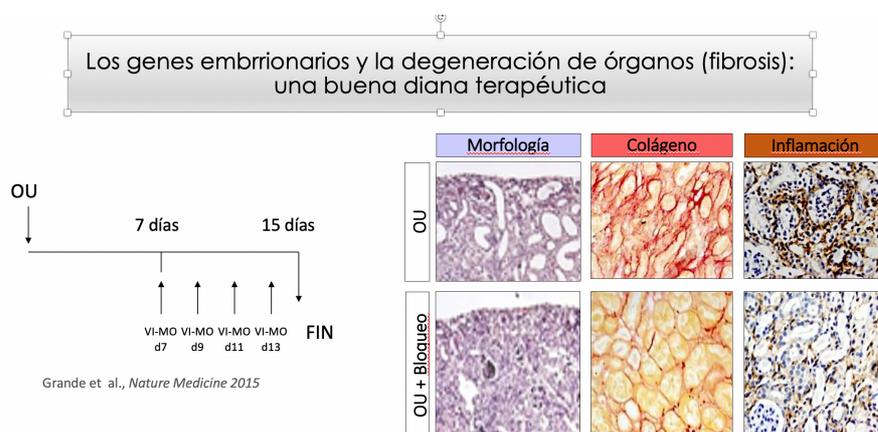


Figura 3.

La inactivación de Snail1 revierte la fibrosis inducida por obstrucción urinaria

En resumen, la reactivación de genes embrionarios en el adulto ocurre en distintas patologías incluido el cáncer y la degeneración de órganos, por lo que esos genes se convierten en dianas terapéuticas inesperadas pero muy eficientes y sin efectos secundarios. Es indudable que el conocimiento profundo de los procesos embrionarios nos ayudará no sólo a entender mejor estas enfermedades, sino también a combatirlas.

Para terminar, me gustaría regresar al desarrollo embrionario, como fuente de inspiración de nuestro trabajo para mostrar datos de una patología que aparece en el desarrollo embrionario. Si nos observamos en un espejo, vemos que somos simétricos bilateralmente, pero en nuestro interior esto no es así. Cada órgano ocupa una posición determinada, fundamental para su buen funcionamiento. Todos sabemos que el corazón está situado a la izquierda o, mejor dicho, que su polo posterior está desplazado hacia la izquierda, pero esto no es así desde el inicio. **El primordio del corazón aparece como un tubo en la línea media**, y para su desarrollo requiere la incorporación de otras células que proceden de los dos lados del embrión. La cantidad de células que proceden del lado derecho es mayor que las del lado izquierdo y por ello, como ambas se dirigen hacia el centro, **las células que se aproximan desde de la derecha ejercen una presión mayor, desplazando el polo posterior del corazón hacia la izquierda** (Fig. 6). De nuevo las células viajeras, tras la activación de un proceso de EMT, en este caso asimétrico y más potente a la derecha, posiciona al corazón en su lugar correcto. Si este proceso no funciona bien, el corazón se mantiene en el centro, dando lugar a lo que se conoce como mesocardia, que, aunque puede ser más o menos grave, en muchos casos es incompatible con la vida.

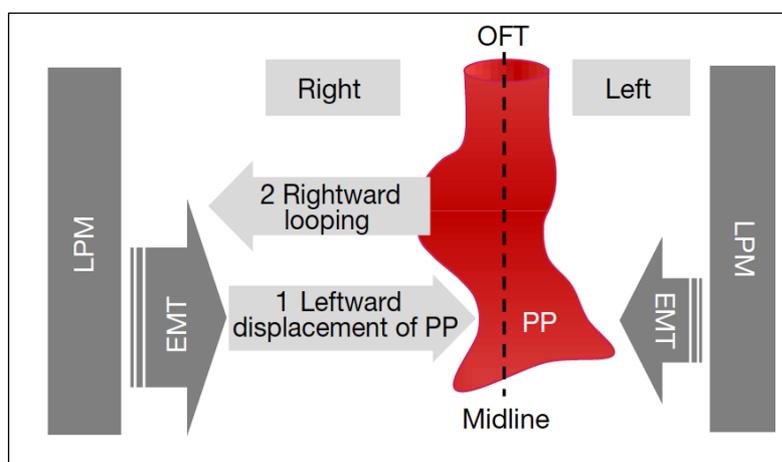


Figura 4. Vista ventral del corazón en desarrollo. Una migración celular asimétrica izquierda/derecha genera más presión desde el lado derecho empujando el polo posterior del corazón hacia la izquierda. Ocaña et al., *Nature* (2017).

Como se ha mencionado, la mesocardia completa (el corazón en el centro) es incompatible con la vida, pero puede ser parcial y entonces incluso puede pasar inadvertida. De hecho, **muchos defectos del desarrollo embrionario pueden pasar inadvertidos**. Esto ocurre en los casos en los que los genes defectuosos pueden sustituirse por otros en el curso del desarrollo del embrión. Esto es posible gracias a la gran capacidad plástica del embrión, que puede adaptarse a situaciones adversas y de alguna forma compensar la función de los genes mutados. Esto lo hemos observado en el caso del posicionamiento del corazón, que en algunos casos parece normal aun cuando tenga alguno de los genes del movimiento celular mutado. Sin embargo, estudios recientes muestran que los corazones no son perfectos y, de hecho, que estas **mutaciones aparentemente silenciosas pueden conferir susceptibilidad a desarrollar enfermedades en el adulto**, en este caso problemas de fibrilación auricular. **A este tipo de análisis, además de continuar con los estudios en cáncer y fibrosis vamos a dedicar los próximos años**, ya que estas patologías son devastadoras y presentan una incidencia muy alta y creciente. En particular, la susceptibilidad a desarrollar enfermedades por problemas genéticos probablemente compensados y, por tanto, no identificados, expande de nuevo el campo de investigación de la Biología del Desarrollo a múltiples enfermedades en el adulto que empeoran con el envejecimiento, y no solo del sistema cardiovascular sino de forma muy relevante, del sistema nervioso.

Para finalizar, me gustaría dirigirme a los estudiantes que inician en este curso académico 2023-2024 su andadura en la Universidad Miguel Hernández, y también a aquellos que ya nos acompañan varios años. Quiero animarlos a pensar que el trabajo en investigación es muy gratificante, pues aunque requiere esfuerzo y dedicación, permite entender procesos que no se comprendían antes y llevar una vida activa en contacto continuo con el mundo, en la esperanza de aportar granitos de arena que contribuyan al progreso. Inspiraos en vuestros profesores, en vuestros mentores y seguid vuestro propio camino con firmeza, determinación y generosidad.

Termino reiterando el agradecimiento al Rector y a la UMH y recordando a mi grupo de investigación actual y al que me acompañó en 2004 en la gran aventura alicantina.

MUCHAS GRACIAS.

Referencias seleccionadas

1. 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.
2. 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. **Nature Cell Biol.** 2, 76-83.
3. 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.
4. Nieto, M.A. (2013). Epithelial plasticity: a common theme in embryonic and cancer cells. **Science.** 342, 1234850.
5. Grande, M.T., Sanchez-Laorden, B.L., Lopez-Blau, C., De Frutos, C.A., Boutet, A., Arévalo, M., Rowe, G., Weiss, S. J., Lopez-Novoa, 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. **Nature Med.** 21, 989-997.
6. Ocaña, O.H., Coskun, H., Minguillón, C., Murawala, P., Tanaka, E.M., Galcerán, J., Muñoz-Chapuli, R. and Nieto, M.A. (2017). A right-handed signalling pathway drives heart looping in vertebrates. **Nature** 549, 86-90.
7. Nieto, M.A. (2020). 50+ shades of EMT in 20 years of embryo-cancer bonding. **Nature Rev. Mol. Cell. Biol.** 21, 563.