



RASC

Real Academia
Sevillana de Ciencias

La plasticidad genómica, un arma de doble filo

discurso pronunciado por el

Ilmo. Sr. D.

Andrés Aguilera López

en el acto de recepción como académico numerario
el día 14 de diciembre de 2017

y

contestación del académico numerario

Excmo. Sr. D.

Miguel Ángel de la Rosa Acosta

LA PLASTICIDAD GENÓMICA, UN ARMA DE DOBLE FILO

*Discurso pronunciado por el Ilmo. Sr. D. Andrés Aguilera López
en el Acto de recepción como Académico Numerario
de la Real Academia Sevillana de Ciencias
celebrado el día 14 de diciembre de 2017.*

Excelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia Sevillana de Ciencias, miembros de la misma, amigos y amigas, es para mí una satisfacción y un honor ingresar en esta Academia, y no puedo empezar más que agradeciendo a sus miembros este reconocimiento. Para este discurso de ingreso he elegido “la plasticidad del genoma” por ser un tema central en Biología, y sobre el que se ha centrado la mayor parte de mi actividad investigadora y académica.

Desde que inicié mi etapa profesional me he dedicado a la Genética, primero aplicando el método genético para entender procesos celulares básicos, después intentando comprender los mecanismos de la herencia. Hace 32 años hacía un primer postdoctoral en Alemania sobre la Genética Molecular de la fermentación alcohólica, tema ligera- y a su vez lejanamente relacionado con el de mi tesis doctoral, y lejos de los que por entonces eran temas de moda de la Biología Molecular como los oncogenes, los factores de transcripción, los nucleosomas. Dicho postdoctoral me permitió aprender y hacer uso de la mayoría de las técnicas de Ingeniería Genética y Genética Molecular que empezaban a invadir los laboratorios avanzados de Europa y EE.UU, incluida la secuenciación del ADN con aquellos geles interminables de poliacrilamida de los que había que leer una a una las bandas para conseguir, cuando funcionaban, 150 nucleótidos. Tras muchas horas de laboratorio y biblioteca, decidí reorientar mi investigación hacia un problema biológico que realmente me motivara. Y éste fue el mecanismo asociado a la reproducción de los seres vivos que era a su vez el responsable de las modificaciones que hacíamos en el ADN de las células por ingeniería genética, la recombinación. Hice así un segundo postdoctoral en EE.UU. para dar un giro de 180° a mi carrera. No hubo vuelta atrás.

Persiguiendo comprender los mecanismos de la recombinación del ADN hace más de 30 años en un microbio insignificante, la levadura, he terminado investigando, con mi grupo de investigación, el papel que juega el ARN, la molécula mensajera de la información, en el origen de la inestabilidad genómica en células tumorales humanas, entre otras. Dos polos opuestos de un mismo tema, la plasticidad genómica, que abordo en este Discurso desde una perspectiva histórica. Con ello quiero recordar algunos de los trabajos realizados en bacterias, hongos, animales y plantas, algunos con nombre impronunciable, trabajos que se van acumulando en un desván al que ya se sube poco a curiosear. Y comenzaré resaltando algunos hitos científicos de la Genética, que no por

conocidos y repetidos dejan de ser claves para entender la razón de ser y las consecuencias de la plasticidad genómica y los mecanismos de la herencia.

TRAS LA DOBLE HÉLICE

En el siglo XIX el estudio de las ciencias de la vida se basaba primordialmente en la *observación*. Ésta es la base de una obra clave por su repercusión científica y social, *El origen de las especies* de Charles Darwin de 1859 (1). Sin olvidar a Lamarck y Wallace, Darwin interpreta lo que observa en su viaje en el Beagle para cambiar radicalmente nuestra posición en el Universo. Tomamos conciencia de la *Evolución*, y de nuestro origen como especie. La vida sobre la Tierra no solo se debe a la capacidad del ser vivo de reproducirse, sino además de generar *variantes genéticas*, pasto de la Selección Natural. La *experimentación* permite en 1865 establecer un segundo pilar de la Genética, cuando Gregor Mendel en Brno (actual Chequia) descifra las leyes por las que se rige la herencia de las variantes genéticas (2). Pero sus experimentos de hibridación con guisantes apenas tienen repercusión científica y nula repercusión social por diferentes motivos.

El redescubrimiento de Mendel más de 30 años después y la constatación de la existencia de unidades independientes responsables de los caracteres fenotípicos, después bautizadas como GENES, es seguido de la identificación de los cromosomas como los entes portadores de los mismos (3). Esto se demostró en el nematodo *Ascaris*, en erizos de mar, en saltamontes y finalmente en la mosca *Drosophila* (4-7), donde Thomas Hunt Morgan, en la Universidad de Columbia en New York descubre la herencia ligada al sexo, y demuestra la “Teoría cromosómica de la Herencia” postulada en 1902 independientemente por Walter Sutton y Theodor Boveri. Tras la identificación de la base citológica de la herencia, el primer paso para identificar su base química es la transformación genética de la bacteria *Streptococcus pneumoniae* por Frederick Griffith en 1928 (8), por la que las características fenotípicas de una bacteria viva se transforman en las de una célula muerta con el material químico de ésta. Es la purificación de dicho material, *el principio transformante*, por Oswald Avery y colaboradores en 1944 (9) la que permite identificar los ácidos nucleicos como las moléculas portadoras del material genético. Un descubrimiento crucial en el nacimiento de la Genética Molecular moderna (3, 10), publicado en plena guerra mundial en una revista apenas leída por genéticos y biólogos, que propició un fuerte debate alimentado por influyentes detractores (algunos de la misma Institución de Avery, la Rockefeller University). Éstos argumentaban que dichos “ácidos nucleicos” estaban contaminados con proteínas, convencida la mayoría de la comunidad científica de que solo estas podían tener la complejidad química necesaria (11). Un debate concluido cuando Al Hershey y Martha Chase en 1952 demostraron mediante marcaje radiactivo que el material hereditario de unos virus, los bacteriófagos T2 que infectan a la bacteria *Escherichia coli*, estaba en su ADN y no en su cápsula proteica (12).

En Biología hay un antes y un después de la doble hélice de Jim Watson y Francis Crick de 1953 (13). Las implicaciones genéticas de la misma, no solo para sugerir

un mecanismo molecular de la herencia, eran tan claras e intuitivas (14), que en poco tiempo se daba por confirmada. A ello contribuyó entre otros experimentos la elegante demostración de la replicación semi-conservativa del ADN por Mathew Meselson y Frank Stahl en 1958 en *Escherichia coli*, por la que cada hebra de la doble hélice sirve de molde para una hebra hija (15). Duplicar fielmente el material genético y segregarlo entre la descendencia, sin embargo, no garantiza el éxito de la vida que conocemos. Para ello, la naturaleza ha tenido que desarrollar mecanismos para generar variantes genéticas, sustrato de la selección darwiniana, que han hecho posible la evolución. Sin ello, la vida habría sido un experimento fracasado, ya que el Universo y nuestro planeta son sistemas en evolución, en cambio continuo. Y es aquí donde juega un papel esencial la protagonista de este discurso.

La *plasticidad genómica* se aparta del rigor que las pretendidas leyes de la herencia creíamos debían imponer a los mecanismos de duplicación del material genético. Un ejemplo notable lo aporta en los años 50 Barbara McClintock, cuando en Cold Spring Harbor identificó genéticamente los elementos móviles o transposones en el maíz (16,17), pequeños fragmentos de ADN que tenían la habilidad de saltar de un cromosoma a otro alterando las características genéticas de la planta. No era fácil de asimilar el concepto de “ADN saltarín” cuando se sabía desde Morgan que los genes están en posiciones fijas en los cromosomas y muy poco después de que la doble hélice sugiriera un modelo relativamente hermético para explicar la herencia fidedigna de los caracteres genéticos. Hay que esperar dos décadas hasta identificar las secuencias de inserción (IS), los elementos móviles de bacterias (18,19) para aceptar definitivamente la propuesta de McClintock. Afortunadamente para ella, fue suficientemente longeva para ser reconocida con el Nobel. El genoma humano contiene miles de copias de unos cuantos elementos móviles, muchos degenerados o inactivos. No sabemos qué papel han jugado en nuestro origen, ni si son necesarios en nuestro genoma para distinguirnos como especie, pero ahí están, y saltando de vez en cuando.

RECOMBINACIÓN GENÉTICA Y REPRODUCCIÓN SEXUAL

En los orígenes de la vida, las inevitables reacciones químicas combinarían presumiblemente los elementos reactivos más abundantes sobre el planeta, el C, O, N y H para generar las primeras moléculas, como los azúcares y las bases nitrogenadas, que junto al fósforo (P) constituirán las cadenas de ácidos nucleicos. Pero se necesitarían millones de años más para alcanzar el proceso celular sobre el que se basa el éxito de la vida más avanzada que conocemos: la *reproducción sexual*. Ésta aumenta drásticamente la diversidad genética de las poblaciones, clave para la selección natural, a través de un mecanismo esencial en la gametogénesis: la *recombinación genética*, referida a cualquier suceso de intercambio físico entre cromosomas (20). Representa el mejor y más extendido exponente de la plasticidad genómica. A partir de que Thomas H Morgan a principios del siglo XX, usara la recombinación para introducir el concepto de *ligamiento* entre dos genes dentro de un cromosoma, sus discípulos Alfred H Sturtevant y

Calvin Bridges, cartografió por primera vez los cromosomas de un organismo, *Drosophila* (21), convirtiéndola así en una herramienta clave en Genética, tanto para elaborar mapas cromosómicos como para generar variantes genéticas en el laboratorio. Surge así la necesidad de descifrar su mecanismo biológico para entender la herencia.

Más allá de la experimentación en virus bacteriófagos y bacterias, el análisis genético de la recombinación meiótica en las esporas de hongos, algunos hoy casi denotados, como *Sordaria*, *Neurospora*, *Ascobolus* o *Ustilago* y la levadura *Saccharomyces* demuestran el poder de la inferencia genética para desentrañar mecanismos moleculares (22,23). De los datos de segregación de un grupo de hongos surge un modelo, que aspiraba a ser universal e igualmente válido para los gametos de cualquier organismo, y que inspiró los estudios de recombinación durante las cuatro décadas siguientes. Robin Holliday propuso en 1964 (24) que durante la recombinación se forma un híbrido entre una cadena de ADN proveniente del padre y otra de la madre (el *heterodúplice*) para dar lugar a una estructura cruciforme (la *estructura de Holliday*). Ambos intermediarios exigían sobre el papel dos nuevas actividades enzimáticas antes inimaginables: la primera capaz de intercambiar cadenas entre dos cromosomas para producir *heterodúplices*, la segunda capaz de resolver (deshacer) estructuras cruciformes (20). Años después se demostraría la existencia de dichas actividades. La primera a partir de los primeros mutantes incapaces de recombinar obtenidos en la bacteria *Escherichia coli*, y que permitieron descubrir la proteína central de la recombinación, RecA (25), después identificada en eucariotas como Rad51 (26). La segunda, la resolvasa de las estructuras de Holliday, necesitó más tiempo al consistir en varias proteínas con funciones especializadas y diferentes en bacterias y eucariotas (27,28).

Sorprende como la evolución ha convertido un mecanismo que genera variabilidad genética en vital para la reproducción sexual, para la gametogénesis. Así por regla general, los individuos de cualquier especie con reproducción sexual que no puedan recombinar por algún defecto, son estériles; no darán descendencia. Necesitamos entender, por tanto, cómo se inicia la recombinación en meiosis para garantizar la reproducción sexual y comprender las leyes de la herencia. Y del análisis genético de los hongos, hemos aprendido que la recombinación en meiosis se inicia mediante cortes, roturas, en los cromosomas (21, 22), y que dichas roturas no ocurren al azar sino programadas y en lugares preferentes del genoma (29). Hoy sabemos que esto es así gracias a una nucleasa, Spo11, conservada en los eucariotas desde las levaduras a la especie humana, y que se expresa solo en meiosis y no en células somáticas (30). Defectos en la función de esta nucleasa impiden la meiosis y provocan esterilidad. *Recombinar para reproducirse*. Estas roturas programadas son las que permiten que los cromosomas homólogos provenientes del padre y de la madre se emparejen entre sí, recombinen y segreguen correctamente en cada división meiótica, además de ser una fuente esencial de variabilidad genética en las poblaciones.

DAÑOS EN EL ADN Y ROTURAS CROMOSÓMICAS

Pero no solo se rompe el ADN en las células que dan lugar a los gametos, lo hace en cualquiera de las células de nuestro cuerpo, pero por causas muy diferentes. La recombinación también ocurre en las células somáticas. Solo necesitamos tener marcadores fenotípicos para comprobarlo. La detectamos por ejemplo en la piel de pacientes heterocigóticos con *genodermatosis* y se ha utilizado exitosamente para definir los mapas de destino y los compartimentos de desarrollo en *Drosophila* por Antonio García-Bellido entre otros. Y es que el ADN es un compuesto químico, sujeto por tanto a reacciones químicas (31). El ADN de las células de nuestro organismo está sometido continuamente a múltiples modificaciones y a la acción de agentes genotóxicos. Así, nuestras células pierden 18.000 citosinas al día por hidrólisis y de 100 a 500 citosinas pierden grupos amino; las radiaciones UV presentes en los rayos solares, producen dímeros de ciclo-butano que impiden la replicación del ADN, y los radicales libres de oxígeno del metabolismo celular, los rayos X y la radiación gamma causan roturas cromosómicas (31). La supervivencia celular frente a estos daños solo es posible gracias a los diferentes y múltiples mecanismos de reparación de ADN que se han seleccionado a lo largo de la evolución, la gran mayoría conservados desde bacterias a humanos, lo que nos da idea de la relevancia de estos procesos desde los orígenes de la vida. Visto con perspectiva sorprende lo que hemos tardado en ser conscientes de ello. Francis Crick 21 años después de haber publicado el modelo de la doble hélice y haber intuido la base de la replicación, reconocía haber ignorado completamente la posibilidad de la reparación del ADN (32). Frank Stahl aportaba mucho después unas reveladoras palabras: “la posibilidad de que los genes estuvieran sometidos a la doble acción de agentes dañinos por un lado y los burdos esfuerzos para revertirlos por otro era impensable” (31). Han de pasar 62 años tras la publicación de la doble hélice, para que en 2015 se reconocieran con un premio Nobel trabajos de reparación del ADN, entre los que destacan los del sueco Thomas Lindhal.

La *reparación del ADN* constituye una herramienta necesaria para eliminar errores en la secuencia de ácidos nucleicos, pero, a su vez, contribuye a dotar de plasticidad a los genomas. El daño más grave es la rotura de la doble hélice, porque a través de una rotura no puede haber replicación ni transcripción, ambos esenciales para la vida. Si no se repara solo cabe la muerte celular (31). El carácter hostil de las primeras atmósferas, con altos niveles de radiaciones y compuestos químicos especialmente reactivos, hacía altamente probables las roturas del ADN. Es así como millones de años antes del éxito evolutivo de la reproducción sexual, de la aparición de la meiosis y la nucleasa Spo11, surgen los mecanismos de reparación de roturas. La recombinación esencial para la meiosis y la reproducción sexual tendría su origen como un mecanismo de defensa y supervivencia celular, como ocurre con la aparición de muchas de las estructuras o mecanismos celulares. De hecho, ¿cómo surge la meiosis sino probablemente como un mecanismo de defensa ante condiciones adversas que ponen en peligro la continuidad de las especies?. Las diferentes estaciones climáticas de la Tierra, donde es necesario sobrevivir a largos períodos de sequía o de bajas temperaturas, provocan una situación

cíclica que tienen que salvar los seres vivos. Las levaduras, los hongos, los helechos, recurren a la esporas, las plantas a las semillas, productos derivados de la meiosis para sobrevivir como especies ante los cambios cíclicos. *Recombinar para sobrevivir*.

LA LEVADURA COMO MODELO EN EL ESTUDIO DE LA RECOMBINACIÓN

La investigación en bacteriófagos y bacterias, especialmente *Escherichia coli*, en la Genética y Biología Molecular en los 60 y 70, que tanto nos enseñó de los procesos básicos del metabolismo del ADN como la transcripción, replicación, reparación y recombinación (10) abre paso entre finales de los 70 y principios de los 80, en un lustro escaso, a un desarrollo espectacular del potencial genético de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. Ésta, un organismo eucariótico unicelular con una genética clásica ya muy desarrollada, se logró transformar con ADN exógeno por primera vez en 1978 (33). Fue el primer paso para convertirse en el modelo eucariótico por excelencia en los estudios de Genética y Biología Molecular en las siguientes tres décadas. No en vano es hasta ahora el único eucariota del que se ha construido *in vitro* un cromosoma funcional con todos sus elementos estructurales, incluidos centrómeros y telómeros (34,35), éstos últimos identificados por primera vez en el protozoo *Tetrahymena* (36,37). *Saccharomyces* ha sido el primer eucariota del que se obtuvo la primera secuencia de un cromosoma completo y del que se secuenció por primera vez un genoma (38), que ha servido de referencia para los genomas que se secuenciaron después, incluido el humano. Con *Saccharomyces* se dieron los primeros pasos para lo que después se empezó a conocer por *terapia génica* (39).

Los primeros experimentos de transformación en levaduras, permitieron establecer que la recombinación genética en células vegetativas (como nuestras células somáticas) se inicia por una rotura de las dos hebras de la doble hélice de ADN, como observó el laboratorio de Jack Szostak en Boston. Un ADN cortado se integraba en el genoma de la levadura a una frecuencia órdenes de magnitud superior a una secuencia cerrada, circular, sin cortes (40). Y esto ocurría por recombinación. Y es también en la levadura donde se observa por primera vez que la recombinación meiótica se inicia con cortes de doble cadena programados en lugares específicos del genoma (29). Hoy, la modificación del genoma de cualquier organismo se hace precisamente por recombinación iniciada por un corte en la doble hélice, un corte dirigido al lugar preciso que queremos modificar en el genoma. El principio de la conocida tecnología CRISPR reside precisamente en cortar el ADN en un sitio concreto para que la célula lo repare. CRISPR-Cas9 es el arma que metemos dentro de la célula para hacer el corte donde queremos y cambiar la secuencia mediante reparación (41).

El uso por primera vez a principios de los 80 en EE.UU. de sistemas de repeticiones cromosómicas generadas por ingeniería genética en levaduras haploides para estudiar recombinación en mitosis marcan un punto de inflexión (42-44). La haploidía, un estado celular con una sola copia de cada cromosoma, en vez de las dos copias (las del padre y la madre), permitía inactivar un gen y estudiar directamente sus consecuencias, al no

existir una segunda copia activa. Con todo ello, pasamos definitivamente de estudiar la recombinación como proceso de la reproducción sexual a estudiarla como mecanismo de reparación en mitosis. No obstante, hacía ya más de una década que sabíamos que los mutantes de levaduras que no podían recombinar, no solo no eran capaces de hacer meiosis, eran incapaces de sobrevivir a radiaciones gamma o a rayos X, agentes que producen roturas cromosómicas (31). Es decir los genes que necesitamos para producir gametos son los mismos que nos hacen resistentes a las radiaciones gamma. Descifrar la recombinación en eucariotas va por tanto más allá de entender la reproducción sexual como un exitoso mecanismo de generación de variabilidad genética, es descifrar cómo se reparan las roturas cromosómicas para sobrevivir.

INESTABILIDAD GENÓMICA Y ESTRÉS REPLICATIVO

Hace ya unas dos décadas que el objetivo principal de la investigación sobre la recombinación del ADN se ha trasladado a un escenario más amplio, al que nos referimos como Inestabilidad genética o su recíproco, Integridad del genoma, que engloba los tres procesos básicos del metabolismo del ADN: la Replicación, la Reparación y la Recombinación, las 3Rs (45). Hemos llegado a la conclusión de que el enemigo principal de la integridad de los cromosomas es el proceso responsable de su duplicación: la *replicación* del ADN. La polimerasa que replica el ADN de la bacteria *Escherichia coli* comete un error cada 10.000 nucleótidos (31). Esto sería insostenible para organismos con cientos de millones de nucleótidos, como los vertebrados, sin mecanismos celulares que corrigiesen esos errores. Durante la replicación, la maquinaria replicativa se encuentra obstáculos como ribonucleótidos, desoxi-ribonucleótidos dañados, huecos apurínicos, cortes, estructuras secundarias, proteínas ancladas al ADN o la propia maquinaria de transcripción responsable de que los genes se expresen. Estos obstáculos bloquean la replicación, y hoy sabemos de su importancia en el origen de la inestabilidad por la creciente identificación de factores celulares cuya misión principal es impedir que las estructuras replicativas colapsen y se rompan, y si lo hacen facilitar su rápida reconstrucción mediante reparación y recombinación (46).

La replicación como fuente de roturas cromosómicas que necesitan ser reparadas por recombinación para poder continuar y completar la duplicación de los cromosomas nos ha llevado a comprender que la recombinación también ocupa un papel clave en la duplicación de los cromosomas en células mitóticas o somáticas. Esto explica posiblemente que ratones carentes de genes de recombinación, como *RAD51*, no pasen de las primeras divisiones del desarrollo embrionario (47). Un resultado inesperado para disfunciones de la reparación, a no ser que también afecten a la replicación del ADN. Sorprendentemente, en este escenario han aparecido invitados inesperados como la transcripción y el ARN (48). La constatación de que las moléculas de ARN, muchas esenciales por ser las mensajeras de la información genética, otras subproductos posiblemente innecesarios pero inevitables, pueden constituir un elemento perturbador de la replicación y la integridad del genoma ha añadido una nueva dimensión a los estudios

sobre la *plasticidad del genoma* (49,50). El alcance del potencial y las consecuencias de la acción de estos invitados son aún difíciles de predecir dada la promiscuidad transcripcional de los genomas.

CÁNCER Y ENFERMEDADES GENÉTICAS

Somos conscientes de la relevancia de la inestabilidad genética, la mutagénesis y la genotoxicidad como riesgos cancerígenos desde hace más de medio siglo. El test de Bruce Ames en la bacteria *Salmonella*, usado en la *Food and Drug Administration* (FDA) americana para determinar si un compuesto es apto para su uso en humanos ya sea en cosmética, farmacología o alimentación, se basa en determinar de forma rápida y sencilla si es o no mutagénico (51). Y es que cualquier compuesto mutagénico y genotóxico es potencialmente cancerígeno.

Pero las células eucarióticas aún disponen de una herramienta adicional para defenderse de los daños y las roturas cromosómicas. Lee Hartwell, que ya había descubierto la existencia de genes que controlan el ciclo de división celular en 1970 en *Saccharomyces*, publica en 1988 un artículo seminal (52) sobre un trabajo que tuve el privilegio de oír de primera mano en el Congreso Internacional de levaduras de Banff en Canadá hace más de 30 años. Dicho trabajo es digno de ser releído para valorar el poder del análisis genético para descubrir nuevos conceptos en Biología. Uno de los genes identificados anteriormente como de reparación en *Saccharomyces*, *RAD9*, en realidad no era necesario para reparar el daño en sí, sino para señalizarlo para que la célula pudiese intervenir y hacer la cirugía correspondiente. Introduce el concepto en inglés de *checkpoint*, referido a puntos de control del ciclo celular. Posteriormente fue galardonado con el premio Nobel conjuntamente con los británicos Tim Hunt y Paul Nurse, éstos por sus trabajos sobre ciclo celular en erizo de mar y la otra levadura *Schizosaccharomyces pombe* (53). La capacidad celular de detectar daños y roturas del ADN para poder repararlos o alternativamente inducir un proceso de *muerte celular programada*, sabemos hoy que supone una barrera natural contra la carcinogénesis vital para la supervivencia de los vertebrados.

La identificación de enfermedades genéticas raras de reparación como *Xeroderma pigmentosum*, cuyos individuos son incapaces de reparar los daños que produce la luz UV en nuestro ADN y poseen una elevadísima tasa de incidencia de cáncer, y de otras enfermedades de reparación asociadas a envejecimiento prematuro; la identificación de un alto número de genes supresores de tumores como genes de reparación de ADN, como *BRCA1* y *BRCA2* necesarios para reparar roturas cromosómicas por recombinación y cuyas mutaciones producen cánceres de mama y ovario hereditarios, o el descubrimiento de que la *Ataxia Telangectasia*, una enfermedad rara con alta propensión a linfomas y leucemias, está causada por mutaciones en el gen *ATM* clave del control del ciclo celular (*checkpoint*), que detecta y señala precisamente las roturas cromosómicas, entre otros muchos descubrimientos, han terminado dando un giro de tuerca a la investigación sobre los mecanismos de señalización de daños y su reparación, en

particular la reparación por recombinación de roturas, al situarla en el epicentro de enfermedades de origen genético y el cáncer (31). A mediados de la década pasada, los laboratorios de Jiri Bartek y Thanos Halazonetis, en Dinamarca y Suiza respectivamente, demostraron que el estrés replicativo y los daños del ADN son características inherentes a las células pretumorales y tumorales (54, 55). Si no funcionan los controles del ciclo celular que señalizan los daños en el ADN o si éstos no se reparan eficientemente, las células sufren estrés replicativo e inestabilidad genómica, patologías que terminan alterando el programa de diferenciación de una célula pudiendo provocar un proceso tumoral (56). Todo ello ha abierto la vía para investigar los elementos reguladores de la plasticidad genómica como marcadores de riesgo o como posibles dianas terapéuticas.

EPÍLOGO

De “recombinar para reproducirse” a “recombinar para sobrevivir”. Del origen de las especies y la evolución darwiniana al origen de los tumores y determinadas enfermedades raras. La plasticidad del genoma como arma de doble filo. Para llegar aquí, hemos tenido que aprender de los guisantes, el maíz, las moscas, los saltamontes, los nematodos, los protozoos, los hongos, los ratones, los erizos de mar, los virus bacteriófagos, las bacterias, las levaduras. En su libro “La estructura de las revoluciones científicas” (58) el físico teórico Thomas Kuhn concluía que éstas solo se producen con los descubrimientos y teorías que derriban un paradigma. En Biología, al contrario que las teorías de Darwin, los descubrimientos y avances de la Genética y Biología Molecular de la segunda mitad del siglo pasado, que hoy nos permiten descifrar, modificar y sintetizar genes y genomas, no se ajustan al concepto de revolución científica de Kuhn. Pero no dudamos de que han propiciado una revolución tecnológica con aplicaciones en Agricultura, Ganadería y Medicina, que se sustenta en parte en el conocimiento actual de los mecanismos y factores que gobiernan *la plasticidad de los genomas*.

AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento a todos aquellos que han contribuido de una u otra forma a mi ingreso en esta Academia: a Isabel, con su apoyo y privaciones desde aquellos tiempos de la fermentación alcohólica; a mis maestros y a mis colaboradores (técnicos, doctorandos, posdoctorales e investigadores) que han formado o forman parte de nuestro grupo de investigación; a las diversas Instituciones que nos han apoyado y nos apoyan, privadas y públicas, autonómicas, nacionales e internacionales; a la Universidad de Sevilla, mi casa durante los últimos 27 años. A esta Academia y a todos Vds. por haberme dedicado hoy vuestro tiempo; tiempo en que vuestro ADN, por fortuna, no ha dejado de Replicar, Reparar y Recombinar. Recuerden, son las 3Rs de la vida.

REFERENCIAS

- (1) DARWIN, C. R. 1859. *On the origin of species by means of natural selection, or the preservation of favoured races in the struggle for life*. John Murray, London, UK.
- (2) MENDEL G, 1866. Versuche über Pflanzen-Hybriden. - Verhandlungen des Naturforschenden Vereines, Abhandlungern, Brünn, 4: 3-47.
- (3) STERN C, SHERWOOD ER, 1966. The origin of Genetics. WH Freeman and Co., San Francisco.
- (4) SUTTON, W. S., 1902 On the morphology of the chromosome group in *Brachystola magna*. Biol Bull. 4:24-39.
- (5) BOVERI, T. (1902), "Über mehrpolige Mifosen als Mittel zur Analyse des Zellkerns", *Verh. Phys. Med. Ges. Würzburg NF* 35: 67-90.
- (6) MORGAN, T. H. (1910), "Sex limited inheritance in *Drosophila*", *Science* 32 (812): 120-122.
- (7) MORGAN, T. H. (1911), "Mutations in eye color in *Drosophila* and their modes of inheritance", *Science* 33 (849): 534-537.
- (8) GRIFFITH F, 1928. The Significance of Pneumococcal Types. *J. Hyg (London)* 27: 113-159.
- (9) AVERY O, McLEOD CM, McCART M, 1944. Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types : induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from *Pneumococcus* type III. *J Exp Med* 79(2): 137-158.
- (10) JUDSON HF, 1979. The eighth day of creation., the makers in the revolution in Biology. Simon & Schuster, NY.
- (11) K. DAVIS. 2001. Cracking the Genome, Inside the Race to unlock Human ADN. The John Hopkins University Press. Baltimore and London. op. cit.
- (12) HERSHEY, A.D. AND CHASE, M. 1952. Independent function of viral protein and nucleic acid on growth of bacteriophage. *J. Gen. Physiol.* 36:39-56.
- (13) WATSON, J.D. AND CRICK, F.H.C. 1953 Genetical of the structure of deoxyribonucleic acid. *Nature* 171:964-967.
- (14) WATSON, J.D. AND CRICK, F.H.C. 1953. Molecular structure of nucleic acids: A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 171:964-967.
- (15) MESELSON, M. AND STAHL, F.W. (1958). The replication of DNA in *Escherichia coli*. *PNAS* 44: 671-82.
- (16) McCLINTOCK B. 1950. The origin and behavior of mutable loci in maize. *Proc Natl Acad Sci USA* 36:344-55.
- (17) McCLINTOCK B. 1953. Induction of Instability at Selected Loci in Maize. *Genetics* 38:579-99.
- (18) COHEN SN. 1976. Transposable genetic elements and plasmid evolution. *Nature* 263:731-8.
- (19) NEVERS P, SAEDLER H. 1977. Transposable genetic elements as agents of gene instability and chromosomal rearrangements. *Nature* 268:109-15.
- (20) AGUILERA A, La recombinación homóloga del ADN. *Investigación y Ciencia* 310:58-67.
- (21) STURTEVANT AH, BRIDGES CB, MORGAN TH, 1919. The Spatial Relations of Genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 5:168-73.
- (22) WHITEHOUSE HLK, 1969. Towards an understanding of the mechanism of heredity. Edward Arnold Ed.
- (23) STAHL FW, 1969. The mechanics of inheritance. Prentice-Hall, Inc. NJ
- (24) HOLLIDAY R, 1964. A mechanism for gene conversion in fungi. *Genet. Res.* 5:282-304.
- (25) CLARK AJ, MARGULIES AD, 1965. Isolation and characterization of recombination-deficient mutants of *Escherichia coli* K12. *Proc Natl Acad Sci USA* 53:451-9.
- (26) SHINOHARA A, OGAWA H, OGAWA T, 1992. Rad51 protein involved in repair and recombination in *S. cerevisiae* is a RecA-like protein. *Cell* 69:457-70.
- (27) DUNDERDALE HJ, BENSON FE, PARSONS CA, SHARPLES GJ, LLOYD RG, WEST SC, 1991. Formation and resolution of recombination intermediates by *E. coli* RecA and RuvC protein. *Nature* 354:506-10.

- (28) IP SC, RASS U, BLANCO MG, FLYNN HR, SKEHEL JM, WEST SC, 2008. Identification of Holliday junction resolvases from humans and yeast. *Nature* 456:357-61.
- (29) SUN H, TRECO D, SCHULTES NP, SZOSTAK JW, 1989. Double-strand breaks at an initiation site for meiotic gene conversion. *Nature* 338:87-90.
- (30) KEENEY S, GIROUX CN, KLECKNER N, 1997. Meiosis-specific DNA double-strand breaks are catalyzed by Spo11, a member of a widely conserved protein family. *Cell* 88:375-84.
- (31) FRIEDBERG EC, WALKER GC, SIEDE W, WOOD RD, SCHULTZ RA, ELLENBERGER T, 2005. *DNA Repair and Mutagenesis*. ASM Press.
- (32) CRICK F, 1974. The double helix: a personal view. *Nature* 248:766-9.
- (33) HINNEN A, HICKS JB, FINK GR, 1978. Transformation of yeast. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 75(4):1929-33.
- (34) DANI GM, ZAKIAN VA, 1983. Mitotic and meiotic stability of linear plasmids in yeast. *Proc Natl Acad Sci USA* 80:3406-10.
- (35) MURRAY AW, SZOSTAK JW, 1983. Construction of artificial chromosomes in yeast. *Nature* 305:189-93.
- (36) BLACKBURN EH, GALL JG. 1978. A tandemly repeated sequence at the termini of the extra-chromosomal ribosomal RNA genes in Tetrahymena. *J Mol Biol.* 120:33-53.
- (37) SZOSTAK JW, BLACKBURN EH, 1982. Cloning yeast telomeres on linear plasmid vectors. *Cell* 29:245-55.
- (38) OLIVER SG, VAN DER AART QJ, AGOSTONI-CARBONE ML, AIGLE M, ALBERGHINA L, ALEXANDRAKI D, ANTOINE G, ANWAR R, BALLESTA JP, BENIT P, et al, 1992. The complete DNA sequence of yeast chromosome III. *Nature* 357:38-46.
- (39) ROTHSTEIN RJ, 1983. One-step gene disruption in yeast. *Methods Enzymol.* 101:202-211.
- (40) ORR-WEAVER TL, SZOSTAK JW, ROTHSTEIN RJ, 1981. Yeast transformation: a model system for the study of recombination. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78:6354-6358.
- (41) JINEK M, CHYLINSKI K, FONFARA I, HAUER M, DOUDNA JA, CHARPENTIER E, 2012. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science* 337:816-21.
- (42) KLEIN HL, PETES TD, 1981. Intrachromosomal gene conversion in yeast. *Nature* 289:144-8.
- (43) JACKSON JA, FINK GR, 1981. Gene conversion between duplicated genetic elements in yeast. *Nature* 292:306-11.
- (44) KLEIN HL, 1984. Lack of association between intrachromosomal gene conversion and reciprocal exchange. *Nature* 310:748-53.
- (45) AGUILERA A, GÓMEZ-GONZÁLEZ B, 2008. Genomic Instability: A mechanistic view of its causes and consequences. *Nature Rev. Genet.* 9: 204-217.
- (46) AGUILERA A, GARCÍA-MUSE T, 2013. Causes of Genome Instability. *Annu Rev Genet.* 47:1-32.
- (47) TSUZUKI T, FUJII Y, SAKUMI K, TOMINAGA Y, NAKAO K, SEKIGUCHI M, MATSUSHIRO A, YOSHIMURA Y, MORITAT, 1996. Targeted disruption of the Rad51 gene leads to lethality in embryonic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:6236-40.
- (48) AGUILERA A, 2001. The connection between transcription and genomic instability. *EMBO J.* 21:195-201.
- (49) SANTOS-PEREIRA JM, AGUILERA A, 2015. R loops: new modulators of genome dynamics and function. *Nature Rev. Genet.* 16:586-597.
- (50) GAILLARD H, AGUILERA A, 2016. Transcription as a threat to genome integrity. *Annu. Rev. Biochem.* 85:291-317.
- (51) AMES BN, LEE FD, DURSTON WE, 1973. An improved bacterial test system for the detection and classification of mutagens and carcinogens. *Proc Natl Acad Sci USA* 70:782-6.
- (52) WEINERT TA, HARTWELL LH, 1988. The RAD9 gene controls the cell cycle response to DNA damage in *Saccharomyces cerevisiae*. *Science* 241:317-22.

- (53) http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2001/
- (54) BARTKOVA J, HOREJSÍ Z, KOED K, KRÄMER A, TORT F, ZIEGER K, GULDBERG P, SEHESTED M, NESLAND JM, LUKAS C, ØRNTOLT T, LUKAS J, BARTEK J, 2005. DNA damage response as a candidate anti-cancer barrier in early human tumorigenesis. *Nature* 434:864-70.
- (55) GORGOLIS VG, VASSILIOU LV, KARAKAIDOS P, ZACHARATOS P, KOTSINAS A, LILO-GLOU T, VENERE M, DITULLIO RA JR, KASTRINAKIS NG, LEVY B, KLETS.
- (56) AS D, YONETA A, HERLYN M, KITTAS C, HALAZONETIS TD, 2005. Activation of the DNA damage checkpoint and genomic instability in human precancerous lesions. *Nature* 434:907-13.
- (57) GAILLARD, T. GARCÍA-MUSE, A. AGUILERA. 2015. Replication stress and cancer. *Nature Rev Cancer* 15:276-289.
- (58) KUHN, T., 1962, *The structure of Scientific Revolutions*. The University of Chicago Press.

DISCURSO PRONUNCIADO POR EL ILMO SR. D. MIGUEL ÁNGEL DE LA ROSA ACOSTA

*Académico Numerario,
en contestación al leído por el
Ilmo. Sr. D. Andrés Aguilera López,
en el Acto de su recepción como Académico Numerario
el día 14 de Diciembre de 2017*

Excmo. Sr. Presidente de la RASC, Excmos. e Ilmos. Srs. académicos y autoridades, Compañeros y amigos,

Henos hoy aquí, reunidos en uno de los actos más solemnes de nuestra Academia, para acoger y dar cabida a un nuevo miembro. Y digo solemne como primera acepción del término en el diccionario de la RAE, esto es, en el sentido de ceremonia pública extraordinaria celebrada con cierta pompa. Pero al mismo tiempo es ocasión festiva y gloriosa, pues todos nos congratulamos de recibir entre nosotros a uno de los científicos de mayor relieve y proyección de la Universidad Hispalense, como así ha acreditado con creces en su exposición el profesor Andrés Aguilera.

Y hablando de la Real Academia de la Lengua, conocido es su lema fundacional “*limpia, fija y da esplendor*”, resultado de la conciencia de una época en la que se creía que la lengua española había llegado a un grado de suma perfección. La RAE se fundó en 1713, bajo el reinado de Felipe V, con objeto de “*fijar las voces y vocablos de la lengua castellana en su mayor propiedad, elegancia y pureza*”. Y se eligió como emblema un crisol puesto al fuego, con la leyenda citada. Nació, por tanto, la Academia como un centro de trabajo eficaz, según decían los fundadores, “*al servicio del honor de la nación*” (en aquel entonces el artículo determinado “la” delante de la palabra “nación” no dejaba lugar a dudas ni a las indeterminaciones nacionales de hoy). Esta vocación de utilidad colectiva se convirtió en la principal seña de identidad de la Real Academia Española. Del mismo modo, parafraseando el lema de la RAE, podríamos decir que la Real Academia Sevillana de Ciencias es un centro de trabajo eficaz al servicio de los ciudadanos que “*cultiva, fomenta y engrandece*” la ciencia andaluza y española. No nos cabe duda de que el profesor Aguilera será pieza clave en el cumplimiento de este nuestro afán de servicio.

El nuevo académico es, con toda seguridad, el discípulo más sobresaliente de la escuela de genéticos moleculares del Excmo. Sr. Prof. Enrique Cerdá Olmedo, académico supernumerario de esta institución, a quien le habría correspondido –por conocimiento, cercanía y rango– el honor de contestar a este discurso de ingreso. Los estatutos de la Academia, sin embargo, privan a sus miembros supernumerarios de la capacidad de contestación discursiva. Me hallo, pues, con la sensación de usurpar el lugar a otro más

sabio y docto debido, y de semejante guisa me dispongo a dirigirles estas palabras de glosa y loa. En todo caso, disculpas al profesor Cerdá por semejante atrevimiento y gracias al profesor Aguilera por tan grata encomienda.

En efecto, la tarea de contestar al discurso de Andrés me resulta harto agradable, por su altura científica, pero al mismo tiempo harto temeraria, por idéntica razón. Al igual que el secreto de la buena cocina radica en la calidad de la materia prima, mal que le pese a los esnobs abanderados de los sabores y texturas de la cocina moderna, la brillantez de la alabanza requiere cuanto menos el propio relucir del alabado, como es el caso, mas poco brillo habré en mis palabras de hoy si la luz que hasta ahora refulgía en la sala se obstina en palidecer. Convencer a los demás deleitándolos, enseñándolos o conmoviéndolos mediante la palabra ha sido y es preocupación máxima del orador público. En su famosa obra *De la participación de la oratoria*, Cicerón define los preceptos de la técnica del convencimiento: La deleitación de los oyentes se alcanza con la *exornatio* (o adorno), ya sea por alabar a los hombres buenos (*laudatio*), ya sea por censurar a hombres malos (*vituperatio*). Espero, pues, que esta *laudatio* consiga convencerles de la acertada elección del nuevo académico y, desde luego, no deslucir su discurso; conseguir, además, deleitarles sería pretensión tan estéril como arrogante, en la que no caeré.

Andrés Aguilera es catedrático de Genética de la Universidad Hispalense y director del Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER). Al finalizar sus estudios de licenciatura y doctorado en Sevilla, en 1984 inicia un largo periodo de formación postdoctoral de siete años, primero en la Universidad de Darmstadt y luego en la Universidad de Nueva York. En 1991 vuelve a la Universidad de Sevilla y crea su propio laboratorio, en el Departamento de Genética de la Facultad de Biología. Desde 2007 desarrolla su trabajo en el CABIMER al formar parte del grupo de investigadores fundadores del mismo. El Departamento de Genética está situado justo enfrente del Departamento de Bioquímica, compartiendo la primera planta del mismo edificio, y el CABIMER justo enfrente del cicCartuja, al otro lado de la calle. Durante muchos años, por tanto, hemos sido –y seguimos siendo– buenos vecinos, lo que me ha permitido conocer de cerca y admirar la extraordinaria evolución de las investigaciones de Andrés en el campo de la Genética Molecular.

Como nos ha explicado en su exposición, el profesor Aguilera se ha focalizado en el estudio de los factores y mecanismos implicados en la inestabilidad del genoma eucariótico –cuyo integrante fundamental es el DNA– y su relación con las proteínas de unión a RNA. Y precisamente en ese juego de interacciones controlado por proteínas entre las dos formas fundamentales de ácidos nucleicos, el DNA y el RNA, radica la vida celular. En las últimas décadas, el RNA ha recuperado el lugar protagonista que le corresponde en el control de la información génica, casi de igual a igual con el DNA, si bien en un principio, tras el descubrimiento de la doble hélice por Watson y Crick, ese papel fue asumido en solitario por el DNA.

Hoy en día tenemos una idea bastante completa, o al menos aproximada, de cómo pudo originarse la vida en la Tierra, así como del establecimiento de las bases moleculares de la genética. Un descubrimiento clave en los inicios de la evolución biológica fue la capacidad de replicación molecular y reproducción de las protocélulas emergentes,

lo que se consiguió con moléculas de ácido nucleico, que no fue de DNA sino de RNA. De hecho, las primeras moléculas capaces de replicarse a sí mismas y, por consiguiente, de perpetuar la vida, fueron moléculas de RNA. La reproducción fue inherente a la evolución biológica, a la generación de formas de vida cada vez más complejas, pues no tendría sentido “inventar” una célula, o un ser vivo, condenado a extinguirse. Ese primer mundo vivo estaría dominado por el RNA, con capacidad de replicación pero también de catalizar determinadas reacciones; las moléculas de RNA con actividad catalítica persisten hoy en biología y se denominan ribozimas, por analogía con las enzimas. La bioquímica moderna, basada en el DNA portador de información genética y proteínas codificadas por el mismo, sería la última etapa, o etapa actual, en la que el denominado RNA mensajero (mRNA) actuaría de molécula “traductora” de información al transformar las secuencias nucleotídicas del DNA en secuencias de aminoácidos y, a la postre, en estructuras proteicas tridimensionales.

El proceso global de síntesis de RNA mensajero en el núcleo, exportación al citoplasma, traducción a proteína y degradación final resulta crítico para el funcionamiento homeostático de las células eucarióticas. Su regulación está sometida a un fino mecanismo de control por maquinarias moleculares complejas, comunes a la mayoría de RNAs mensajeros, y por moléculas de RNA no-codificante, pero también por proteínas que unen específicamente a los diferentes RNAs mensajeros. Todos estos factores se unen a los mRNAs en grandes complejos denominados en inglés *messenger ribonucleoprotein particles* (mRNPs). Identificar los componentes de tales complejos, cómo se ensamblan y reorganizan, y cómo la composición de las partículas mRNPs afectan a la biogénesis, función y degradación de los RNAs mensajeros tienen, en conjunto, una importancia capital en la homeostasis celular.

El trabajo de Andrés ha sido pionero en desvelar los mecanismos inherentes a la “transcripción asociada a la recombinación genética (TAR)”, un concepto introducido por él por primera vez en 2002. Probablemente su contribución más importante haya sido la identificación de los lazos R co-transcripcionales, que actúan como intermediarios activadores de la inestabilidad del genoma. Los lazos R (en inglés conocidos como *R-loops*) son estructuras de ácido nucleico de tres hebras, dos de DNA y una de RNA, que se forman en una amplia variedad de circunstancias e intervienen en procesos celulares diversos relacionados con la regulación y el daño genético.

Asimismo relevante fue la identificación, purificación y caracterización funcional del complejo THO eucariota y otros factores relacionados, funcionalmente implicados en la transcripción y la exportación de RNA, que permitió demostrar la conexión física existente entre ambos eventos. THO es un complejo nuclear, necesario para la elongación de la transcripción, que a su vez forma parte del complejo TREX, responsable del acoplamiento entre transcripción y exportación del mRNA al citoplasma.

Desde el punto de vista metodológico se puede destacar que su laboratorio ha desarrollado técnicas moleculares novedosas para el estudio de la recombinación de cromátidas hermanas y la reparación de roturas de doble cadena generadas por la replicación.

La relevancia e impacto de las investigaciones de Andrés Aguilera, publicadas en las mejores revistas científicas, explican que haya sido invitado a escribir numerosos

artículos de revisión en revistas como *Nature Reviews Molecular Cell Biology* y *Annual Review of Biochemistry* en 2016; *Nature Reviews Genetics* y *Nature Reviews Cancer* en 2015; *Chemical Reviews* y *Annual Review of Genetics* en 2013, por citar solo algunos de los más recientes. Asimismo, ha sido invitado a impartir un elevado número de conferencias en congresos, seminarios y reuniones científicas de todo el mundo, así como en universidades y centros de investigación de alta reputación. Es miembro de la Organización Europea de Biología Molecular (EMBO), de comités asesores internacionales y de comités editoriales de revistas especializadas.

El profesor Aguilera ha asumido altas responsabilidades de gestión a nivel nacional, habiendo sido coordinador del área de Biología y Biomedicina en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) (2006-08); gestor del Programa de Biología Fundamental/Biología Molecular y Celular del Plan Estatal de I+D+I (2001-05); director del Proyecto INESGEN de Inestabilidad Genómica del Programa Consolider Ingenio 2010, con la participación de los investigadores nacionales más relevantes en el campo. Su investigación ha sido financiada por fondos competitivos del Gobierno español y la Junta de Andalucía, la Unión Europea, la Fundación Europea de la Ciencia o el Programa de Ciencia Human Frontier. Recientemente, además, sus trabajos se han visto financiados por el prestigioso Consejo Europeo de Investigación (conocido por sus siglas en inglés, ERC).

Sus contribuciones han ayudado a que la investigación sobre dinámica e inestabilidad del genoma en España ocupe una posición internacional relevante. Andrés ha creado una amplia escuela de genéticos moleculares españoles, muchos de ellos acreditados profesores e investigadores independientes en la actualidad. Y ha sabido compaginar a la perfección la doble misión investigadora y docente de todo profesor universitario, es decir, de generación y transmisión de conocimiento, en línea con la visión de Santiago Ramón y Cajal, hace más de cien años, y su afán por “*transformar la Universidad, hasta hoy casi exclusivamente consagrada a la colación de títulos y a la enseñanza profesional, en un centro de impulsión intelectual, al modo de otros países, donde la Universidad representa el órgano principal de la producción filosófica, científica e industrial*”.

Muchas otras opiniones cualificadas se han mostrado favorables a la misión clave de la universidad como centro generador de nuevo saber, misión que a pesar del avance del tiempo se debe mantener incólume y, con mucho mayor motivo, en el cambiante mundo moderno. En la universidad de hoy, sin embargo, el cultivo del Conocimiento (en mayúscula) –y, por ende, de la Ciencia (también en mayúscula)– está pasando a ocupar un segundo lugar. Inger Enkvist, catedrática de la Universidad de Lund y asesora del Ministerio de Educación sueco, autora de los muy recomendables libros *Buena y mala educación* (Ed. Encuentro) y *La educación en peligro* (Ed. Eunsa), piensa que “*los alumnos tienen que aprender contenidos, y no el llamado “aprender a aprender”*”. Urge, por tanto, un cambio de mentalidad y de políticas educativas, tanto a nivel universitario como de bachillerato y escuela primaria, en las que el esfuerzo del alumno y el aprendizaje de contenidos jueguen un papel central.

Las investigaciones del profesor Aguilera son fiel reflejo de la curiosidad que, en sentido clásico, debe mover al científico, sin consideración previa sobre la utilidad o

eventual aplicación de sus descubrimientos, lejos de los criterios prácticos y funcionales que rigen la política científica de hoy. Como escribí en el editorial del último número de la revista *SEBBM*, a finales de junio coincidí con Helga Nowotny, miembro fundador y expresidenta del ERC antes citado, en un acto celebrado en el Instituto Weizmann de Ciencia, en Israel, con motivo del octogésimo aniversario de Israel Pecht, anterior Secretario General de FEBS, la Federación Europea de Sociedades de Bioquímica. Su conferencia se titulaba *Navigating uncertainty: the usefulness of the useless knowledge*, tomando así el título del ensayo escrito por Abraham Flexner en 1939, *La utilidad del conocimiento inútil*, sobre el clima de libertad que permitió las grandes revoluciones científicas en el Instituto de Estudio Avanzado de Princeton. La intervención de Helga en Rehovot fue todo un alegato a la incertidumbre como incentivo esencial en el camino de búsqueda del conocimiento y, por ende, como componente inherente a la investigación científica. Toda una apuesta por la incertidumbre propia de cualquier evento futuro, por la incertidumbre inevitablemente entrelazada con el regular devenir de la existencia de la humanidad. La estrategia de la política científica actual de ignorar la incertidumbre se traduce, sin embargo, en renunciar al gran descubrimiento, revolucionario y único. El mensaje final de Helga Nowotny a los gobernantes fue claro: “*No se dejen tentar por ganancias pequeñas, controlables a corto plazo, a cambio de renunciar a oportunidades grandes e inciertas. Antes al contrario, apuesten por la utilidad del conocimiento inútil*”.

Andrés ha recibido numerosos premios, acreditaciones y honores, entre los que se incluyen el Premio de Jóvenes Investigadores de la Real Academia Sevillana de Ciencias de Sevilla en 1994, el Premio de Investigación en Biología Molecular Carmen y Severo Ochoa en 2010, el Premio Columela de Investigación de la Junta de Andalucía en 2013, el Premio FAMA de la Universidad de Sevilla a la trayectoria investigadora en 2013, o el Premio Javier Benjumea Puigcerver en 2016.

Me gustaría terminar con el relato de un hecho, en cierto modo confidencial, que presumo desconocido incluso para Andrés. En varias ocasiones, gracias a la generosidad del profesor Santiago Grisolia, he tenido el placer de formar parte del jurado de los Premios Jaime I en Investigación Básica. Bien conocido es el prestigio del que gozan los citados premios, no ya solo por el elevado nivel de los ganadores, sino por el alto número de galardonados con el Premio Nobel que integran sus jurados. En el último año que participé, Andrés se encontraba en la larga lista de candidatos propuestos, estando el jurado presidido por el profesor Roger Kornberg, distinguido con el premio Nobel de Química. Recuerdo que después de oír el pronunciamiento de cada uno de los integrantes del jurado, el profesor Kornberg se deshizo en elogios sobre las investigaciones del profesor Aguilera, resaltando el carácter original y rompedor de muchas de sus aportaciones en el campo de la inestabilidad genómica y sus posibles aplicaciones en el diseño de terapias contra enfermedades como el cáncer. Recibir semejante elogio en semejante foro, precisamente del ganador del Nobel en 2006 por sus estudios sobre las bases moleculares de la transcripción eucariota, refleja la repercusión, alcance y transcendencia de los trabajos del laboratorio de Andrés.

Sirva la palabra de un Nobel experto en Genética Molecular para refrendar la categoría científica del nuevo académico y poner punto final a esta sucinta exégesis de méritos.
He dicho.