



## **Investidura Doctor *Honoris Causa*, Universidad de Cantabria.**

### **Discurso de aceptación de Ángel Carracedo Álvarez**

Señor Rector Magnífico de la Universidad de Cantabria, Señor Rector Magnífico de la Universidad de Santiago de Compostela, Sr. Rector Magnífico de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo, profesora Olga Martín Belloso, Autoridades, Miembros del claustro de la Universidad de Cantabria, queridos compañeros y amigos

Mis primeras palabras son de inmensa gratitud a la Universidad de Cantabria por este reconocimiento. Sé que hay siempre detrás personas que lo promueven y en este caso debo mencionar a los profesores Zarrabeita y Riancho que claramente incurrieron en catatimia, que es un trastorno perdonable, y que consiste en la deformidad de la realidad por el afecto y que lo veo de nuevo patente en la emotiva Laudatio del Prof. Riancho. Todo mi cariño y agradecimiento para ellos también y todas las demás personas que apoyaron la propuesta y en particular a los miembros de los Departamentos de Medicina y Psiquiatría de donde partió, y del Departamento de Fisiología y Farmacología y de la propia Facultad de Medicina. Mi profundo agradecimiento a todos ellos.

Mi relación con la Universidad de Cantabria y con todo el sistema de investigación ligado al Hospital Valdecilla, hoy a través del IDIVAL, viene de hace muchos años.

Todo comenzó con el fallecimiento prematuro, en plena juventud, de una persona querida por todos como era Rosa Calvet, profesora de Medicina legal de esta Universidad. Para cubrir la docencia ese curso, el Profesor José Luis Romero Palanco, Catedrático de Medicina legal de Cadiz, una persona de inteligencia excepcional y que tampoco está ya con nosotros, me pidió si me podía encargar yo de la misma sabiendo de mi relación con Rosa y para tutelar a una jovencísima y prometedora Maite Zarrabeitia. La Genética forense entonces acababa de sufrir una revolución por el descubrimiento de los polimorfismos de ADN hipervariable, conocidos popularmente como huella genética, por el grupo de Alec Jeffreys. Se acaban también de descubrir los microsatélites y estábamos desarrollando ya en Santiago algunos de los que acabaron formando parte de los que emplean todos los laboratorios del mundo para pruebas forenses.

Fueron solo unas semanas en la que impartí la asignatura, pero que tengo tan vívidas en la memoria como si fuese hoy. Recuerdo especialmente el Departamento de Farmacología, ya dirigido por el Prof. Angel Pazos que tenía una actividad investigadora muy notable y que me recordaba al Departamento de Fisiología de nuestra Facultad de Medicina en Santiago por su dinamismo.

La Medicina legal representó y aun representa una parte muy importante de mi vida científica y profesional y ha sido una fuente permanente de aprendizaje. Creo que tenemos un problema muy grave con el sistema educativo, que necesita una reforma radical en contenidos y métodos y creo que la Universidad debería liderar esa necesaria revolución y no dejarse llevar por la inercia de un sistema obsoleto que impide una formación integrada y una comprensión del mundo que nos rodea.

Y esto lo digo porque al impartir Medicina legal te das cuenta que en ningún contenido educativo desde que uno nace está incluido que es el Derecho penal, el Derecho civil, o que un juez, un notario, un fiscal, que es la instrucción, quién la hace.

Agradecí por eso, a través de la Medicina legal, entender el derecho, haberme dado cuenta de que progreso nos es otra cosa que avances en derechos humanos, y que la justicia y los jueces son los garantes de esos derechos.

La Medicina legal, con su importancia en la justicia no tiene en este país el peso que le correspondería y que tiene en cualquier otro país del mundo desarrollado. Tampoco se acertó con el modelo, con una profunda división, con muy pocas excepciones, entre la Medicina legal académica y la práctica forense, alejada esta de la investigación, y desconectada de los desarrollos internacionales.

“Pobre Medicina legal, tal alejada de la Medicina y tan cerca de la administración de Justicia”, nos repetía nuestro admirado maestro, el Profesor Concheiro al Profesor Manolo Rivadulla y a mí, parafraseando al Profesor Lecha Marzo que vivía esta misma situación, a la que no se le ha puesto remedio, hace más de un siglo.

El Profesor Concheiro no pudo ver cumplido su sueño de una Medicina legal moderna e integrada, y el Instituto de sus sueños solo pudo ser rescatado para Genética y Toxicología y ciertas áreas de la clínica forense.

Con todo nuestro Instituto de Ciencias Forenses de la Universidad Santiago, gracias al esfuerzo de un gran grupo, alcanzó la cima de la producción científica a nivel mundial en el área con la

idea siempre de trasladar ese desarrollo a una pericia de calidad. Gracias a todos los que hicieron esto posible con tanto esfuerzo personal y, en el área de la Genética forense particularmente a la profesora María Victoria Lareu, actual directora del Instituto de Ciencias Forenses, al que le está dedicando su vida, a Chris Phillips por su impulso investigador, a Meli Rodriguez por su trabajo pericial y a tanta gente que está o estuvo en el día a día de la investigación y de la pericia. No puedo menos que mencionar aquí a Leonor Gusmao, hoy profesora de la Universidad de Rio de Janeiro y especialmente a Lourdes Prieto del laboratorio de ADN de la policía nacional, por dar continuidad a los esfuerzos del grupo en organismos internacionales.

El liderazgo a nivel mundial en el área del Instituto de Ciencias Forenses y de la Universidad de Santiago tiene que continuar y tenemos gente preparada para ello a la que hay que darles una oportunidad.

La Medicina legal no solo es investigación y pericia y a mi todos los aspectos humanitarios de la Medicina legal, como la organización de la identificación de víctimas de violencia y de catástrofes naturales a través del grupo forense de la Cruz Roja Internacional es algo que me resulta muy satisfactorio, no solo por ayudar a tantas familias, sino porque me permite ver el mundo con una perspectiva global que me da equilibrio para relativizar los problemas del día al día. Porque mi campo de actividad, la genómica, es una actividad del mundo desarrollado y el desequilibrio creciente de recursos entre primer mundo y países en desarrollo no puede menos que preocuparme.

Científicamente, tuve la suerte en mi vida de que viví todo el desarrollo de la genómica desde el principio. Hablo de genómica porque es un término más amplio que genética que hace referencia solo a los caracteres heredables.

Comencé mi actividad investigadora y aplicada con polimorfismos de expresión, grupos sanguíneos y proteínas y enzimas polimórficas que se analizaban con técnica electroforéticas muy sofisticadas, pero a finales de la década de los 70, Fred Sanger descubrió la técnica de secuenciación de ADN por la que le otorgaron su segundo Premio Nobel de química. El descubrimiento de Sanger fue tan excepcional que su técnica, más de 40 años después, sigue siendo el *golden standard* en secuenciación del ADN y posibilitó el lanzamiento del Proyecto Genoma Humano.

En 1980, el año que le dieron su segundo Premio Nobel nos visitó en el BMC de la Universidad de Upsala donde estaba cursando un máster y ahí pudimos hacer las primeras secuencias, y

pronto tras el descubrimiento de Alec Jeffreys, la Medicina forense cambió, como hemos indicado, de forma radical pero también lo hizo la medicina clínica. La aparición de la electroforesis capilar, un desarrollo de la Universidad de Upsala (como la mayor parte de las técnicas de separación bioquímica), la tecnología de fluorocromos y la automatización de la PCR fueron determinantes para la revolución genómica y pronto surgieron los primeros secuenciadores automáticos de ADN (el primero en España lo adquirimos nosotros y tardamos en pagarlo muchos años).

Empezaron a pedirnos pruebas de todos los hospitales del país y ahí comenzó otra aventura que requeriría de muchas de mis energías.

En la parte de investigación forense siempre habíamos trabajado en Genética de poblaciones humanas, a fin de cuentas, la rama de la genética en la que se basa la genética forense, pero también siempre habíamos buscado una orientación clínica de lo que hacíamos. Los avances derivados de la culminación del proyecto genoma humano y los avances en genómica estaba cambiando rápidamente el espectro de la enfermedad genética identificable. Ya no solo importaban cromosomopatías y citogenética sino que cada vez más el análisis molecular era esencial. Era importante implantar su desarrollo de forma racional en el sistema de salud. Era un área en la que se preveían cambios vertiginosos, infraestructuras progresivamente caras y muy cambiantes y una diversidad de conocimientos interdisciplinarios que no se podía dispersar en hospitales y servicios como ocurría en el resto del país. Así, con la ayuda de Fernando Domínguez, profesor del Departamento de Fisiología, convencimos a un consejero de Sanidad, y creamos hace unos 25 años de la Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica para dar servicio integrado a todos los hospitales de la red del SERGAS, con la idea de una asistencia de calidad siempre ligada a la investigación e innovación.

Muchas personas de nuestros equipos pero particularmente del área de forense se integraron en este esfuerzo y también pudimos captar talento de genetistas que estaban en otros lugares del mundo y que se sintieron atraídos por el proyecto. No puedo menos que mencionar aquí el trabajo excepcional de Francisco Barros, uno de mis primeros estudiantes de doctorado, Lourdes Loidi, Ana Vega, Celsa Quinteiro y Clara Ruiz, que con la incorporación posterior para el área de citogenética de Luz Miguez fueron los pilares de esta estructura en la que hoy trabajan unas 60 personas que dan servicio a un área de cerca de 3 millones de personas y en la que se realizan más de 35,000 análisis genéticos incluyendo oncohematología y cáncer sólido, enfermedades mendelianas, diagnóstico prenatal o farmacogenómica.

La traslación de la genómica exige una estructura en plataformas y aquí tengo que mencionar a la plataforma de secuenciación que dirige Beatriz Sobrino, la de bioinformática con Jorge Amigo, y la coordinación de todo el flujo asistencial de María Torres, que está haciendo un esfuerzo excepcional que agradezco enormemente.

El desarrollo de esta nueva estructura, un tanto lastrada actualmente por la dificultad del sistema público en dar respuesta en personal a una demanda creciente de la actividad, fue ya imparable.

Pero siempre me pareció que es imposible una actividad clínica de excelencia sin una investigación también de excelencia y, por ello, ligado a la actividad clínica, comenzamos a hacer investigación en el área del cáncer, particularmente genética de cáncer de mama y colorrectal, que eran áreas de creciente actividad asistencial y en enfermedades raras, pero fuimos poco a poco especializándonos en buscar el componente genético de la enfermedad compleja, y aquí, un hito decisivo, fue la creación del Centro Nacional de Genotipado (CEGEN). Se vio que era necesario hacer grandes consorcios clínicos y con un gran número de muestras para lograr capturar el componente genético de la enfermedad común y así abrir nuevas vías para entender la enfermedad, así como centros de altas capacidades para realizar genotipados masivos. Así surgió el CEGEN, en un concurso público ligado primero a Genoma España y después al ISCIII hace 20 años y que actualmente tiene dos nodos, uno en la Fundación de Medicina Xenómica con Inés Quintela al frente y otro en el CNIO de Madrid dirigido por Anna González Neira, ambas con su doctorado en la parte forense pues ésta siempre fue nutriendo de personas al desarrollo clínico del grupo.

No podemos cubrir todo el espectro de la enfermedad y así, además de enfermedades raras de base genética, el grupo se especializó en genética del cáncer y genética de enfermedades neuropsiquiátricas aunque también en el área cardiovascular, coordinada por María Brión, persona generosa donde las haya y que es para mi un apoyo esencial en el día a día.

En este momento me está interesando especialmente la genética de enfermedades psiquiátricas. Su componente genético es elevadísimo, mucho más que ningún cáncer pero lo conocemos muy poco. Buscar los genes de enfermedades es como pescar (que es una de mis grandes aficiones). En el caso de cáncer cada vez quedan menos peces por pescar y los que quedan son muy escurridizos, pero hay mucho que implementar y trasladar. En enfermedades

psiquiátricas hay muchísimos peces pero no sabemos cómo pescarlos ni tampoco exactamente que tipo peces son (pues la enfermedad psiquiátrica es muy difícil de definir bien). Para cualquier pescador que se precie este reto es muy atractivo.

Pero las afecciones psicológicas y psiquiatras tienen un problema aún mayor: el estigma. Actualmente le estoy dedicando una especial atención y lucho para que los niños y adolescentes con estos problemas tengan una mejor atención y para entender las bases genéticas de trastornos como el TOC o los trastornos del neurodesarrollo. Creo que todavía falta una revolución para clasificar los trastornos psiquiátricos que tiene que venir de la mano de conocimiento, esto es de la mano de la investigación y de la observación.

La farmacogenómica es un campo en el que estamos haciendo un gran esfuerzo pues me parece que hay que trasladarla a la práctica de forma adecuada y eso implica trabajar en otros aspectos formativos, reguladores y organizativos y no solo en investigación. En este sentido aprendí, representando a España en la EMA lo que es un organismo regulador, fui promotor e impulsé la Sociedad española de Farmacogenética y Farmacogenómica y estamos tratando de implementar este área de forma adecuada a nivel local y nacional pues existe un desconocimiento preocupante de los biomarcadores que son accionables y hasta obligatorios pero que no se trasladan a la práctica clínica y tampoco existen en muchos lugares las estructuras en los sistemas de salud para dar una respuesta rápida a las pruebas.

La genómica está permitiendo la identificación de nuevas dianas terapéuticas, la estratificación de los pacientes para que los medicamentos sean más eficaces a través de terapias personalizadas y la aceleración del proceso de investigación preclínica, a través de estrategias como DEL (DNA Encoded Libraries) que permiten el análisis simultáneo de millones de compuestos. En este campo la unión de fuerzas con Mabel Loza, profesora de farmacología de nuestra universidad, de la que siempre aprendo, nos permitió crear la plataforma Innopharma, parte del ERIC EU-Openscreen, y trabajar en el desarrollo precoz de fármacos con un modelo de innovación abierta y colaboración público-privada por la que han apostado grandes farmas como Janssen y Lilly y que gestionamos a través de una fundación privada sin ánimo de lucro Kaertor, que ha puesto a España en el mapa de la innovación farmacéutica en Europa.

La Medicina tiende obligadamente a la Medicina personalizada, esto es, a tratamientos específicos para grupos de pacientes que son identificados mediante biomarcadores que en su mayoría son genómicos en la actualidad. También a la identificación de personas a riesgo de

enfermedades de forma precoz para que estas se puedan prevenir o tratar. Es por ello por lo que España en sintonía con una estrategia europea le dio prioridad a su desarrollo a través de un plan ligado al PERTE de Salud de vanguardia, y como base estructural creó IMPaCT con tres programas uno de cohortes, otro de datos y otro de genómica, que coordino. La puesta en marcha de este enorme programa consume muchos de mis esfuerzos actuales pero lo hago con mucha ilusión porque ayuda a muchos pacientes y me parece que puede estructurar y harmonizar la implantación de la Medicina genómica en el país lastrada por lo inexistencia de una especialidad de genética y por un desarrollo muy desigual en las CCAA. Aquí cuento con la ayuda esencial de Beatriz Sobrino otro ejemplo de trabajo y capacidad, un grupo de gestores de enorme valor y tanta gente en nuestro grupo y en todo el país pues hay más de 500 personas involucradas en el proyecto.

En este sentido, estoy tratando de ayudar en lo posible a que la nueva medicina genómica se implemente de forma adecuada en Cantabria y se incorpore a estos programas. Gracias a los que, desde aquí, estáis ayudando en IMPaCT y en este empeño. En Cantabria hay excelentes profesionales como puedo comprobar desde mi posición de presidente del Consejo Asesor Externo del IDIVAL que es un puesto que ejerzo con más ilusión que eficacia pero que me da alegría por esta conexión - y tantos amigos- que tengo en esta comunidad.

Creo que hay en el entorno sanitario un problema aquí, como en muchas partes, de atracción y retención de talento, una pérdida absurda -como ocurre en el resto del país- de talento senior (aquí jubilaríamos hasta un premio Nobel) y creo que la alianza entre el sistema sanitario y la universidad es vital. La clave del éxito es elegir a los mejores y los jefes de servicio tienen que tener esa actividad docente e investigadora pues dudo que sin ellas se pueda prestar una asistencia de excelencia.

Estoy muy agradecido a la Universidad y particularmente a la mía de Santiago de Compostela por todo lo que me ha aportado y ayudado. Creo que la Universidad tiene recuperar el espíritu crítico e innovador, diría casi que revolucionario, que le permita mejorar en estructuras y eficacia, y ser más abierta y menos endogámica pero sigo viendo en ella más libertad y excelencia que en otras instituciones y sobre todo tiene el valor de la docencia que lo es todo. De mis alumnos he recibido siempre más de lo que les doy, y trato ya no de transmitirles conocimientos sino una manera de entender la Medicina, la investigación y la justicia que veo

que es tan apreciado por ellos y que recibo tanto cariño y agradecimiento de retorno y tanta energía vital que es otro valor que me aporta la Universidad que nunca podré agradecer bastante.

Con los años me doy cuenta que tan importante como investigar es divulgar. Hacer ciencia es importante pero tanto o más es contar que sabemos y tantos y tantos misterios que aún no conseguimos llegar a entender. Esto no solo es esencial para que la gente valore el papel de la ciencia sino que es la única manera de que puedan comprender el mundo que nos rodea y juzgar críticamente lo que nos dicen, lo que es igual que ser más libres. Por lo trato de dedicar el máximo esfuerzo a la divulgación y regularmente voy a institutos y centros educativos a contar lo que hacemos o tenemos colegios de vista en nuestro centro. Y tengo que reconocer que me encanta estar con los niños y que tal vez haya sido la de maestro mi vocación frustrada.

Transmitir valores es una parte esencial y olvidada del sistema educativo, tan o más importante que el conocimiento y eso hay que aprenderlo en la escuela y en la familia. Soy y, no me canso de repetirlo, una afortunado por tener la familia que tengo, llena de valores y de cariño y de la que disfruto en cada momento, y que comparto con la que considero mi familia de Cantabria, Maite, José Antonio, Javier y Leire. El valor de la familia, algo que tienen muy en común Cantabria y Galicia, es uno de nuestros logros culturales. Gracias a todos ellos, especialmente a mis padres (mi padre desgraciadamente ya no está con nosotros), a mi mujer Montse ejemplo de vocación a los demás y de generosidad y a mis hijos Guille y Mar por darme el equilibrio y la alegría que me hacen falta para poder tirar adelante con tantas responsabilidades y por perdonarme mis ausencias que no solo son de viajes si no de pura abstracción cuando estoy trabajando.

Señor Rector, miembros del claustro de la universidad de Cantabria gracias por esta distinción. Llevaré siempre con orgullo ser doctor de esta Universidad a la que me siento tan ligado como llevo el de mi propia universidad de Santiago. Compañeros, amigos, familia, gracias a todos por todo lo que me habéis aportado y aportáis, que sepáis, que estos cariños inmerecidos que me dan, como esta distinción tan hermosa, son, en su mayor parte, vuestro logro.

Gracias a todos.