

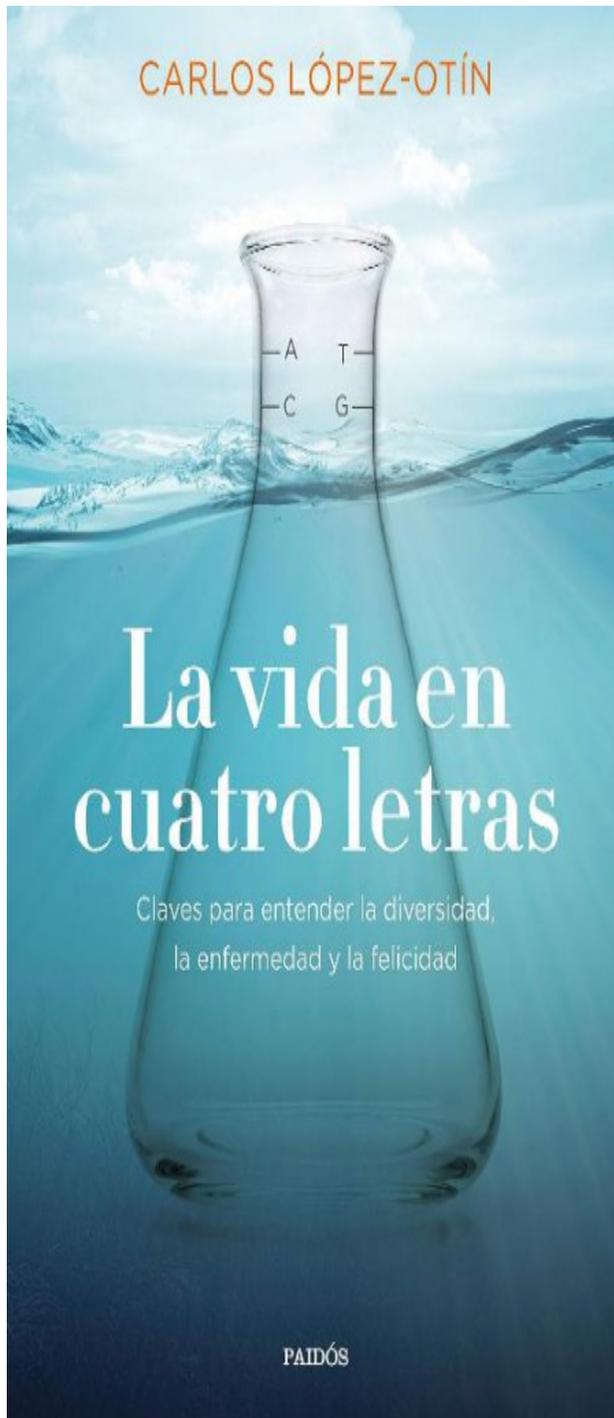
CARLOS LÓPEZ-OTÍN

A T
C G

La vida en cuatro letras

Claves para entender la diversidad,
la enfermedad y la felicidad

PAIDÓS



SINOPSIS

Partiendo de un momento extraordinariamente difícil de la vida del autor, este libro empieza con una pregunta fascinante: ¿llevamos la felicidad escrita en nuestros genes?

Tomando esta pregunta como hilo conductor a lo largo de catorce capítulos, López-Otín nos presenta los momentos estelares de la historia de la vida sobre la Tierra, nos explica cómo llegamos hasta aquí y por qué una serie de adversidades nos trajo la enfermedad como amenaza universal contra la felicidad. Para llevar a cabo esta explicación nos adentraremos en el lenguaje del genoma humano y participaremos de descubrimientos asombrosos, como el de Watson y Crick, quienes revelaron que el origen de la vida se inscribe en la cadena de ADN mediante un código molecular de tan solo cuatro letras que designan cuatro componentes químicos: A de adenina, C de citosina, G de guanina y T de timina.

Por último, el autor nos propondrá su imperfecta fórmula genómica de la felicidad y descubriremos que más allá de los mensajes escritos en nuestros genes hay otros lenguajes biológicos, dinámicos y fascinantes, que dependen de nuestra interacción con el entorno y de los que estamos aprendiendo lecciones insospechadas.

CARLOS LÓPEZ-OTÍN

**LA VIDA EN
CUATRO LETRAS**

Claves para entender la diversi-
dad,
la enfermedad y la felicidad

*A Juan Valcárcel, por enseñarme
que Macondo está en Lugo*

PRÓLOGO

Vine al mundo el último mes de un gélido año en Sabiñángo, un enclave del Pirineo oscense rodeado de una naturaleza exuberante que despertaba el asombro por la vida. Allí donde dicen que el mar estuvo pero ya no estaba, mis padres me legaron un curioso compás genómico en el que, al Norte, además de los Pirineos, se situaba la curiosidad por entender el mundo; por eso, como Joan Margarit, «de niño ya buscaba las ventanas, para poder huir con la mirada»; al Sur, la aguja magnética señalaba el placer de disfrutar de la vida cotidiana; en el Este aparecía la tenacidad aragonesa para perseguir lo que se anhela y, por último, al Oeste, se encontraba el afán de contribuir a construir un entorno social más justo. Tras concluir la guerra civil, mi pueblo había crecido de manera rápida y desordenada en torno a varias fábricas de productos químicos que aprovechaban con avidez nuestro recurso más precioso: el agua de Tales de Mileto, el gran pensador griego que situaba esta sencilla molécula en el origen de todo. En aquella época en la que no teníamos reloj pero teníamos tiempo, la vida social se dibujaba en blanco y negro. Sin embargo, y pese a que es posible que la memoria selectiva haya borrado algunas adversidades de mi mente, puedo decir que la mayoría de mis re-

cuerdos infantiles y juveniles son de una natural felicidad. Primero, en un entorno familiar que nos regalaba educación, cultura y libertad; después, en la minúscula escuela donde viví el insuperable momento en que aprendí a leer y a escribir; más tarde, en la calle, en el río y en la montaña, donde pasábamos las horas y nos sentíamos inmortales al descubrir que la vida no tenía límites; y, finalmente, en el instituto, donde aprendí a preguntarme el porqué de las cosas. El entorno social era complejo y las limitaciones, abundantes: ni yo mismo, ni mis hermanos, ni mis primos, ni ninguno de mis amigos de entonces, que siguen siendo los de hoy, vinimos al mundo con los sueños cumplidos antes de soñarlos. Sin embargo, en general, todos fuimos naturalmente felices, sin exageraciones y con las luces y las sombras de la adolescencia; simplemente felices por tener la oportunidad de vivir la vida y de progresar en ella.

Orientado por los consejos de mis profesores del instituto, comencé a estudiar Ciencias Químicas en la Universidad de Zaragoza. Solo tenía dieciséis años; nada sabía de la vida social y además me acompañaba una gran timidez botánica, esa que hace que las copas de algunos árboles rehúyan el contacto entre sí y formen un dosel con grietas por las que se filtra la luz. La idea inicial era regresar a casa en el futuro para trabajar en alguna de aquellas fábricas en las que los obreros eran del pueblo y los directores siempre venían de fuera. Con el tiempo, entendí que la estrategia de mis primeros mentores no era otra que la de fomentar el progreso a través de la educación. Sorprendentemente, aquel ingenioso plan trazado con la misma matemática precisión con la que Paracelso escogía a sus discípulos nunca se hizo realidad, porque el azar o la necesidad sembraron en mi camino algunas preguntas sobre la naturaleza de la vida y de las enfermedades cuya resolución exigía viajar como Ulises a lugares lejanos y asumir más riesgos.

En aquel tiempo, los cursos universitarios empezaban más tarde que ahora, así que fue una mañana de octubre de 1975 cuando abordé en la estación de mi pueblo un tren al que todos llamábamos «el Canfranero» para emprender el primer gran viaje de mi vida. Ciertamente, aquel tren con salida en la bellísima y decadente estación de Canfranc me transportó con gran parsimonia por las tierras altas y las tierras bajas de Aragón hasta depositarme en la capital zaragozana. Allí, pronto tuve la certeza de que aquella lenta transición de la montaña a la ciudad solo representaba la etapa inicial de un viaje mucho más lejano y profundo; un viaje científico, personal e interminable al mismísimo centro de la vida.

Mis primeras semanas en la ciudad y en la universidad fueron difíciles; todo era grande para mi mente y nuevo para mis ojos. Además, había que acomodarse a muchas y muy diversas circunstancias personales y académicas, incluyendo las numerosas tareas impuestas por profesores tan exigentes como excelentes. Entre todos ellos destacaba don Horacio Marco, cuya voz tronante y severo nombre de personaje de novela costumbrista se ajustaban perfectamente a su implacable rigor docente. Sus brillantes e inolvidables lecciones me abrieron la mente y los ojos a una nueva forma de abordar el estudio de la esencia molecular de la vida. Después, sus consejos me indujeron a subirme a otro tren aragonés que, también con parsimonia, pues el AVE no existía todavía, me llevó a la capital de España para iniciar en la Universidad Complutense mi formación en el ámbito de la bioquímica y la biología molecular. Nunca olvidaré mi llegada a Madrid «en esa hora en que las noches y los días se prestan uno a otro oscuridad y luz, verdad y mentiras». Allí, además de encontrarme con la música de Antonio Vega y aprender a navegar en la vida social, conocí a profesores inspiradores y transformantes, como Margarita

Salas y José G. Gavilanes, que modelaron definitivamente mi hasta entonces confusa y dispersa vocación científica.

Tras definir mi inclinación hacia la investigación de problemas médicos, mis profesores me animaron a realizar la tesis doctoral en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid. Allí, Enrique Méndez me enseñó los fundamentos tecnológicos del trabajo con las proteínas plasmáticas y me instruyó en los principios de la inmunología, la endocrinología y la bioquímica clínica. Después, Eladio Viñuela me regaló una profunda formación en los ámbitos de la biología molecular y la virología, en el Centro de Biología Molecular «Severo Ochoa» de Madrid. A lo largo de mi carrera investigadora tuve la oportunidad de ampliar mi bagaje científico, primero, en la universidad sueca de Lund, bajo la atenta y entrañable mirada del profesor Anders Grubb, y, posteriormente, en las universidades de Nueva York y Harvard. Sin embargo, más allá de los muchos viajes y de las estancias científicas realizadas en lugares tan diversos como lejanos, la mayor parte de mi labor académica e investigadora se ha desarrollado en la Universidad de Oviedo, a la que me incorporé hace ya más de treinta años y en la que he volcado todo mi esfuerzo, siempre entrelazado con las difíciles circunstancias en las que transcurre la labor diaria de muchos profesores universitarios comprometidos con la idea de mejorar un entorno cultural tan frágil como es el de nuestro país.

En todos los sitios y ciudades por los que fui pasando encontré muchos motivos para el disfrute y la felicidad, tanto en el ámbito personal como en el profesional. En nuestro laboratorio hemos trabajado en temas muy variados y en todos ellos hemos tenido la fortuna de realizar contribuciones que han abierto nuevos caminos para la ciencia y la medicina. Así, en la era pregenómica descubrimos más de sesenta nuevos genes[*] humanos y analizamos sus funcio-

nes en la progresión tumoral y en otros procesos normales y patológicos. Después, participamos en la lectura y el desciframiento del genoma* de los seres humanos y de otros organismos de interés biomédico y evolutivo, desde los chimpancés y los orangutanes hasta los galápagos gigantes y las ballenas boreales, que viven más de doscientos años y no presentan evidencias de enfermedades oncológicas o degenerativas. Estos trabajos nos han ayudado a encontrar respuestas para una gran pregunta: ¿qué nos hace humanos? Desde 2009, nuestro laboratorio codirige la contribución española al Consorcio Internacional del Genoma del Cáncer, que ha descifrado el genoma de centenares de pacientes con cáncer. Entre nuestros trabajos más recientes en otros campos destacan el descubrimiento de dos nuevos síndromes de envejecimiento acelerado, el hallazgo de nuevos genes causantes de la muerte súbita y el melanoma hereditario, la definición de las claves moleculares del envejecimiento y la propuesta de nuevas posibilidades de control metabólico de la longevidad. Además, he tenido la inmensa satisfacción de crear una peculiar consulta científica de genómica social que ha podido ayudar a muchos pacientes asturianos, españoles y del mundo entero que acudieron a nosotros en busca de salud o de esperanza. En suma, he tenido una vida plena de objetivos, proyectada en los demás y fácilmente calificable como feliz.

De pronto, un día de las postrimerías del verano de 2017 todo comenzó a quebrarse. Hasta entonces mi vida transcurría con total armonía y normalidad; apenas unas horas antes había disfrutado de uno de esos días tan plenos de bienestar emocional que, de acuerdo con los criterios de Abderramán III, estarían entre los catorce días de felicidad plena a los que podemos aspirar los humanos. Sin embargo, lo que parecían ser unas pequeñas disputas profesionales acabaron por causarme una tristeza tan grande

que el mundo empezó a temblar bajo mis pies. Nada raro en estos tiempos; la presión laboral es alta en cualquier ámbito y la insatisfacción, muy grande. La verdad es que pensé que todo pasaría; varios colegas que habían atravesado situaciones parecidas me aseguraron que estas cosas se acababan superando, pero lo cierto es que no fue así. La bola creció tanto que sentí muy cerca el aliento del acoso laboral y, al final, la vida cotidiana se convirtió en una pesadilla difícil de soportar. Así es como perdí mi *ikigai*,* una bella palabra japonesa que se refiere al propósito vital, a ese impulso que nos hace salir cada día a la vida, aunque a veces nos parezca algo insostenible, impensable e, incluso, imposible. Todo lo que durante décadas había constituido mi estímulo fundamental se había evaporado al convertirse en una tarea rodeada de agresividad y sordidez. Pero el destino todavía se guardaba una carta más bajo la manga.

En plena vorágine de tristeza y decepción, me comunicaron que se había producido una sorprendente infección en el bioterio en el que manteníamos a los ratones que habíamos creado durante más de veinte años de actividad para generar modelos animales de enfermedades humanas. Estos ratones modificados genéticamente son modelos vivos de extraordinario valor médico y científico, y en su creación hemos invertido miles de horas de esfuerzo. Con el tiempo hemos ido sustituyendo algunos de estos modelos animales por modelos celulares como los basados en el empleo de células *stem** pluripotentes inducidas (o células iPS); pero, hoy por hoy, todavía hay que usar ratones u otros animales para desarrollar y probar los medicamentos que se van a emplear después en humanos. Frente a la infección, solo quedaba una solución: el sacrificio inmediato de todos esos animales para proceder luego a la limpieza de las instalaciones. En menos tiempo del que se tarda en contarlos, todas nuestras historias «de ratones y hombres»

quedaron destruidas.

Ante mí ya no estaba el infinito, sino el apocalipsis. Nunca había vivido ni conocido nada semejante a lo largo de mi carrera científica, y cualquiera que esté familiarizado con este trabajo entenderá la magnitud de la catástrofe. Todos mis estudiantes y colaboradores se quedaban de pronto sin trabajo; sus proyectos de investigación, algunos con varios años de desarrollo, iban directamente al cubo de la basura. Lógicamente, en el laboratorio manteníamos siempre embriones congelados de reserva por si alguna de nuestras cepas de ratones sufría un accidente y había que reemplazarla. Pero reconstruir todas y cada una de las más de cincuenta nuevas cepas murinas creadas en nuestro laboratorio era una tarea que nos iba a llevar un mínimo de dos años, y después tendríamos que empezar de cero todos los experimentos que estaban en marcha cuando surgió la infección. De pronto, y sin poder evitarlo, me deslicé como Aureliano Segundo, de los Buendía de Macondo, por desfiladeros de niebla y laberintos de desilusión, hasta instalarme en esa situación que tan bien describe la voz conmovedora de Luz Casal en su *No me importa nada*. Después, simplemente me puse a conversar con la oscuridad. Me alejé de todo y de casi todos, buscando una sólida soledad. Apenas guardé un hilo de *élan vital* en un rincón de la memoria, por si me servía de guía alguna vez para encontrar la salida de aquella encrucijada.

Ahora mismo, mientras escribo este texto todavía en pleno eclipse del alma, me siento como la ballena solitaria de 52 hercios, un animal mítico que nadie ha visto todavía, pero cuyo peculiar canto a una frecuencia extraordinariamente inusual se ha registrado en repetidas ocasiones. Se supone que esta ballena, cuya frecuencia de canto no puede ser oída por sus hipotéticos congéneres, viaja por los océanos del mundo en completa soledad. Desconcertado,

confundido, atónito, me pregunto qué es lo que me está pasando. Escucho la canción triste más bella que conozco, *L'appuntamento*, interpretada por Ornella Vanoni, y la emoción reemplaza a la ansiedad. Recupero el pensamiento científico y reviso mis propios lenguajes genómicos, pero sigo sin salir de mi asombro. Confirmando que poseo en mi genoma algunas de las variantes que predisponen a la felicidad. Además, los códigos epigenéticos* que reflejan mi diálogo molecular con el entorno se encuentran aparentemente bajo control, sigo unas pautas de vida sana y equilibrada, con una alimentación austera y natural, y realizo una actividad profesional muy intensa y exigente pero sin sucumbir nunca al estrés o a las urgencias.

De manera semejante, mi metagenoma* (el conjunto de mis genes humanos y los de todos los microorganismos que cohabitan mi cuerpo) se encuentra en equilibrio estable. No he tomado prácticamente nunca ningún antibiótico que haya alterado mi componente microbiano y me convengo de que las mismas pautas vitales que me permiten tener cambios epigenéticos positivos mantienen en buen estado la muy abundante fauna de microorganismos que cohabitan pacífica y solidariamente con mis billones de células humanas. Dicho de otra manera, no tengo ninguna prueba de haber entrado en esa nueva forma de desequilibrio biológico llamada disbiosis* y, por tanto, no incumplo mi propia regla de que la felicidad es, entre otras cosas, la ausencia de disbiosis. Perplejo, sigo rebuscando entre el argumentario de la ciencia y el conocimiento, y corroboro que no tengo ni he tenido ninguna enfermedad, que no sufro ningún dolor y que la mayoría de los miedos habituales en los humanos, incluido el miedo a la muerte, no ocupan ningún espacio relevante en mi mente.

No me queda más remedio que asumir que la felicidad es un concepto de extraordinaria volatilidad. Crees que tie-

nes controlada tu vida, y de pronto entiendes que lo que parece imposible al final es posible y sucede: ahora eres feliz, ahora ya no lo eres; y lo que todavía es más concluyente: ahora estás vivo, ahora ya no lo estás. Por eso, vuelvo a considerar mi situación emocional, pongo en una balanza todo lo positivo y trato de minimizar los acontecimientos que me han llevado a ese profundo eclipse del alma. Sin embargo, pese a mis esfuerzos y a los de unas cuantas personas que han sabido diseccionar con precisión milimétrica los motivos que me han arrastrado hasta ese pozo de melancolía continua, no logro recuperar la armonía molecular. Mi cabeza sigue dando vueltas y de pronto imagino que soy un clon de Sísifo, condenado por los dioses a empujar eternamente una enorme roca hasta la cima de una montaña, para una vez arriba contemplar una y otra vez cómo vuelve a caer por la pendiente. Visualizo la roca de Sísifo, no ya empujada por mis manos, sino instalada dentro de mi mente, y me doy cuenta de que cualquiera puede ser «el hombre más feliz del mundo», incluso yo mismo creía que lo era, pero de pronto sin enterarte, en un abrir y cerrar de ojos, pasas a ser «el hombre más triste del mundo».

De esta inesperada transición personal de la felicidad a la tristeza y del esfuerzo por regresar a la situación original surge *La vida en cuatro letras*, un libro de autoayuda, pero no en su sentido convencional, sino justo en el contrario. Este es un texto concebido en primer lugar para ayudar al autor, un *Homo sapiens sentiens* que siempre trató de ser estudioso y altruista pero que de pronto perdió su *ikigai*. A lo largo de varios capítulos, que simbólicamente suman catorce como los días felices de Abderramán III, nos acercaremos desde la ciencia a las claves de la vida, de la enfermedad y de la felicidad, intentando responder en primer lugar a una pregunta de improbable respuesta: ¿qué es la vida? Después, avanzaremos en la presentación de los momentos

estelares de la historia de la vida sobre la Tierra para tratar de entender cómo llegamos hasta aquí y por qué en un escenario preparado para la felicidad y el disfrute surgieron una serie de adversidades que nos trajeron la enfermedad como amenaza universal para la felicidad. A continuación, para progresar en nuestro afán de conocer más para vivir mejor, explicaremos las claves de la vida y de las enfermedades en términos científicos, y para ello habrá que entender los lenguajes moleculares que hacen posible nuestra particular aventura vital.

El primero de todos es el lenguaje genómico, que ya parece bien conocido por muchos, aunque, como bien saben mis alumnos, uno no entiende de verdad algo hasta que no es capaz de explicárselo a los demás. Sin embargo, más allá de los mensajes escritos en nuestros genes, hay otros lenguajes biológicos, variables y dinámicos, que derivan en gran medida de nuestra interacción con el ambiente. Estos nuevos mensajeros de vida son los distintos lenguajes *ómicos* (entre los cuales se encuentran el epigenoma y el metagenoma) que estamos empezando a descifrar y de los que estamos aprendiendo lecciones insospechadas. Con esta información sobre los lenguajes de la vida, abordaremos el estudio de las alteraciones que se producen en cada uno de ellos, comprometiendo así nuestro estado de bienestar básico y arrastrándonos hacia la enfermedad. Seguidamente, presentaremos las opciones generales que hay en la actualidad para el tratamiento de las patologías humanas, hasta concluir con la discusión de los que llamaremos «nuevos elixires de felicidad». Estas innovadoras pócimas mágicas son aproximaciones tecnológicas, como la secuenciación de genomas,* la reprogramación celular* o la edición génica,* que están llamadas a transformar sustancialmente la manera de afrontar nuestra relación con el lado oscuro de la vida manifestado en forma de enferme-