



Vicente Larraga
Coordinador

Los cincuenta años del Centro de Investigaciones Biológicas, su impacto en el desarrollo de las Ciencias Biológicas en España

Actas del Simposio Internacional celebrado
en la Fundación Ramón Areces

Los cincuenta años del Centro de Investigaciones Biológicas, su impacto en el desarrollo de las Ciencias Biológicas en España

Actas del Simposio celebrado
en la Fundación Ramón Areces

Vicente Larraga
Coordinador del Simposio

Los cincuenta años del Centro de Investigaciones Biológicas, su impacto en el desarrollo de las Ciencias Biológicas en España

Actas del Simposio celebrado
en la Fundación Ramón Areces



Reservados todos los derechos,

Ni la totalidad ni parte de este libro pueden reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin permiso escrito de Editorial Centro de Estudios Ramón Areces, S. A.

© EDITORIAL CENTRO DE ESTUDIOS RAMÓN ARECES, S. A.

Tomás Bretón, 21 - 28045 Madrid

Teléfono: 915398659

Fax: 914682952

Correo: cerasa@cerasa.es

Web: www.cerasa.es

© FUNDACIÓN RAMÓN ARECES

Vitruvio, 5. 28006 Madrid

Web: www.fundacionareces.es

Depósito legal: M. 17.020-2010

Fotocomposición e impresión: Fernández Ciudad, S. L.
Coto de Doñana, 10. 28320 Pinto (Madrid)

Impreso en España / Printed in Spain

PRÓLOGO DEL LIBRO

El Centro de Investigaciones Biológicas ha cumplido medio siglo el año 2008. La Fundación Ramón Areces, siempre atenta a la realidad científica española, ha celebrado un simposio para conmemorar esta efemérides. El presente volumen es el resultado de este simposio en el que se analizó, por parte de sus protagonistas y de científicos destacados de nuestro país, el origen y desarrollo del CIB que puede ser un reflejo de lo sucedido en España en estos años con la ciencia biológica. Se trata de un periodo de tiempo suficientemente prolongado como para poder mirar atrás. El país, y su ciencia, son completamente distintos después de este tiempo. De un país depauperado y aislado hemos pasado a otro que se encuentra entre los más ricos de este planeta y que tiene una voz respaldada en el contexto internacional. Su ciencia ha pasado de tratar de recuperarse de la pérdida sufrida en instalaciones y fundamentalmente en personas, después de una guerra cruel y destructiva, a estar en una situación en la que se vislumbra el objetivo de alcanzar a nuestros vecinos occidentales de una vez por todas y dejar de ser un país «diferente». El nacimiento del CIB fue el primer intento serio, por parte de las personas responsables de la ciencia en España, de recuperar el tiempo perdido. Las entonces nuevas instalaciones de la calle de Velázquez de Madrid supusieron un cambio sustancial sobre los restos de la investigación médica que sobrevivían como podían en unos pocos laboratorios universitarios, del antiguo Instituto Cajal y de los hospitales. Se trataba de poner en marcha unas instalaciones, modernas para la época, dedicadas exclusivamente a la investigación científica y de la creación de un ambiente de trabajo destruido veinte años antes. Poner en valor a la investigación científica biomédica en una sociedad en la que no se sabía muy bien que significaba la investigación y para qué servía. Es ilustrativa la anécdota que contaba el Prof. Sols al que un ministro de turno le preguntó, durante una visita, si aquellas personas que veía trabajando en el laboratorio «estaban haciendo algún experimento concreto». A pesar de la ignorancia social sobre la investigación, personas como el Dr. Marañón o los Drs. García Orcoyen o Albareda crearon el CIB y llamaron a personas formadas en el

extranjero para trabajar en el mismo. El citado Prof. Sols o los Profs. Villanueva o Losada se incorporaron, entonces como jóvenes científicos con nuevas ideas, a las figuras que quedaban en el sistema, aunque fuera en situación precaria, como los Drs. Castro o Rodríguez Lafona. Como consecuencia de la incorporación de estos nuevos científicos, el CIB pasó a convertirse de un centro de Biomedicina a un centro de Biología más abierto, con líneas de microbiología general, investigación en enzimología (entonces en la punta de la ciencia) o genética. Esta ampliación de objetivos fue decisiva para el futuro del centro.

Desde entonces, el CIB ha sido un foco de proyección de la biología en España. Los avances en la biología del desarrollo, la utilización de la Microbiología como modelo para la Bioquímica (nueva ciencia entonces), el nacimiento de la biología molecular con modelos como los virus o el estudio de los orgánulos subcelulares (membranas, mitocondrias, núcleo, etc) tuvieron en el CIB sus bases científicas iniciales que luego irradiaron hacia otros institutos e instituciones.

En efecto, gran parte de los grupos que con tanto éxito construyeron la expansión de la Biología molecular y la Bioquímica en los años setenta del siglo XX en el propio CSIC (Centro de Biología Molecular Severo Ochoa) o en las Universidades (Salamanca, Sevilla, Oviedo, Valencia, etc.) salieron del Centro de Investigaciones Biológicas llevando el método científico y la formación en los mejores laboratorios internacionales como norma de trabajo. El CIB, como cualquier instituto de la comunidad científica internacional, ha ido formando científicos que han generado grupos en diversas instituciones y hay que decir que con éxito, tanto en la ciencia académica como en la de desarrollo o la política científica.

No obstante, hay que mirar hacia delante, teniendo en cuenta la tradición creada por aquellos científicos que desarrollaron su actividad en el Centro y a él dedicaron lo mejor de su vida profesional, pero sin quedarnos en la mera conmemoración del pasado. Ahora, hay otros, guiados por el mismo afán y otros vendrán. La ciencia es diferente, los científicos distintos pero el empeño es el mismo. Hacer una investigación de la máxima calidad y que sirva a la sociedad que nos apoya.

Con este espíritu se ha realizado este año la conmemoración de estos primeros cincuenta años de investigación en Biología. Se han realizado este simposio, seminarios científicos con figuras de primera fila internacional y otras conmemoraciones, pero siempre considerando que este centro de investigación ha sido y será un foco de buena ciencia y cultura científica con mayúsculas. Sirva este li-

bro como homenaje a aquellos que en circunstancias difíciles tuvieron la visión de futuro de la importancia de la ciencia en el desarrollo de España y a los que dedicaron sus vidas de trabajo al Centro de Investigaciones Biológicas del Consejo Superior de Investigaciones Científicas contribuyendo al avance de la Biología en España.

Vicente Larraga
Director del CIB

Julio R. Villanueva
Vicepresidente del Consejo Científico
de la Fundación Ramón Areces

PONENTES

Vicente Larraga

Director del CIB.

Guillermo Jiménez

Centro de Investigaciones Biológicas. CSIC. Madrid.

Julio R. Villanueva

Consejo Científico. Fundación Ramón Areces.

Carlos Gancedo

Instituto de Investigaciones Biomédicas «Alberto Sols». CSIC. Madrid.

Concepción García Mendoza

Centro de Investigaciones Biológicas. CSIC.

Claudio F. Heredia

Instituto de Investigaciones Biomédicas «Alberto Sols». CSIC. Madrid.

Jesús Avila

Centro de Biología Molecular «Severo Ochoa». CSIC-UAM.

José Borrell

Instituto Cajal. CSIC. Madrid.

Enrique Blázquez Fernández

Universidad Complutense. Madrid.

Amparo García-Ochoa y Fernando Moreno

Universidad de Oviedo.

Margarita Salas

Centro de Biología Molecular «Severo Ochoa». CSIC-UAM.

Juan Pedro García Ballesta

Centro de Biología Molecular «Severo Ochoa». CSIC-UAM.

Ángel Durán

Instituto de Microbiología-Bioquímica. CSIC-Universidad de Salamanca.

Rafael Sentandreu

Universidad de Valencia.

César Nombela

Departamento de Microbiología. Universidad Complutense. Madrid.

Manuel Losada Villasante

Universidad de Sevilla.

Ginés Morata y Antonio García-Bellido

Centro de Biología Molecular «Severo Ochoa». CSIC-UAM.

Emilio Herrera

Universidad San Pablo-CEU. Madrid.

Flora de Pablo y Enrique J. de la Rosa

CIB. Madrid.

Emilio Muñoz Ruiz

Ex Presidente del CSIC. Madrid.

Gabriella Morreale de Escobar

Instituto de Investigaciones Biomédicas «Alberto Sols». CSIC. Madrid.

Francisco Escobar de Rey

Instituto de Investigaciones Biomédicas «Alberto Sols». CSIC. Madrid.

ÍNDICE

CAPÍTULO 1. El CIB ante la nueva situación de la ciencia española. Un futuro esperanzador	17
Vicente Larraga	
CAPÍTULO 2. El CIB en sus dos sedes. Una historia con presente y futuro.....	43
Guillermo Giménez	
CAPÍTULO 3. La creación de un centro de Biología moderno: el apoyo de las grandes figuras José María Albareda, Gregorio Marañón y Jesús García-Orocoyen. La contribución de Avelino Pérez Geijo.....	67
Julio R. Villanueva	
CAPÍTULO 4. La Sociedad Española de Bioquímica: desde los inicios en el CIB a la posición actual. Una visión personal	77
Carlos Gancedo	
CAPÍTULO 5. La aportación del CIB del CSIC en el desarrollo de la Microbiología.....	103
Concepción García Mendoza	
CAPÍTULO 6. El Departamento de Enzimología en los albores del Centro de Investigaciones Biológicas	117
Claudio F. Heredia	
CAPÍTULO 7. El CIB como precursor de otros centros de Biomedicina	123
Jesús Avila	

CAPÍTULO 8. El Instituto Cajal en el Centro de Investigaciones Biológicas.....	131
José Borrell	
CAPÍTULO 9. Experiencias y recuerdos del Centro de Investigaciones Biológicas (CIB)	145
Enrique Blázquez Fernández	
CAPÍTULO 10. El Rector Santiago Gascón y su labor universitaria (I y II)	165
Amparo García-Ochoa y Fernando Moreno	
CAPÍTULO 11. La evolución de la Biología Molecular desde los años 60.....	181
Margarita Salas	
CAPÍTULO 12. Contribuciones de David Vázquez a la investigación en antibióticos	189
Juan Pedro García Ballesta	
CAPÍTULO 13: El desarrollo de la Microbiología en Salamanca: una visión desde el Instituto de Microbiología Bioquímica (IMB).....	201
Ángel Durán	
CAPÍTULO 14. La diáspora hacia las Universidades: Salamanca, Sevilla, Oviedo, Valencia y el CBMSO de la Universidad Autónoma de Madrid	215
Rafael Sentandreu	
CAPÍTULO 15. El desarrollo de la Microbiología en España: una perspectiva desde el CIB	231
César Nombela	
CAPÍTULO 16. La evolución de la bioquímica vegetal en la Universidad de Sevilla	247
Manuel Losada Villasante	

CAPÍTULO 17. El Centro de Investigaciones Biológicas y la Genética del Desarrollo en España.....	265
Ginés Morata y Antonio García-Bellido	
CAPÍTULO 18. La Endocrinología tiroidea: una ciencia que inició la transversalidad hacia la clínica en los años 70. El impulso de Gabriella Morreale de Escobar y Francisco Escobar.....	275
Emilio Herrera	
CAPÍTULO 19. El CIB, una mirada diferente: investigación básica y transferencia de tecnología.....	295
Flora de Pablo y Enrique J. de la Rosa	
CAPÍTULO 20. El desarrollo científico español en la década de los sesenta y años posteriores.....	305
Emilio Muñoz Ruiz	

Capítulo 1

EL CIB ANTE LA NUEVA SITUACIÓN DE LA CIENCIA ESPAÑOLA. UN FUTURO ESPERANZADOR

Vicente Larraga

El Centro de Investigaciones Biológicas, o más bien sus habitantes científicos, siempre han tenido vocación de vanguardia de la biología española. Ya en los años cincuenta y primeros sesenta del siglo XX en el CIB se llevaban a cabo técnicas de vanguardia de la época como la microscopía electrónica. La bioquímica, la enzimología y más tarde la biología molecular, dieron sus primeros pasos en España en los antiguos locales de la calle de Velázquez de Madrid. En este simposio se ha hablado con precisión de esos tiempos y no debemos insistir en ello. Además, no debemos detenernos en el pasado. El CIB son sus científicos que eficazmente secundados por el personal técnico y administrativo intentan mantener y mejorar la calidad científica de su investigación intentando, y muchas veces consiguiendo, convertirse en referentes en un determinado campo científico. Son otros tiempos y afortunadamente, el CIB tiene que competir con varios centros que rivalizan en hacer avanzar la biología en España y situarla en un buen nivel internacional.

En estos momentos, el Centro ha realizado un esfuerzo de racionalización de sus líneas de trabajo y sus grupos se han agrupado de forma que estén mejor preparados para afrontar los nuevos retos científicos. Así, se han establecido cuatro grandes programas que reflejan, tanto la realidad actual del CIB, como aquellos temas que van a tener un futuro más prometedor en un plazo corto. Estas grandes líneas de actividad son:

- Microbiología molecular y biología de la infección.
- Biología medioambiental.
- Proliferación celular y desarrollo.
- Medicina celular y molecular.
- Biología físico-química.

Dentro de estos programas existen líneas de investigación que representan la actividad de grupos con excelente calidad científica.

MICROBIOLOGÍA MOLECULAR Y BIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN

Este programa de investigación está compuesto por cuatro líneas de trabajo que contemplan diversos aspectos básicos de diferentes microorganismos patógenos, la relación entre el patógeno y su huésped y la lucha frente a la infección a través de los mecanismos de defensa del mismo. Estos estudios están dando lugar al desarrollo de distintos agentes preventivos o terapéuticos como antibióticos de nueva generación y vacunas recombinantes.

Control de la expresión y propagación génica en bacterias

Esta línea de investigación reúne a un conjunto de grupos que trabajan en el control de la expresión génica bacteriana. El conocimiento de estos mecanismos de control puede conducir a la definición de nuevas dianas terapéuticas para el diseño de nuevos antibióticos efectivos frente a bacterias actualmente resistentes. Como ejemplos podemos señalar:

Replicación y control de la replicación del plásmido promiscuo pMV158.

Durante más de 20 años se ha trabajado en el CIB en la caracterización del plásmido promiscuo pMV158, aislado de estreptococos. El plásmido replica por el mecanismo de círculo rodante que se inicia por la acción de la proteína iniciadora RepB. La síntesis de esta proteína está regulada por el represor transcripcional CopG y por el RNA antisentido RNA II. Las estructuras tridimensionales, dimérica de CopG y hexamérica de RepB, han sido resueltas. Además, pMV158 es movilizable entre bacterias de diferentes géneros mediante la proteína MobM que reconoce el origen de transferencia del plásmido. La estructura de la región N-terminal de MobM está siendo resuelta en la actualidad.

Se estudia asimismo, la patogenicidad bacteriana. Algunas bacterias patógenas responden a señales (desconocidas) extracelulares mediante síntesis de proteínas reguladoras que realizan un control global de la expresión de muchas proteínas implicadas en virulencia. Tales reguladores se denominan ‘huérfanos’ o singulares porque no están asociados a kinasas, de manera que, al parecer, ejercen su función sin necesidad de ser fosforilados por tales kinasas.

Los sistemas cromosómicos de Toxinas-Antitoxinas bacterianas son también objeto de estudio. Estos sistemas están presentes en una o en múltiples copias en

los cromosomas de la mayoría de las bacterias y archaea. Están compuestos por dos genes organizados en un operón. El primer gen codifica una Antitoxina que se une y neutraliza el producto del segundo gen, una Toxina. El complejo TA es inocuo y regula su propia síntesis. En condiciones de estrés, la Antitoxina es degradada por proteasas intracelulares, liberando la Toxina (que es muy estable) y que detiene el crecimiento o mata a la bacteria por rotura de los mRNAs, inhibiendo la traducción. Estudiamos el papel de dos de estos sistemas de *Strapto-coccus pneumoniae* y su papel en la persistencia de la bacteria y su tolerancia antibiótica (Figura 1).

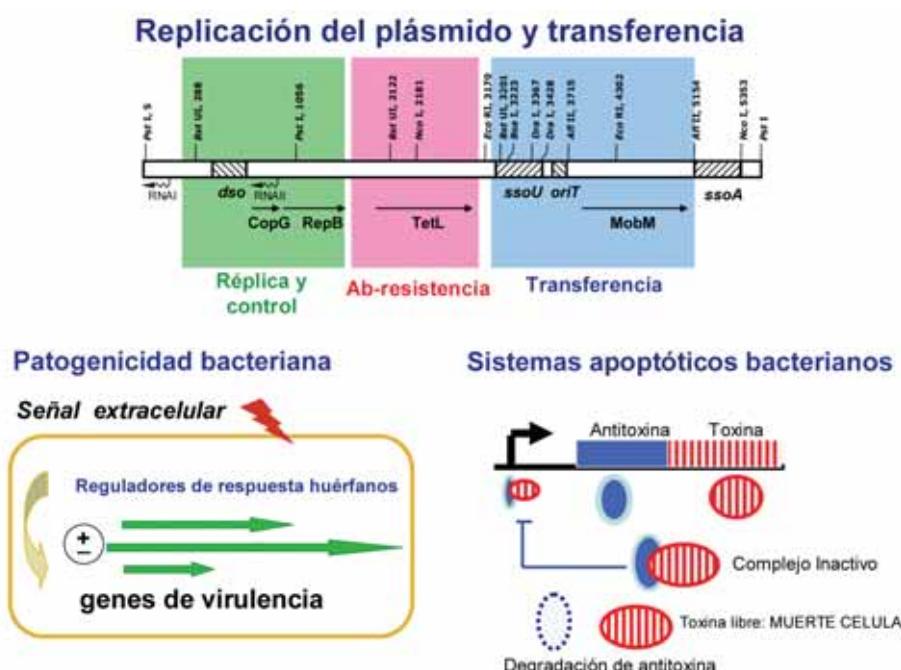


Figura 1. Control de la expresión y propagación génica en bacterias.

Inter-relación huésped-parásito en la infección pneumocócica

En los últimos años, la enfermedad neumocócica ha experimentado cambios significativos tales como un aumento de la incidencia de la infección neumocócica en los ancianos, niños menores de dos años y en adultos jóvenes con inmunosupresión subyacente. Así como la aparición y diseminación clonal de cepas resistentes a múltiples antibióticos. Esta línea de trabajo quiere llevar a cabo un estudio en profundidad de la biología de *S. pneumoniae* para poder desarrollar

herramientas adecuadas para la lucha contra este microorganismo. En particular, hay que resaltar que la cápsula polisacáridica de neumococo es su principal factor de patogeneidad ya que le permite eludir las defensas inmunitarias. Por otra parte, las proteínas de unión a colina (ChBPs) constituyen uno de los mejores y más conocidos ejemplos de factores de virulencia característicos de neumococo.

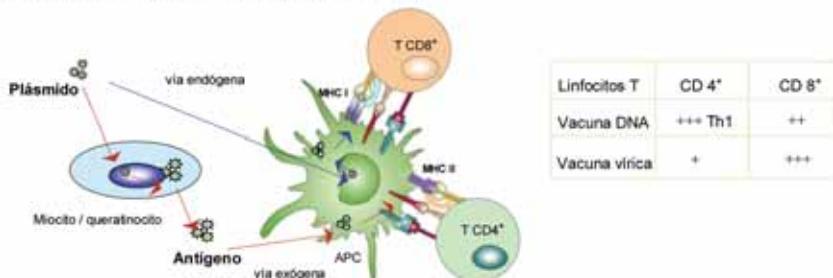
Expresión génica en infecciones por microorganismos

En esta línea de trabajo se está estudiando la patogenicidad de diversos microorganismos en modelos animales: virus hemorrágicos (en peces) y protozoos parásitos causantes de leishmaniasis, una zoonosis de distribución mundial. Estos estudios se completan con el mecanismo de patogenicidad de hongos utilizando un modelo vegetal.

En el caso del protozoo *L.infantum*, debido a su complejidad biológica, la leishmaniasis sigue siendo una enfermedad de difícil diagnóstico, para la cual no existe un tratamiento totalmente eficaz y de la que no se dispone de vacuna protectora. Las vacunaciones con organismos vivos han provocado problemas idénticos a una infección natural, incluso aquellos que han sido modificados genéticamente produciendo mutantes «seguros» presentan el riesgo de reactivación, fundamentalmente en los pacientes inmunodeprimidos, en los que la leishmaniasis se comporta como una enfermedad oportunista e incluso activadora de la infección por HIV. Ante esta situación, muchos laboratorios han tratado de identificar antígenos protectores procedentes del parásito para desarrollar vacunas eficaces contra la enfermedad. Estos antígenos, fundamentalmente extractos complejos o moléculas de la superficie del parásito, se han usado como inmunógenos, bien directamente o a través de vehículos recombinantes vivos que incorporaban los correspondientes genes codificantes de los antígenos. A pesar del esfuerzo realizado en los últimos años para avanzar en el conocimiento de la biología molecular del parásito, el tratamiento de la enfermedad sigue basado en el uso de los antimoniales pentavalentes, con una segunda línea de actuación basada en drogas como la Anfotericina B, las pentamidinas o la más reciente Miltefosina, que ven mermada su eficacia en la clínica debido a la variabilidad del parásito. Éste, es capaz de modificar sus vías metabólicas bloqueadas por el fármaco evitando su acción, lo que unido a la toxicidad que producen en el paciente lleva a una pérdida en efectividad del tratamiento y a la aparición de recidivas. Así pues, resulta necesario el desarrollo de nuevas aproximaciones basadas en el conocimiento de mecanismos específicos de virulencia-resistencia del parásito que permitan diseñar nuevas estrategias de lucha contra la leishmaniasis. La mayor parte de los estudios

sobre la respuesta del sistema inmune frente a la infección por *Leishmania* se han llevado a cabo en modelos murinos. Esto ha permitido determinar que la respuesta mediada por anticuerpos (respuesta inmune humoral) no confiere protección. También se ha determinado que la respuesta inmune protectora es de tipo celular, en la cual están implicados principalmente linfocitos T. Datos recientes apuntan al desequilibrio del balance de las subpoblaciones celulares Th1/Th2 como indicador de la evolución de la infección o curación. También se han determinado los diferentes tipos de respuesta inmune en animales sensibles y resistentes a la infección después de su vacunación con el gen de una proteína protectora (LACK). El desencadenamiento de una respuesta protectora con activación de células CD4⁺ y CD8⁺ se realiza mejor mediante la vacunación con ADN en lugar de con el antígeno y se utiliza una vacunación de tipo «prime-boost» (Figura 2). La activación celular de los componentes del mecanismo de protección se está estudiando mediante expresión génica diferencial de células activadas en el ganglio linfático (CD4⁺, macrófagos, células dendríticas) utilizando arrays de perro. Estos estudios se complementan con una línea de gran actividad, basada en el desarrollo de microarrays específicos para *L. infantum*, orientada no sólo al estudio de estos mecanismos de susceptibilidad-resistencia frente a fármacos, sino también a la determinación de moléculas y vías implicadas en la modulación de la respuesta inmune que ejerce *Leishmania* sobre el hospedador infectado.

- Vacunas frente a parásitos intracelulares deben basarse fundamentalmente en la estimulación de la respuesta inmune celular (linfocitos Th1 y CD8⁺).
- Vacunas de DNA y basadas en vectores vivos son capaces de estimular este tipo de respuesta. Reproducen en parte el modo natural de infección intracelular y simulan el procesamiento de antígenos durante la infección.



- Régimen heterólogo: con la vacuna de DNA se establece una población de linfocitos específicos (de memoria). La vacuna vírica ("booster"), estimula la respuesta específica frente al antígeno que comparten y activa una nueva respuesta innata y adquirida que coestimule y amplifique la respuesta inmune total.

Figura 2. Esquema de la activación de las poblaciones CD4⁺ y CD8⁺.

En el caso del modelo con virus (IPN) se está llevando a cabo el estudio en salmónidos cultivados. Se está llevando a cabo la caracterización de la infección persistente y desarrollando nuevas estrategias para su control y prevención. Algunos virus de salmónidos cultivados, como el virus de la necrosis pancreática infecciosa (IPNV) pueden causar episodios de enfermedad aguda con altas mortandades, seguidos de una infección crónica de por vida en los peces supervivientes; estos son asintomáticos y están persistentemente infectados con virus en distintos órganos; este estado de infección subclínica y los recursos del virus para establecerlo han sido escasamente investigados.

En este proyecto se están estudiando algunos aspectos del estado de portador de virus con relación a las características del propio virus, de los estados antivíricos celulares inducidos por la ruta del interferón y genes relacionados, y de las respuestas ante sobreinfecciones. Además se investiga la persistencia viral en peces vacunados y las posibles aplicaciones de nuevos antivíricos e inmunoestimulantes para reducir la infección y disminuir o curar el estado de portador. Los objetivos se enfocan hacia 4 aspectos: a) Determinación y cuantificación de los perfiles de expresión de IFNs y otros genes (ISG15) en estados antivíricos celulares inducidos por IPNV y por plásmidos con insertos víricos. b) Análisis del estado de portador como mecanismo de evasión del virus a la respuesta inmune y algunos factores condicionantes para su establecimiento. c) Estudio de la persistencia viral en peces vacunados con subunidades virales y con vacuna recombinante comercial.

Ensayo y evaluación de los tratamientos antivíricos e inmunoestimulantes con nuevos compuestos de origen alimentario.

En el caso del mecanismo de patogenicidad de hongos se ha estudiado la existencia de moléculas diana, el galactomanano del huésped que interacciona con una lectina de la pared celular del hongo *Verticillium fungicola*. Esta interacción es la responsable de la unión del hongo a su sustrato a través de una unión galactosa-manosa. Este complejo constituye una señal molecular que induce necrosis.

Células inmunes presentadoras e interacciones huésped-patógeno

Esta línea de trabajo se está llevando a cabo desde tres enfoques complementarios. Por una parte se está investigando la regulación de la expresión génica en células mieloides. Se está trabajando en la identificación de rutas de señalización y factores de transcripción que controlan la expresión de genes relevantes en la biología celular de las células mieloides. Más específicamente, se analiza el papel que tienen factores de transcripción como PU.1, RUNX y C/EBP en la expresión de

moléculas específicas de adhesión (integrinas CD11a-c/CD18) y de receptores mieloides asociados a patrones patógenos como DC-SIGN. La internalización de células apoptóticas a través del receptor CD36 contribuye a la inducción de tolerancia alterando la maduración de las células dendríticas. La expresión del factor de transcripción RUNX3 se incrementa durante la maduración y su deficiencia acelera ésta (Figura 3).

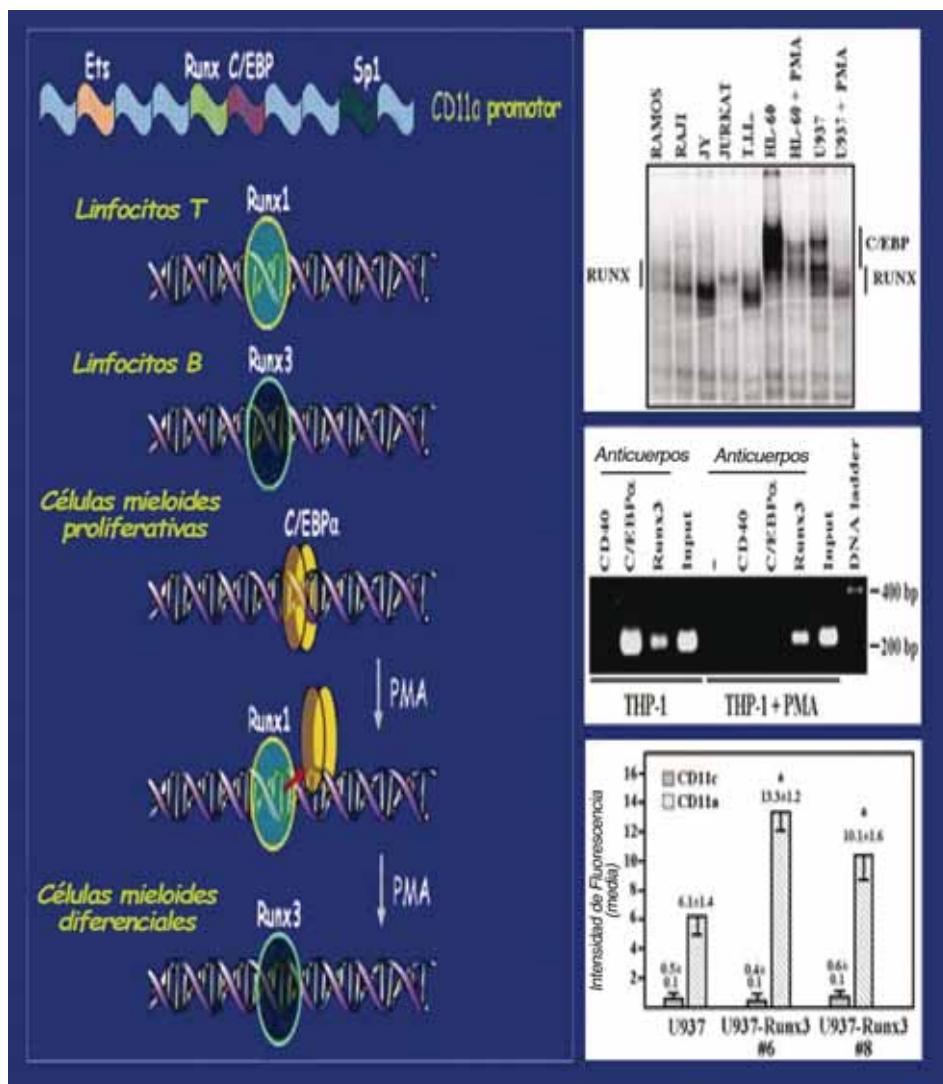


Figura 3. Expresión del factor de transcripción Runx3.

Se analiza también el análisis funcional y estructural de receptores de patógenos en células mieloides. Éstas expresan numerosas moléculas de superficie relacionadas con el llamado patrón de reconocimiento molecular asociado a patógenos (Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs)). Estos receptores de PAMPs incluyen numerosos miembros de la familia TLR así como varias lectinas moléculas similares. Se está trabajando activamente en la disección funcional de lectinas que participan en la unión, internalización y captura de patógenos por las células dendríticas y macrófagos. Específicamente, se están caracterizando funcionalmente regiones relevantes de DC.SIGN que contribuye en su estado multimérico al reconocimiento de patógenos como el HIV, virus Ebola, Leishmania, Aspergillus, Candida y Mycobacterium (Figura 4).

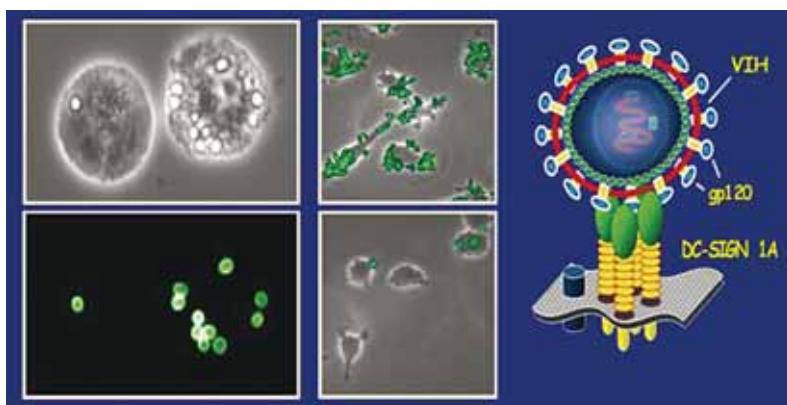


Figura 4. DC-SIGN complejo de reconocimiento de patógenos.

Este trabajo se completa con el estudio de los perfiles de expresión génica en macrófagos y células dendríticas. Se están comparando los patrones de expresión de células mieloides en diferentes estados de diferenciación y de activación. Se trata de identificar genes que se expresan diferencialmente en macrófagos activados por la vía clásica y alternativa. Así como en células dendríticas maduras e inmaduras derivadas de monocitos.

BIOLOGÍA MEDIOAMBIENTAL

Bajo este epígrafe las líneas de trabajo se concentran en dos grandes grupos:

Microbiología para un desarrollo sostenible e Interacciones Planta-Medioambiente.

Microbiología para un desarrollo sostenible

Por un lado se ha determinado que *Escherichia coli* constituye un sistema modelo ideal para el estudio de las rutas bioquímicas y los mecanismos moleculares que controlan la expresión de los genes responsables del catabolismo de ácidos aromáticos que son fuente de carbono frecuente en el medio ambiente. Se han estudiado las relaciones estructura-función de los reguladores transcripcionales que controlan específicamente las rutas de degradación de los ácidos 3- y 4-hidroxifenilacético (represor HpaR), 3-hidroxifenilpropiónico (activador MhpR), y fenilacético (represor PaaX), así como la síntesis de la penicilina G (represor PaaX). La interacción con los correspondientes inductores y promotores regulados también se ha analizado, y ha permitido desvelar aspectos novedosos en el campo de la regulación transcripcional en procariotas.

Por otra parte, se han producido avances significativos en el conocimiento del sistema enzimático implicado en la degradación de la lignina y otros compuestos recalcitrantes por los hongos. El uso de la biotecnología permitirá desarrollar nuevas vías para obtener productos de valor añadido a base de celulosa y lignina, incluyendo papeles especiales y tensioactivos. La utilización industrial de celulosa incluye las pastas para la industria papelera. Sin embargo, sus características permiten el uso de la celulosa para obtener productos especiales cuyo potencial está aún por investigarse completamente. La lignina es un polímero aromático heterogéneo, muy recalcitrante a la degradación. La mayoría de los usos industriales de la celulosa requieren la separación previa de la lignina, que generalmente se incinera en la fábrica. Sin embargo, la naturaleza química de la lignina hace de este polímero una interesante fuente de productos químicos aromáticos. Estos trabajos desarrollan la llamada biotecnología blanca indispensable para la conservación de los recursos naturales a través de un mejor aprovechamiento de los procesos de degradación (Figura 5).

Interacciones Planta-Medioambiente

Los grupos integrados en esta línea abarcan un campo muy extenso que va desde la biología molecular del estrés que sufren las plantas sometidas a condiciones de baja temperatura, deshidratación y altas concentraciones de sal, hasta los virus productores de enfermedades vegetales pasando por el diseño de nuevas estrategias en el control de plagas a través de insectos recombinantes que compiten con los tradicionales que transmiten la enfermedad.

Contrariamente a la mayoría de los seres vivos, las plantas son incapaces de desplazarse, por lo que su desarrollo y reproducción dependen completamente de

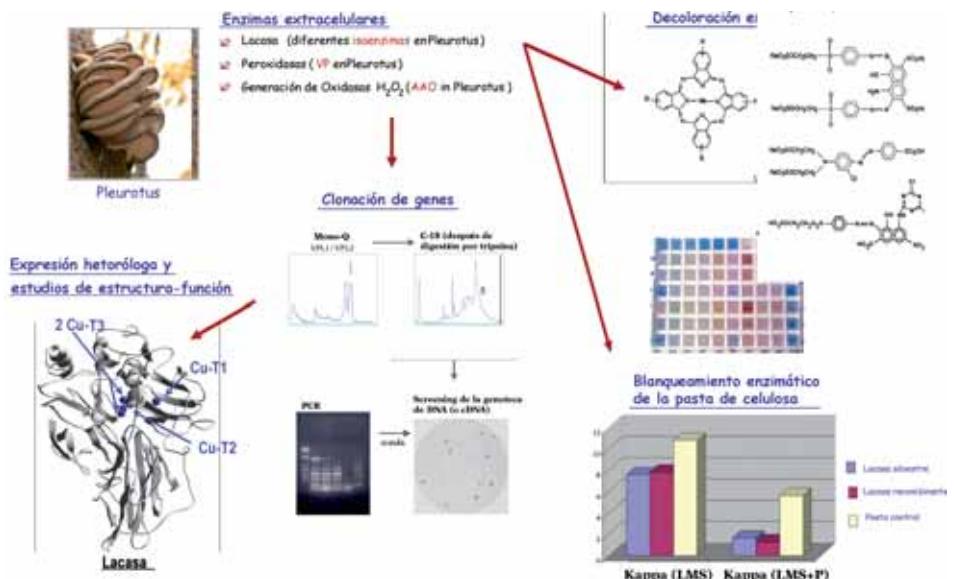


Figura 5. Degrado de la lignina y compuestos recalcitrantes por enzimas de hongos. Aplicaciones industriales y en la protección del medio ambiente.

las condiciones ambientales que las rodean. Esto es especialmente relevante cuando se trata de condiciones ambientales adversas como temperaturas extremas, sequía o salinidad en los suelos. Para sobrevivir a estas condiciones las plantas han desarrollado respuestas adaptativas muy complejas.

Se utilizan abordajes genéticos y moleculares para comprender los mecanismos moleculares que controlan la respuesta de las plantas a situaciones de estrés abiótico. Una de las respuestas adaptativas más interesantes que las plantas han desarrollado es el denominado proceso de aclimatación a las temperaturas bajas. Mediante este proceso, distintas especies incrementan su tolerancia a las heladas tras haber estado expuestas a temperaturas entre 0 y 10 °C. Como consecuencia del proceso de aclimatación, además, algunas plantas no sólo incrementan su tolerancia a las heladas sino también a otros estreses abióticos tan importantes como el hídrico y el salino. Resulta evidente que elucidar los mecanismos moleculares que controlan el proceso de aclimatación no sólo tiene un interés básico, para comprender cómo las plantas crecen y se desarrollan, sino también un potencial biotecnológico para generar herramientas moleculares para ser utilizadas en programas de mejora.

Durante los últimos años, se han identificado y caracterizado distintos intermediarios implicados en la señalización del proceso de aclimatación en Arabi-

dopsis. Como cabía esperar, algunos de estos intermediarios también median la respuesta de Arabidopsis al estrés hídrico y al estrés salino, lo que nos está permitiendo estudiar de qué manera las plantas integran coordinadamente las respuestas a distintos estreses abióticos. Sorprendentemente, los resultados obtenidos han revelado que la respuesta de Arabidopsis a situaciones ambientales adversas, además de generar una importante reprogramación de la expresión génica, está fuertemente regulada tanto a nivel post-transcripcional como post-traduccional. De manera general, podemos decir que este programa de investigación en este momento está dirigido a (i) establecer como los intermediarios en la señalización que hemos identificado ejercen sus funciones; (ii) identificar las relaciones que existen entre aquellos intermediarios que traducen la misma señal; (iii) determinar como los intermediarios identificados están regulados a nivel post-transcripcional y post-traduccional; y (iv) identificar y caracterizar nuevos intermediarios implicados en la señalización del proceso de aclimatación en Arabidopsis (Figura 6).

El factor de transcripción CBF2 regula negativamente la expresión de y CBF-3 y sus diámas

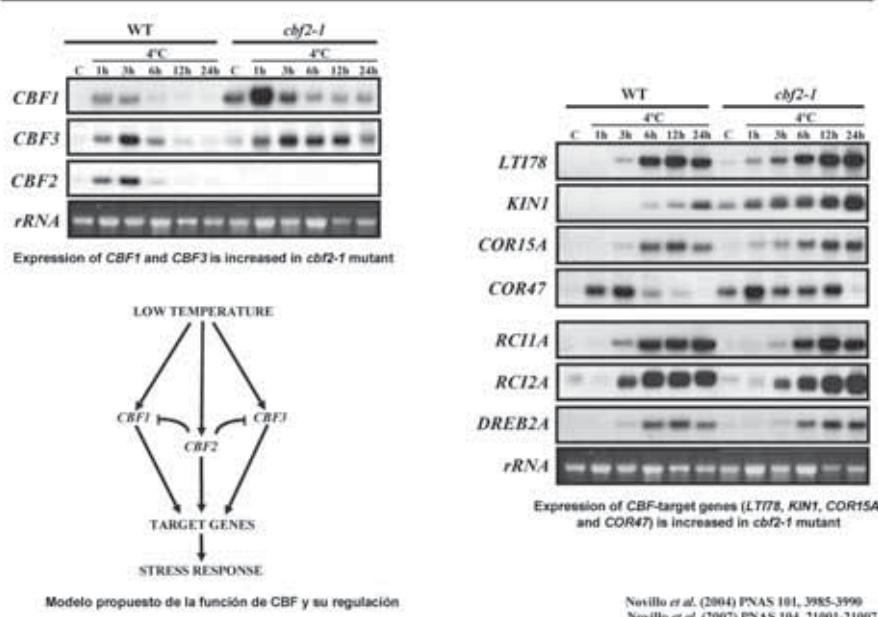


Figura 6. Genes responsables de la resistencia de Arabidopsis al estrés por salinidad y deshidratación.

En el caso del control de plagas, también se están utilizando abordajes novedosos. Así, las proteínas insecticidas ofrecen nuevas alternativas para dicho control. Estas proteínas al ser ingeridas por el insecto interaccionan necesariamente con la proteasas del tubo digestivo que pueden modificar su toxicidad, activando la toxina, como ocurre con la toxinas Cry de *Bacillus thuringiensis* (Bt), o degradándola. Es más, las toxinas expresadas hasta ahora en plantas transgénicas han tenido siempre como diana el sistema digestivo del insecto. Para que las plantas transgénicas puedan ser utilizadas de manera precisa y sostenible, es necesario un conocimiento detallado de la fisiología digestiva de la plaga a combatir.

El tercer pilar en la investigación de esta línea lo constituye el estudio de las infecciones por virus y la resistencia a los mismos. Numerosas secuencias de genes derivadas de muchos virus de plantas diferentes se han introducido en una gran variedad de especies para producir plantas transgénicas protegidas frente a la infección por estos virus, una estrategia conocida como resistencia transgénica derivada del patógeno. En muchos casos, se sabe que el mecanismo de la resistencia es un proceso post-transcripcional mediado por RNA, que señaliza, de una forma específica de secuencia, tanto al RNA viral como al mRNA del transgén para su degradación.

Esta resistencia a virus mediada por RNA es una manifestación del silenciamiento génico post-transcripcional (PTGS), un potente mecanismo de degradación intracelular de RNA que probablemente ha evolucionado como una defensa de las plantas frente a infecciones virales. El PTGS tiene lugar también en plantas no transgénicas, pero los virus contraatacan esta respuesta de defensa natural codificando en sus genomas supresores de PTGS. Por tanto, el descubrimiento de que los virus pueden ser inductores, dianas y portar supresores de PTGS apoya la idea de que los procesos de silenciamiento constituyen un mecanismo de defensa innato frente a infecciones virales.

MEDICINA CELULAR Y MOLECULAR

Este programa de investigación tiene diversas aproximaciones que se agrupan en diferentes líneas como son:

Genética y modelos experimentales de enfermedades

Dentro de esta línea se están llevando a cabo estudios moleculares sobre la genética del complemento y de algunas enfermedades humanas. Estos estudios se

han centrado en comprender el papel de las proteínas del RCA y otras proteínas del complemento en susceptibilidad a patologías renales y oculares, como el síndrome hemolítico urémico atípico, la glomerulonefritis membranoproliferativa y la degeneración macular asociada a la edad. El trabajo realizado ha aportado resultados fundamentales que han permitido entender como distintas variantes genéticas en proteínas del complemento contribuyen a la desregulación de este sistema y predisponen a enfermedad. Se están llevando a cabo estudios en otras áreas de Genética Humana y se han realizado también contribuciones fundamentales como: a) La clonación del gen responsable de la Alcaptonuria y la caracterización molecular, estructural y epidemiológica de esta enfermedad; b) La clonación del gen homeobox humano SIX6 como un gen causante de anoftalmia y anomalías de la hipófisis; c) La clonación de los genes MCCA y MCCB responsables de la 3-metilcrotonilglicinuria; y d) La clonación y caracterización funcional de los genes responsables de la Enfermedad de Lafora. Esta última patología ha sido una de las prioridades de la actividad de algunos laboratorios del Centro en los últimos años y gracias a ello se han realizado avances fundamentales en el conocimiento de sus bases moleculares.

La genética del cáncer también está siendo objeto de estudio a través de líneas que estudian la regulación génica en estos procesos, utilizando mRNAs unidos a polisomas en perfiles de expresión que representaban más fehacientemente los fenotipos celulares que los perfiles de expresión utilizando RNA total, ya que los primeros permiten identificar, además de genes regulados a nivel transcripcional, o mediante cambios en la estabilidad de los mRNAs, genes regulados a nivel de procesamiento, transporte núcleo-citoplásmico o mediante cambios en la eficiencia de traducción de los transcriptos. Estos trabajos han llevado a un análisis detallado de la respuesta inmune y el establecimiento de modelos que nos permitan modificar genéticamente dicha respuesta, así como al análisis de modelos de tumorigenesis *in vivo* e *in vitro*.

La activación de los linfocitos T y el papel de la matriz extracelular en procesos patológicos como algunas leucemias también se está estudiando. Dentro de los procesos de activación de los linfocitos T, los trabajos se han centrado en algunos aspectos de la estructura del receptor para antígeno de los linfocitos T (Complejo TCR/CD3) y en la co-estimulación por moléculas de la familia de CD28 como ICOS (Inducible Costimulator, CD278) y de la familia RCA de reguladores de la activación del complemento como CD46 (MCP) y Crry/p65. También se ha estudiado el papel de la integrina alfa4beta1 en la migración e invasión de órganos en la leucemia linfocítica crónica B (LLC-B).

Dentro de esta línea también se están llevando a cabo estudios básicos de regulación aparentemente más alejados de la temática central pero que mediante el estudio de la genética molecular de *Aspergillus* proporciona datos básicos importantes sobre la transducción de señales ambientales a los factores de transcripción. Esto se realiza mediante una combinación de genética formal, biología molecular y biología celular. Utilizan como modelo el moho *Aspergillus nidulans*, un organismo muy usado para el análisis de la regulación de la expresión génica. Esta línea de trabajo ha estudiado, en colaboración con grupos del Imperial College de Londres la regulación del factor de dedos de zinc PacC, que media la regulación de la expresión génica por pH ambiental en hongos filamentosos y levaduras. En respuesta a una ruta de transducción de señal mediada por los 6 productos Pal (PalA, B, C, F, H, I), el producto primario de traducción de 72 kDa sufre un procesamiento proteo lítico para dar lugar a un intermediario PacC⁵³, predestinado a un segundo procesamiento proteo lítico que da lugar a PacC²⁷, que es exclusivamente nuclear.

Asimismo y en un contexto tecnológico, desde hace tiempo se está llevando a cabo la secuenciación del DNA y sus aplicaciones genómicas. Se ha aplicado la experiencia en este área para desarrollar estrategias para la caracterización completa del genoma mitocondrial humano y para el diagnóstico molecular de otras patologías. Estas estrategias actualmente se explotan comercialmente por la empresa de secuenciación de DNA y diagnóstico molecular Secugen SL. creada al abrigo del CIB.

Hemostasia y fisiopatología vascular

Dentro de esta línea de trabajo se analiza la fisiología de la pared vascular y sus alteraciones. Dentro del primer objetivo se está estudiando la fisiopatología molecular de la pared vascular. Esta línea está orientada a comprender los mecanismos moleculares, bioquímicos y celulares que subyacen a la fisiopatología de la pared vascular. En estados patológicos tan prevalentes como la arteriosclerosis, la hipertensión o las complicaciones vasculares de la diabetes es posible encontrar un nexo fisiopatológico común: la disfunción endotelial. Este fenómeno se manifiesta como una inadecuada capacidad del endotelio para promover la relajación vascular o la inhibición de la agregación plaquetaria. La alteración en el balance de factores vasoconstrictores y relajantes junto al estrés oxidativo y nitrosativo es uno de los mecanismos centrales de disfunción endotelial. Dada la importancia del óxido nítrico (NO) y la endotelina-1 (ET-1) como moléculas capaces de regular el tono vascular hemos profundizado en su papel en modelos de

células endoteliales en cultivo. En particular, se han obtenido resultados consistentes con un papel del NO en la migración de células endoteliales a través de dianas específicas como la colagenasa 3 (MMP-13). La relación entre NO y metaloproteasas trasciende probablemente al endotelio ya que en tejido óseo es capaz de regular la osteogénesis. También se han estudiado los mecanismos por los que actúa el factor de transformación del crecimiento-beta (TGF- β) como regulador transcripcional por excelencia de la síntesis de ET-1 endotelial, y se están desarrollando modelos de animales transgénicos para corroborar estos resultados *in vivo*. Además resulta de interés conocer la ruta de señalización precisa de TGF- β para ET-1 en el endotelio vascular. Las especies reactivas derivadas del oxígeno (ROS) son una fuente bien establecida de daño celular endotelial. Se ha comprobado que el coactivador transcripcional PGC-1 es capaz de favorecer respuestas protectoras a través del aumento de la expresión de proteínas antioxidantes y actualmente se está estudiando la relación entre el NO y PGC-1 *in vivo* y en animales transgénicos deficientes en óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS). Aunque el efector fisiológico por excelencia del NO es la guanilato ciclase soluble, recientemente ha cobrado importancia la capacidad de este radical para modificar la función proteica mediante modificaciones postraduccionales. Entre ellas, la S-nitrosilación de cisteínas y la nitración de tirosinas parecen revelarse como mecanismos bioquímicos de estrés nitrosativo y, en el caso de la S-nitrosilación, se ha propuesto que puede representar un nuevo paradigma de transducción de señales. Por ello se ha identificado en células endoteliales y mediante abordajes proteómicos un conjunto de proteínas que sufren S-nitrosilación. En el momento actual se está intentando conocer el significado fisiopatológico de esta modificación postraduccional a través de modelos celulares de daño endotelial y de isquemia-reperfusión.

Mecanismos de desarrollo, degeneración y envejecimiento

Dentro de esta línea de trabajo se llevan a cabo estudios sobre desarrollo de moléculas de gran interés fisiológico como la insulina en los estadios iniciales del desarrollo.

Esta, en su forma precursora de proinsulina, se expresa en etapas muy tempranas del desarrollo, antes de que aparezca el páncreas. Se están caracterizando sus efectos como factor de crecimiento. Se ha visto que puede tener un papel como inductor de cardiogénesis en el embrión de pollo prepancreático, y en la retina ejerce una función antiapoptótica (ver más abajo). Estas nuevas funciones, distintas a su acción hormonal clásica, aparecen en paralelo a nuevos mecanismos

de regulación génica. En el embrión prepancreático se producen dos transcriptos de proinsulina (Pro1B y Pro1B1) que difieren en su extremo 5' no traducido del transcripto pancreático (Pro1A) (Figura 7). El transcripto Pro1B presenta dos AUGs adicionales al AUG de la proinsulina y el transcripto Pro1B1 además retiene el intron1. Ambos transcriptos embrionarios tienen disminuida su actividad traduccional respecto al pancreático. Adicionalmente a estos mRNAs, se han encontrado dos transcriptos quimera que se originan por la fusión del mRNA de la tirosina hidroxilasa (TH) y el de la proinsulina (Figura 7), y que generan dos nuevas isoformas de TH que tienen disminuida su actividad funcional respecto a la forma canónica. Actualmente se está caracterizando la acción de la proinsulina en cardiogénesis y las implicaciones funcionales de la presencia de los transcriptos alternativos.

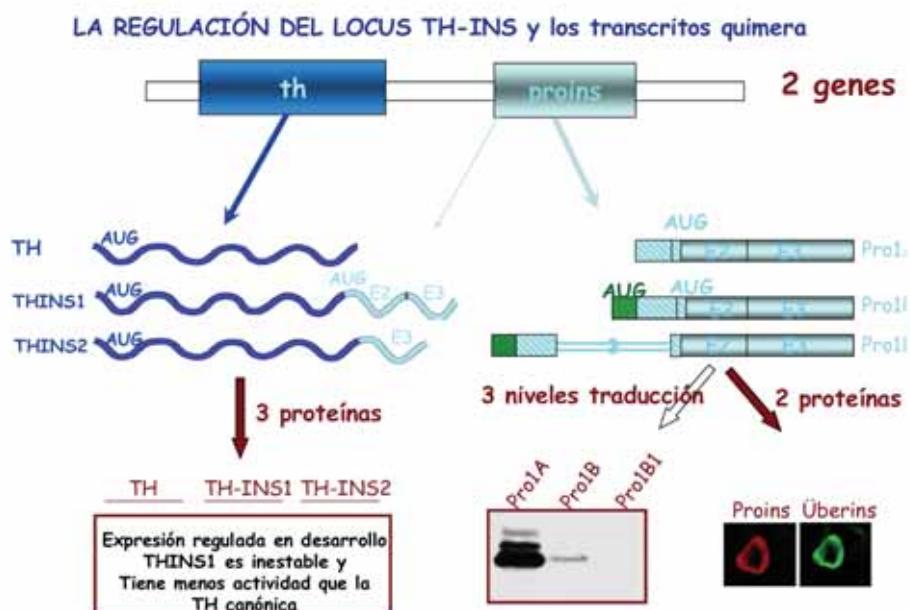


Figura 7. Control génico de la proinsulina. Estudio de nuevas funciones del enzima.

También se dedica una atención especial a los procesos de muerte programada y los procesos de autofagia en enfermedades neurodegenerativas.

La muerte celular programada es un proceso que ocurre de forma fisiológica en el desarrollo, mientras que se encuentra desregulado en el origen o la progresión de numerosas patologías.

Se han aislado y caracterizado células madre neurales procedentes del bulbo olfatorio de ratón fetal con alta capacidad de proliferación y que se diferencian a los principales tipos celulares del sistema nervioso, neuronas, astrocitos y oligodendrocitos. El ratón *knockout* para IGF-I tiene disminuida la formación de las tres poblaciones y este factor promueve la diferenciación de células madre en cultivo a neuronas y glía activando la ruta de PI 3 kinasa-AKT. La fosfatasa PTEN, reguladora negativa de la ruta PI 3-kinasa-AKT, disminuye la proporción de neuronas y astrocitos controlando así finamente la neurogénesis. Entre los precursores neuronales generados localmente en el bulbo olfatorio, los hay que maduran a neuronas GABAérgicas y a dopaminérgicas. Una inesperada molécula que podría estar implicada en la diferenciación o maduración de células madre neurales es la DNA polimerasa μ .

PROLIFERACIÓN CELULAR Y DESARROLLO

Los grupos que actualmente componen esta línea de trabajo llevan a cabo una amplia variedad de líneas de investigación, encaminadas a entender procesos básicos de la célula y los mecanismos que controlan los procesos de desarrollo y diferenciación. 1) Se están realizando estudios sobre la replicación del ADN para caracterizar su topología y su acoplamiento con la transcripción durante la división celular y la diferenciación. 2) Se está analizando el control de la cohesión de cromátidas hermanas durante la segregación cromosómica en mitosis y en meiosis. 3) Se están estudiando las modificaciones en histonas relacionadas con el proceso de impronta genómica asociado a la eliminación de cromosomas en los ciáridos. 4) Se están llevando a cabo estudios de la reproducción en mamíferos, y más específicamente el efecto del envejecimiento en la fertilidad del gameto femenino. 5) Se está estudiando el control de la formación de gametos en mamíferos a través de análisis de la expresión génica diferencial. 6) Se está analizando la regulación epigenética del sistema Polycomb en mamíferos, así como la caracterización de nuevos componentes que participan en dicha regulación. Finalmente, la determinación sexual en insectos está siendo usada como un modelo experimental para el estudio de la evolución de los mecanismos que controlan el desarrollo.

Los grupos de trabajo se encuentran agrupados en dos líneas:

Dinámica cromosómica

Esta línea trata de caracterizar la dinámica de la meiosis y sus posibles alteraciones a través de la biología molecular de los cromosomas. Por una parte traba-

jan en el control de la segregación cromosómica en meiosis de mamíferos. Se ha aislado y caracterizado en hombre, ratón y mosca, una familia de proteínas, muy conservadas evolutivamente, denominadas SA/STAG que resultaron ser subunidades de los complejos de cohesinas. Usando anticuerpos generados contra estas proteínas y otras subunidades del complejo pudimos de manifiesto que STAG3 es una cohesina específica de la cohesión de los brazos de los cromosomas en meiosis de mamíferos. Se ha estudiado la contribución de estas subunidades, que se creían específicas de mitosis, como Rad21 y STAG2 en meiosis, demostrando la existencia de diferentes complejos de cohesinas responsables de la cohesión braquial o centromérica durante las dos divisiones meióticas en mamíferos.

Se están estudiando asimismo todos los procesos biológicos en los que está involucrado el DNA: replicación, transcripción, reparación y recombinación, cómo están regulados y cómo modifican y son afectados a su vez por factores epigenéticos como la topología del DNA y la organización de la cromatina. Por una parte la iniciación, elongación, bloqueo, terminación y topología de la replicación. Por otra, caracterizando la mecánica de la replicación del DNA tanto en sistemas cromosómicos como extra-cromosómicos. Se utilizan plásmidos bacterianos y de levaduras como modelos experimentales sencillos antes de pasar a YACs (cromosomas artificiales de levaduras) y cromosomas de organismos superiores. No sólo identificando orígenes, términos y barreras para el progreso de las horquillas, sino también los cambios topológicos que sufre el DNA a medida que progresa la replicación (ver Figura 8). El objetivo a más largo plazo es la construcción de cromosomas artificiales que puedan ser utilizados como vectores estables para transformar células de plantas y mamíferos, con el objeto de poder realizar experimentos de terapia génica en estos organismos superiores. También se están estudiando las barreras para las horquillas de replicación e inestabilidad del DNA. Como complemento a estos estudios básicos se está procediendo a la identificación de genes involucrados en la diferenciación celular con especial én-

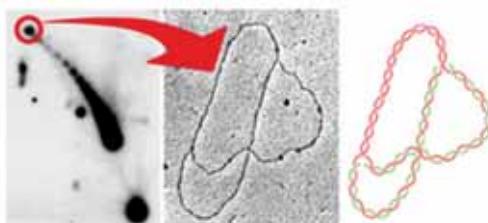


Figura 8. Progreso de las horquillas de replicación del ADN.

fasis en la diferenciación eritropoyética. Como modelo experimental de trabajo se usa la línea celular MEL («murine erythroleukemia») o células Friend derivadas de progenitores eritroides cuya diferenciación ha sido bloqueada. Estas células pueden ser inducidas a reiniciar el proceso por medio de compuestos químicos entre los que destaca el hexametilenbisacetamida (HMBA). El objetivo principal es la identificación de genes cuya activación (o inactivación) tiene lugar durante los estadios tempranos de la diferenciación o determinación celular.

Regulación genética y epigenética de la identidad celular

Esta línea de trabajo tiene dos aspectos principales. Por una parte el estudio del sistema polycom de regulación epigenética (PcG). Un sistema evolutivamente conservado implicado en el mantenimiento de estados transcripcionales inactivos que definen identidad celular. Los productos PcG forman complejos multiproteicos que contribuyen al silenciamiento de genes mediante cambios en la cromatina asociados a las actividades modificadoras de histonas de algunas de sus subunidades. Durante el desarrollo embrionario los genes PcG previenen la expresión inapropiada de factores transcripcionales y otros reguladores de desarrollo. Además, los genes PcG actúan como reguladores esenciales del mantenimiento de tejidos cuya renovación depende de células *stem*, actuando como represores de supresores tumorales. Se estudian los complejos que contienen Ring1A y Ring1B, las E3 ligasas implicadas en la monoubiquitinización de la histona H2A. Dentro de este tema se está procediendo a la identificación proteómica de complejos Ring1A/Ring1B (Figura 9).

Para identificar nuevas subunidades asociadas a productos Polycomb usamos una aproximación que combina el eficiente aislamiento, mediante estreptavidina, de complejos multiproteicos en los que una de sus subunidades está

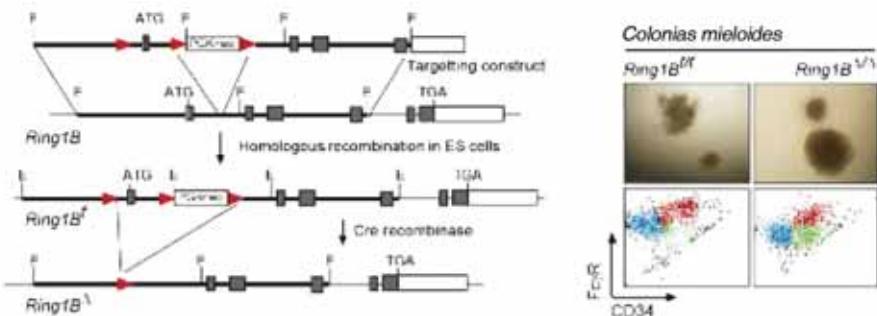


Figura 9. Identificación de los complejos Ring1A/Ring1B.

biotinilada, seguido de la identificación de sus componentes por espectrometría de masas (en colaboración con J. Strouboulis, Cell Biology, Erasmus Medical Center, Rotterdam). Utilizando una línea celular que permite la modificación *in vivo* de proteínas fusionadas a un péptido biotinilable, se han aislado mezclas de complejos que contienen Ring1A, Ring1B y RYBP, otra proteína previamente caracterizada (Figura 10).

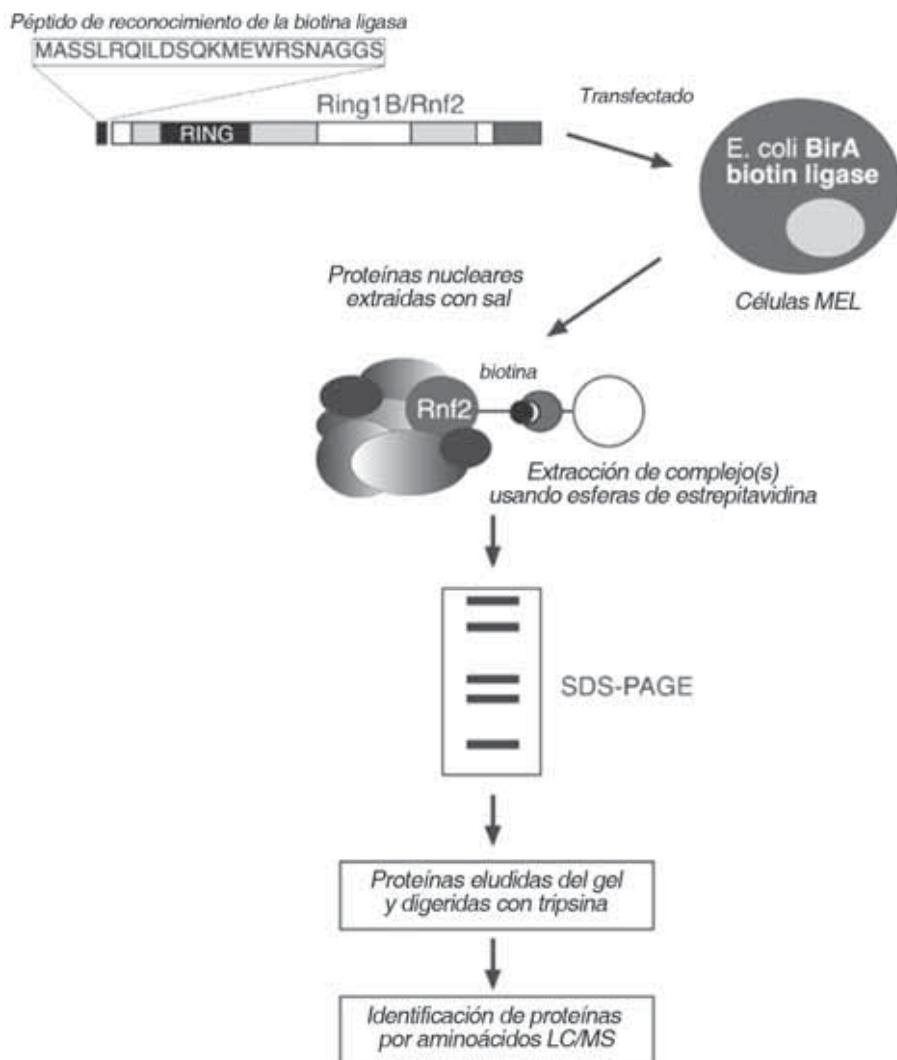


Figura 10. Identificación de subunidades asociadas a productos Polycomb.

Este análisis ha permitido la identificación de más de 20 polipéptidos cuya asociación a Ring1B era previamente no conocida, algunos de los cuales contienen dominios implicados en actividades histona metiltransferasa e histona demetilasa y en reacciones de ubiquitinación. El uso iterativo de este procedimiento con distintas subunidades permite definir complejos nuevos.

BIOLOGÍA FÍSICO-QUÍMICA

Dentro de esta línea de investigación se están llevando a cabo estudios básicos sobre la estructura de proteínas para entender procesos biológicos básicos desde un punto de vista cuantitativo. En su objetivo final, esto llevará conocer los fenómenos subcelulares de una forma precisa. El conocimiento de la estructura de las proteínas y de sus interacciones como base de sus propiedades está llevando como pasos intermedios al conocimiento del mecanismo de acción de moléculas con actividad terapéutica. La conjunción de la biología estructural cuantitativa con el reconocimiento y bioensamblaje molecular llevará al conocimiento de fenómenos celulares complejos. Vamos a mostrar solamente un par de ejemplos de este tipo de estudios que se realizan en el CIB.

Exploración de estados en el plegamiento de proteínas

Los resultados experimentales en el estudio del plegamiento de proteínas se interpretan a menudo utilizando modelos químicos que describen las reacciones de plegamiento como equilibrios químicos entre macroestados separados por barreras de energía libre arbitrariamente grandes (e.g. el modelo de dos estados). Una limitación crítica de este tipo de análisis es que asume que los mecanismos de plegamiento no son directamente accesibles al experimento. Recientemente, se ha encontrado evidencia de que las barreras de plegamiento son pequeñas (e.g. menores de 8 kcal/mol), y en algunos casos inexistentes. Con barreras muy pequeñas las poblaciones de los distintos estados se vuelven mensurables incluso en condiciones de equilibrio, lo cual abre una corriente de investigación completamente nueva. Para explotar esta corriente, se está estudiando las propiedades del plegamiento de proteínas pequeñas con topologías elementales (i.e. el catálogo de «arquetipos» de plegamiento). La correlación recientemente encontrada entre tamaño y altura de barrera de plegamiento sugiere que nuestros arquetipos tendrán barreras marginales, lo cual las hace candidatos ideales para una exploración en profundidad de las poblaciones de los estados del plegamiento. Para extraer la mayor información posible de los experimentos sobre estas proteínas se están desarrollando herramientas analíticas (Figura 11).

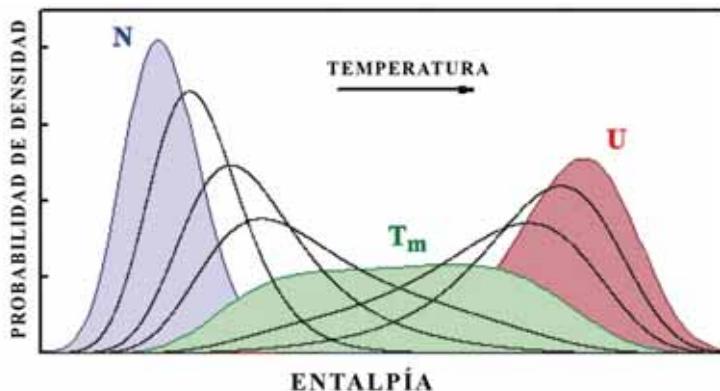


Figura 11. Aplicación de la teoría de Landau sobre transiciones críticas.

Se ha desarrollado un modelo basado en la teoría de Landau sobre las transiciones críticas que extrae directamente la altura de la barrera de energía a partir de experimentos de calorimetría diferencial de barrido. Este método ofrece una medida directa de barreras termodinámicas absolutas, que manifiestan una fuerte correlación con las velocidades de plegamiento experimentales (i.e. alturas de barreras relativas). Para investigar propiedades estructurales de los estados durante el plegamiento estamos usando resonancia magnética nuclear de alta resolución (NMR). A partir de los desplazamientos químicos, efectos nucleares overhauser, datos de relajación, y acoplamientos dipolares medidos a diferentes niveles de despliegamiento, obtenemos perfiles de los cambios estructurales a nivel atómico. Para proteínas con barreras marginales estos perfiles pueden usarse para muestrear mecanismos de plegamiento y medir las redes de interacciones que estabilizan la estructura nativa. Como un primer paso, se ha utilizado la proteína BBL de bajo peso molecular, con la consiguiente confirmación del potencial de esta aproximación. Además, se han modificado los métodos computacionales ordinarios para el cálculo de estructuras a partir de datos de NMR para desentrañar los promediados entre poblaciones heterogéneas. En paralelo se llevarán a cabo experimentos cinéticos sobre los «arquetipos» para medir su tiempo de plegamiento y su dinámica conformacional. Esta información es muy importante para entender los mecanismos de plegamiento. La escala en la que se espera encontrar oscila entre los nanosegundos para procesos elementales hasta microsegundos para el plegamiento completo de proteínas pequeñas. Para resolver experimentalmente todos estos procesos se utiliza la tecnología de inducción con láser de saltos de temperatura (LITJ). Se ha elaborado un instrumento LITJ capaz de medir espectros de fluorescencia completos con 8 nanosegundos de resolución. Con este

instrumento ya se ha medido la dinámica de plegamiento de dos proteínas (BBL y FSD-1). Ahora se está construyendo un segundo equipo LITJ con detección infrarroja para medir la formación de estructura secundaria. Una aproximación de muestreo múltiple es importante porque las proteínas con barreras pequeñas deberían exhibir dinámicas dependientes del marcador. Próximamente se construirá un instrumento de fluorescencia para medir distribuciones conformacionales en estados parcialmente desplegados.

Microscopía electrónica y reconstrucción tridimensional de proteínas

Estos estudios se centran en el análisis estructural de complejos macromoleculares mediante el uso de Microscopía Electrónica de Transmisión (ME) y metodologías de reconstrucción tridimensional (3D). Se utilizan tanto especímenes teñidos negativamente como muestras vitrificadas y observadas a temperaturas de nitrógeno líquido (crioME) para obtener imágenes de moléculas individuales de proteínas. Estas imágenes se someten a sistemas de procesamiento digital para determinar las estructuras 3D de proteínas a resoluciones en torno a los 10-30 Å. Estas reconstrucciones 3D de complejos macromoleculares se combinan computacionalmente con la información a resolución atómica de sus dominios o componentes (obtenidos por cristalografía de rayos X o RMN) para generar un modelo atómico aproximado del complejo. Estos métodos, combinados con experimentos bioquímicos y de biología molecular, se aplican al análisis de las relaciones estructura-función en macromoléculas importantes en la biología de la célula. Asimismo se estudian las bases estructurales de enfermedades humanas ligadas a la actividad de determinadas proteínas como aquellas que participan en la reparación de roturas de la doble hebra de ADN o en distintas vías de señalización intracelular. Por ejemplo los reguladores de la superfamilia de GTPasas Ras. La pequeñas GTPasas de la superfamilia Ras regulan la activación de cascadas de quinasas, procesos de transcripción, la forma y motilidad celular, y están además implicadas en transformación tumoral. Las GTPasas de la superfamilia Ras funcionan como interruptores moleculares que alternan entre un estado inactivo unido a GDP y una conformación activa unida a GTP. El intercambio de nucleótidos GDP/GTP y por tanto los ciclos de activación/desactivación se encuentran regulados por los «Intercambiadores de nucleótido» (GEF). Vav, un GEF relevante en la activación de linfocitos, consta de ocho dominios estructurales regulados de manera compleja. La distorsión de estos mecanismos de control genera formas de Vav con potencial oncogénico. Puesto que Vav es difícil de purificar en cantidades susceptibles de análisis mediante rayos X o RMN, hemos

utilizado la microscopía electrónica para determinar su estructura 3D. Los resultados han revelado los mecanismos moleculares que determinan la activación de Vav tanto en condiciones fisiológicas como oncogénicas.

Además, se están estudiando otras quinasas de estas rutas que activan a Vav, tales como la quinasa Syk, y otras proteínas de la superfamilia Ras como Epac, que tiene la característica de ser activada por cAMP (Figura 12).

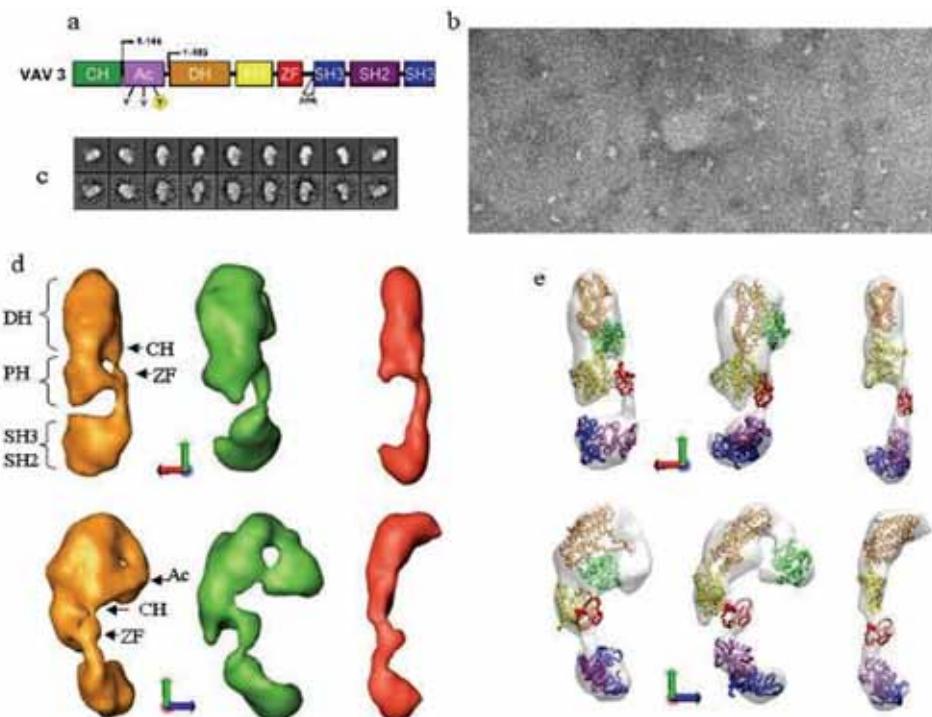


Figura 12. Estructura 3D de la onco-proteína Vav3 (Llorca et al, 2005).

En conjunto, hemos visto que los grupos del Centro de Investigaciones Biológicas, reunidos en una nueva estructura funcional, se disponen a dar un nuevo impulso a sus investigaciones, intentando, como siempre ha ocurrido, mejorar la calidad de su investigación para ser un centro de excelencia, no sólo a nivel nacional, sino también a nivel europeo, imprescindible en estos momentos. El permanecer, no ya quieto, sino evolucionando a una velocidad menor que nuestros competidores europeos, supone el quedarse atrás. Esto es lo único que no puede permitirse un centro de investigación de excelencia y esto es lo que el CIB no quiere hacer. Hemos podido comprobar, en este simposio, como este ha

sido siempre el espíritu de lo que podemos denominar como «la casa». Sigue siendo así y seguirá siendo la guía de todas las personas que trabajan y trabajarán en el centro porque hay ciertas tradiciones que hay que conservar y esta es, sin duda, una de ellas.

Capítulo 2

EL CIB EN SUS DOS SEDES. UNA HISTORIA CON PRESENTE Y FUTURO

Guillermo Giménez

Tengo que empezar dando las gracias a los organizadores de este acto de conmemoración de los cincuenta años de la inauguración del Centro de Investigaciones Biológicas por invitarme a intervenir, y por darle a esta intervención un lugar tan destacado en el programa. Espero no dejarles en demasiado mal lugar. Debo comenzar también manifestando que me invade una cierta incomodidad, pues no veo razón para tanto privilegio. Me imagino que con la invitación se trata de incluir en el acto el testimonio de uno de los directores de la etapa que comienza en el año 1985, cuando comienza a funcionar como una unidad administrativa única. No sé si yo soy el representante más adecuado de la lista de los que estuvieron al frente del Centro a partir de esa fecha.

Un repaso del programa del Simposio me hace pensar que éste va a servir para recoger muchos datos que pueden servir para reconstruir los primeros años de la historia del Centro de Investigaciones Biológicas. Fue una época extraordinariamente creativa, pues, en España, se partía de cero en muchas de las disciplinas que comenzaron a cultivarse en el Centro, y además había que hacerlo con recursos infinitamente más escasos que los que disponían aquellos países que lideraban la ciencia en aquellos momentos. En muchos casos el Centro de Investigaciones Biológicas acabó jugando un papel destacado en la introducción y desarrollo de estas disciplinas en nuestro país. Por ello, conocer la historia del Centro de Investigaciones Biológicas es imprescindible para hacerse una idea de la historia de la ciencia en España en las áreas de la Biología y Biomedicina.

Programación e improvisación configuraron científicamente aquel CIB que echó a andar a final de la década de los 50. Improvisación, fruto del tesón y del empeño en no dejar de aprovechar nada que pudiera contribuir a poner a la Biomedicina española a niveles internacionales de excelencia¹. Por ello, muchos

¹ El número nada despreciable de contribuciones a la revista Nature de una serie de miembros del Centro de Investigaciones Biológicas en los años inmediatamente anteriores y posteriores a su

sesgos de esta historia no pueden explicarse basándose sólo en las memorias oficiales, sino que requiere acudir en muchos casos a anecdotarios y recuerdos.

Tuve una conciencia muy viva del valor histórico de los recuerdos para reconstruir la historia del Centro de Investigaciones Biológicas allá por el año 2004, época en que detentaba la dirección del Centro por segunda vez. Estábamos a punto de inaugurar la nueva sede, un acontecimiento importante para la ciencia española al que había que dar necesariamente publicidad, para seguir concienciado a nuestra sociedad del valor de la investigación para la prosperidad del país. Había que explicar, por tanto, quienes éramos, de dónde habíamos salido, qué habíamos hecho, que podíamos seguir haciendo por España. Tengo que reconocer que no había mucha documentación donde el no especialista, como yo, pudiera conseguir información, con excepción de la minuciosa monografía de María Jesús Santesmases y Emilio Muñoz sobre el «Establecimiento de la bioquímica y de la Biología Molecular en España», y un pequeño volumen, de escasa difusión y en gran parte perdido, que recogía las transcripciones de un ciclo de conferencias celebradas en la sede central del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, con ocasión del treinta aniversario de la inauguración del Centro de Investigaciones Biológicas². Por aquellos años coincidió que ingresé como miembro de número en la Real Academia Nacional de Farmacia. Me animaron de forma especial a presentar y a preparar mi candidatura dos testigos directos de los primeros años del CIB, los Dres. Antonio Portolés y Román de Vicente. Los frecuentes contactos que con esta ocasión y la de preparar mi discurso de ingreso tuve que mantener con ellos me permitieron acceder también a numerosos datos interesantes para reconstruir la historia de la puesta en marcha y de los primeros años del Centro de Investigaciones Biológicas. Fue entonces cuando tomé conciencia de que volumen importante de la información necesaria para llevar a cabo una reconstrucción fidedigna de los años iniciales del Centro de Investigaciones Biológicas no había pasado aun al papel y estaba, por tanto, en gravísimo riesgo de perderse. Contacté, en consecuencia, con algunas personas más, testigos directos de aquellos primeros años, que me proporcionaron muchos datos y alguna documentación que deposité en Dirección, como fue el caso de los Dres. Gaspar González, Antonio Fernández de Molina, Manuel Ruiz Amil, Antonio

incorporación a éste constituye un dato imprescindible para hacerse cargo del empeño de aquellas primeras generaciones en hacer ciencia de reconocimiento internacional.

² María Jesús Santesmases y Emilio Muñoz, «Establecimiento de la bioquímica y de la biología molecular en España». Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Fundación Areces, Madrid 1997 (ISBN: 84-8004-230-3).

Portolés, Román de Vicente y Julio Rodríguez Villanueva. El Dr. Manuel Losada me mandó también, por escrito, sus recuerdos de aquellos años, documentos que quedaron depositados en el archivo de Dirección. Considero que estos escritos recopilan una rica información de la que el historiador no podrá prescindir a la hora de hacer una reconstrucción viva de lo que era la vida científica del Centro en aquellos primeros años en que se fragua su personalidad y de su deriva posterior. A todos aquellos que aún guarden en su memoria o entre sus pertenencias datos o cualquier otro recuerdo de aquellos años yo les animaría a ponerlos de alguna forma a disposición del Centro. Estoy seguro de que en este simposio se van a recoger nuevos datos, que por estar todavía, en muchos casos, registrados sólo en nuestra memoria, estarían condenados irremisiblemente a perderse. Mi charla va a tratar de ser una contribución modesta, no puede ser de otra manera, en esta dirección.

Un servidor se incorporó al Centro de Investigaciones Biológicas en septiembre de 1974. El personal científico que pululaba por el centro todavía seguía perteneciendo a una de las cinco categorías que enumera el Dr. Facundo Valverde en su charla con ocasión del treinta aniversario del Centro, a pesar de los esfuerzos que se venían haciendo desde años atrás para racionalizar administrativamente el Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Estas categorías eran: Señor que viene por aquí; Becario sin beca; Becario honorífico; Becario con beca; Colaborador científico; Investigador; y, finalmente, Profesor de Investigación. Yo me incorporé como becario sin beca, aunque mi Director de Tesis el Dr. Ramírez de Verger, se las arregló, durante el trimestre en que estuve en esta situación, para proporcionarme, por cauces administrativamente perversos, pero habituales en aquellas épocas, lo que a mí me parecía una sustanciosa paga mensual (10.000 ptas.). Mi situación de becario sin beca fue consecuencia de lo que académicamente se vino a llamar el «año Juliano». Aquel curso que en vez de empezar en octubre lo hizo en enero, por decisión de aquel original ministro de educación Julio Rodríguez Martín, a pesar de que para entonces ya había sido sustituido por Cruz Martínez Esteruelas. Yo no había accedido al Centro por ninguno de los cauces habituales en aquella época: Presentación de Avelino Pérez Guijo; orientación por algún catedrático antiguo miembro del Centro o con estrechas relaciones con éste; contacto con miembros del Centro a través de clases y cursos. Todos los nuevos incorporados a través de estos cauces tenían una cierta noción de adónde venían. Este no era mi caso. Yo me incorporé por un contacto casual con el Dr. Ramírez de Verger en Oeiras (Portugal) en donde yo me encontraba asistiendo a uno de aquellos excelentes cursos que organizaba por entonces la Fundación Calouste

Gulbenkian, cuyas acciones en la Irak Petroleum Company no habían sido nacionalizadas todavía. Lo fueron aquel verano, con las consecuencias obvias en años sucesivos. El curso en cuestión era de fotosíntesis con mucha insistencia en los sistemas moleculares que eran capaces de transformar la energía luminosa en energía redox, y ésta, a su vez, en energía química utilizable ya por cualquier ser vivo. El Dr. Ramírez me invitó a incorporarme a su grupo para hacer la tesis en estos sistemas. Para mí supuso una oferta irrenunciable, pues estaba interesado a toda costa en dedicarme a la bioquímica pero lo único que me ofrecía la Universidad en que obtuve la licenciatura era moverme en el terreno de la enzimología, algo que para mí, al que atraía mucho enredar con aparatos cuanto más complicados mejor, resultaba poco atractivo, pues todo lo que se utilizaba era un espectrofotómetro muy sencillo. En el laboratorio del Dr. Ramírez acabamos construyendo un espectrofotómetro de cinética por destello de luz que nos permitía medir desplazamientos transitorios de los estados de equilibrio con vida media del rango de los milisegundos, algo totalmente nuevo en la biología española. Desarrollamos también un sistema artesanal de acumular nuestros datos espectrofotométricos en computadores primitivos (anteriores a los PCs) mucho antes de que estos sistemas fueran comerciales. Parte de estos artilugios todavía sobrevivieron al traslado del Centro desde su sede de la calle Velázquez al campus de la Complutense. Hasta hace poco los he estado viendo. Creo que ya han desaparecido. Ante esta alternativa, y la posibilidad de poder aplicar artilugios tan nuevos a algo también tan novedoso en aquella época como era el estudio de los sistemas de transporte de electrones y la transformación de este tipo de energía en ATP por sistemas de membrana no me lo pensé dos veces y me vine para el Centro de Investigaciones Biológicas, institución perteneciente al Consejo Superior de Investigaciones Biológicas, sin saber qué era ni el uno ni el otro.

Cuando me incorporé al Centro lo primero que me llamo la atención era lo vetusto que estaba el edificio a pesar de tener sólo dieciséis años. Si en este momento nos estuviéramos dando un paseo por el Parque Ferial de Madrid, por delante de los edificios de esta misma Fundación, fuéramos al Auditorio Nacional, visitáramos las ampliaciones del Senado y del Congreso, por apuntar sólo unos pocos casos, tendremos la impresión de estar contemplando edificios nuevos. Son todos, no obstante, obras inauguradas hace más de dieciséis años. Sin embargo el CIB, a sus dieciséis años, era un edificio con pinta de viejísimo cuyos ladrillos de la fachada caían a la calle con inusitada pertinacia y unas ventanas con un nivel de ruina casi acorde con el de la fachada por culpa de su diseño, de haber sido fabricadas con productos de baja calidad, y no haber sido sometidas a la más mí-

nima operación de mantenimiento regular desde la inauguración del Centro. Es verdad que el edificio había sufrido las consecuencias de una importantísima explosión de gas en el verano de 1972, pero la parte afectada no era la más deteriorada sino la mejor, pues había necesitado de una reconstrucción importante, cicatera tal vez, pero al fin y al cabo reconstrucción. Recuerdo que incluso se había instalado un ascensor con memoria, algo de una novedad inusitada en aquella época, para desesperación del personal mayor del Centro que, a veces, hacía viajes arriba y abajo, sin saber por qué, perdía la noción de por dónde iban, y no acababan de acertar a bajarse en el piso al que querían llegar.

Si esto era el exterior qué les puedo decir del interior. Nosotros ocupábamos unos laboratorios de una cuarta planta calurosísima, y también, en ocasiones, humedísima, pues la protección de las terrazas estaba acorde con el estado del resto del edificio. Como en otras zonas de éste, parte de los servicios se habían convertido en despachos y laboratorios, y los laboratorios originales se habían subdividido de las formas más inverosímiles. Las aludidas ventanas de un diseño noreuropeo discutible para estas latitudes, y de un peso en franca desproporción con la calidad de los materiales utilizados para fabricarlas, no podían abrirse alegramente pues amenazaban con acabar en la calle. Los pasillos totalmente invadidos por los instrumentos más inverosímiles, unos cutres y otros de alta tecnología: estufas poco menos que como las que usó Pasteur, contadores de centelleo líquido y de yodo, neveras, centrífugas, ultracentrífugas, sonicadores y algunos aparatos demenciales como el denominado RIVI de disruptión de células. Algún que otro extremo de pasillo había sido reconvertido a cuchitril para albergar equipamiento francamente sofisticado e instalar «nuestros inventos». Y en cuanto a la habitabilidad, pues acorde con lo que llevamos descrito. En mi caso compartía una pequeña mesa de trabajo de no más de ochenta centímetros en su dimensión más larga con otro becario que, además, era muy grande. Cuando necesitábamos sentarnos los dos no teníamos más remedio que hacerlo uno enfrente del otro acomodando nuestras piernas en un espacio pensado sólo para uno y pequeño, como era un servidor. Pero nos considerábamos afortunados. En laboratorios más hacia el fondo del pasillo, investigadores con carreras ya muy consolidadas, sólo disponían de una poyata de ventana para leer y escribir sus notas. Los olores eran capítulo aparte. Periódicamente, generalmente a primera hora de la jornada, venía de la zona del edificio denominada la torre, un intenso aroma a establos en el que con frecuencia predominaba el olor a cerdo, a veces acompañado de berridos desaforados que nos recordaban las matanzas de nuestros pueblos de la España profunda. Los mismos bramidos que emitían los pobres animales cuando eran su-

bidos a los pisos altos de la torre en el minúsculo ascensor que daba servicio a esas instalaciones. Claro que a este ascensor que utilizábamos todos se le dominaba montacargas. Algún cacareo de gallo también se oía de vez en cuando. Y luego las moscas, a las Drosophila me refiero, que a veces lograron meterse hasta en los tubos de ensayo en que yo pretendía medir la síntesis de ATP, lo que hacía que el experimento sólo me acabara sirviendo para comprobar la cantidad tan elevada de este nucleótido que almacenaban estos animalitos en sus tejidos. Claro, que la mezcla de reacción llevaba glucosa para oxidarla mediante la glucosa-oxidasa y la catalasa y así bajar los niveles de oxígeno, lo que debía constituir para ellas una tentación a saltarse la dieta en la que les debía resultar muy difícil no caer.

El personal que pululaba por aquel edificio, calculo que sería de alrededor de unas quinientas personas. Dependíamos en aquel momento de seis institutos distintos que gozaban de una independencia prácticamente total, a pesar de ser instituciones que compartían un mismo edificio. El espacio de los institutos no estaba, muchas veces, claramente delimitado, aunque probablemente sí lo hubiera estado en sus orígenes. Por supuesto la gerencia y administración de los institutos y la gestión de su material fungible e inventariable eran independientes. En ocasiones, incluso, se le adjudicaban las nuevas plazas de plantilla directamente y por separado a cada uno de ellos.

A pesar de lo pintoresco del entorno, los miembros del Centro desarrollábamos, en general, nuestro trabajo con entusiasmo. Trabajábamos hasta bien tarde (a las diez de la noche todavía se veían muchas luces encendidas), veníamos los sábados (que ya para entonces habían dejado de ser día laborable en las instituciones académicas) e, incluso, parte del domingo. El profesor Alberto Sols, en la conferencia que pronunció con ocasión del treinta aniversario de la inauguración del Centro, recogida en el volumen reseñado al comienzo, hace referencia al entusiasmo con que se vivía la investigación aquellos primeros años fundacionales. A ello aluden también algunos escritos del Prof. Losada que también hemos mencionado. Pues bien, quince años después, este ambiente todavía seguía intacto. Sin embargo, muy pronto, muchos años antes de los de mi incorporación al Centro, se generó también una percepción general de caos. Transcribo, a este respecto, unas líneas de la conferencia del Prof. Sols:

Pero también alrededor de 1966 el éxito del Centro de Investigaciones Biológicas trajo el grave problema que amenaza a todos los centros de excelencia que no regulan su crecimiento; en una decena de años el Centro había alcanzado una masa crítica... ¡explosiva! De las eficaces potencia-

ciones por proximidad y colaboraciones varias, se pasó pronto a una necesidad angustiosa de espacio vital, con tensiones crecientes, a veces de intensidad traumática, por la apropiación de miniespacios reconvertibles (empezando por los aseos, aunque no todos, claro).

Si la situación no explotó tan pronto como predecía el Prof. Sols fue debido, probablemente, al buen hacer y el poder que detentaba por aquellos años el Vicedirector del Centro de Investigaciones Biológicas, Avelino Pérez Geijo que estuvo al frente de este cargo hasta 1975³. Durante el periodo en que El Dr. Pérez Geijo desempeñó este cargo el Director del Centro tenía mucho de figura honoraria. Desde la muerte de Gregorio Marañón en marzo de 1960 hasta finales de 1974, lo fue el ginecólogo Jesús García Orcoyen que también, a lo largo de muchos años, fue Director General de Sanidad del Ministerio de la Gobernación. El centro contaba, además, con una Junta Rectora constituida por miembros de los diversos Institutos que asesoraba a la Dirección. Por enmarcar acontecimientos conviene señalar que a partir de 1974 el Consejo Superior de Investigaciones Científicas va a sufrir una profunda reestructuración, un proceso que va a durar varios años, y que solapa con situaciones políticas bien diversas^{4,5}. A Gar-

³ El Dr. Avelino Pérez Geijo formó parte del núcleo inicial del «Club Edafos», grupo de estudiantes a cuya formación Albareda dedicaba especial atención, pues por sus excelentes cualidades intelectuales esperaba poder dirigirlos y obtener de ellos grandes contribuciones a la investigación española, como efectivamente así fue en numerosos casos. Pérez Geijo se doctoró en Farmacia bajo la dirección de Albareda y tras un periodo de formación posdoctoral en Inglaterra se incorporó a la docencia en la cátedra de Albareda y a la investigación a través del grupo de enzimología de Alberto Sols. Para el año 1961 ya era secretario del Centro de Investigaciones Biológicas dejando pronto la investigación, lo que truncó muy pronto su carrera científica. En 1968 pasa a ser Vicedirector del Centro. Cualidades humanas aparte, que las tenía, y hay numerosos testimonios muy positivos de ello, no cabe duda de que su estrecha conexión con el muy poderoso Secretario General del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y con el Dr. García Orcoyen, complementaba sobradamente lo que le pudiera faltar de autoridad científica para gobernar al grupo de investigadores altamente reconocidos y de fuerte personalidad que le rodeaba. A la muerte de Albareda en 1966 Pérez Geijo comienza a buscar nuevos aires obteniendo cátedra de Instituto de Enseñanza Media a la que se dedica en exclusividad a partir de 1975, abandonando el CIB.

⁴ Bajo la Presidencia del Prof. Primo Yúfera (25/10/1974 al 11/02/1977), El Consejo Superior de Investigaciones Científicas sufre una profunda reestructuración. El Consejo, hasta ese momento, estaba dividido en Patronatos que se agrupaban en tres organismos autónomos: el denominado con el nombre mismo del organismo (CSIC), la División de Ciencias Matemáticas, Médicas y de la Naturaleza y el Patronato Juan de la Cierva. Cada uno de los organismos autónomos tenía su propia Secretaría General y su propio presupuesto que en el caso del Juan de la Cierva era muy alto comparado con el total del Consejo. La autonomía del Patronato Juan de la Cierva data de fechas muy tempranas en la historia del Consejo (1945). Posteriormente, en el año 1958, las áreas matemáticas, médicas y naturales se segregaron de las de letras y humanidades (que siguieron perte-

cía Orcoyen le sustituye como Director el Dr. Maximiano Rodríguez López, Profesor de Investigación del Centro de investigaciones Biológicas. La desaparición de la Vicedirección, al cese a mediados de 1975 de Pérez Geijo, hizo que, casi simultáneamente, el Director tuviera que asumir las complicadas funciones que hasta ese momento había desempeñado la Vicedirección. Los becarios, de todas formas, no éramos muy conscientes de todos estos movimientos, pues eran asuntos de muy baja prioridad en nuestra lista de preocupaciones.

La Junta Rectora del Centro desapareció en junio de 1977, al constituirse la Junta de Directores del Centro que asume las funciones de Junta de Gobierno,

neciendo al CSIC), y pasaron a constituir un nuevo organismo autónomo: la División de Ciencias Matemáticas, Médicas y de la Naturaleza. El 18 de junio de 1976, todavía bajo la presidencia de Arias Navarro y el Ministerio de Robles Piquer se suprimen las Secretarías Generales del Patronato Juan de la Cierva y de la División de Ciencias, un acto administrativo que requirió de una intervención directa, fulminante y por sorpresa del mismo Ministro. Con ello la Secretaría del CSIC pasa a ser Secretaría General única de los tres entes autónomos. Pocos meses después, ya bajo la Presidencia del Gobierno de Adolfo Suárez y siendo Ministro de Educación y Ciencia Aurelio Menéndez, los tres organismos autónomos quedaron integrados en uno, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, tras la desaparición de los otros dos (RD 2/1977, de 21 de enero). Unos días más tarde Primo Yúfera es sustituido por el Prof. Justiniano Casas en la Presidencia del Consejo (11 de febrero de 1977). El Real Decreto de fusión disponía también que el Ministerio presentaría en el plazo más brevemente posible una propuesta de reglamento, que sin embargo tuvo que esperar para ser aprobado al Consejo de Ministros del 30 de diciembre de 1977 (BOE de 23 de enero de 1978). Para entonces habían mediado ya las primeras elecciones generales democráticas de junio de 1977 y el nombramiento, tras éstas, de un nuevo ministro de Educación y Ciencia, Iñigo Cavero, que nombró Director General de Política Científica a Carlos Sánchez del Río, que retoma la tarea de elaborar el reglamento tras dar por bueno todo el trabajo previo de elaboración, que había sido mucho. Tras la aprobación del Reglamento Carlos Sánchez del Río asumió la Presidencia del CSIC en sustitución de Justiniano Casas (15 de marzo de 1978). El organismo que surgió de la fusión *in recto* de patronatos y divisiones en un organismo único fue un verdadero monstruo desde el punto de vista del Derecho Administrativo, pero probablemente se trataba de la única forma posible de acabar con aquel ciempiés administrativo, y en muchos casos de intereses creados, que había llegado a ser el Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Para la puesta en ejecución del nuevo reglamento fue decisiva la amplia experiencia y saber del Prof. Alejandro Nieto, Presidente entre los años 1980 y 1983, catedrático de Derecho Administrativo. El reglamento de Sánchez del Río estuvo vigente hasta su sustitución por el que se promulgó durante la presidencia del Prof. José María Mato (1992-1996). Este último reglamento (Real Decreto 149/1993 de 29 de enero) recortaba de forma muy notable la participación de los investigadores en la gestión del Consejo, a todos los niveles, daba poderes muy amplios al Director del Instituto que nombraba a los jefes de Departamento y, en consecuencia, podía controlar sin dificultad el funcionamiento de la Junta de Centro, que pasaba además a ser meramente consultiva.

⁵ José María Serratosa, «Transición a la democracia y política científica» en «Cien Años de Política Científica en España» (Ana Romero de Pablos y María Jesús Santesmases Edrs.). Fundación BBVA, Bilbao 2008 (ISBN: 978-84-96515-662-8).

desconozco en base a qué procedimiento administrativo, coincidiendo en el tiempo con la marcha de un grupo importante de investigadores a la Universidad Autónoma de Madrid para fundar el Centro de Biología Molecular. Su primer Presidente, que con ello asume las funciones de Director del Centro, fue el Dr. Antonio Portolés Alonso. No creo que nadie se extrañe si afirmo que a todos se nos hacía bastante obvio que aquella especie de *primus inter pares* que era el Presidente de la Junta de Gobierno del Centro no estaba dotado de los instrumentos administrativos necesarios para poner solución a los problemas tan tempranamente apuntados por el Prof. Sols.

Si bien es verdad que los directores de centro que conocí a partir de la marcha de Pérez Geijo carecían de mecanismos para meter en cintura a los institutos, en ocasiones, a pesar de la precariedad del momento, sí dispusieron, en algunos casos, de presupuesto para acometer obras importantes de mantenimiento del edificio que seguía amenazando con explotar con igual o mayor violencia que la situación humana a que hacía referencia el Prof. Sols en su conferencia arriba citada. El Dr. Eduardo Torroja, que sucede en 1980 al Dr. Portolés, sin duda especialmente capacitado para ello por tradición familiar, acometió renovaciones profundas del edificio: retiró las peligrosísimas ventanas y cambió el suministro de alta tensión del centro que había quedado totalmente desbordado y amenazaba seriamente con arder, operaciones que nos tuvieron sin poder trabajar un par de semanas. Acometió también la construcción de un amplio sótano bajo el jardín central del edificio. Esta edificación dio un enorme juego a lo largo de los años que al Centro le quedaban aún en la sede de la calle Velázquez. Sin embargo, el material para la investigación, en general, llevaba varios años de progresivo deterioro sin que se encontraran medios eficaces para remediarlo. Recuerdo que al comienzo de los 80 ya no teníamos ni máquinas fiables para fabricar hielo y que nuestro grupo tuvo que adquirir una de esas picadoras de hielo de bar, que utilizábamos para triturar los cubitos que fabricábamos por la noche en el congelador de las neveras del laboratorio. Por esos años marché a los Estados Unidos. En parte, en vista de cómo se estaban poniendo las cosas.

En el Centro de Investigaciones Biológicas se dieron cita siempre tendencias científicas muy diversas. Tres institutos contribuyeron mayoritariamente a su orientación científica inicial⁶. Posteriormente, pero en cualquier caso antes de su

⁶ Se trata de los Institutos «Santiago Ramón y Cajal», de Endocrinología Experimental, y de Microbiología. Los dos primeros estaban claramente en estrecha relación con la medicina. El último fue creado bajo el decidido apoyo de Albareda por Juan Marcilla, catedrático de la Escuela de Ingenieros Agrónomos al que sucedió como director, cuando muere en 1950, Arnaldo Socías, catedrático de protozoología y bacteriología de la Facultad de Ciencias de Madrid.

inauguración, se unieron otras numerosas secciones y departamentos. El peso histórico del Instituto «Santiago Ramón y Cajal» y la personalidad de Marañón, que aparte de ser el director del Instituto de Endocrinología Experimental lo era también del Centro, contribuyeron, sin duda, a conferirle un sesgo importante de centro de investigación en disciplinas médicas. A ello alude la estatua de bronce de la fuente del chaflán entre las calles de Velázquez y Joaquín Costa y queda reflejado en la famosa novela de Martín Santos, «Tiempo de Silencio». No debe olvidarse tampoco el peso específico del Dr. Rodríguez Candela, médico de reconocido prestigio, con fácil acceso a Albareda que autorreciclado para la investigación, dirigía el Departamento de Metabolismo y Nutrición. Los microbiólogos, por su origen, se despegaban un tanto de este ambiente tan médico y ello, según noticias muy directas, dio lugar a importantes enfrentamientos ya durante la construcción del edificio. Todos estos grupos, que por supuesto se tomaban la investigación muy en serio, se movían en la ciencia, en líneas generales, con parámetros muy próximos a los de la mejor investigación española anterior a la Guerra Civil. Son grupos que muy de acuerdo con la orientación germinal de la Junta de Ampliación de Estudios buscan modernizar la ciencia española, procurando formarse en el extranjero. A su vez, sin embargo, son científicos, muy orientados todavía hacia los ámbitos nacionales. En consecuencia, publican mayoritariamente en España. Pío del Río Hortega publica su descubrimiento de la *mesoglia*, un descubrimiento digno de un Nobel según los expertos, en revistas españolas. Santiago Ramón y Cajal continuó hasta el final de sus días publicando muchas de sus investigaciones en España. En España publican también mayoritariamente figuras tan señeras de la Junta de Ampliación de Estudios como Blas Cabrera, Moles, Negrín y Catalán.

Marañón acogió con entusiasmo la incorporación de Alberto Sols a su instituto, una operación promovida por el Dr. Rodríguez Candela. La incorporación de Sols va a suponer el inicio de una inflexión importante en la trayectoria de la proyección internacional de la ciencia española. La biografía científica de Sols guarda paralelismos con la de Albareda²⁷. Ambos se entregaron de lleno, desde muy pronto, a formarse como científicos. Ambos vieron que si querían hacer algo en esta dirección tenían que irse al extranjero. Ambos, además, fueron bastante autónomos a la hora de trazar los primeros pasos de su carrera científica, sin intervención clara de maestros e instituciones tutelares que los guiaran de cerca, desde España, en sus primeras singladuras. Ambos, finalmente, pasaron además bas-

⁷ Enrique Gutiérrez Ríos, «José María Albareda. Una época de la cultura española». Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid 1989.

tantes años fuera de España, más Albareda que Sols. Durante sus años de permanencia en el extranjero, Albareda no parece haber demostrado gran entusiasmo a la hora de publicar en España. Ciertamente algo publicó en nuestro país pero da la impresión de que tal vez más por compromiso y por la necesidad de buscarse un sitio de trabajo en su patria que otra cosa. Sols fue todavía más radical en esta línea. Para él la única forma de legitimar sus investigaciones era publicándolas en revistas extranjeras, generalmente de los Estados Unidos, y de amplia difusión internacional (ya antes de marchar al extranjero había publicado un artículo en *Nature*). A las líneas maestras marcadas por las trayectorias científicas de Albareda y Sols se van a apuntar una serie de investigadores, en su mayoría tutelados muy de cerca por Albareda⁸, que se incorporan al Centro, casi coincidiendo con su inauguración, al terminar su formación posdoctoral en el extranjero y, por supuesto, la escuela que crea Sols en el Centro de Investigaciones Biológicas a poco de incorporarse. El empuje de Sols y de todo este grupo hizo evolucionar paulatinamente al Centro hacia la bioquímica, la biología molecular, la genética molecular y del desarrollo, y la endocrinología molecular. La pujanza de estos grupos acabó constituyendo, necesariamente, una fuerza distorsionadora en el Centro, en cuanto a su orientación primigenia hacia la Medicina, y en cuanto al equilibrio de fuerzas entre los grupos fundadores. Para estos científicos jóvenes recién incorporados, obviamente, todo el espacio era poco, todos los recursos se quedaban cortos. Por supuesto, ellos estaban persuadidos, con razón, de que su ejecutoria avalaba sus exigencias y justificaba la tensión a que sometían su entorno. Si quieren hacerse una idea de las tiraneces que provocaba el afianzamiento de estos grupos en el Centro les aconsejo que lean la conferencia que con ocasión del XXX aniversario del Centro de Investigaciones Biológicas pronunció el Prof. Benjamín Fernández a la sazón Catedrático del Departamento de Biología Celular de la Universidad Complutense de Madrid, que había iniciado su carrera investigadora en Instituto «Santiago Ramón y Cajal», en los primeros años del Centro. No era sólo el crecimiento exponencial de los recursos humanos del Centro lo que provocaba la tensión a la que alude el Prof. Sols en los párrafos de su discurso que hemos citado páginas más arriba, sino el crecimiento exponencial de unos pocos que para consolidar su ciencia amenazaban inevitablemente con apoderarse de los recursos

⁸ A este grupo pertenecen investigadores que comenzaron a ejercer inmediatamente un liderazgo indiscutible en la ciencia española como: Julio Rodríguez Villanueva, Manuel Losada, Antonio García Bellido, Antonio Fernández de Molina, Manuel Ruiz Amil, Antonio Portolés, Francisco Escobar y Gabriela Morreale. Un poco después se unió a ellos Gonzalo Giménez Martín que aunque era de la generación de los dos primeros había comenzado su carrera investigadora en el Instituto de Edafología y Biología Vegetal, tras su formación posdoctoral en el extranjero.

de los grupos fundadores del centro. Por lo menos éstos últimos lo veían así. Por otra parte, estos grupos más pujantes no podían entender que su empuje y sus posibilidades bastante seguras de éxito se vieran lastradas gratuitamente por situaciones que de hecho, desde las nuevas perspectivas que ellos encarnaban, no veían que contribuyeran en modo alguno a hacer que la ciencia española fuera lo que podía ser internacionalmente ya en ese momento⁹. Ante la situación «explosiva» que en palabras de Alberto Sols se había generado en él Centro de Investigaciones Biológicas ya para el año 1966, éste propone una solución que él describe en la conferencia que pronuncia con ocasión del XXX aniversario del Centro, a la que nos hemos referido repetidamente.

En esta crítica encrucijada di yo una conferencia en el centro, a fines de 1966, con el título «Individualismo, colaboración y compañerismo en la investigación», en la que tras este diagnóstico alertaba contra un peligro inminente de catástrofe salvo un tratamiento firme que yo proponía consistiese en «racionar seriamente la (permanencia). Dando con ello al país lo que tanto necesita: gente bien formada para trabajar en lugares variados y con objetivos variados. Debemos —decía entonces— ser polo de desarrollo de excelencia. No absorbedor de gente al margen de las necesidades del país en docencia superior e investigación aplicada.

Es obvio que Sols expresaba un sentir bastante común, pues por esas fechas comenzó el éxodo hacia las cátedras de la Universidad, como fue el caso de Manuel Losada y Julio Rodríguez Villanueva en 1967. Le fueron siguiendo otros, tanto a cátedras como a centros de Investigación. Sin embargo, ello no alivió la presión generada por la falta de espacio y la degeneración de las condiciones de habitabilidad del Centro, pues estas salidas no se aprovecharon para racionalizar la distribución de recursos escasos, sino para ocupar los huecos creados con nuevos investigadores que se encontraban en el extranjero en esos momentos. Nada más marchar Losada y Rodríguez Villanueva, antes de que se cerrara la década de los 60 ya se había incorporado una nueva oleada que viene a constituir una segunda generación, pues muchos de ellos habían realizado sus tesis ya en el Centro. Estos investigadores van a encabezar, sobre todo en algunos casos, grupos de una gran capacidad de crecimiento y van a confirmar la deriva del centro hacia

⁹ Para entender las tensiones a que da lugar la irrupción de esta mentalidad de científicos formados en el extranjero a partir de los años 50 puede consultarse el libro de María Jesús Santesmases y Emilio Muñoz². A lo largo del libro se alude con relativa frecuencia al contraste entre la nueva mentalidad científica que traen estos investigadores y las reinantes, en general, en las entidades que constituyen el núcleo fundador del Centro de Investigaciones Biológicas⁶.

la hacia la bioquímica, la biología molecular, la genética molecular y del desarrollo y la endocrinología molecular¹⁰. Las confrontaciones como consecuencia de esta deriva de orientación científica no prevista inicialmente del Centro, de la pujanza de estas orientaciones nuevas y de la diferente concepción de la proyección internacional de la ciencia y su importancia como factor acreditativo de calidad —y en consecuencia en el reparto de recursos— subsistían con pena virulencia a comienzo de la década de los 80. Que a los veinte años de la llamada de atención de Sols no se hubiera arbitrado aún ninguna solución tenía por fuerza que agravar la situación. Sin embargo, era obvio también, que sin una estructura de gobierno adecuada no podía acometerse racionalización alguna. La Presidencia del Consejo Superior de Investigaciones Científicas tomó conciencia de ello. En palabras, en los actos conmemorativos del XXX Aniversario en 1988, del Prof. Enrique Trillas, Presidente a partir del año 1984, a cuyo gabinete se había incorporado como Vicepresidente Jesús Sebastián, que había iniciado su carrera científica en el Centro, en el grupo de Alberto Sols:

...hace 4-5 años, el CIB estaba en una situación angustiosa: problemas de infraestructura, problemas de renovación del personal investigador, problemas de equipamiento, comportamientos producidos por la diversidad de institutos que co-existían en el edificio, etc. Hoy, la mayor parte de estos problemas están en vías de solución. La fusión de los Institutos ha permitido una importante racionalización de la gestión e infraestructura del Centro...

Los años 1985-87 fueron, por tanto, muy importantes en la historia científica del Centro de Investigaciones Biológicas. Yo los viví de lejos pues me encontraba en los Estados Unidos. Cuando me reincorporé al Centro en 1988 como Investigador Científico ya llevaba algo más de un año como director el Dr. José Gómez- Acebo. Le había precedido el Prof. Juan Manuel Ramírez de Verger, Director desde septiembre de 1985 a marzo de 1987, Dirección que, sorprendentemente, no encontrarán ustedes consignada en las memorias oficiales del Centro de Investigaciones Biológicas, como tampoco lo está la del Prof. Maximiano Rodríguez López¹¹. El Prof. Ramírez de Verger, que fue el artífice de la creación del

¹⁰ En 1966 se incorpora David Vázquez. En 1967, Eladio Viñuela y Margarita Salas. En 1968, José Luis Cánovas. En 1969, Emilio Muñoz, Juan Manuel Ramírez de Verger, Francisca Fernández del Campo y Antonio García Bellido.

¹¹ Curiosamente, cuando uno examinan las Memorias anuales del Centro, la etapa del Prof. Ramírez de Verger no existe, a pesar de no haber discontinuidad en la colección. Existe la correspondiente a los años 1982-1983 en que aparece el Dr. Eduardo Torroja como director del Centro y este integrado por seis institutos independientes. El número siguiente de la colección corresponde

nuevo Instituto, a partir de cinco de los seis que en aquel momento ocupaban el edificio¹². El nuevo instituto siguió conservando el nombre de Centro de Investigaciones Biológicas, aunque administrativamente era simplemente un instituto más del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, eso sí, con un tamaño y complejidad de gestión que probablemente superaban a cualquiera de los existentes en ese momento en la institución, con excepción del Centro de Biología Molecular. La operación de constitución del nuevo instituto fue una obra, en mi opinión, titánica llevada a cabo con eficacia y con el tino adecuado: obviamente eran muchos los intereses legítimos en juego y muchas las legítimas sensibilidades que inevitablemente se herían¹². Para mí, como director del Centro en dos etapas no consecutivas de esta nueva fase de la trayectoria científica del centro que comienza en los años 1984-85 fue una operación claramente positiva. Como antiguo becario del Centro durante los años en que preparé mi tesis doctoral, también. También tengo que reconocer que durante los años en que tenía lugar la reorganización del Centro yo me encontraba física y afectivamente muy alejado de éste. Por aquellos años yo era miembro de plantilla, como «research fellow», del Merck Institute for Therapeutic Research en New Jersey, y no tenía claro volver a España a ocupar de nuevo mi plaza en Centro de Investigaciones Biológicas, de la que estaba en situación de excedencia, a petición propia, desde 1985.

Como consecuencia de la desaparición de los cinco Institutos que pasan a integrarse en el Centro de Investigaciones Biológicas, el personal adscrito a estos institutos pasó a estarlo a once «Unidades Estructurales de Investigación»¹³. La fusión

a la memoria conjunta de los años 1984-85, obviamente elaborada muy posteriormente, probablemente hacia mediado o finales de 1987. En ella aparece como director el Dr. Gómez-Acebo y ya no existen los institutos independientes. En la introducción a la Memoria se dice: «Recientemente por decisión de la autoridad competente, todos los institutos han quedado fusionados en uno solo: el Centro de Investigaciones Biológicas».

¹² Los Institutos del Centro de Investigaciones Biológicas justo antes de la constitución del nuevo instituto único, de acuerdo con la Memoria del Centro correspondiente a los años 1982-1983, que pasan a integrar el nuevo Instituto fueron los siguientes: Instituto «Jaime Ferrán» de Microbiología; Instituto «Gregorio Marañón» de Endocrinología y Metabolismo; Instituto de Biología Celular; Instituto de Genética; Instituto de Inmunología y Biología Microbiana. Existía un sexto, el Instituto «Santiago Ramón y Cajal» de Neurobiología que siguió temporalmente en el edificio, funcionando con total independencia, hasta que las obras de su nueva sede estuvieron concluidas en 1989.

¹³ Las unidades eran las siguientes: Biomembranas; Citogenética; Estructuras Celulares; Fisiología Endocrina; Fitopatología; Genética Bacteriana; Ingeniería Genética; Inmunofarmacología; Microbiología Aplicada; Reproducción celular; Virología. Alguna de estas unidades correspondían, en algunos casos, prácticamente a uno de los institutos fusionados. En otros casos a secciones de aquellos institutos. En algunos casos, finalmente, surgían de la agrupación de secciones procedentes de dos o más institutos.

de institutos llevó también consigo la fusión de las tres bibliotecas que existían en el centro en una instalación única. Ello dio lugar a una de las mejores bibliotecas de biomedicina de España, si no la mejor. Con posterioridad se desgajó de ésta la que procedía del Instituto Cajal. Aunque obviamente supuso una pérdida, en realidad sólo afectó a las temáticas más estrechamente relacionadas con la especialidad de este Instituto, pues muchas de las áreas de más interés general estaban duplicadas. Fueron muy importantes para la creación de esta biblioteca los nuevos espacios de sótano generados gracias a las obras que se llevaron a cabo durante la Dirección del Dr. Eduardo Torroja, que se mencionaron líneas arriba.

Los servicios generales del Centro de Investigaciones Biológicas se beneficiaron también considerablemente de la fusión de Institutos. En el año 1974 en que yo me incorporé al centro como becario estos servicios ya existían. En ellos coexistían secciones tradicionales de carpintería, albañilería etc. con nuevas, creadas por iniciativa, en gran parte, del grupo del Prof. Eladio Viñuela. Todas estaban ubicadas en el sótano, en algunos casos en condiciones inverosímiles y casi truculentas como era la carpintería. Los becarios llamábamos a estas instalaciones, con cierta guasa, «La NASA». Cuando yo llegué al centro, las secciones de electrónica y mecánica de relativa precisión estaban particularmente supervisadas por dos licenciados en físicas muy interesados en la instrumentación científica: Javier Corral (el jefe de esta sección de servicios generales) y Carlos Rodríguez Álvarez. A medida que al centro, por aquellos años, fue incorporando equipamiento cada vez más sofisticado, Carlos y Javier jugaron papeles muy importantes a la hora de su adquisición e instalación. Estas secciones más modernas daba también la impresión de que estaban razonablemente bien de fondos. En parte, fueron creadas también pensando en servir de núcleo, como así fue, para poner en marcha un servicio técnico moderno en el nuevo centro que se estaba proyectando en el campus de la Universidad Autónoma de Madrid: el Centro de Biología Molecular «Severo Ochoa». Por ello estas secciones de mecánica y electrónica constituían una especie de escuela de técnicos especialistas en instrumentación científica. Esta escuela atrajo a un número nada despreciable de chicos procedentes de las escuelas de formación profesional, excelentemente formados, que aprendieron lo que era la instrumentación de los modernos laboratorios de Biología, a los que además se estimuló a sacar el título de Ingeniero Técnico Electromecánico en el Instituto Católico de Artes e Industria (ICAI). Una porción considerable del personal de estas secciones, empezando por Carlos y Javier, migró al Centro de Biología Molecular cuando se puso en marcha en 1977. Sin embargo el número de personas que había acabado formando la mencionada escuela superaba el de los que

podía asimilar el nuevo centro y quedaron en el Centro de Investigaciones Biológicas desde donde parte de ellos pasó a ser responsable clave de los servicios de instrumentación científica de otros institutos de biomedicina, de hospitales, e, incluso, de la Subdirección General de Obras del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. La fusión de institutos permitió aumentar los recursos a disposición del grupo que permaneció en el Centro de Investigaciones Biológicas, lo que dio lugar a la creación de una unidad de Servicios Generales muy competente. La creación de estos servicios generales se benefició también de los nuevos espacios disponibles generados durante la Dirección del Dr. Torroja de forma que pudo disponer de espacios claramente más dignos y adecuados que aquellos que había tenido a su disposición hasta ese momento.

La fusión de institutos permitió, finalmente, disponer de recursos para crear un considerable número de servicios especiales. La variedad de estos servicios, que reflejaba el amplio abanico de especialidades científicas que se cultivaban en el Centro de Investigaciones Biológicas, es probable que en su conjunto, por aquellos años, no existiera en otro centro de biomedicina del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. A lo largo de los años estos servicios han seguido creciendo, en total equiparación a los que podemos ver en otros centros de élite recientemente fundados. Al haber sido generados a medida que había disponibilidad de personal experto, y surgían nuevas necesidades, estos servicios han funcionado siempre y en su totalidad con un alto nivel de rendimiento. Ni que decir tiene que para la puesta en marcha de estos servicios fueron extremadamente importantes, de nuevo, las obras llevadas a cabo durante la dirección del Dr. Eduardo Torroja a las que ya hemos aludido tan repetidamente. Quiero terminar este apartado señalando que la fusión de Institutos no sólo abrió la posibilidad de llevar a cabo estas mejoras, sino que la Dirección al frente del Centro aquellos años las hizo realidad. En la memoria del Centro correspondiente a los años 1987-88 ya queda consignada la existencia de un grupo importante de estos servicios especiales que era sólo casi testimonial, cuando se elaboró la memoria de los años 1984-1986.

La creación del Instituto único constituyó, por tanto, un paso importante para la racionalización del Centro de Investigaciones Biológicas que optimizó y potenció enormemente sus infraestructuras. Sin embargo ello no podía racionalizar las confrontaciones en cultura científica que subsistían en el Centro desde tantos años atrás. En algunos casos, incluso, pudo agravarlas pues con la fusión desaparecieron determinadas barreras que permitían la existencia de ámbitos y fronteras de subsistencia privilegiados. La unificación, por tanto, agravó en al-

gunos casos resentimientos y tensiones ya ancestrales para aquella época. Al Prof. Ramírez de Verger le sucedió en la Dirección del nuevo Centro/Instituto, como ya se ha dicho, el Dr. Gómez-Acebo, médico de formación y claramente perteneciente a su corriente médica tradicional de investigación del Centro. Era hombre muy bien dotado para el gobierno y enseguida debió darse cuenta de que hay pasos en la historia que son irreversibles. Asumió la unificación y apoyándose en ella continuó desarrollando todos los aspectos positivos que ésta había traído. Como hombre hábil que era se dio cuenta de que un factor importante para la superación de los traumas emocionales, más o menos ancestrales y agravados por la unificación, era echar mano de algo que pudiera dar ilusión. Y qué mejor que la perspectiva de un nuevo edificio amplio y moderno en que las escaseces de espacio no se vieran agravadas por las confrontaciones sobre calidades científicas¹⁴. Debe hacerse notar también que a partir de 1985 se incorporan al Centro un número considerable de científicos, altamente competentes, claramente identificados, por razones obvias, con las áreas científicamente más dinámicas de éste. Su procedencia era muy diversa, por lo que muchos de ellos desconocían el origen ancestral de las tensiones que percibían inmediatamente en el centro, lo que a veces llevaba a generar propuestas de solución muy elementales que en algunos casos contribuían más a avivar el fuego que a apagarlo. Claramente eran los primeros en sufrir las limitaciones de espacio. También es natural que fueran los primeros en ilusionarse con las perspectivas de un nuevo edificio. El presidente Trillas asumió la necesidad de un nuevo edificio lo que contribuyó a dar una fuerte consistencia a la propuesta del Dr. Gómez-Acebo¹⁵. Las múltiples relaciones sociales de alto nivel de éste hicieron el resto. Se barajaron multitud de posibles localizaciones, los nombres de no pocos arquitectos y diferentes proyectos preliminares del edificio. Al final el Dr. Gómez-Acebo comprometió con el pro-

¹⁴ Para aquella época es fácil que hubiera caído ya en el olvido el intento en 1974 (siendo el Prof. Gonzalo Giménez Martín Presidente de la División de Ciencias Matemáticas, Médicas y de la Naturaleza) de edificar una nueva sede del Centro de Investigaciones Biológicas en terrenos del polígono de Canto Blanco de la Universidad Autónoma, cedidos por el Ministerio de Educación y Ciencia. Los trabajos preliminares se encomendaron al Dr. Eduardo Torroja que presidía la comisión que se constituyó también a estos efectos. Yo aún recuerdo el cartel (bastante deteriorado, por cierto) que indicaba el sitio en que se iba a edificar el Centro en 1977, cuando pasé a formar parte, como Profesor Agregado, del claustro de la Universidad Autónoma —con permiso para seguir investigando el Centro de Investigaciones Biológicas—. La inestabilidad política, social y económica que se creó en los años inmediatos a la muerte del General Franco en 1975 es probable que tuvieran mucho que ver con que este proyecto cayera en el olvido.

¹⁵ Véanse a este respecto las afirmaciones del Presidente en su conferencia en los actos de conmemoración del XXX aniversario del Centro de Investigaciones Biológicas.

yecto a Antonio Fernández Alba, catedrático de la escuela de Arquitectura de Madrid y Premio Nacional de Arquitectura en dos ocasiones: 1963 y 2003. Por su cercanía a estos temas, Gómez-Acebo implicó considerablemente en la elaboración del proyecto al Dr. Eduardo Torroja. Mi impresión es que de no haber sido por su temprana muerte en el verano de 1990 es probable que la inauguración del nuevo edificio no hubiera tenido que esperar hasta el año 2004. A Gómez-Acebo le sucedió interinamente por unos meses el Dr. Antonio Leal, que había sido miembro de su equipo como Vicedirector. Para finales de ese año le sucede en la Dirección Lucas Sánchez. En aquella época había sido nombrado ya Presidente del Consejo Superior de Investigaciones Científicas el Prof. Emilio Muñoz y uno de los Vicepresidentes, el Prof. Vicente Larraga, ambos estrechamente relacionados con el Centro de Investigaciones Biológicas. Es en tiempo de Lucas Sánchez, con implicación muy decidida del equipo de Presidencia del Consejo, cuando se aprueba el proyecto definitivo del Centro tras una reducción importante del volumen inicial del proyectado de edificación, y se firman los documentos pertinentes. Recuerdo que el Vicepresidente Vicente Larraga vino a explicarnos en el Salón de Actos del Centro el proyecto prácticamente definitivo. Emilio Muñoz fue sustituido en la Presidencia a lo largo de 1991 por Elías Federes. De la singladura de proyecto durante esta presidencia que duró sólo hasta 1992 no puedo darles muchos detalles, pues aunque me tocó terminar e inaugurar el nuevo edificio nunca me preocupé mucho de él, pues siempre fui muy escéptico sobre que se fuera a construir y posteriormente a llegar a inaugurar. Tanto que siempre pensé que tenía cosas que hacer más importantes que ocuparme del tema, lo que tuve finalmente que hacer cuando fui nombrado Director del Centro por segunda vez en 2002, con la misión específica de inaugurar el nuevo edificio, cuando la obra civil llevaba, en teoría, terminada dos años y ya todo el mundo había ido a visitarlo y yo todavía no. La presidencia del Consejo Superior de Investigaciones Científicas fue ocupada a continuación de Elías Federes, por cuatro años, por José María Mato. En esta época se inician definitivamente las obras, eso sí, para pararlas inmediatamente al descubrirse que por debajo de la ubicación pensada para el centro corría el arroyo Cantarranas, lo que obligó a reubicar ligeramente el centro y a revisar su presupuesto, probablemente la verdadera razón para detener las obras. Desde los tiempos de Gómez-Acebo ya estaba acordado que las obras las llevaría a cabo Patrimonio del Estado que, a cambio, se quedaría con el solar y edificio sede del primitivo Centro en la calle Velázquez. También que la ubicación sería en el campus de la Universidad Complutense. La intervención del Patrimonio del Estado hizo que tanto la Subdirección General de obras del Consejo como la Dirección del Centro tuviera

muy poco control sobre las obras, lo que trajo consigo, a su vez, innumerables dificultades cuando a finales de 2000 el edificio nos fue entregado. Finalmente, no es justo cerrar este capítulo de las obras de la edificación de la nueva sede del Centro de Investigaciones Biológicas sin mencionar a la Prof. Teresa Mendizábal Aracama. Teresa era persona muy amiga de José Gómez-Acebo. En 1991, coincidiendo casi con la muerte de éste, Teresa, que era Coordinadora del Área de Ciencias Agrarias, fue nombrada Coordinadora Institucional del Consejo en la Comunidad de Madrid, al acceder a la Presidencia Elías Fereres. Ella siempre pensó que la puesta en marcha de unas nuevas instalaciones para el Centro de Investigaciones Biológicas era un merecido homenaje, quizás el mejor que se le podía rendir, a José Gómez-Acebo que, aparte de su labor de dirección, había estado varios años implicado en la marcha general del Consejo a través de la Comisión Científica, instancia a la que perteneció como vocal por elección y a la que dedicó muchas horas y mucho buen hacer en momentos difíciles. El puesto de Coordinadora Institucional constituía, obviamente, una plataforma excelente para gestionar en nombre de la Presidencia la puesta en marcha de la edificación de las nuevas instalaciones, dadas las numerosas instancias implicadas. Sus gestiones ante el Rector de la Complutense Gustavo Villapalos llevaron a la ubicación definitiva actual del Centro¹⁶, proceso que implicó la reordenación urbanística del espacio que ocupan hoy día el Instituto del Frío, el Centro Nacional de Investigaciones Metalúrgicas y el propio Centro de Investigaciones Biológicas, lo que obligó también a la intervención de la Concejalía de Urbanismo del Ayuntamiento de Madrid y el Consorcio Urbanístico de la Ciudad Universitaria de Madrid. Por supuesto, el hecho de la implicación de Patrimonio del Estado en la edificación del nuevo Centro suponía una complicación adicional considerable que Teresa supo también manejar con gran habilidad. En 1996, coincidiendo con el nombramiento del Prof. César Nombela como Presidente, Teresa Mendizábal pasó al puesto de Asesor de la Presidencia, puesto desde el que pudo continuar aún con más eficacia sus gestiones para la edificación de la nueva sede, pues además el nuevo Presidente tomó un interés muy especial en el asunto. César Nombela tenía relaciones muy estrechas con el Centro de Investigaciones Biológicas, donde había comenzado su doctorado que concluyó en Salamanca, adonde se había trasladado Julio Rodríguez Villanueva, su director de tesis, como Catedrático de Microbiología. En el Centro tenía muchos antiguos compañeros y, obvia-

¹⁶ En un principio el Rectorado de la Universidad Complutense de Madrid concedió una pequeña parcela dentro del área que hoy ocupa el Jardín Botánico del campus para la edificación del Centro de Investigaciones Biológicas.

mente conocía muy bien el origen de sus males. César Nombela se implicó muy directamente en el relanzamiento de las obras, que recibió paralizadas por el descubrimiento del arroyo Cantarranas, mencionado unos párrafos más arriba, celebrando cuantas entrevistas y gestiones fueron necesarias para ello. Al cesar en la Presidencia en el año 2000, dejó prácticamente terminada la obra civil del edificio a su sucesor, el Prof. Rolf Tarrach Siegel. La inauguración tardó todavía cuatro años, por problemas que detallaré más adelante y que hicieron que en el año 2002 yo volviera a asumir la Dirección del Centro.

Accedí por primera vez a la dirección del Centro en septiembre de 1993. Me habían precedido los Prof. Lucas Sánchez y Manuel Espinosa. El primero accedió como ya se ha dicho en diciembre de 1990 pasando a Director en funciones a comienzos de 1992, pues la Presidencia del Consejo Superior de Investigaciones Científicas estimó que con el reglamento de la Institución vigente en ese momento, su gestión al frente del Centro sería más eficaz desde esta figura administrativa de Director en funciones⁴. Le sucedió en el puesto, en junio de ese mismo año, el Prof. Manuel Espinosa que no accedió al cargo por el procedimiento reglamentario ordinario. En consecuencia debió tratarse también de una Dirección en funciones. Estos nombramientos en funciones son fácilmente explicables. Se estaba a punto de promulgar un nuevo reglamento. Los poderes de que disponía un Director en funciones eran más acordes con los que iba a detentar el Director en el nuevo reglamento⁴. En septiembre de ese mismo año, al acceder Elías Fereres a la Secretaría de Estado, le sucedía José María Mato, que había sido miembro de su equipo como Vicepresidente. El Prof. José María Mato ocupa la Presidencia del Consejo hasta 1996, año en que la Ministra Esperanza Aguirre nombra Presidente a César Nombela. Durante la presidencia de José María Mato se promulgó un nuevo Reglamento del Consejo Superior de Investigaciones Científicas que introducía importantes modificaciones con respecto al anterior sobre todo en lo relativo al gobierno de la institución y los centros (Real Decreto 140/1993 de 29 de enero)⁴. Para entonces se había llevado a cabo una reestructuración interna del centro que había hecho que las once unidades de investigación del Centro de Investigaciones Biológicas, creadas tras la creación del instituto unificado, se transformaran en seis departamentos^{12, 13, 17}. Los años 1991-1993 fueron años de gran tensión en el Centro en que afloraron las con-

¹⁷ Los nuevos Departamentos eran: Biología Celular y del Desarrollo, Biología de Plantas, Estructura y Función de Proteínas, Inmunología, Microbiología Molecular e Investigaciones Biológicas. A finales de 1993 este último nombre pasa a denominarse Fisiopatología y Genética Humana.

tradicciones y tensiones atávicas de éste, a las que hemos aludido repetidamente. Como en todas las luchas, llega un momento en que los contendientes se sienten agotados y acaban aceptando un armisticio. José María Mato y su equipo desde la Presidencia, al que presionaba el Ministro del que dependían, Alfredo Pérez Rubalcaba, pues el asunto había comenzado a trascender ocasionalmente a la prensa, se empeñó muy decididamente en la operación. Ello me llevó a la dirección, con el apoyo de una amplia mayoría, tras la pertinente votación reglamentaria del claustro. Tengo que agradecer desde aquí la ayuda inestimable que me prestaron en aquellos años los Dres. Rubens López y Concepción García Mendoza que no se echaron para atrás cuando en aquellas condiciones difíciles les pedí ayuda como Vicedirectores del Centro. Su ayuda y fiel colaboración no se las podré pagar nunca.

En 1997, al terminar el primer periodo reglamentario de mandato me sucedió en la Dirección el Prof. Ramírez de Verger. Por aquellas fechas las obras del nuevo edificio se volvieron a poner en marcha. Como ya he explicado antes, la gestión de la obra era complicada pues ni la Subdirección General de Obras del Consejo ni el Centro tenían derecho alguno a intervenir. La ejecución estaba totalmente en manos de Patrimonio del Estado, que permitía «graciosamente» que las dos instancias anteriores estuvieran al tanto de alguna manera de la ejecución y le hicieran observaciones, no sé con qué eficacia. Ante la relativa inminencia de un traslado complicado Juan Manuel Ramírez comenzó a preparar la logística pertinente, incluida, ¡nada menos!, la distribución de espacio. Le dedicó muchas horas y mucha paciencia, llevando a cabo un trabajo excelente que originó sólo tensiones mínimas, siendo así que el asunto podría haberse prestado, por numerosos motivos, a despertar una vez más toda la atávica legión de demonios familiares del Centro. En el año 2000, Patrimonio del Estado transfiere el edificio al Consejo para que se inicien las operaciones necesarias para acomodarlo definitivamente. La Secretaría General del Consejo, persuadida de que se le entregaba un edificio totalmente terminado, encarga a la Dirección del Centro que ultime lo necesario para la mudanza. Sin embargo, los servicios técnicos de éste, al frente de los cuales estaba Antonio García Álvarez comenzaron pronto a detectar dificultades graves que no permitían calcular fácilmente cuando estaría el edificio en las condiciones operativas adecuadas para acometer las operaciones de traslado del Centro. En esta situación se estaba todavía a comienzos del año 2002. Para entonces ya había concluido también con creces el periodo reglamentario de mandato de Juan Manuel Ramírez. El personal del centro, como es lógico, había comenzado también a inquietarse, pues eran muchos los temas

científicos importantes que habían quedado supeditados al traslado. Por aquellos años yo era miembro de la Junta de Gobierno del Consejo y el Presidente Rolf Tarrach y los Vicepresidentes, José Pío Bertrán y Emilio Lora-Tamayo me pidieron que me hiciera cargo por segunda vez de la Dirección del Centro. Me dijeron que probablemente sería cuestión de un par de meses, y que transcurridos éstos y concluido el traslado, en dos o tres meses más, aceptarían mi dimisión. Me presenté a la elección de Director llevando como Vicedirectores a los Dres. Augusto Silva y Pedro Castañera a los que tengo que dedicar los mismos comentarios de agradecimiento que dediqué más arriba a los vicedirectores de mi etapa anterior. Fueron piezas clave para el final feliz de la operación. Como he dicho más líneas más arriba visité con ocasión de este nombramiento la nueva sede por vez primera. Muy pronto llegamos a la conclusión de que la situación era totalmente inmanejable para un Director de Instituto, y que se necesitaba todo el poder de gestión —y de presión— de la Subdirección General de Obras para desembrollarla y buscarle una salida. Así que una mañana me fui a ver al Secretario General del Consejo y, tras exponerle brevemente la situación, le comuniqué que le devolvía el edificio para que, contando, por supuesto, con toda nuestra colaboración, se encargara de entregárnoslo en condiciones de gestión que un Director de instituto pudiera asumir. Casi un año le llevó a la Subdirección General deshacer el embrollo y adoptar las medidas oportunas consiguientes, tras poner al frente de la operación a José Manuel Almenara y gastar una cantidad muy considerable de dinero que hubiera sido innecesaria si el Consejo hubiera recibido el edificio en las condiciones en que se le dijo que se le entregaba. En resumen, lo que había ocurrido es que el dinero comprometido con las constructoras se había quedado corto y Patrimonio del Estado no había aceptado ni la revisión del presupuesto ni la del proyecto. En consecuencia, las constructoras habían entregado el edificio sólo aparentemente terminado, con notables deficiencias de toda índole en lo referente a climatización, saneamiento y suministro eléctrico. Por supuesto, nadie de los que tenían conocimiento directo de lo que pasaba decía nada, por las consecuencias que ello les pudiera acarrear. La Subdirección General de Obras tuvo que averiguarlo por si misma y llegar a continuación a los compromisos necesarios para subsanar las deficiencias, como he dicho, siempre poniendo dinero encima de la mesa. Entrar en pleitos hubiera supuesto un retraso en la inauguración del Centro, y en consecuencia un coste económico y de gestión, totalmente inasumible. A la vuelta del verano de 2003 estuvimos ya en condiciones de hacer el grueso del traslado que quedó concluido para las Navidades de ese año. El día 26 de enero de 2004, la nueva sede del Centro de Investigaciones Biológicas fue finalmente inaugurada por Su Alteza

Real la Infanta Cristina. La proximidad de las elecciones generales me impidió dejar el cargo de Director una vez inaugurado el Centro. El cambio de signo político del Gobierno que trajeron estas elecciones hizo que todavía tuviera que permanecer al frente del Centro hasta noviembre, dos años más tarde de los seis meses que me había augurado el presidente Rolf Tarrach.

Se ha afirmado que el crecimiento del Consejo Superior de Investigaciones Científicas estuvo marcado desde sus comienzos *por la promoción de personas y no de áreas o líneas de investigación definidas o de formas organizadas de afrontar el desarrollo científico*². En mi opinión se trata de una afirmación correcta en líneas generales. Pienso también que se trató también de una política correcta, de alguna forma la misma por la que optó Vannevar Bush al final de la Segunda Guerra Mundial, que acabó llevando a los Estados Unidos al liderazgo científico y tecnológico mundial¹⁸. Otra cosa es propugnar que esta política pueda mantenerse indefinidamente. Llega un momento en que, de no procederse a una adecuada ordenación del sistema, éste entra inevitablemente en crisis. El Centro de Investigaciones Biológicas, a este respecto, era un buen ejemplo de esta orientación general de aquellos primeros años iniciales del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. A mediados de los setenta coexistían en el Centro un número notable de líneas de investigación inconexas, de lo más variopinto y heterogéneo. Es más, cada investigador podría abrir las líneas que le pareciera bien con tal de que se buscara la financiación adecuada. Luego todo era cuestión de seguir apretando el espacio. Todo esfuerzo de imponer orden acababa casi inevitablemente en la generación de un grupo más. En el Centro de Investigaciones Biológicas se investigaba en plantas, numerosos tipos de microbios, se hacía fisiología animal, se hacía genética microbiana y de organismos pluricelulares varios, biología del desarrollo, histología, citología, bioquímica, biología molecular, neurofisiología, inmunología, se estudiaba la fotosíntesis, y así un largo etcétera. La conciencia de racionalización existía y algunos intentos se hicieron². Es más, la formación de institutos temáticos por marcha del centro de personalidades de alta capacidad de liderazgo se interpretó como un factor muy negativo pues desaparecían polos de atracción muy importantes que podrían servir de elementos estructuradores y dejaban atrás con su marcha un notable aumento del caos². Los años han acabado reduciendo considerablemente la heterogeneidad de

¹⁸ Zachary, G. Pascal. *Endless Frontier: Vannevar Bush, Engineer of the American Century*. New York, The Free Press, 1997. ISBN 0-684-82821-9; A. Odlyzko, «The Decline of Unfettered Research», available at <http://math.washington.edu/Commentary/science.html> (4 October 1995); Nathan Myhrvold, Supporting Science. *Science* 282 (1998) 621.

líneas de investigación del Centro de forma espontánea. Sin embargo, aún puede percibirse en las temáticas de investigación del conjunto de sus cinco Departamentos, lo que puede llevar a algunos a pensar, dejándose llevar por las primeras impresiones, que el CIB sigue siendo el centro caótico de siempre. Esto en modo alguno es así. Con el traslado a la nueva sede, la colonización salvaje, por libre, de pasillos, retretes y esquinas se terminó con el acuerdo de todos y el empeño decidido de la Dirección del Centro. La solicitud de proyectos, en estos momentos, debe pasar necesariamente por una comisión que se asegura de que pueden llevarse a cabo con los recursos de que dispone o está en condiciones de asimilar tanto el solicitante como el Centro. En este contexto valoro muy positivamente la considerable heterogeneidad que aún subsiste en el CIB, a pesar de las dificultades que ello pueda crear a la Dirección, de vez en cuando. En la actualidad es relativamente fácil encontrar en el propio Centro investigadores que te puedan orientar y aconsejar en las dificultades que te surgen de vez en cuando en tu investigación y que no son de tu estricta especialidad. De esta heterogeneidad de líneas de investigación surgen además frecuentes colaboraciones, muchas veces verdaderos desafíos para tu especialidad, que te hacen progresar. La heterogeneidad de líneas de investigación hace, finalmente, al Centro foco de consulta frecuente de la industria, persuadida de que será difícil que en éste no encuentre a alguien que le pueda orientar en sus problemas. Finalmente, al no existir orientación focalizadora dominante, el Centro tiene una capacidad de evolucionar, de asimilar nuevas aproximaciones y técnicas, y de dar cabida a nuevas especialidades que no tienen otros, que gozan de recursos económicos y entornos más favorables. Son las ventajas operativas de una cierta inestabilidad que tanto se explotan en ingeniería para diseñar instrumentos que necesitan de un elevado grado de agilidad de respuesta. Todo ello le ha permitido al Centro de Investigaciones Biológicas, en contra de repetidos negros augurios, y de ser tan antiguo, en las coordenadas de la historia científica de nuestro país, seguir hoy día con la vitalidad con la que empezó su singladura en la Historia científica de España.

Capítulo 3

LA CREACIÓN DE UN CENTRO DE BIOLOGÍA MODERNO: EL APOYO DE LAS GRANDES FIGURAS JOSÉ MARÍA ALBAREDA, GREGORIO MARAÑÓN Y JESÚS GARCÍA-OROCOYEN. LA CONTRIBUCIÓN DE AVELINO PÉREZ GEIJO

Julio R. Villanueva

Con esta intervención trataremos de dedicar un recuerdo a las personas que a nuestro juicio han decidido el desarrollo y la puesta a punto del Centro de Investigaciones Biológicas de la calle Velázquez de Madrid. Por esta razón vamos a referirnos a cuatro de las personalidades que han sido decisivas para el buen hacer del Centro. Nos referiremos pues a los Profesores D. José María Albareda, D. Gregorio Marañón, D. Jesús García-Orcoyen y como complemento al Dr. Avelino Pérez Geijo que, aunque en otro nivel, también colaboró en el buen funcionamiento científico del CIB.

Hablaremos en primer lugar del Profesor Don José María Albareda a quien conocimos como catedrático en los estudios de Farmacia en la Universidad de Madrid y como Secretario General del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Desde un principio tuvimos la suerte de pertenecer a un grupo de alumnos que formaba parte del Club Edafos del CSIC. Esta es la principal razón por la que podemos hablar con conocimiento de causa de esta figura del Consejo. Otros compañeros como Manuel Losada Villasante, Gonzalo Jiménez, Avelino Pérez Geijo, Manuel Ruíz Amil y Eugenio Laborda Rodríguez, así como la que más tarde iba a ser mi esposa Isabel García Acha, hemos participado en numerosas reuniones con el Prof. José María Albareda. Desde el segundo curso de carrera nos reuníamos frecuentemente con este profesor en el Consejo, y más tarde en algunas excursiones de fin de semana del Club Edafos, que realizábamos a diferentes lugares de España. Un motivo para afianzar nuestra amistad y afecto hacia el mencionado profesor, que de la forma más desinteresada nos orientaba y ayudaba en nuestra formación. Desde entonces ya nunca rompimos nuestra relación prácticamente hasta su muerte en 1966.

Expuestos estos antecedentes debemos resaltar las principales características de la figura que sin duda estableció las bases de la creación y desarrollo del Consejo, nos parece oportuno destacar su preocupación por intensificar nuevas líneas de investigación, apoyándose siempre en un excelente grupo de colaboradores y amigos de entre los que es preciso destacar las figuras de los profesores Lorenzo Vilas, Enrique Gutiérrez Ríos, Ángel Hoyos de Castro, Francisco González, Rector de la Universidad de Sevilla y varios otros científicos cuyos nombres se podrían también mencionar.

Pero de lo que no cabe duda es de que ese grupo de profesores y científicos contribuyó a sentar las bases de la creación y desarrollo del CSIC. Por el trato continuo de muchos años, con algunas de estas personalidades, hemos vivido de lleno aspectos relacionados con la configuración de centros sobretodo los situados en Madrid seguidos por los de Sevilla, Granada, Valencia, Murcia, Oviedo, Santiago, Zaragoza, Almería, etc. En estos momentos consideramos que cerca de 150 centros bien establecidos se han desarrollado y consolidado por toda España, acogiendo a varios miles de jóvenes brillantes investigadores, colaboradores y un amplio número de personas del sector auxiliar que cumplían funciones esenciales para el buen hacer de la investigación científica en nuestro país.

En estos párrafos que siguen vamos a relatar algunos puntos esenciales que consideramos importantes y en relación con el Centro de Investigaciones Biológicas. Primero la creación y desarrollo del propio CIB de la calle Velázquez en el año 1958 y que supuso algo esencial para el desarrollo del Consejo. Desde muchos años antes D. José María Albareda, según nos había expuesto, tenía muy clara la necesidad del desarrollo biológico en España y para ello, asesorado siempre por sus amigos y colaboradores, pensó en la creación de un Centro importante que sirviera de base al desarrollo científico en el área de la Biología y de la Medicina. Una vez levantado el propio edificio de proporciones amplias y ambiciosas pensó en incorporar, sobre todo, grupos y equipos de investigación que aportaran experiencia y voluntad de desarrollo y ciertas ambiciones científicas. Incorporar no sólo una realidad como era el Instituto Ramón y Cajal sino, sobre todo, a equipos de investigación como los que representaban por aquel entonces Alberto Sols, Gertrudis de la Fuente, Carlos Asensio, Claudio Fernández Heredía así como los Dres. Antonio Fernández Molina, Eugenio Ortiz, Gabriella Morreale y Francisco Escobar, además de todo el grupo de Microbiología encabezado por los profesores Arnaldo Socías y Lorenzo Vilas López, con todo el equipo de investigadores del Instituto Jaime Ferrán de Microbiología entre los que habría que mencionar a los Dres. Román de Vicente Jordana, Miguel Rubio Huertos,

Genoveva Tejerina, Rafael Lahoz, Antonio Portolés y tantos otros que pronto iban a destacar en la Microbiología española.

Nuestro regreso de la Universidad de Cambridge a finales del año 1959 supuso una frecuente interacción con las ideas y las preocupaciones de D. José María Albareda, muy decidido a dar base al desarrollo biológico y médico español desde su concepción más básica. Por todo ello nos parece oportuno recordar algunos datos que consideramos esenciales para el desarrollo. Un buen ejemplo nos permite recodar pasos esenciales y de trascendencia para la ciencia española. En el año 1961 después de conversaciones previas en el CIB, tomamos la decisión de ir a visitar al Secretario General el doctor Alberto Sols y yo mismo. Solicitamos una entrevista en el Consejo y mantuvimos una reunión con el Secretario General. En ella se planteó la conveniencia de organizar una primera e importante reunión de los bioquímicos españoles en la Universidad Menéndez Pelayo de Santander. Recordamos cómo el por entonces responsable del Consejo, nos ofreció toda su ayuda para la realización de esa reunión científica, a la que asistió por primera vez el Profesor Severo Ochoa, acompañado por el prestigioso Profesor D. Carlos Jiménez Díaz y el Rector de la UIMP profesor Pérez Bustamante. A decir verdad D. José María Albareda no sólo nos facilitó toda la ayuda económica para su desarrollo en Santander sino que incluso nos acompañó en la mencionada reunión en el auditorio de Las Llamas de la Universidad Internacional. Era la primera vez sin duda que por entonces se reunía toda la élite española de la Biología y de la Bioquímica en Santander. Esta reunión como no podía ser menos, sentó las bases y fomentó el ambiente para la celebración, un año más tarde, del primer Congreso de la Sociedad Española de Bioquímica en el marco de la Universidad de Santiago de Compostela bajo la dirección de los Profesores Benito Regueiro y el catedrático de Fisiología y Bioquímica de aquella Universidad. Estas son pues las auténticas bases de lo que luego iba a ser la Sociedad Española de Bioquímica. Después de otras varias reuniones y congresos, posiblemente el más importante el Congreso de Bioquímica de la Universidad de Granada, promovido por el entonces Rector de la Universidad, el Profesor Federico Mayor Zaragoza, al cual asistió su maestro la gran figura el Profesor Hans Krebs. Este Congreso fue seguido más tarde por otro en la Universidad de Sevilla organizado por el Prof. M. Losada. A decir verdad, ambos congresos supusieron el auténtico desarrollo y lanzamiento de la Bioquímica en España.

Con todo lo mencionado, posiblemente otro de los aspectos que se merece destacar, con independencia de otras actividades, ha sido el papel desempeñado por el CSIC y más concretamente el CIB, en el desarrollo de las sociedades científicas que desde un principio siempre encontraron en el Consejo su marco de

desarrollo y de actuación. De un lado la Sociedad Española de Microbiología fue creada y se desarrolló en profundidad, como ya ha mencionado la Dra. García Mendoza, gracias a los esfuerzos generosos de un grupo de científicos encabezados desde un principio por los profesores Arnaldo Socías y Lorenzo Vilas, estableciendo lo que luego sería el Instituto Jaime Ferrán de Microbiología y en donde han trabajado un conjunto de distinguidos investigadores. De otro lado habría que mencionar los pasos iniciales y los posteriores de la Sociedad Española de Bioquímica, hoy también de Biología Molecular, nacida de lleno en el CIB. Algunos de nosotros encabezados por el Profesor Alberto Sols, acompañado siempre por los profesores Carlos Asensio y Gertrudis de la Fuente y varios otros colaboradores, creo que desempeñamos un papel fundamental para sentar las bases de su creación y desarrollo. En el CIB se establecieron los cimientos de lo que hoy es una de las Sociedades Científicas más serias y de mayor prestigio en España con un elevado número de asociados y seguidores. Los grupos, además de Manuel Losada y Julio R. Villanueva en las Universidades de Sevilla y Salamanca contribuyeron sobremanera a su desarrollo y extensión. Por otro lado, el ambiente creado por el Profesor Santos Ruíz en la Facultad de Farmacia, con sus enseñanzas en el área de la Bioquímica, permitió la creación de grupos de bioquímicos que facilitaron la extensión por la acción de muchos de sus discípulos en Universidades y Centros del CSIC desarrollados por toda España, actuando, sin duda, como focos de generación espontánea. Y lo mismo se puede decir del desarrollo de otras sociedades científicas nacidas de aquel ambiente, como ha sido el caso de Sociedades relacionadas con la Genética, Fisiología, Citología y varias otras que, años más tarde, alcanzaban su plenitud y desarrollo por todo el país produciendo su impacto tanto en las Universidades como en otros ámbitos de la investigación científica española. También debemos mencionar cómo en esa época era figura sobresaliente el Profesor Ángel Martín Municio, catedrático de Química Biológica de la Universidad de Madrid y antiguo colaborador del por entonces Ministro de Educación y Ciencia el Profesor M. Lora Tamayo, que desde su importante posición apoyó también el desarrollo de la Sociedad Española de Bioquímica. De hecho él mismo presidió el primer Congreso de la SEB celebrado, como ya se ha mencionado, en la Universidad de Santiago de Compostela y que sentó las bases de lo que después ha sido la auténtica potenciación de la propia Sociedad, siendo elegido como primer Presidente el Profesor Alberto Sols, actuando yo mismo como primer Secretario General de la SEB.

Más tarde, concretamente en 1969, se celebró en Madrid el VI Congreso de la Federación Europea de Sociedades de Bioquímica (FEBS). En esta ocasión

tuve el honor de ser el Presidente de la Sociedad Española de Bioquímica con varios años de historia y también Presidente de la FEBS, por turno riguroso de España en el conjunto de las sociedades científicas europeas de Bioquímica y una vez más nos trajo la suerte de gestionar fondos para hacer frente al evento en condiciones dignas y hasta sobresalientes. Y en esta ocasión solicitamos como Presidente de la SEB una entrevista con D. José María Albareda, esta vez acompañado del Profesor Carlos Asensio que colaboraba con nosotros como magnífico Secretario General de la Sociedad y que poco tiempo después iba a ser el siguiente Presidente de la Sociedad. Y de nuevo el maestro mentor nos ayudó decididamente con una comprensión extraordinaria para que el Congreso de la SEB constituyera un verdadero éxito. De hecho así fue al participar en la reunión de Madrid un total de 8 Premios Nobel, la mayoría auténticas figuras de la Bioquímica internacional. Sí que debemos destacar el apoyo y la contribución extraordinaria del Profesor Severo Ochoa junto a la formidable labor de Alberto Sols y Carlos Asensio, así como de Gertrudis de la Fuente, Claudio Fernández Heredia, y José Luis Cánovas, que se hizo cargo de la gestión económica del Congreso, en esta ocasión llevando de forma magistral la relación con las casas comerciales que nos proporcionaron una cuantiosa ayuda económica. De hecho, como consecuencia de la organización del Congreso de la FEBS, celebrado en la nueva Escuela de Ingenieros de Caminos, en la Sociedad Española de Bioquímica se crea un fondo que se mantuvo después algunos años y que permitió a la Sociedad actuar con cierta holgura durante un tiempo prolongado, para la organización de congresos nacionales y reuniones científicas que en cierto modo contribuyeron al afianzamiento y al desarrollo de la SEB de forma destacada, fortaleciendo su estructura y organización que de forma prolongada se ha extendido hasta nuestros días facilitando el que la sociedad científica desempeñara un papel más que brillante en años venideros. Todo lo demás lo pueden acreditar los sucesivos cargos de la SEB hasta nuestros días en que la Sociedad ocupa ciertamente un lugar predominante entre las sociedades científicas con unos 3.000 bioquímicos en sus listas y una buena actividad que la acredita como una de las más caracterizadas de España y que sin duda ha contribuido a marcar una pauta en el desarrollo científico nacional. El reciente desarrollo del Congreso Nacional de Bioquímica en Bilbao es un buen ejemplo de ello.

Llegado este momento es obligado hablar también de la figura del Dr. Gregorio Marañón al dar nombre al Instituto de Endocrinología que lleva su nombre del Centro de Investigaciones Biológicas. Es sin lugar a dudas una de las eminencias destacadas de la Medicina española. Para ello echamos mano del discurso

de la sesión neucrológica desarrollada en la Real Academia Nacional de Medicina, celebrada el 26 de abril de 1960, presidida por el Presidente de la Academia Profesor José A. Palanca y en la que intervinieron varios académicos y de entre ellos el Profesor Laín Entralgo. Para comentar sobre la figura del gran clínico sólo recordar lo que representó la esquela de la prensa diaria que rezaba así «Gregorio Marañoón, Médico» que Lain Entralgo la destacaba como de «elegante sobriedad». En el mencionado discurso se le recordaba como internista general. Fue conocido por su dedicación teórica y práctica a las enfermedades infecciosas, si bien sus trabajos sobre la quimioterapia y sus más de cincuenta años dedicado a la labor hospitalaria, sobre todo en el campo de la endocrinología, es razón sin duda más que suficiente para la adjudicación de su nombre al Instituto de Endocrinología del CIB. Fue Marañoón según Lain Entralgo, uno de los fundadores de la endocrinología, algo que ha reconocido siempre la bibliografía científica universal por su saber médico y el sentido que de este saber tuvo para la especialidad.

En una breve reseña cabe mencionar como constituyentes del Centro a los Institutos Ramón y Cajal, el de Endocrinología Experimental, el de Metabolismo y Nutrición, el Departamento de Enzimología que por entonces dirige el Dr. Alberto Sols y el Instituto Jaime Ferrán de Microbiología bajo la dirección del Prof. Lorenzo Vilas, así como el Departamento de Fisiología bajo la dirección del Dr. Antonio Fernández Molina. A lo largo del discurso el Profesor Gregorio Marañoón hace referencia a los grupos de investigación que se van a integrar en el CIB, contribuyendo con sus trabajos y publicaciones, y recordando las promociones de científicos que sin duda se iban a formar en el centro y que hoy, transcurridos 50 años de esta singladura, podemos valorar *in extenso* a lo largo de las diferentes intervenciones de esta reunión científica. Por último, D. Gregorio se refiere a la gran figura de Ramón y Cajal como modelo de la investigación científica y que a lo largo de los últimos años ha sido reconocido y mencionado por todos.

ACTO DE INAUGURACIÓN DEL CIB

La inauguración del Centro de Investigaciones Biológicas tuvo lugar el 8 de febrero de 1958, bajo la presidencia del Jefe del Estado y bajo la dirección del Dr. Gregorio Marañoón que pronunció un solemne discurso, haciendo hincapié en la satisfacción que le producía dirigir el nuevo CIB, sobre todo teniendo en cuenta los grupos de investigación que se incorporaron al centro. En el acto, insistió en la importancia de la investigación biológica que se iba a desarrollar en esas instancias, con hombres de sólida formación científica teniendo en cuenta la calidad de los trabajos que evolucionaban en estos laboratorios. Contamos con fotocopias

de las publicaciones realizadas al efecto tanto en el diario ABC como en el YA y que ponemos a disposición de todos ustedes y que nos fueron aportadas por el Prof. Gaspar González, que participó en los actos y que son los siguientes:

«El Consejo Superior de Investigaciones Científicas ha reunido en este edificio que hoy se inaugura oficialmente varios equipos de estudiosos que hasta hoy no habían tenido, salvo excepciones, ambiente y lugar adecuado para sus trabajos en pos de la verdad. No hay en el Centro que hoy se inaugura lujo espectacular, pero no falta nada de lo que puede ser eficaz para el trabajo. Y la eficacia es el verdadero lujo para el hombre de ciencia. El entusiasmo y la devoción hacia esta obra de nuestro presidente, la preparación y la tenacidad del secretario general del Consejo, don José María Albareda, y la vocación, siempre alerta, de los maestros que dirigen cada instituto y la de sus colaboradores permiten hoy que la apertura oficial del Centro no sea una ceremonia que pone en marcha una esperanza, sino la consagración de una realidad que está ya viva, vigorosa y preñada de seguros servicios a la ciencia y a España».

Possiblemente es también el momento de recordar un artículo del gran Alberto Sols publicado en la Revista *Cuenta y Razón*, concretamente en el volúmen 28 de 1987 y que titula «Del Centro de Investigaciones Biológicas a la nueva Biología» y que nos ha sido facilitada por el Dr. Carlos Gancedo, y en el que se refiere también a la figura de Marañón como científico extraordinariamente polifacético, subrayando la importancia de su faceta de patrocinador de la investigación biológica en España. Y Alberto Sols, una vez más, se refiere a lo que ha representado en el CIB para el desarrollo de la SEB en donde el núcleo funcional como él refiere fuimos Alberto Sols, Carlos Asensio y Julio R. Villanueva, y precisamente recuerdo el I Congreso de gran envergadura en España, el Congreso Europeo de Bioquímica, el VI Congreso FEBS que se celebró en 1969 y que fue según él describe, de los mejores que ha habido en Europa y que ya hemos mencionado. Asimismo se refiere Alberto Sols, por último, al recuerdo destacado de grupos del CIB, que fueron a formar núcleos de excelencia en diversas Universidades como los de los Profesores Manuel Losada y Julio R. Villanueva en Sevilla y Salamanca, así como otros investigadores trasladados en 1972 a la nueva Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. Mencionar por último, a varios grupos del CIB trasladados a la Facultad de Ciencias de la mencionada Universidad Autónoma en Cantoblanco para constituir la base del excelente Centro de Biología Molecular Severo Ochoa que precisamente en fechas recientes acaba de inaugurar un magnífico nuevo edificio en terrenos de la Universidad.

El Profesor Alberto Sols en el mencionado trabajo, describe lo que ha suscrito la proyección del CIB en nuestro país al concluir los 30 años desde la creación del Centro. Hoy con más amplitud, podemos apreciar y es de lo que nos ocupamos en esta reunión, lo que representa el impacto del CIB después de 50 años de desarrollo y proyección nacional. La investigación biológica en España, apagada tras la Guerra Civil, ha resurgido con mayor vigor que antes en las áreas más punteras de la nueva Biología de la segunda mitad del siglo XX. El Prof. Sols refiere como uno de los secretos del éxito biológico español el que el CIB y sus filiales, la Sociedad Española de Bioquímica, el CBM y los demás centros derivados del CIB, ha sido que no tuvieron especial interés en fundar ninguna nueva revista. Se puede decir que los investigadores del mencionado Centro nos lanzamos a publicar nuestros trabajos en revistas internacionales, de forma que se pasó de publicar unos pocos trabajos en los años cincuenta a la situación actual en la que son centenares de trabajos importantes los que aparecen en las principales revistas del mayor reconocimiento internacional tanto de los Estados Unidos como de Europa.

Nos parece oportuno recordar que, en la celebración del centenario de Marañón en la Real Academia Española, el Profesor Lain Entralgo recordaba el afán de Marañón por poner a todas sus obras el adjetivo de español. Pues bien, de hacer «ciencia española» estamos pasando a hacer Ciencia en España. Gracias en parte, como decía Alberto Sols, al Centro de Investigaciones Biológicas, cuya eficaz puesta en marcha fue uno de los éxitos decisivos del trabajo del gran clínico como proyecto.

Otra característica nueva del Centro y que ha tenido grandes consecuencias ha sido la impartición de cursos intensivos teórico-prácticos para postgraduados de cierto nivel, que trajeron gente de toda España, primero al CIB y que luego han sido también desarrollados en Salamanca y en la Universidad Autónoma de Madrid.

Nos parece oportuno incorporar a esta intervención algo sobre el Profesor Jesús García Orcoyen, Director del CIB, y para ello hemos recurrido al discurso de ingreso en la Real Academia Nacional de Medicina titulado «El factor riesgo en la descendencia humana» en el que ha meditado sobre ese maravilloso suceso, como él lo define, del nacimiento de un ser humano. En el mencionado discurso el Dr. Orcoyen pone de manifiesto el impresionante avance científico de la genética, de la bioquímica, de la farmacología y de la endocrinología, precisamente áreas que han sido profundamente cultivadas en el Centro de Investigaciones Biológicas, y que,

supuso, fue la principal razón que influyó para que en su momento aceptase la propuesta de los responsables del CSIC para hacerse cargo de la dirección del CIB. Si he de ser sincero, he de confesar que sólo en contadas ocasiones había tenido el honor de intercambiar puntos de vista y comentarios con el Profesor García Orcoyen; en algunos encuentros con el mismo y el Dr. Avelino Pérez Geijo, por entonces responsable administrativo y de la buena marcha del Centro de Investigaciones Biológicas saqué la impresión de que estaba muy interesado en el Centro. En algunas de esas reuniones el Director del Centro nos exponía sus puntos de vista, manifestando sus deseos de mejora del CIB, perfeccionando los sistemas administrativos y de organización para hacer más eficaces los sistemas de investigación que paso a paso se iban abriendo camino en el Centro. Su interés por la investigación en las áreas más predominantes en el CIB, sobre todo la Fisiología y la Bioquímica sobre las que él de forma frecuente hablaba y comentaba en las conversaciones que se mantenían principalmente estando presentes los Dres. Alberto Sols y Antonio Fernández Molina, por entonces directores de grupos científicos destacados del Centro y promotores de avances importantes de la investigación biológica española.

En el discurso del Dr. García Oroc oyen en la RANM en más de una ocasión hacía hincapié en la experiencia vivida en más de cuarenta años en la endocrinología ginecológica española. El aislamiento de la hormona folicular; la utilización de los primeros extractos crudos de progesterona; la comprobación biológica de las gonadotropinas, constituían toda una época de inquietud científica alrededor de estos temas y que de alguna forma habían influido para realizar su tesis doctoral bajo la dirección del Profesor Recasens sobre los trastornos de la evolución sexual, poniendo de manifiesto cómo el tema de su exposición correspondía a una permanente preocupación desde los comienzos de su especialización. Sin duda en sus escritos dejaba transparentar por el riesgo del nuevo ser en la época de su gestación y en el momento de su nacimiento.

Por último, cabe mencionar algunos rasgos sobre otro tema que le preocupaba sobremanera, concretamente el de las razones naturales del aborto cuando se interrogaba si se debería aceptar que el 10 por ciento de abortos fueran inevitables. Ello nos da base para recordar las cifras presentes de abortos que sólo en España superan ya ampliamente los 100.000 casos por año, un tema que a muchos científicos nos ha de obligar a pensar en los adelantos de la ciencia y en sus consecuencias.

Nos hemos extendido suficientemente sobre la figura del Profesor Jesús García Orcoyen como Director del CIB. D. Jesús acudía con mucha frecuencia al

Centro, generalmente por las tardes, que era cuando despachaba con el Dr. Avelino Pérez Geijo. Pero no por esa razón debemos dejar de mencionar a su colaborador como responsable de la buena administración del mencionado centro, para muchos de nosotros, históricos por su formidable impacto en el desarrollo de la Biología en nuestro país y especialmente de algunas de sus áreas como es el caso de la Bioquímica y de la Microbiología por no extenderlos a otras ramas como es el caso de la Biología, la Genética e incluso el de la Citología y la Endocrinología que tanto desarrollo han alcanzado en las últimas épocas. A decir verdad, la obra llevada a cabo por Avelino Pérez Geijo fue realmente digna de recordar contando con la colaboración de Dña. Julita Rodríguez como Secretaria. Los problemas económicos no faltaron y en algunas ocasiones, con motivo de las deudas, la situación llegó a ser un tanto asfixiante de tal forma que no faltaron ocasiones en las que Pérez Geijo se tuvo que emplear a fondo para salvar la situación, pues hasta hubo amenazas de corte de la luz en el Centro por impago y de otros extremos similares. De hecho los nuevos presupuestos no llegaban hasta primeros de año y había que salvar la situación como fuese con tal de que no trascendiera a la actividad investigadora del Centro. Solamente recordar el agobio en que se desenvolvía la Administración en los años anteriores a su muerte ocurrida en 1976 como consecuencia de un infarto de miocardio. De hecho podemos afirmar que en 1958 las deudas del CIB superaban los 10 millones de pesetas. Sin embargo, años más tarde, la situación comenzó a cambiar al introducir la Administración la práctica de retener un diez por ciento del importe de los proyectos adjudicados a los investigadores, cosa que poco a poco llegó a ser significativa, tal como ocurre en nuestros días en la mayoría de los institutos de investigación del CSIC y de los departamentos universitarios.

Concluimos esta ponencia agradeciendo a todos los demás ponentes la colaboración prestada, que en su conjunto están sirviendo para demostrar el gran éxito que supuso la puesta a punto de un centro como el CIB que en su conjunto sin duda está contribuyendo al desarrollo y manifiesto progreso de la Biología y la Biomedicina en nuestro país. A todos sinceramente, muchas gracias.

Se adjuntan fotocopias de los artículos que con este motivo se han publicado en el ABC y en el YA.

Capítulo 4

LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE BIOQUÍMICA: DESDE LOS INICIOS EN EL CIB A LA POSICIÓN ACTUAL. UNA VISIÓN PERSONAL

Carlos Gancedo

An die Geschichte verweise ich euch

Os remito a la historia (Novalis)

Es un motivo especial de satisfacción el poder contribuir de alguna forma a la celebración del cincuenta aniversario del Centro de Investigaciones Biológicas, CIB, lugar de gran simbolismo para la bioquímica española; «vivero de la nueva biología en España», lo denominó Sols en un artículo suyo (Sols, 1987). Los que pasamos por el CIB en la década de los sesenta recordamos un ambiente único, que Carlos Asensio jugando con las palabras, denominó «el espíritu de Velázquez» y que García Bellido en su intervención durante la celebración del XXX aniversario del CIB rememoraba así: «El entusiasmo de los doctorandos del CIB [de 1959-62] era contagioso. El ambiente contribuía a trabajar... la gran ilusión de hacer algo a pesar de la diversidad de líneas de trabajo para poder comparar, los seminarios a los que asistíamos todos, ansiosos de novedad y de tema para conversar...». Y ¡cómo no recordar las bibliotecas!, entonces todavía dispersas en los distintos pisos... un paraíso inimaginable para los usuarios de la Red, instrumento indispensable hoy pero que ha eliminado el placer de hojear revistas donde a veces se encontraba algo inesperado. Algún día —antes de que las bibliotecas desaparezcan, aniquiladas por el desprecio y la falta de espacio de los centros—, habría que recordar la creatividad que podía generar el ambiente sosegado de una bien nutrida biblioteca en papel.

Sirva este recuerdo emocionado como un pequeño reconocimiento a todas las personas que hicieron posible aquel lugar y aquella atmósfera, representadas en los nombres de Alberto Sols, Carlos Asensio, Julio Rodríguez-Villanueva, Manuel Losada. Todos ellos en aquel momento, principios y mediados de los años sesenta, eran ya científicos hechos, la mayoría de reconocido prestigio internacional, pero estaban dispuestos a compartir, a discutir y a pensar en las implicaciones de un problema científico con cualquiera interesado aunque fuese un

principiante; estaban prestos a mostrar con su actitud cómo se suponía que tendría que comportarse un científico, en suma, daban ejemplo.

LA IMPORTANCIA DEL CIB PARA LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE BIOQUÍMICA (SEB)

Después de esta evocación, trataré de cumplir con la tarea que me ha sido asignada por los organizadores de esta Reunión; presentar una visión de la SEBBM desde sus inicios en el CIB hasta la actualidad.

La SEB, hoy SEBBM, es actualmente una sociedad científica consolidada, con un prestigio indiscutible logrado a base de actuar con una seriedad y un rigor que, si bien hoy se dan por sentados en organizaciones similares, en un inicio fueron excepcionales; prestigio derivado también de sus intervenciones continuadas y relevantes en organizaciones internacionales de la especialidad. Y con un lugar muy visible en este momento en el país al haber sido la locomotora que ha tirado de la Confederación de Sociedades Científicas de España (COSCE), canal de aspiraciones de científicos de diversas procedencias.

Según datos recientes, la Sociedad cuenta en la actualidad con 1.526 Socios Ordinarios y 1.834 Adheridos, un largo camino recorrido desde los 50 Ordinarios y 47 Adheridos listados en 1965, dos años después de su fundación. ¿Qué importancia tuvo el CIB en que eso llegase a ser posible? La importancia del CIB radica en que un impulso muy importante en el inicio de la Sociedad, en mi opinión impulso decisivo, parte de personas vinculadas a ese lugar; sirva la figura de Sols en su despacho de la cuarta planta (Figura 1) como representativa de todas ellas.

El CIB dio albergue durante mucho tiempo a la Sociedad; de hecho en el artículo 7 de los Estatutos iniciales se lee que «La Sociedad tendrá su domicilio social en El Centro de Investigaciones Biológicas del C.S.I.C., Velázquez 144, Madrid 6 (Dirección telegráfica: Invesbiol)» y la Secretaría de la SEB permaneció allí durante mucho tiempo, al principio en un espacio del Departamento de Enzimología en el Instituto Gregorio Marañón, después en una pequeña habitación de la cuarta planta que había sido taller mecánico.

La historia de la Sociedad ha sido estudiada y publicada por personas que por su dedicación a la historia son bastante más competentes que yo en la exploración sistemática de archivos, y en la elaboración de conclusiones sociológicas y por tanto no voy a intentar retratarla. La persona interesada puede encontrar una buena documentación en el libro dirigido por Emilio Muñoz y editado hace



Figura 1. Alberto Sols en su despacho del CIB, cuarta planta.

unos años por la Sociedad Estatal de Conmemoraciones Culturales con motivo de los cuarenta años de la Sociedad (Múñoz, 2004) y también asuntos relacionados sobre todo con la etapa inicial de la Sociedad en la documentada biografía de Alberto Sols de María Jesús Santesmases (Santesmases, 1998). Sin embargo será de todo punto imposible evitar solapamientos y repeticiones en el relato de algunos acontecimientos que fueron importantes en el desarrollo de la Sociedad.

Voy, por tanto, a intentar presentar algunas pinceladas en el gran cuadro que es la historia de la Sociedad y lo haré desde la perspectiva de alguien que se incorporó al CIB justo en el momento del inicio de la Sociedad y que ha tenido el privilegio de servir a la SEB —y después a la SEBBM— en casi todos sus puestos, excepto el de tesorero.

LA FUNDACIÓN DE LA SEB

¿Qué se hacia en Bioquímica en la época del nacimiento de la Sociedad? Obviamente no intentaré presentar un panorama general de la actividad de la materia, pero una idea de dónde se estaba puede tenerse mirando anuncios en las revistas de la especialidad, y leyendo pasajes de las cartas que un post-doc español escribió desde su privilegiado observatorio neoyorquino a los que estaban en el CIB en un momento en el que la comunicación no corría con la velocidad de ahora. Me refiero a Carlos Asensio (Figura 2) cuyas cartas desde Nueva York, han sido afortunadamente publicadas (Asensio 1986).

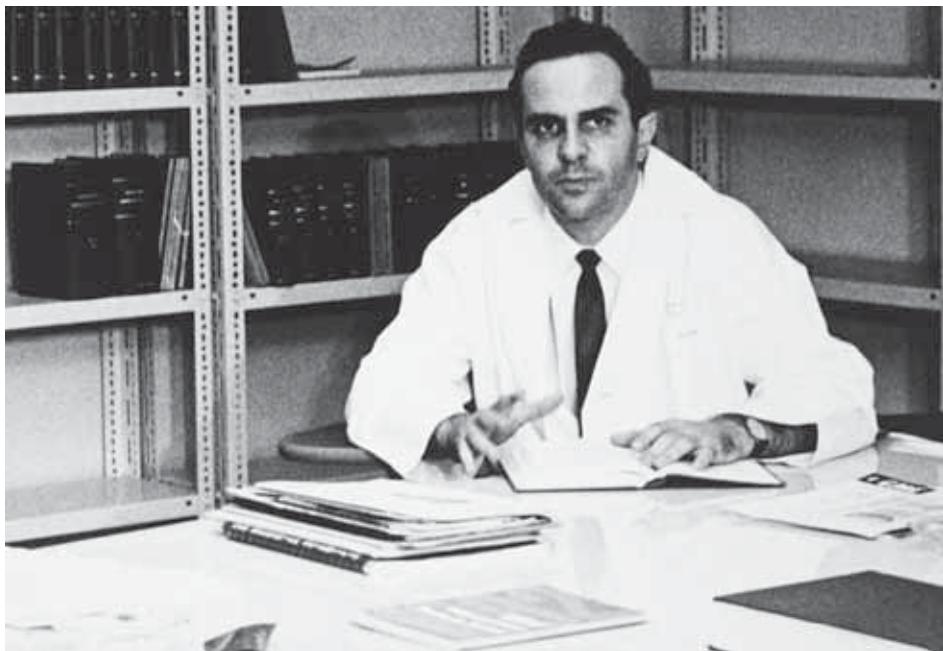


Figura 2. Carlos Asensio en su etapa americana.

En los anuncios aparecen por ejemplo, respirómetros de Warburg, aparatos que fueron fundamentales para el establecimiento de numerosos procesos metabólicos o del rendimiento cuántico de la fotosíntesis. En el CIB había al menos dos, uno en Enzimología y otro en el grupo de Losada, metabolismo y fotosíntesis en acción, eran dos prioridades en aquel momento. También se ofertan espectrofotómetros como el clásico DU de Beckman, todo un complejo aparato que podía leer cuatro cubetas desplazadas manualmente por el investigador que simultáneamente movía un potenciómetro para hacer la medida y la apuntaba, o su sucesor el Beckman DB de una sola cubeta pero que leía directamente. Estos anuncios muestran que una de las actividades importantes era medir actividades enzimáticas. También aparecen otros anuncios de todo tipo de centrífugas, cámaras cromatográficas para papel, colectores de fracciones, contadores de radioactividad (¡de planchetas!) y aparece el Sephadex.

Asensio escribe nada más llegar al laboratorio de Horecker (Figura 3): «... llegan todos los días cajones como templos macedónicos y albaranes como confeti. En un día llegó, de lo gordo :1 Sorvall refrigerada /1 Spinco L preparativa/1 International refrigerated. En la cámara fría tienen cinco centrífugas, Beckman DU en cada laboratorio, etc.» (Asensio, 1986).



Figura 3. De izquierda a derecha: B. L. Horecker y C. Asensio.

Es decir, el trabajo cuantitativamente mayoritario gira alrededor de las proteínas; nótese que algunas áreas del metabolismo no están todavía acabadas; por ejemplo Asensio comenta la actividad de su jefe, que estaba ensamblando la vía de las pentosas y dice: «Horecker está dándole como una fiera, en dos semanas ha cristalizado dos enzimas: transaldolasa y 6-fosfoglucónico deshidrogenasa». Y respecto a por dónde se movían corrientes importantes de investigación informa sobre el simposio de Cold Spring Harbor de 1961 en una interesante mezcla de ciencia y observaciones psicológicas: «Como anticipado, el Simposio de CSH ha sido un gran acontecimiento y ha reunido a los top de los tops. Yo nada más estuve dos días. Como no había sitio en el auditorio, los «intrusos» tuvimos que ir a un pabellón aparte a verlo en TVI en corto circuito [*Supongo que es lo que hoy llamamos circuito cerrado*]. Voz y gráficos bien pero números mal. El primer día me quedé *in albis*. Lo del día de Monod fue distinto pues entramos en el auditorio. Os doy algunas impresiones». Y aquí cuenta por ejemplo: «Brenner es un joven inglés muy brillante y calculado en la exposición y viene pegando muy fuerte. Lo suyo, RNA inestable que identifica con mensajero (2-3% del total RNA)». Y menciona otros nombres como Magasanik, Novelli, Novick. «La impresión general es que represión es la pieza gorda de un futuro que ya ha co-

menzado». Y añade una sabrosa descripción de Monod: «El grupo líder fue el francés, especialmente la pareja Jacob-Monod. Es un gran tipo el tal Jacques. De mediana estatura, su presencia física, su actitud y sus ademanes forman una rara combinación que destila armonía y energía, confidencia, gracia y destello. Tiene 51 pero aparenta como 45 y es un gimnasta excepcional. Al igual que Leloir pertenece a una familia azulada y plateada y lo mismo que el argentino es sencillo y de una elegancia natural y descuidada. Hurwitz tuvo una charla de dos horas con él; le impresionó vivamente. En su opinión es *deep, modest, humble*. Como hombre de ciencia es un caso de madurez científica explosiva. A sus 40 andaba «fooling around» con el glucose-effect y la diauxia. Luego vinieron una serie de trabajos magistrales sobre adaptación (curioso: siempre con americanos Torriani, Melvin Cohn, Pappenheimer) que le pusieron en la palestra. Luego vinieron las permeasas [...]. Después de las permeasas el experimento PIJAMA [así lo escribe Carlos traduciendo PaJaMo de esa manera] y finalmente el Operon-Operator. En mi opinión Monod forma con Lederberg la pareja de más fuerte personalidad en la Biología actual». Vemos a través de estas notas, el inicio del modelo de control de la expresión génica, del alosterismo y también que la biología molecular empieza a ser una materia que sale fuera de un pequeño círculo de iniciados para comenzar a interesar a sectores más amplios; de hecho en 1959 se había publicado el primer número del *Journal of Molecular Biology* cuyo editor era John Kendrew.

En ese periodo de finales de los cincuenta, principios de los sesenta, en España los escasos investigadores que hacían bioquímica establecían contactos con sociedades científicas ya existentes, mayoritariamente con la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas. Cuando en 1955 se crea la International Union of Biochemistry, IUB, sus estatutos indicaban que serían miembros de ella los Comités Nacionales de Bioquímica de cada país. La creación de IUB puede considerarse como el primer aldabonazo que despierta la conciencia asociacionista de los bioquímicos españoles y así en julio de ese año se crea, en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, el Comité Nacional de Bioquímica, para poder incorporarse a IUB. Dos pioneros de la Bioquímica en el país ocupaban puestos importantes en él: estaba presidido por el Profesor D. Ángel Santos Ruiz y era su secretario Alberto Sols. En un acta de ese comité de fecha 1959 se encuentra, según indica María Jesús Santesmases (Santesmases, 2004), la primera mención de una Sociedad Española de Bioquímica, indicando que parecía prematuro crearla, más bien se aconsejaba mantener las relaciones con la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas.

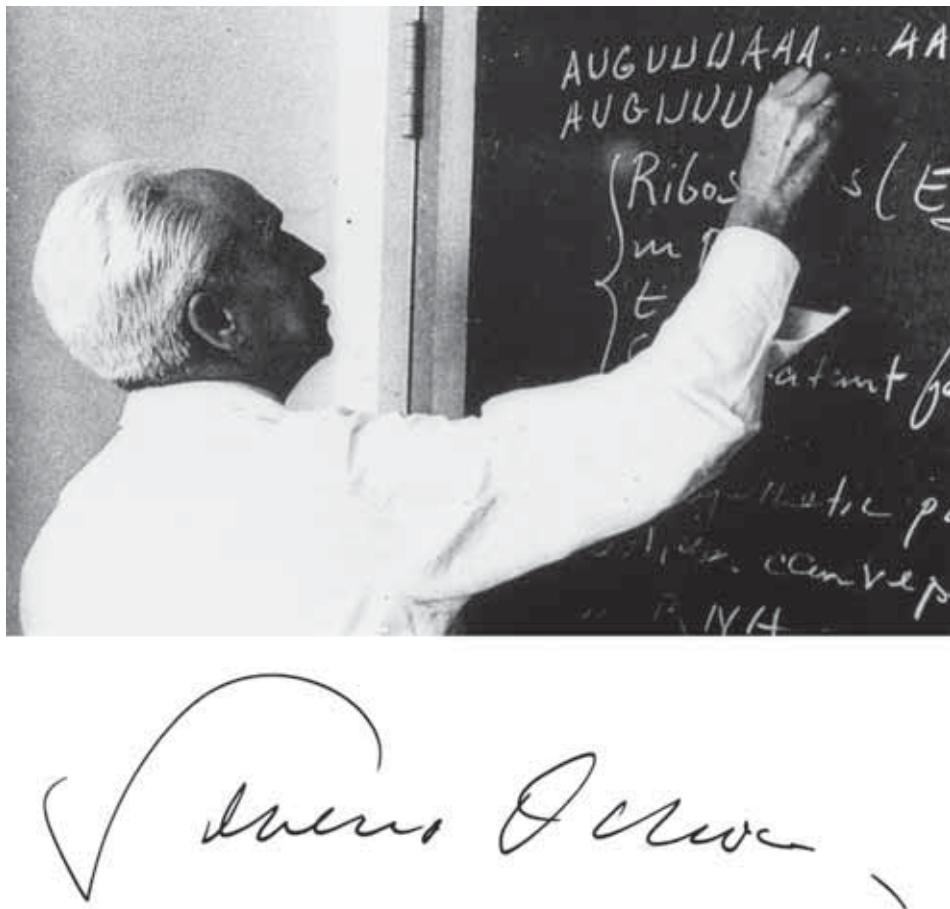


Figura 4. Severo Ochoa hacia 1965.

En ese mismo año se concedió el premio Nobel a Severo Ochoa (Figura 4), persona poco conocida entonces para una gran mayoría en España. La concesión hizo que se le propusiese ser consejero del CSIC y A. Sols y J. R. Villanueva tuvieron numerosos contactos con él que llevaron a la organización de la celebración en 1961 de una reunión de bioquímicos españoles en la Universidad Menéndez Pelayo de Santander. Durante esa reunión (Figura 5) se fue concretando la idea de crear una Sociedad de Bioquímica.

El anuncio de que se iba a formar una Federación Europea de Sociedades de Bioquímica (FEBS), a raíz de una reunión patrocinada por la Biochemical Society e impulsada por Bill Whelan, aparte de alguna otra consideración (Santes-



Figura 5. Reunión de Bioquímicos Españoles, Santander, 1961.

mases, 2004) aceleró la cristalización de la idea y finalmente la SEB apareció en público durante la II Reunión de Bioquímicos Españoles celebrada en Santiago de Compostela en julio de 1963 (Figura 6).

El apoyo de Ochoa y sus observaciones en todo el proceso fueron muy importantes para el éxito de la fundación de la Sociedad.

¿Qué objetivos se planteaba la SEB? En el Artículo 1 de sus Estatutos se lee que la Sociedad se establece «para promover el desarrollo de la Bioquímica en España» lo cual es algo muy general pero inmediatamente en el siguiente artículo leemos que: «La Sociedad organizará reuniones científicas y buscará otros medios de establecer y mantener contacto entre los bioquímicos españoles y entre éstos y otros científicos españoles».



Figura 6. Reunión de Fundación de la SEB, Santiago de Compostela, 1963.

Hay algún paralelismo entre la fundación de la SEB y la de la Biochemical Society británica, aunque separadas por más de cincuenta años, ya que la segunda se fundó en 1911. También un motivo para su fundación fue «to advance the status of biochemistry, in all its connections in Great Britain» y también la sociedad británica comenzó como un apartado, «The Biochemical Club» dentro de la Physiological Society. Una diferencia importante, sin embargo, es que la Sociedad Española de Bioquímica nunca mencionó la necesidad de publicar una revista, objetivo este que se planteó rápidamente en el caso de la Biochemical Society. «At the outset it was realized that if the Biochemical Club were to become permanent and improve its status from an informal discussion and dining club to a real society it was essential to possess its own Journal» (Plimmer, 1949). También la publicación de una revista de bioquímica figura como objetivo entre los de la American Society of Biological Chemistry: «The Society's purpose is to advance the science of biochemistry and molecular biology through publication of scientific and educational journals, organization of scientific meetings, advocacy for funding of basic research and education, support of science education at all levels, and promoting the diversity of individuals entering the scientific workforce».

ORGANIZACIÓN DE CONGRESOS

De acuerdo con su propósito de organizar reuniones científicas, la celebración de Congresos ha sido una actividad muy importante de la Sociedad. En un inicio, y dado el relativamente escaso número de miembros, se organizaron estas reuniones con una periodicidad bianual, celebrándose en los años intercalados

unas más reducidas en Madrid en las que se cabía holgadamente en la sala de seminarios del CIB. A partir de 1967 las Reuniones nacionales pasaron a llamarse Congresos. Los Congresos de la SEB han marcado su historia; mencionaré algunos que en mi opinión han sido particularmente importantes. Uno fue el Congreso que por encargo de la FEBS la SEB organizó en 1969. Como miembro fundador de la FEBS, la SEB intentó participar activamente en la vida de la Federación. Inicialmente la FEBS era una organización modesta ya que todavía no tenía ingresos procedentes de sus publicaciones, el European Journal of Biochemistry no se inició hasta 1967 y FEBS Letters hasta 1968, no recibía —ni recibe tampoco en la actualidad— contribución alguna de ninguna institución ni de los estados cuyas sociedades de bioquímica la constituyen y por tanto tenía en aquel momento unas actividades escasas. En esa situación una de las pocas formas de participar en FEBS era organizar un Congreso europeo. Así la SEB presentó su candidatura para organizar el congreso FEBS de 1969. Esa candidatura fue aprobada por el Consejo de la FEBS en Oslo en 1967 y se inició un periodo de intensa actividad en el que el CIB fue, de nuevo, un factor importante. Unas pocas habitaciones de «la Torre» (Figura 7) fueron destinadas a albergar los prepa-



Figura 7. «La Torre».

rativos del Congreso, contando con el apoyo material de secretaría ofrecido por el Instituto de Enzimología. Esa actividad fue creciendo en intensidad y, aunque se contrataron unas pocas personas, pasó a convertirse en una labor casi exclusiva para algunos miembros de los Comités organizador y científico, conscientes de lo que este congreso podía representar para la imagen de la naciente bioquímica del país.

No es posible mencionar a todas las personas que participaron en los distintos comités, pero es necesario nombrar a algunas como Alberto Sols, Julio Rodríguez-Villanueva, Carlos Asensio, David Vázquez, Claudio Fernández de Heredia, Gertrudis de la Fuente y Federico Mayor, cuya dedicación fue clave para el éxito del Congreso. Sin olvidar la importante labor que para atraer a bioquímicos norteamericanos realizó Severo Ochoa, quien fue Presidente de Honor del Congreso.

El libro de resúmenes, más de 200 páginas, se envió a los participantes europeos por correo certificado de forma que lo tuvieran en su poder semanas antes del inicio del Congreso. Esto constituyó un hito en los congresos; quizás su importancia sea difícil de comprender o valorar en su medida hoy, en un momento en que un simple click permite disponer de esto en cualquier reunión o congreso. La importancia de quedar bien ante el exterior estaba presente en el ánimo de todos, la preocupación porque no fallase nada llevó incluso a movilizar durante el Congreso a una serie de personas, básicamente de Enzimología, para que estuviesen listas con un proyector para acudir a cualquier sala donde fallase el que estaba en funciones, de tal manera que muchos no pudieron asistir a interesantes sesiones científicas.

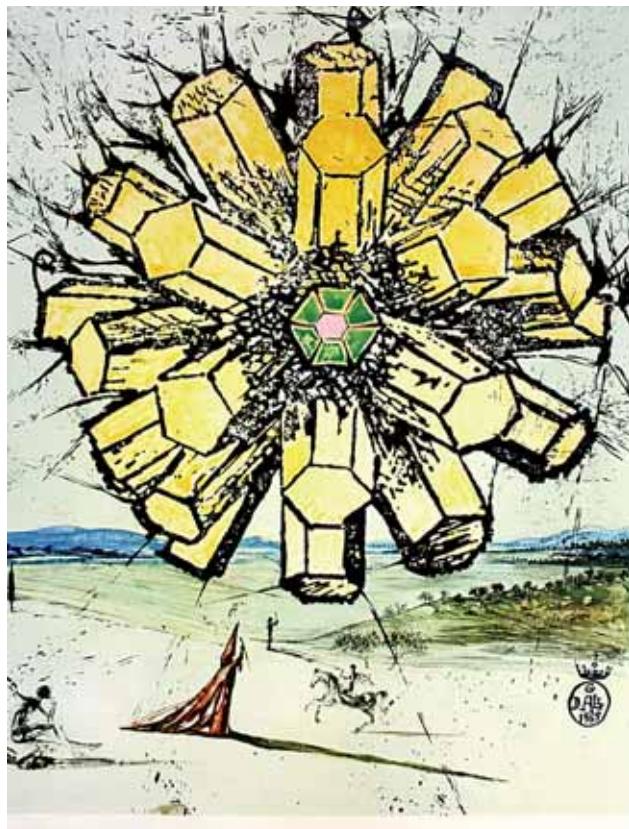
En plenos preparativos el momento histórico irrumpió abruptamente en la organización del Congreso. La efervescencia política que había recorrido Europa el año 68, el de la primavera de Praga, el del Mayo francés, llega a España con un cierto retraso; en enero de 1969 se cierran las Facultades en Barcelona, días después en Madrid, a causa de los incidentes en protesta por la muerte de un estudiante durante el período de su detención, la policía entra en los recintos universitarios y el Gobierno decreta el 24 de enero el estado de excepción por tres meses, un período en el que se encontraban los días 7-11 de abril fecha del Congreso FEBS. Dado que estaba previsto celebrarlo en un edificio universitario, la Escuela Técnica Superior de Ingenieros de Caminos, la policía tendría, en el régimen de estado de excepción, autorización para entrar en el edificio. Esta situación no parecía aceptable a un buen número de participantes y en algunos países miembros de FEBS surgió un importante movimiento contra la celebración del

Congreso en esas condiciones. La cancelación del Congreso supondría un grave quebranto para la bioquímica española: por una parte se perdería todo el trabajo realizado y por otro la SEB quedaría marcada como la sociedad de un país en el que hubo que suspender un congreso debido a un estado de excepción. Inmediatamente se iniciaron gestiones a varios niveles fuera y dentro del país. En la FEBS después de extensas negociaciones en las que los países del entonces denominado bloque del Este apoyaban la celebración del congreso por razones obvias, la FEBS llegó a la decisión de que, siendo una organización científica, no podían alegarse razones exclusivamente políticas para decidir sobre la idoneidad de los lugares de celebración de sus Congresos. Esta postura alejó el peligro del boicot al congreso y fue importante no sólo para este Congreso, sino para la celebración de otros congresos en países en los que los derechos civiles no estaban garantizados y convirtieron así a la FEBS en una organización que permitió intercambios entre científicos de países que sin ella no se habrían podido dar. En lo que sí insistió siempre FEBS fue en que no se pondrían obstáculos de tipo político a la participación de congresistas; es decir no se podrían negar visados de entrada por razones de ese tipo. Afortunadamente, el 21 de marzo, poco tiempo antes de la inauguración del Congreso, se levantó el estado de excepción y el Congreso se celebró sin la presión de ese problema adicional.

El Congreso fue un éxito para los organizadores y supuso un cambio también en la organización de los congresos de la FEBS. Por primera vez en un congreso internacional se presentaron comunicaciones en forma de paneles que se denominaron *Demonstration sessions*; estaban inspiradas en un modelo ensayado hacia poco por la Biochemical Society y cada sesión tenía un Coordinador que guiaba a los participantes en esa nueva manera de presentación. Esta novedad fue recibida de diversos modos por los participantes: algunos la aceptaron entusiasticamente, mientras que otros se consideraban preteridos frente a los que presentaban comunicaciones orales. Sin embargo, al final del congreso, la opinión general fue la de que el cambio era positivo y que debía continuarse en el futuro.

Otros detalles que hicieron que el Congreso se recordase durante mucho tiempo fueron el diseño por Salvador Dalí del cartel anunciador del Congreso (Figura 8) y la emisión de un sello de Correos con la figura del DNA y la tabla del código genético (Figura 9).

Hay que mencionar también que FEBS Letters inició en este Congreso la publicación de un número especial dedicado a publicar artículos relacionados con las comunicaciones presentadas al congreso, una práctica que se continúa en la



6 th FEBS MEETING
MADRID 7-II APRIL 1969

Figura 8. Cartel de Salvador Dalí para el 6th FEBS Meeting, Madrid 1969.



Figura 9. Sello commemorativo del Congreso FEBS 1969.

actualidad. El éxito científico del congreso, al que asistieron ocho Premios Nobel, mostró la pujanza de la bioquímica española e inició los esfuerzos de la SEB para lograr ocupar puestos en los órganos decisarios de la FEBS.

Otro Congreso importante fue el de Sevilla de 1975 organizado por M. Losada y E. Cerdá (Figura 10).

Este Congreso reunió no sólo a bioquímicos españoles, unos cuatrocientos, sino también a un considerable número de bioquímicos extranjeros, entre ellos a cuatro premios Nobel: Cori, Krebs, Leloir y Ochoa. El programa incluía un simposio sobre Regulación metabólica y dos coloquios sobre Bioquímica y Tecno-

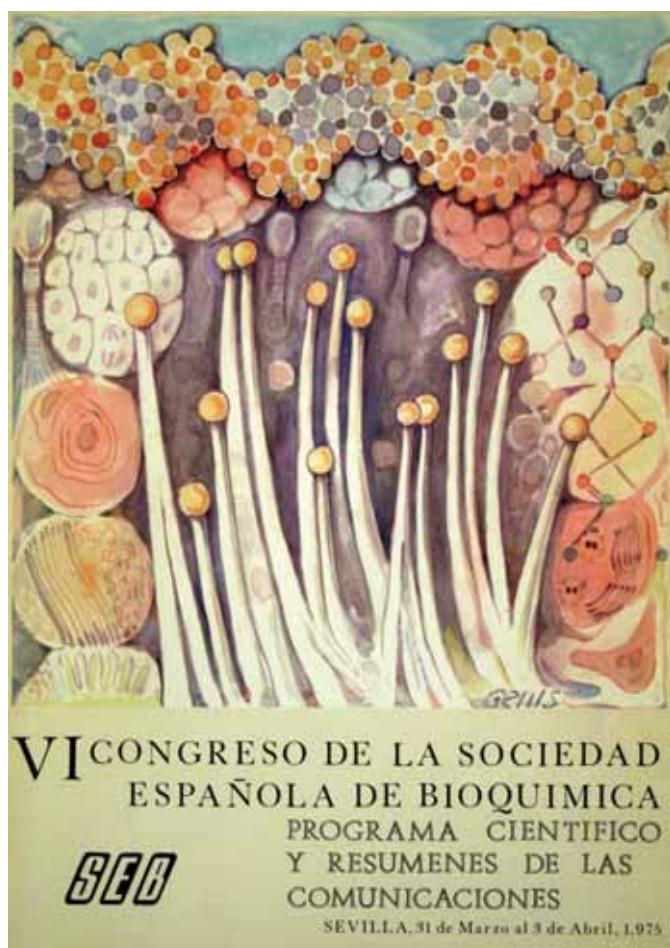


Figura 10. Congreso SEB Sevilla, 1975.

logía de Levaduras y Biología Molecular del Comportamiento. Entre las novedades presentadas en el Congreso estuvieron el concepto de «carga energética» por parte de Atkinson, la evidencia de que las membranas presentan fluidez para la movilidad de algunos de sus componentes expuesta por Cuatrecasas con sus estudios sobre la activación de la adenililciclase por la toxina colérica, la importancia de la existencia de sistemas enzimáticos interconvertibles y el inicio del estudio molecular del comportamiento en sistemas tan diversos como bacterias o mamíferos. En la sesión de clausura se nombraron socios de honor de la sociedad por sus trabajos y su vinculación con grupos españoles a I. Arnon (Berkeley), H. Holzer (Alemania) y B. L. Horecker (Nueva York) así como a F. Grande-Cobián, S. Grisolía y J. Oró. En esa misma sesión se rindió también homenaje a Alberto Sols como creador de una escuela de bioquímica en el país y por su singular contribución a la existencia de la Sociedad. Más de un asistente extranjero comentó que era el Congreso mejor organizado al que había asistido en los últimos años.

Y finalmente mencionemos el Congreso FEBS celebrado en Barcelona de 1996 (Figura 11).

Al igual que en el congreso FEBS de 1969 los organizadores, con Joan Guinovart al frente, introdujeron novedades en la organización para hacerle más atractivo. Las sesiones se agruparon en torno a grandes temas que se abordaron desde diversas perspectivas en un intento de lograr una verdadera interdisciplinariedad; por ejemplo bajo el epígrafe de Molecular and Metabolic Aspects of Disease se agruparon cinco simposios monográficos, uno por día del congreso, que trataban distintas parcelas y perspectivas del gran epígrafe. Asimismo, considerando la importancia de la labor de los más jóvenes, que en general se presenta en las sesiones de paneles, se decidió aumentar el tiempo dedicado a esas sesiones para que la discusión pudiese ser más fructífera y los presentadores no se sintiesen defraudados por la competencia de sesiones consideradas más importantes. Otra novedad del Congreso —recordando a lo que se hizo en 1969 pero con nuevas tecnologías— fue la disponibilidad de los resúmenes en la web, la primera vez que esto sucedía en un Congreso FEBS. Otra vez la bioquímica española volvió a mostrar su importancia en Europa pero esta vez, a diferencia de la situación en el Congreso de 1969, la Sociedad ya tenía dos miembros en el Comité Ejecutivo de FEBS.

¿Cómo son los actuales Congresos de la Sociedad? Desde hace un tiempo los Congresos de la SEBBM tienen unos actores muy importantes; me refiero a los

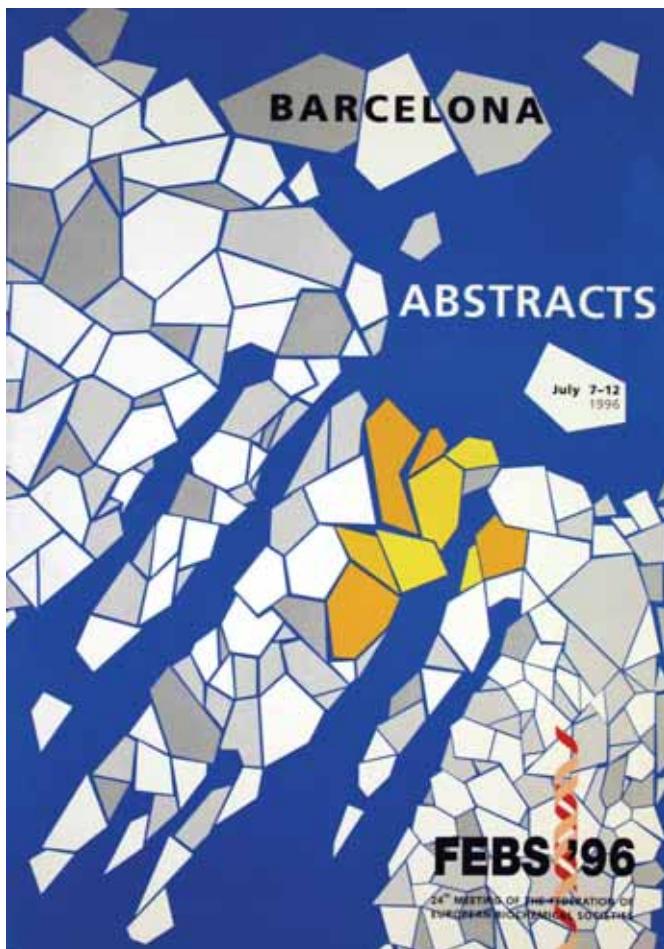


Figura 11. Congreso FEBS Barcelona, 1996.

grupos científicos de la Sociedad, iniciados a partir de 1980 para reunir a bioquímicos interesados en una parcela particular de la bioquímica con el objetivo de tener contactos más estrechos entre ellos de una forma estructurada, u organizar cursillos sobre esa especialidad. El éxito de los grupos ha llevado a que en la actualidad existan bajo el paraguas de la Sociedad un importante número de ellos con actividad continuada. Eso llevó a la idea de que en los congresos de la SEB los grupos tuviesen dedicada una parte del programa y así sucede en la actualidad. Otra novedad ha sido el intento de aproximar la investigación bioquímica al público general organizando desde hace algunos años actividades paralelas al Congreso denominadas «Bioquímica en la ciudad» en las que destacados inves-

tigadores presentan a nivel accesible trabajos que muestran la importancia de la investigación en relación con problemas que preocupan a los ciudadanos en sesiones abiertas celebradas en algún lugar fácilmente accesible al público.

Es de mencionar en este apartado que la Sociedad organizará en Sevilla en 2012 por primera vez en España un congreso de la International Union of Biochemistry and Molecular Biology. Un reto que en este momento se asemeja al que se asumió al organizar el congreso FEBS de 1969. Los trabajos ya están en marcha y es de esperar que el congreso será un éxito como lo han sido los anteriores compromisos en esta materia.

LA SEB EN EL CONTEXTO INTERNACIONAL

Los fundadores de la Sociedad tuvieron muy claro que era de capital importancia que ésta se vinculase de forma efectiva a las actividades internacionales relacionadas con su temática. En su opinión esto era una manera de abrir la actividad bioquímica española a la influencia y al contraste de bioquímicas con más pujanza y tradición que la nuestra. Y así lo reflejaron en el Artículo 5 de los estatutos que dice «La Sociedad buscará el establecimiento de relaciones con sociedades de Bioquímica de otros países... en tanto en cuanto ello pueda contribuir eficazmente al desarrollo de la Bioquímica... Dichas relaciones podrán incluir el entrar a formar parte de federaciones o Uniones supranacionales o nacionales...».

Y casi inmediatamente de la creación de la Sociedad se ofrece la oportunidad de participar en una empresa europea, la FEBS creada en 1964, como se ha indicado anteriormente, después de un proceso que puede seguirse en un librito coordinado por Horst Feldmann titulado «Forty Years of FEBS. 1964 to 2003. A Memoir» y publicado con motivo del 40 aniversario de la fundación de la Federación (Feldmann, 2003). La SEB está presente en la fundación de la FEBS; en la hoja de aprobación de los Estatutos firmada el 22 de marzo de ese año en el National Liberal Club de Londres figura la firma del Presidente de la Sociedad, a la sazón Alberto Sols. Y desde ese momento fundacional la SEB intenta participar activamente en la vida de la Federación. He mencionado ya la organización del Congreso de 1969 como el inicio de los intentos de lograr una participación española en alguno de los comités que van apareciendo en la FEBS a medida que sus actividades aumentan debido a que lo hacen sus recursos económicos: se organizan cursos y se comienza a conceder becas, actividad esta que ha ido en continuo aumento. Esos recursos económicos provienen de los ingresos de sus pu-

blicaciones: FEBS Journal, inicialmente fundado como European Journal of Biochemistry y FEBS Letters, recursos invertidos y administrados cuidadosamente primero por Prakash Datta y actualmente por Iain Mowbray. La SEB inicia una tenaz labor de *lobbying* para que, teniendo en cuenta la calidad de la bioquímica española, se obtenga algún lugar en la gestión de la Federación. En esta labor hay que destacar dos personas, lamentablemente ya no presentes entre nosotros: Carlos Asensio y Jaume Palau. Su labor logra sus frutos cuando se consigue la entrada de un español en el Comité de Cursos Avanzados y poco después, en unas elecciones, se logra la Presidencia del Comité de Becas y por tanto la presencia de un español en el Comité Ejecutivo; desde ese momento hasta la actualidad la Sociedad mantiene su presencia en los órganos directivos de la FEBS.

La otra gran organización con la que la Sociedad mantiene relaciones es IUBMB, la International Union of Biochemistry and Molecular Biology. Esta organización, que reúne a Sociedades de todos los países, independientemente del área geográfica a la que pertenezcan, organiza los Congresos mundiales de Bioquímica y actualmente participan en ella como entidades asociadas las grandes agrupaciones regionales como FEBS, PAABMB (Pan-American Association of Biochemistry and Molecular Biology Societies) y FAOBMB (Federation of Asian and Oceanian Biochemists and Molecular Biologists). Probablemente debido a su tamaño, no ha sido una organización con el dinamismo de FEBS, aunque su importancia en las relaciones entre los bioquímicos ha sido muy relevante. Fue la promotora de una revista tan popular como TIBS, tiene gran empeño en la mejora de los standards de estudios de bioquímica y desde hace unos años ha puesto en marcha el programa Wood-Whelan Fellowships que proporciona ayudas para estancias de corta duración en otros países a jóvenes bioquímicos, preferentemente de zonas menos desarrolladas económicamente.

RELACIONES CON SOCIEDADES DE BIOQUÍMICA DE PAÍSES AFINES

La SEB, y después con su nuevo nombre de SEBBM, ha procurado establecer relaciones con Sociedades Bioquímicas de países geográficamente cercanos o que merecían por otros motivos especial atención. Una de ellas fue la Sociedad Portuguesa de Bioquímica. La relación con Portugal había sido particularmente intensa debido a la existencia de unos Cursos que desde el Departamento de Estudos Avançados de Oeiras del Instituto Gulbenkian de Ciencias el Prof. Nico Van Uden organizaba desde 1969. Numerosos jóvenes bioquímicos y microbió-

logos españoles participaron en esos cursos en un tiempo en el que las salidas al extranjero no eran sencillas; según datos de Martínez Peinado (1993), a la muerte del Prof. Van Uden, acaecida en 1991, habían pasado por esos cursos 404 españoles, y según la misma fuente las tres cuartas partes de los catedráticos de Bioquímica y de Microbiología de ese momento habían seguido dichos Cursos, habiendo sido los primeros, Gregorio Nicolás y Carlos Hardisson, dos personas también formadas en el CIB. Estos contactos, unidos a que Van Uden era un entusiasta promotor de las relaciones con nuestra sociedad, se tradujeron en que durante unos años se celebrasen congresos conjuntos de ambas sociedades localizados alternativamente en Portugal y en España. (Figura 12).



Figura 12. Van Uden y Sols. Santiago de Compostela, 1988.

Desgraciadamente, con el tiempo esos contactos se fueron haciendo más escasos y los congresos conjuntos dejaron de celebrarse.

Se han realizado intentos de establecer relaciones bilaterales con otras sociedades europeas y en algún caso se han realizado reuniones temáticas conjuntas, aunque no se han plasmado en realizaciones sostenidas en el tiempo.

Mención especial merecen las relaciones de la Sociedad con otras homólogas de Iberoamérica. Una parte importante de nuestra relación con esas sociedades se realiza a través de la Pan-American Association of Biochemistry and Molecular Biology Societies de la que España es miembro asociado y desde hace poco con derecho a voto. La sociedad tiene relaciones particularmente estrechas con las sociedades de Argentina y Chile, muy visible en la celebración en nuestros congresos de conferencias con el nombre de Luis Leloir y Hermann Niemeyer y en las de aquellas con el nombre de Alberto Sols. El Presidente actual de la SEBBM ha escrito recientemente un artículo en el que menciona el interés de la Sociedad en incrementar estas relaciones y pone de relieve el papel que puede jugar la SEBBM como puerta de entrada a los laboratorios europeos de jóvenes investigadores iberoamericanos (De la Rosa, 2008).

EL CAMBIO DE NOMBRE: DE SEB A SEBBM

Desde el clásico *nomen est omen* hasta el moderno *determinismo nominativo*, parece que los nombres son muy importantes. En un estudio realizado en Suiza sobre la influencia de los nombres en la aceptación y cotización bursátil de nuevas compañías se llegó a la conclusión de que un nombre agradable favorecía la aceptación por el público de una compañía y mejoraba su cotización en los días siguientes al lanzamiento (Pensa, 2006). Aunque Julieta diga: «What's in a name? That which we call a rose/ By any other name would smell as sweet» la realidad es que Romeo sigue siendo un Montesco y eso importa. ¿Podía la SEB permanecer ajena a esta realidad? La presencia aumentada en la investigación biológica de nuevos abordajes que incluían conceptos y herramientas genéticas, físicas, ¿podría causar que algunos investigadores dejaran de sentirse cubiertos por el nombre de la Sociedad? Se ha escrito mucho sobre si el concepto de Bioquímica incluye también el terreno que abrían los nuevos abordajes, la llamada Biología Molecular. En sentido estricto parece que sí, pues ¿cómo sería posible una química sin moléculas? Una bio-*química* ¿puede no ser molecular? Sin embargo desde que Warren Weaver (Weaver 1938) en el informe anual al Patronato de la Fundación Rockefeller escribió «gradually there is coming into

being a new branch of science —molecular biology— which is beginning to uncover many of the secrets concerning the ultimate units of living cells», —en realidad lo que estaba haciendo la bioquímica— el uso ha decidido que los dos términos no eran sinónimos y que una parte del estudio de los procesos biológicos pasase a denominarse «biología molecular» y actualmente la Biología molecular es un protagonista importante de la biología actual. Al final de la década de los ochenta y principios de los noventa los anuncios de las revistas son bien distintos a los anteriormente mostrados; aparece insistenteamente la palabra DNA, surgen herramientas informáticas para dibujar plásmidos, analizar secuencias, kits para todo tipo de preparaciones... El centro de gravedad de la investigación biológica se desplaza y de acuerdo con eso en 1992, en una acertada decisión, la SEB cambió su nombre al de Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular. No solo era una decisión científica importante sino también de visión práctica; se evitaba con ella una posible escisión de parte de los miembros de la sociedad que hubiesen considerado que su interés científico no estaba bastante representado. El cambio de nombre de la Sociedad aportó también un nuevo logotipo que es el actual en el que las letras de las siglas de la sociedad simulan una secuencia (de DNA) cortada por una enzima de restricción (Figura 13).



Figura 13. Logotipo actual de la SEBBM.

EL BOLETÍN DE LA SEBBM

La Sociedad se preocupó también, en un momento en que la comunicación no era tan sencilla como en el actual, de mantener informados a los socios de una serie de actividades importantes tanto en el país como en el extranjero, por

ejemplo reuniones, cursos especializados, becas etc. Al principio ésto se hacia mediante unas hojas hechas en ciclostil, ¿alguien relativamente joven todavía recuerda lo que era eso?, después se elaboró un boletín que fuese más atractivo (Figura 14) y finalmente desde hace unos años la sociedad dispone de un nuevo formato de boletín, SEBBM, en el que se tratan temas variados relacionados con la investigación científica en el país (Figura 15).

Boletín

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE BIOQUÍMICA Y BIOPHYSIQUE MOLÉCULAR

SEB BM

Nº 113 Enero 1994

Carta del presidente

Con este Boletín, primero del nuevo formato, la SEBBM intenta llegar mejor con sus informaciones a los socios y al público interesado en nuestras actividades. Hemos creído que un cambio en la imagen del Boletín era necesaria y podría redundar en beneficio de todos. Aparte de llevar las informaciones habituales, el Boletín podrá servir en el futuro de vehículo en el que se puedan comentar asuntos o novedades de interés para los asociados. Naturalmente consideraremos todas las sugerencias de mejora que los socios nos hagan llegar.

Confío en que este intento de mejorar la imagen del Boletín sea del agrado de todos vosotros. Aprovecho para desearos muchos éxitos profesionales en este año 1994. *

Carlos Gancedo
Presidente

Carta de la secretaria

Queridos compañeros:

Con este nuevo formato del Boletín, espero que os sea más fácil gracias al índice, acceder a determinadas noticias o informaciones. Recomiendo la lectura de la convocatoria de las Ayudas de SEBBM ya que ha sufrido modificaciones con respecto a la de años anteriores. Agradezco también a todos aquellos socios que han cumplimentado la hoja de actualización de datos y pediría que el que todavía no la haya enviado lo hiciera.

Un cordial saludo y feliz Año Nuevo. *

Maria Antonia Günther
Secretaria

Figura 14. Cambio de aspecto del Boletín de la SEBBM, 1994.

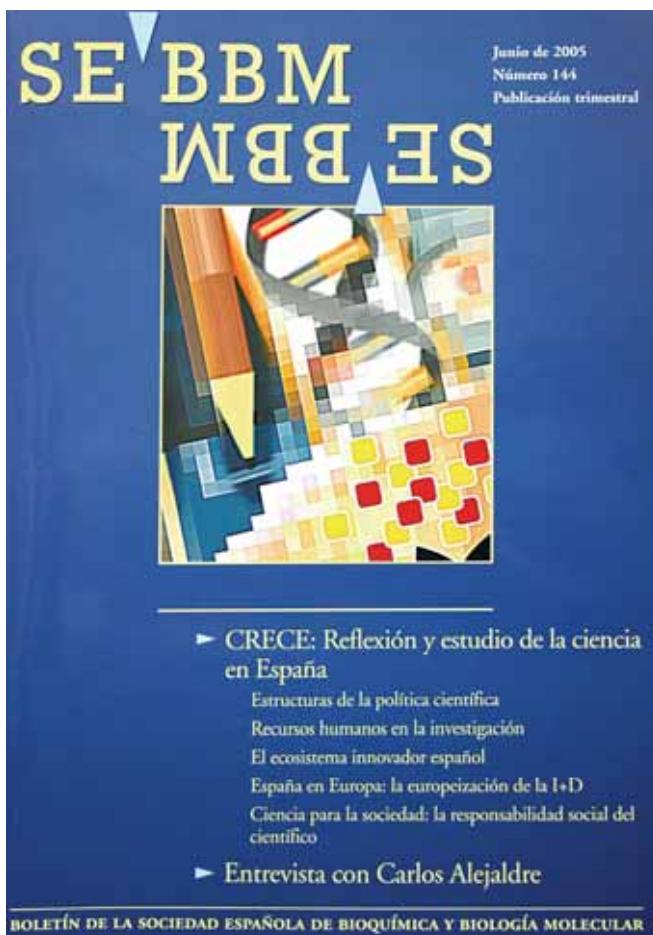


Figura 15. Formato actual.

LA SEBBM Y LOS JÓVENES

La Sociedad tiene claro que el interés de jóvenes investigadores por ella es fundamental para el futuro. Si en la época inicial, el ser socio adherido primero, y ordinario andando el tiempo, era considerado casi un requisito para un bioquímico, la diversidad de opciones actuales puede diluir el interés de los jóvenes por la Sociedad. Por ello, la SEBBM se preocupa de organizar actividades dirigidas a jóvenes como los «Cursos de iniciación a la investigación» dirigidos a alumnos de licenciatura con inclinación a la investigación bioquímica; asimismo y en torno a los Congresos organiza la actividad titulada «La empresa puedes ser tú» cuyo objetivo es abrir nuevas visiones profesionales a jóvenes bioquímicos. Los premios

patrocinados por Socios protectores que se otorgan en los congresos a diversos tipos de excelencia, están también destinados a estimular a los jóvenes y a atraerlos a las actividades de la Sociedad. Teniendo en cuenta tanto su número como su potencial científico, las actividades dirigidas a los jóvenes deben continuar siendo un elemento importante a considerar en las futuras actuaciones de la Sociedad.

MIRANDO AL FUTURO

La Sociedad se hace continuamente, no es una labor acabada. Su futuro dependerá de lo que los socios, y a través de ellos la Junta Directiva, decidan hacer. El Presidente saliente enumeraba, al pasar el testigo al actual, una serie de tareas en las que está comprometida la SEBBM: la celebración del Congreso IUBMB en 2012, la extensión de relaciones con Sociedades vecinas asomándose también hacia el otro lado del Mediterráneo y por supuesto continuar nuestra implicación en FEBS y IUBMB (Rubio, 2008). A estas grandes tareas se unirán otras, quizás menos espectaculares pero igualmente importantes; no la menor la de mantener el interés por la Sociedad de los jóvenes que se sigan incorporando a la tarea de investigar la química de la vida.

Si desde los humildes comienzos en el CIB la SEB(BM) ha llegado hasta la brillante situación actual ha sido debido a dos factores: uno, indiscutible, el gran aumento en calidad y cantidad de la bioquímica en España reconocida internacionalmente y otro, la labor callada y a menudo ignorada de numerosas personas que de forma altruista han dedicado su tiempo y su esfuerzo a distintas tareas dentro de la Sociedad. Personas que como los hombres en el verso de León Felipe han trabajado para otros y para el futuro: Hombres/ sobre hombros/ de otros hombres;/ Hombres/ con hombros/ para otros hombres;/ Hombres,/ Hombres,/ Hombres...

Sirvan estas líneas también como muestra del agradecimiento de la comunidad bioquímica hacia ellas.

Lo expuesto es una serie de recuerdos y consideraciones personales sobre algunos asuntos relacionados con la SEBBM desde sus inicios en el CIB hasta el momento actual. Otras personas contarían una historia diferente o pondrían énfasis en otros puntos; es normal, las visiones personales tienen inevitablemente un sesgo, por eso son personales; espero sin embargo que la mía no se haya alejado mucho de cómo fueron vistos en general los hechos mencionados. Confío también en haber resaltado lo importante que fue el CIB en el inicio y durante un largo tiempo en la vida de la SEBBM.

REFERENCIAS

- American Society of Biological Chemistry. *Statutes*.
- Asensio C. *Cartas desde América. 1959-1962*. Servicio de Publicaciones de la Caja de Ahorros de Asturias (1986).
- De la Rosa, M. A. *La conexión latinoamericana de la SEBBM*, SEBBM 157, 4 (2008).
- Feldmann H. (coordinador) *Forty Years of FEBS 1964 to 2003. A Memoir*, Blackwell Publishers, on behalf of FEBS, Oxford (2003).
- Martínez Peinado, J. *Nicolaas J.M. Van Uden (1921-1991)*. Memoria SEBBM 1989-1993 (1993).
- Muñoz, E. (coordinador) *Cuarenta años de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (1963-2003)* Sociedad Estatal de Conmemoraciones Culturales (2004).
- Pensa, P. *How Company Names Influence Short- and Long-Run Stock Market Performance* (2006). En <http://ssrn.com/abstract=924171>.
- Plimmer, R. H. A. *The history of the Biochemical Society 1911-1949*. Cambridge University Press. Cambridge (1949).
- Rubio, V. *Nuevo cambio de ciclo*. SEBBM 157, 2 (2008).
- Santesmases, M. J. *Alberto Sols*. Ayuntamiento de Sax/ Instituto de Cultura «Juan Gil Albert»/ Diputación Provincial de Alicante (1998).
- Santesmases, M. J. *Los años fundadores de la SEB y la internalización de la bioquímica española (1963-1975)* en Cuarenta años de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (1963-2003) (E. Muñoz, coordinador). Sociedad Estatal de Conmemoraciones Culturales (2004).
- Sols, A. *Del Centro de Investigaciones Biológicas a la nueva Biología*. Cuenta y Razón 28, 59-64 (1987).
- Weaver, W. *Report of the Rockefeller Foundation*. New York (1938).

Capítulo 5

LA APORTACIÓN DEL CIB DEL CSIC EN EL DESARROLLO DE LA MICROBIOLOGÍA

Concepción García Mendoza

Después de casi cinco décadas (47 años) de investigación sobre Bioquímica Microbiana en el Centro de Investigaciones Biológicas (CIB) del CSIC, voy a referirme a la aportación efectuada por este Centro en el desarrollo de la Microbiología en España durante el medio siglo que nos ocupa, desde la doble vertiente de mi pertenencia a dicho CIB, siendo testigo de este periodo en primera línea, y de su vinculación con la Sociedad Española de Microbiología (SEM), en la que, por haber ejercido consecutivamente durante años los cargos de Tesorera y de Secretaria Científica, así como de Delegada de la SEM en la *FEMS (Federation of European Microbiological Societies)*, he podido dejar constancia previa de su trayectoria histórica en el libro «Historia de la Sociedad Española de Microbiología a lo largo del siglo XX».

LOS AÑOS SESENTA

El edificio del CIB de Velázquez 144 se inauguró el 8 de febrero de 1958 y mi incorporación tuvo lugar en septiembre de 1961 en el grupo de Bioquímica y Microbiología del Suelo dirigido por Julio Rodríguez Villanueva. Ubicado en este edificio se encontraba el Instituto Jaime Ferrán de Microbiología (gran impulsor de la SEM, fundada en el mismo CSIC en 1946, con sede en este Instituto) donde se trabajaba sobre diferentes aspectos microbiológicos. El director de dicho Instituto era Lorenzo Vilas, que había sucedido a uno de los fundadores del CIB, Arnaldo Socías, fallecido prematuramente antes de la inauguración oficial del mismo, y los grupos de investigación estaban liderados por Miguel Rubio (Microorganismos Parásitos de Plantas), Román de Vicente (Fisiología Bacteriana), Antonio Portolés (Antibióticos), Eduardo Gallardo (Virus Animales), Rafael Lahoz (Química), Gregorio Fraile (Fijación Simbiótica del Nitrógeno), Jesús Morales (Fijación Directa del Nitrógeno), Enrique Feduchi (Levaduras), Julio Pérez Silva (Protozoología) y Cándida González Vázquez (Anaerobios), además del ya citado Julio R. Villanueva.

Existían además en el CIB varios grupos activos importantes como los de Alberto Sols (Enzimología), José Luis Rodríguez Candela (Metabolismo), Francisco Escobar y Gabriella Morreale (Fisiopatología Tiroidea), Eugenio Ortiz (Genética) y Antonio Fernández de Molina (Biofísica), junto con la incorporación de Manuel Losada en 1962 (Biología Celular), y es en los inicios de estos años sesenta cuando comenzaron a incrementarse las actividades científicas, consecuencia de la presencia de todos estos destacados investigadores repletos de inquietudes. En el año 1962 se instaló en el CIB el primer Microscopio Electrónico de Transmisión, bajo la supervisión de Miguel Rubio, y se convocaron por el Ministerio de Educación Nacional las primeras Becas de Iniciación a la Investigación para la realización de Tesis Doctorales del Patronato de Igualdad de Oportunidades (PIO), correspondiendo cuatro Becas para el CIB en diferentes disciplinas y Departamentos: Facundo Valverde (grupo de Fernández de Molina), Eladio Viñuela (grupo de Sols), José Luis Cánovas (grupo de Losada) y la que suscribe (grupo de Villanueva).

Dentro del grupo de Bioquímica y Microbiología del Suelo, en donde trabajaban, además de Julio R. Villanueva y su esposa Isabel García Acha, Juan Antonio Leal, Emilio Muñoz, M.^a Dolores García López, M.^a José Rodríguez Aguirre y José Luis Cánovas, quien después pasaría al grupo de Losada, y se incorporaban paulatinamente Monique Novaes, Santiago Gascón, Carlos Hardisson, Gregorio Nicolás, Rafael Sentandreu, Federico Uruburu, M.^a. Victoria Elorza, Rubens López, Jaime Monreal, Juan Pedro García Ballesta, Antonio Jiménez etc., las actividades se iban multiplicando, y a pesar de las muchas dificultades que se encontraban en aquellos años para hacer investigación en España, ya se publicaba en *Nature*. En 1960, Julio R. Villanueva creó la Colección Española de Cultivos Tipo (CECT), constituyendo junto con el Microscopio Electrónico los primeros Servicios Especializados del CIB y, en 1962, organizó también en el CIB, el I Curso de Bioquímica de Microorganismos de nivel nacional, así como, con Isabel García Acha, la I Reunión de Microbiólogos Españoles en Madrid, reuniendo en un solo acto las comunicaciones científicas que solían presentarse en las Sesiones Públicas de las Juntas Directivas de la entonces denominada Sociedad de Microbiólogos Españoles. Esta primera Reunión Nacional sirvió de germen de los posteriores Congresos Nacionales, alcanzando un gran éxito científico e iniciándose fructíferas relaciones entre el CSIC, la Universidad, Sanidad y la Industria. Nuevamente el citado investigador organizó, en 1964 también en el CIB, el II Curso de Bioquímica de Microorganismos, esta vez de nivel internacional, cursos que seguirían celebrándose posteriormente en la Universidad de Salamanca tras su acceso a la cátedra de Microbiología en

1967, y por este mismo motivo la CECT fue trasladada igualmente al Departamento de Microbiología de dicha Universidad.

En 1965 Julio R. Villanueva y su grupo de Bioquímica Microbiana se integraron en el nuevo Instituto de Biología Celular del CIB, junto con los grupos de Manuel Losada y Gonzalo Giménez Martín y, en este mismo año se convocaron las Becas Posdoctorales del PIO, que dieron lugar a que, con los investigadores que habían completado su formación en el extranjero y que regresaban al CIB, se produjese un importante crecimiento y emancipación de nuevos grupos, además de los de reciente formación en las universidades de nueva creación, contribuyendo todos ellos al desarrollo de las áreas de Microbiología, Bioquímica y Genética en España. Igualmente dentro de esta década tuvo lugar la consolidación de la Sociedad de Microbiólogos Españoles cambiando, a petición de sus Socios, su nombre por el de Sociedad Española de Microbiología, SEM, organizando Miguel Rubio en 1969 también en Madrid en el CSIC, la II Reunión Científica con el nombre de II Congreso Nacional de Microbiología y decidirse la celebración bianual de estos Congresos, junto con la creación de diferentes Secciones de Trabajo Especializadas y Regionales, que fueron cristalizando a lo largo de las siguientes décadas, dando lugar a la multiplicación de las actividades científicas.

Este crecimiento de la Microbiología junto con el de otras áreas de la Biología del CIB durante los años sesenta trajo como consecuencia, además del aumento de la masa crítica, la falta de espacio vital, comenzando la diáspora de ciertos grupos de investigación como el ya citado de Julio R. Villanueva, junto con el de Manuel Losada, a las Universidades de Salamanca y Sevilla respectivamente. Al trasladarse Julio R. Villanueva y parte de su grupo a la nueva cátedra de Microbiología de Salamanca, los restantes investigadores del grupo que permanecieron en el CIB dentro del Instituto de Biología Celular, fueron integrados en el Departamento de Bioquímica bajo la dirección de David Vázquez, que habiéndose incorporado al CIB en 1966 iniciando el grupo de Biosíntesis de Proteínas, ostentaría la presidencia de la SEM durante la siguiente década (1971-74).

Desde sus comienzos la SEM formó parte de la IAM (*International Association of Microbiology*, anteriormente denominada ISM, *International Society of Microbiology*) y seguidamente IAMS (*International Association of Microbiological Societies*), y siempre incluyó en sus Juntas Directivas a microbiólogos del CIB, la Universidad, Instituciones Sanitarias y la Industria. Dichas Juntas Directivas se han celebrado habitualmente en el CIB, continuando así la tradición iniciada desde su fundación en el CSIC, permaneciendo vinculada a nuestro Centro

hasta nuestros días. La revista de la SEM, «Microbiología Española», que había empezado a publicarse en 1947 bajo el mecenazgo del CSIC para incluir los trabajos científicos presentados en las Juntas Directivas de la Sociedad, junto con toda la información sobre los Congresos Internacionales, Actas de Reuniones, etc., continuó su andadura durante esta década. Las Memorias del CIB publicadas a partir del año 1963 constituyen un documento único en donde quedan claramente reflejadas todas las actividades científicas que tuvieron lugar en los distintos aspectos de la Biología cultivados en nuestro Centro, y por tanto las de la Microbiología que nos ocupa.

DÉCADA DE LOS SETENTA

Como consecuencia del crecimiento del CIB anteriormente citado, durante esta década continuó la separación de varios grupos de investigación relevantes, y así en 1972 y 1975 los grupos de Enzimología y Fisiopatología Tiroidea se trasladaron a la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid respectivamente y, a continuación, entre 1975 y 1977 los grupos de Eladio Viñuela y Margarita Salas, de David Vázquez, y de Antonio García Bellido lo hicieron a la Facultad de Ciencias de esta misma Universidad para constituir la base del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. Igualmente durante este período otros investigadores fueron abandonando individualmente el Centro tras su acceso a diferentes cátedras universitarias: Julio Pérez Silva, Manuel Ruiz Amil, Carlos Hardisson, Santiago Gascón, Federico Uruburu, Jorge Fernández López Sáez, Rafael Sentandreu, etc., y paralelamente, y debido a este crecimiento de la Microbiología en el CIB, a principios de 1976 se creó el nuevo Instituto de Inmunología y Biología Microbiana bajo la dirección de Antonio Portolés, con una parte de los Institutos Ferrán y de Biología Celular. Y en medio de todas estas vicisitudes, en 1973 el CIB sufrió las consecuencias de una explosión de gas en el subsuelo de la calle Joaquín Costa, afectando principalmente a los laboratorios ubicados en este ala del edificio correspondientes al Instituto Ferrán.

Este crecimiento progresivo experimentado por la Microbiología y la SEM a que hemos hecho referencia queda reflejado en los Congresos Nacionales que, después de haber sido instituidos por los microbiólogos del Instituto Ferrán del CIB, comienzan a ser organizados por las distintas sedes universitarias de Microbiología de diferentes puntos de la península: el III Congreso (Agustín Pumarola Busquets, Barcelona 1971); el IV Congreso (Vicente Callao Fabregat y José Olivares Pascual, Granada 1973); el V Congreso (José Ángel García Rodríguez, Salamanca 1975); el VI Congreso (Benito Regueiro Varela, Santiago de

Compostela 1977) y el VII Congreso (José Mira Gutierrez, Cádiz 1979) y, además de las citadas Reuniones, se inician también en este período los Congresos de FESBE (Federación Española de Sociedades de Biología Experimental que agrupaba las Sociedades de Microbiología, Bioquímica, Farmacología, Fisiología y Genética), celebrándose el primero de ellos en Madrid en 1976 organizado por Federico Mayor Zaragoza. Y como consecuencia de la madurez alcanzada por la Microbiología en nuestro país, se inicia la organización de los primeros Congresos Internacionales en España por parte de nuestros microbiólogos, como: el *III International Symposium on Yeast Protoplasts* (Julio Rodríguez Villanueva, Salamanca 1972); el *III International Congress of Virology* (División de Virología de la IAMS y Grupo de Virología de la SEM, Madrid 1975) y el *III European Meeting on Bacterial Transformation and Transfection* (Antonio Portolés, Granada 1976).

Las Secciones de Trabajo de la SEM comenzaron sus actividades dando lugar paulatinamente a los siguientes Grupos Especializados y Regionales: de Cataluña y Baleares (Ramón Parés, 1971), de Virología (Florencio Pérez Gallardo, 1971), del Noroeste (Benito Regueiro, 1972), de Fitopatología (Eloy Mateo-Sagasta, 1972), de Microbiología Clínica (Fernando Baquero, 1972), de Microbiología de Alimentos (Cándida González Vázquez, 1973), de Micología (Rafael Sentandreu, 1977), de Microbiología Industrial (Juan Francisco Martín, 1978) y de Aragón, Navarra, Rioja y Soria (Rafael Gómez Lus, 1979). Cada Grupo empezó a organizar Reuniones periódicas de su especialidad en los años en los que no se celebraban los Congresos Nacionales, y posteriormente a programar una Mesa Redonda en cada Congreso Nacional.

La revista «Microbiología Española» continuó su dependencia del Instituto Ferrán, y por su parte la SEM, que había comenzado a publicar en 1972 un «Boletín Informativo» redactado por el Departamento de Microbiología de la Universidad de Salamanca bajo la dirección de Julio R. Villanueva y Federico Uruburu, trataba de iniciar la edición de una nueva revista denominada «Biología Microbiana» a financiar por la propia Sociedad. A finales de esta década comenzó a organizarse en el CIB la infraestructura administrativa de la SEM por parte de las entonces Secretaria y Tesorera, Eulalia Cabezas de Herrera y Concepción García Mendoza, con la consiguiente informatización durante la siguiente década, lo que contribuyó también al fortalecimiento de la Sociedad. La CECT, ubicada en Salamanca hasta 1974, se trasladó a la Facultad de Biología de la Universidad del País Vasco con motivo del acceso de Federico Uruburu a la cátedra de Microbiología de dicha Facultad estableciéndose, a partir de este periodo, una más estrecha vinculación entre la CECT y la SEM.

En 1974 nuestra Sociedad intervino de forma activa en la fundación de la *FEMS*, con el propósito de conseguir una comunicación e interrelación científica más rápida entre los microbiólogos europeos, asumiendo la representación española Domingo Rodríguez Sánchez, al que sucedió como Delegada, Eulalia Ca-bezas de Herrera, ambos del Instituto Ferrán. Por otra parte la *IAMS*, de la que la SEM era miembro nato desde su fundación, requirió una vez más la intervención española, a través de la SEM, para llevar a cabo su transformación en *IUMS* (*International Union of Microbiological Societies*), lo que implicaba la enmienda de los correspondientes Estatutos.

LOS AÑOS OCHENTA

Esta década se caracterizó por el desarrollo de las nuevas directrices de la Microbiología, la Genética Microbiana, la Ingeniería Genética, la Biotecnología, etc., junto con el crecimiento exponencial de la SEM. Por su parte el CIB continuaba también su trayectoria científica creciente y, en 1985 desaparecían los diferentes Institutos integrantes para pasar a ser el Centro multidisciplinar de Investigaciones Biológicas dentro del organigrama del CSIC. La unificación del CIB hizo que la Microbiología quedase distribuida en diferentes Grupos de Investigación cada vez más especializados, dentro de las Unidades Estructurales de Genética Bacteriana, Ingeniería Genética, Microbiología Aplicada, Fitopatología y Virología, debido a que los microorganismos habían llegado a desempeñar un papel decisivo al ser utilizados no sólo por sus múltiples y versátiles propiedades sino también como sistemas modelo en el estudio de los procesos básicos de la Biología.

Los Congresos Nacionales celebrados en esta década, indicadores y divulgadores de la creciente actividad en el área de la Microbiología, continuaron siendo organizados en diferentes Universidades Españolas: el VIII Congreso (César Nombela, Madrid 1981); el IX Congreso (Antonio Rodríguez Torres, Valladolid 1983); el X Congreso (Federico Uruburu, Valencia 1985); el XI (Carlos Har-disson, Gijón 1987) y el XII Congreso (Ramón Díaz García, Pamplona 1989), y nuevamente FESBE organizó su II Congreso en 1981 en Madrid, esta vez bajo la dirección de Antonio Fernández de Molina y Antonio G. García. Varias Reuniones Internacionales volvieron a celebrarse en España organizadas por diferentes microbiólogos españoles: el *VII International Specialized Symposium on Yeasts* (Rafael Sentandreu, Valencia 1981); el *FEMS Symposium on Microbial Cell Wall Synthesis and Autolysis* (César Nombela, Madrid 1984); el *XV FEMS Council Meeting* (Concepción García Mendoza, Madrid 1989) y el *FEMS Workshop on*

General and Applied Aspects of Halophilic Microorganisms (Francisco Rodríguez Valera, Alicante 1989).

Continuando la vinculación de la SEM con el CIB, si al inicio de estos años ochenta el número de Socios apenas alcanzaba los 800 miembros, a lo largo de esta década este número llegó a duplicarse, gracias a las numerosas actividades acometidas por sus sucesivas Juntas Directivas con la ayuda de la ya citada infraestructura administrativa en pleno rendimiento, habiéndose obtenido otro local del CSIC (C/Vitruvio 9) para albergar la secretaría administrativa, donde permanece en la actualidad. Debido también a este crecimiento fue la creación de los nuevos Grupos de Taxonomía Bacteriana (Alberto Ramos Cormenzana, 1984) y de Biodeterioro (Fernando Laborda, 1987), a la vez que comenzaron a separarse como Sociedades independientes una parte del Grupo de Microbiología Clínica (Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Evelio Perera, 1981), el Grupo de Fitopatología (Sociedad Española de Fitopatología, Eloy Mateo-Sagasta, 1982), parte del Grupo de Virología (Sociedad Española de Virología, Rafael Nájera, 1986) y parte del Grupo de Microbiología Industrial (Sociedad Española de Biotecnología, Juan Francisco Martín, 1986).

Los intentos de la SEM de editar su propia revista no llegaron a cristalizar, por lo que se decidió reanudar la colaboración con la revista «Microbiología Española» pero, al no llegar a cubrirse todas las expectativas, en 1985 se inició en el CIB la publicación de la nueva revista «Microbiología SEM», bajo la dirección de Rubens López. La CECT cambió de nuevo su ubicación, trasladándose en 1980 a la Facultad de Biología de la Universidad de Valencia, bajo la dirección de Federico Uruburu, consiguiendo afianzarse paulatinamente y formar parte de la Organización de Colecciones de Cultivo de Europa (ECCO), del *Microbial Information Network Europe* (MINE) y de la *World Federation for Culture Collections* (WFCC) que incluye *The World Data Center on Microorganisms* (WDCM).

Entre otras nuevas actividades científicas acometidas por la SEM durante esta década caben destacar la instauración de la Conferencia B bianual y los Premios de la SEM a celebrar durante los respectivos Congresos Nacionales de Microbiología. En 1985 y durante el X Congreso celebrado en Valencia tuvo lugar la entrega del primer Premio dedicado a Jaime Ferrán, por tratarse de la ciudad donde realizó la mayor parte de su labor científica, corresponder el año del centenario de las vacunaciones contra el cólera y haber desaparecido en ese momento en el CIB el Instituto de su nombre. Los dos siguientes Premios fueron dedicados a David Vázquez (Gijón, 1987) y a Lorenzo Vilas (Pamplona, 1989), y los sucesivos

Premios hasta el presente volvieron a ostentar el nombre de Jaime Ferrán en desagravio a su no siempre reconocido mérito científico.

DÉCADA DE LOS NOVENTA

En 1992 y después de una evaluación científica internacional el CIB se estructuró en cinco grandes áreas temáticas, una de cuales fue Microbiología Molecular, que incluía a su vez a diferentes grupos de investigación que, han dado lugar a los actuales: Biodegradación de la Lignina y Compuestos Recalcitrantes (Ángel Martínez Ferrer), Biología Molecular de Hongos Basidiomicetos (Aldo González Becerra), Bioquímica de Hongos (Concepción García Mendoza), Biotecnología Medioambiental (José Luis García López), Carbohidratos Microbianos (Alicia Prieto), Ensamblajes Macromoleculares Microbianos: Proteínas, ADN y Carbohidratos (Rafael Giraldo), Genética Bacteriana (Ernesto García López), Genética Molecular de *Aspergillus* (Miguel Ángel Peñalva), Péptidos Antibióticos Eucarióticos (Luis Rivas), Sistemas Toxina-Antitoxina (Ramón Díaz Orejas), Virología en Acuicultura (Sara Pérez Prieto) y Virología Molecular de *Vaccinia* (Eduardo Páez), a los que cabe añadir los Grupos de Biología Molecular de Bacterias Gram-positivas (Paloma López García), Parasitología Molecular (Vicente Larraga), y Replicación, Expresión del DNA en Bacterias Gram-positivas I (Gloria del Solar) y II (Manuel Espinosa), que se encuentran estructurados fuera del Departamento de Microbiología Molecular. Se trata de grupos competitivos que completaron su formación en Centros de Investigación de Europa y los Estados Unidos, publican en revistas de prestigio internacional y colaboran en redes nacionales e internacionales, creando un ambiente científico que favorece la incorporación y formación de jóvenes que continuarán, en un futuro próximo, su labor investigadora en el CSIC, en la Universidad, en otras Instituciones o en la Industria.

Durante esta década continuó igualmente el crecimiento y expansión de la Microbiología en sus diferentes nuevas directrices, por lo que los microbiólogos del CIB Víctor de Lorenzo y Miguel Vicente se integraron en el recién inaugurado Centro Nacional de Biotecnología del CSIC (1992). A partir de 1990 la SEM comenzó a organizar los Cursos de Iniciación a la Investigación Microbiológica dirigidos a aquellos estudiantes universitarios de los últimos cursos de carrera motivados por la Microbiología, teniendo lugar el primero de ellos en Segovia dirigido por Ernesto García López del CIB, alcanzando un éxito importante, y continuando sucesivamente en diferentes localidades bajo la dirección de otros relevantes microbiólogos, idea que posteriormente fue tam-

bién adoptada por la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular. También se incrementó el número de Grupos Especializados dando cabida en 1994 a Microbiología Molecular (José Casadesús), Microbiología del Medio Acuático (Juan Iribarri) y Protozoología (Antonio Torres).

Los Congresos Nacionales de Microbiología siguieron su ritmo bianual: el XIII Congreso (Julio Rodríguez Villanueva, Salamanca, 1991); el XIV Congreso (Rafael Gómez Lus, Zaragoza, 1993); el XV Congreso (César Nombela, Madrid, 1995); el XVI Congreso (Ramón Parés y Francisco Congregado, Barcelona, 1997) y el XVII Congreso (Alberto Ramos, Granada, 1999). Durante el citado XV Congreso Nacional de Madrid tuvo lugar la celebración del Cincuentenario de la SEM, organizándose diferentes actividades conmemorativas y publicándose un libro y una serie de artículos sobre dichos 50 años. Cada vez más Congresos Internacionales fueron organizándose en España por microbiólogos españoles: el *VI International Symposium on Microbial Ecology* (Ricardo Guerrero, Barcelona, 1992); el *FEMS Symposium on Bacterial Growth and Lysis* (Miguel Ángel de Pedro, Palma de Mallorca, 1992); el *FEMS Symposium on Identification of Bacteria: present trends, future prospects* (Alberto Ramos, Granada, 1993); el *International Symposium on Biosorption and Bioremediation* (Fernando Laborda, Madrid, 1994); el *Symposium on Olive Oil Processes and Byproducts Recycling* (Alberto Ramos, Granada, 1995), el *International Seminar on Molecular Mechanisms of Microbial Pathogenicity* (Jose Antonio Vázquez Boland y Rafael Rotger, Madrid, 1998) y el *VI FEMS Symposium on Marine Microbiology: perspectives for the sustainable use of oceans in the XXI century* (Dolors Vaqué, Sitges, 1998).

La revista «Microbiología SEM», también en progresión ascendente, en 1994 pasó a ser dirigida por Ricardo Guerrero con la misión de mantener la periodicidad para su inclusión en los *Current Contents*, y a partir de 1998 fue sustituida por la nueva revista *International Microbiology*, que paulatinamente fue avanzando para integrarse en el *Journal Citation Reports*. Por su parte la CECT, cada vez más afianzada gracias a su conversión en un Servicio General de la Universidad de Valencia, obtuvo también la categoría de Autoridad Internacional de Depósito de Microorganismos con fines de patentes (*AIDM*), facilitando el trámite para la petición de patentes biotecnológicas, consiguiendo un espacio y personalidad propios, regulándose por un Reglamento Interno y un Consejo del que forman parte diferentes microbiólogos de diferentes instituciones incluido el CSIC, constituyendo también una Unidad Asociada del Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos del CSIC y continuando su estrecha vinculación con la SEM.

Mención especial se merecen las relaciones con la *FEMS* en este periodo, cuyos Delegados, Concepción García Mendoza y Juan Antonio Leal, continuaron siendo del CIB y dieron como resultado la elección de César Nombela como Vicepresidente (1991-93) así como Presidente (1994-96), a la vez que seguía obteniéndose financiación para la organización de los Simposios *FEMS* ya citados y diferentes *FEMS Fellowships* para microbiólogos jóvenes.

INICIOS DEL SIGLO XXI

El hecho más representativo de estos primeros años del siglo XXI, en relación con el CIB, es el traslado, desde el primitivo edificio de la calle Velázquez, al nuevo emplazamiento de la calle Ramiro de Maeztu en la Ciudad Universitaria. Después de numerosas vicisitudes para poder disponer del nuevo edificio en las mejores condiciones de trabajo posibles, dicho traslado tuvo lugar durante el año 2003. El busto de Jaime Ferrán que, en sus principios se encontraba en la Biblioteca del Instituto del mismo nombre, fue reubicado en un lugar destacado de este nuevo edificio. La SEM continuó su vinculación con el CIB y en el año 2002 un nuevo Grupo Especializado vino a sumarse a los anteriores (Microbiología de Plantas, Jesús Murillo).

Durante este periodo se celebraron los siguientes Congresos Nacionales de Microbiología: el XVIII Congreso (Francisco Rodríguez Valera, Alicante, 2001); el XIX Congreso (Tomás González Villa, Santiago de Compostela, 2003); el XX Congreso (Miguel Ángel Asensio, Cáceres, 2005) y el XXI Congreso (Antonio Ventosa, Sevilla, 2007). Las Reuniones Internacionales organizadas igualmente en España, en claro crecimiento exponencial, fueron: el *International Symposium on Molecular Biology and Pathogenicity of Candida and Aspergillus* (Germán Larriba, Badajoz, 2000); el *EUROFAN 2000, The final meeting* (Grupo EUROFAN, Salamanca, 2000); el *VI Congress of the European Confederation of Medical Mycology Societies* (José M^a Torres, Barcelona, 2000); la *IV FEMS European Conference on Nitrogen Fixation* (Antonio J. Palomares, Sevilla, 2000) y coincidiendo con esta última, el *26th FEMS Council Meeting* en Sevilla, por segunda vez en España; el *10th International Symposium on Phototrophic Prokaryotes* (Ricardo Guerrero, Barcelona, 2001); el *International Symposium on Culture Collections* (Federico Uruburu, Valencia, 2002); *Halophiles 2001: FEMS International Conference on Halophilic Microorganisms* (Antonio Ventosa, Sevilla, 2002); el *7th FEMS International Symposium on Aeromonas and Plesiomonas* (Antonio Martínez Murcia, Orihuela, 2002); el *International Specialized Symposium on Yeast* (Rafael Sentandreu, Valencia, 2004); las Jornadas Latinoamericanas

de Microbiología, conjuntamente con la ASM; *American Society for Microbiology*-SPM —Sociedad Portuguesa de Microbiología— y SEM (Ricardo Guerrero, Madrid, 2004); el *IBBS-13: XIII International Congress on Biodeterioration and Biodegradation* (Felipe Montero, Madrid, 2005); el Simposio Internacional *Streptococcus pneumoniae* y enfermedad neumocócica (Rubens López, Madrid, 2005); el *2nd. FEMS Congress of European Microbiologists* (César Nombela, Madrid, 2006); el Simposio *The Microbial World a Microbe*, (Ricardo Guerrero, Sevilla, 2007) y el I Congreso Hispano-Francés de Protistología (Eduardo Villalobo, Aurelio Serrano e Isabelle Desportes, Sevilla, 2008), pudiéndose concluir de todos los acontecimientos expuestos, el importante papel desempeñado por la SEM en la internacionalización de la Microbiología española.

Como consecuencia de las publicaciones realizadas sobre el cincuentenario de la SEM ya citado y acaecido en el año 1995, la actualización de sus actividades hasta el año 2000 dio lugar a la edición del libro «Historia de la Sociedad Española de Microbiología a lo largo del siglo XX» (2002), coordinado por la que suscribe. La CECT, completamente consolidada a nivel internacional, en 2003 pasó a ser dirigida por Esperanza Garay por fallecimiento de su anterior Director. La revista *International Microbiology*, bajo el impulso de Ricardo Guerrero, consiguió superar las metas previstas de su inclusión en el *Current Contents* figurando, a partir del año 2005, en el *Journal Citation Reports* con un índice de impacto de 1,869 que ha ido ascendiendo hasta 2,617 en el 2007. En este mismo año ha hecho su aparición el Boletín Electrónico mensual «NoticiaSEM», dirigido desde el CIB por Rafael Giraldo.

Las relaciones con la *FEMS* firmemente consolidadas dieron lugar, además de los diferentes Simposios Internacionales en España ya citados, a la celebración en nuestro país del XXV Aniversario de su fundación junto con el *26th Council Meeting* de Sevilla, entregándose la primera medalla de la *FEMS* «André Lwoff» en honor a su primer Presidente, y decidiéndose la organización de Congresos Europeos Trianuales, correspondiendo la celebración del II Congreso en Madrid en 2006, como también se ha hecho constar. En relación con la *IUMS*, la SEM siguió manteniendo estrechas relaciones, siendo representada por diferentes microbiólogos españoles a lo largo de todos estos años en sus distintos Comités, Comisiones y Federaciones.

Las actividades científicas de la Microbiología reseñadas durante el medio siglo que nos ocupa, corresponden mayoritariamente a los Grupos de Investigación del CIB en distintas colaboraciones con diferentes Grupos de Investigación ex-

tranjeros y/o nacionales como los Departamentos Universitarios, Servicios de Microbiología Hospitalaria, Industrias de Fermentaciones Vínicas y Lácticas, de producción de Antibióticos y Vacunas, y Laboratorios Farmacéuticos. La evolución de la Microbiología en estas cinco décadas en el CIB ha sido extraordinaria a juzgar por las publicaciones del área, habiendo alcanzado unos niveles de excelencia científica ciertamente inimaginables en los primeros años de este cincuentenario. Solo el número aproximado de dichas publicaciones realizadas en el CIB, deducido de las correspondientes Memorias de los años 1963 a 2006, se encuentra alrededor de 3.000, sin cuantificar a aquellas que se solapan con las de las áreas de Bioquímica, Biología Molecular y Celular, etc., mostrando un índice de impacto creciente y, sin hacer referencia expresa a otros marcadores de excelencia científica como los Proyectos de Investigación ejecutados, patentes etc., recogidos en diferentes Bases de Datos.

En un tiempo relativamente reducido los microorganismos han sido identificados no sólo como responsables de las infecciones en el hombre, en los animales y en las plantas, sino también jugando un papel fundamental en los importantes ciclos biológicos de la Naturaleza, y actualmente han pasado a ser considerados como el material básico para estudios genómicos. Los primeros organismos cuyo material genético se secuenció fueron los virus, a los que siguieron las bacterias comenzando con *Haemophilus influenzae* en 1995. Actualmente se han publicado alrededor de tres centenares de genomas completos de microorganismos, de los cuales una cincuentena corresponde a eucariotas, y no podemos dejar de reseñar a *Escherichia coli* como el organismo más utilizado para estudios de Biología Molecular.

CONSIDERACIONES FINALES

En resumen, la Microbiología es en la actualidad una rama de las Ciencias Biológicas muy desarrollada en España desde los años sesenta, con la importante participación del CIB, y un destacado número de los investigadores de dicho Centro han desempeñado papeles relevantes en este área, no sólo desde el punto de vista científico sino también organizativo, como se demuestra al repasar los miembros integrantes de las sucesivas Juntas de Gobierno de la SEM, Presidentes y Vicepresidentes, Secretarios, Tesoreros y Vocales, Presidentes de Grupos Especializados, Delegados de la SEM en la FEMS, Premios Bianuales, etc., que acreditan la estrecha vinculación entre la SEM y nuestro Centro: Arnaldo Socías, Lorenzo Vilas, Román de Vicente, Miguel Rubio, Julio Pérez Silva, Enrique Feduchi, Julio R. Villanueva, David Vázquez, Emilio Ronda, Antonio Portolés,

Domingo Rodríguez Sánchez, Cándida González Vázquez, Eladio Viñuela, Ramona Beltrá, Emilio Muñoz, Rubens López, Eulalia Cabezas de Herrera, Concepción García Mendoza, Rafael Sentandreu, Juan Antonio Leal, Ernesto García López, José Ramón Díaz Ruiz, Sara Pérez Prieto, Pedro García González, Carlos Hardisson, Eduardo Díaz Fernández, M.^a Jesús Martínez Hernández, Rafael Giraldo..., algunos de los cuales ya no se encuentran entre nosotros.

Para finalizar se debe hacer hincapié en lo que ha significado el CIB en todo este medio siglo, primeramente como iniciador de las distintas actividades científicas reseñadas y después como mantenedor y potenciador de la Microbiología junto con las áreas ya citadas de Bioquímica y Genética, desde donde irradió a numerosos Centros de la Universidad, del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Instituciones Sanitarias y la Industria. Sólo me queda por añadir que, aunque inevitablemente se han producido diferentes omisiones, he tratado de recordar a la mayoría de los investigadores que, en este periodo, han estado relacionados con la Microbiología del CIB, y espero y deseo que, en el futuro, nuestro Centro siga contribuyendo como hasta ahora, a cultivar todas las ramas microbiológicas desarrolladas y las que surjan en el futuro, en provecho de la Ciencia y la Humanidad.

Capítulo 6

EL DEPARTAMENTO DE ENZIMOLOGÍA EN LOS ALBORES DEL CENTRO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS

Claudio F. Heredia

Agradezco a los organizadores su invitación a participar en esta conmemoración.

Hace 20 años celebrábamos el treinta aniversario de la inauguración oficial del Centro de Investigaciones Biológicas (CIB). Muchos de los investigadores que entonces estaban con nosotros, no pueden unirse al acto que hoy nos reune, entre ellos el que era entonces director del Centro Dr. Gómez Acebo, uno de los principales promotores de aquella conmemoración. Personas que impulsaron y tuvieron un importante papel en el desarrollo de la ciencia en el CIB desaparecieron prematuramente durante estos últimos 20 años. Quiero que mis primeras palabras sean un recuerdo cariñoso para todos ellos y un reconocimiento a su labor en pro del CIB.

Yo voy a limitar mi exposición a relatar mis recuerdos sobre los inicios del Departamento de Enzimología en el recién inaugurado CIB y su contribución al desarrollo de la investigación bioquímica en nuestro país. Probablemente seré de los pocos en esta audiencia que pisaran el CIB en 1956.

La visión certera e ilusionada de Don José María Albareda hizo posible la creación de un Centro en el CSIC para el cultivo de la investigación en el campo de las Ciencias Biológicas, en cierto modo un homólogo del Instituto de Edafología y Fisiología Vegetal. Se ubica en las proximidades del campus del CSIC, en una zona de Madrid que aún conservaba el sabor de los amplios bulevares cubiertos de árboles. Distintos grupos de investigación dispersos por la geografía madrileña se trasladan al nuevo Centro. Entre ellos un incipiente grupo que trabajaba en Enzimología bajo la dirección del Dr. Alberto Sols en los sótanos de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid con mucha ilusión pero en condiciones bastante precarias. Se inician contactos con el bien establecido y casi único grupo en España de investigación bioquímica del Prof. Santos

Ruiz en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense, en donde a la sazón trabajaba Gertrudis DelaFuente que finalmente se incorporaría al grupo, junto con Antonia Medina, investigadora del Instituto de Edafología y Fisiología Vegetal del CSIC, Paco Alvarado, Carlos Villar Palasí y Eduardo Cadenas. Con su traslado en 1956 al CIB de la calle de Velázquez, la Sección pasa a ser Departamento de Enzimología al que se incorporan como nuevos miembros Carlos Asensio y yo mismo. El Departamento de Enzimología se ubica en la cuarta planta del edificio de Velázquez y comprende un despacho , un laboratorio y las cámaras frías en la torre central y dos laboratorios en el ala de Velázquez. Contiguos a estos laboratorios están el Departamento de Metabolismo y Nutrición dirigido por el Prof. Rodríguez Candela y una sección del Instituto de Endocrinología dirigida por los Drs. Arteta y Sara Borrell, grupos con los que se mantiene colaboración. El CIB alberga otros grupos de investigación pertenecientes a los Institutos Cajal y Ferrán de Microbiología. El CIB es un edificio en gran parte vacío en el que se puede circular sin dificultad por sus pasillos sin tropezarse con ninguna pieza de equipo y que incluso pudo ofrecer ocasionalmente un sitio para dormir a uno de los investigadores del Departamento con escasos recursos económicos.

Cuando el grupo de Enzimología emprende su andadura, Sols quiere imprimir a la investigación los parámetros que él había vivido en las universidades norteamericanas. Siendo profesor de Fisiología en la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona, se muestra interesado en el estudio de los mecanismos de absorción de azúcares en el intestino en colaboración con el Prof. F. Ponz. Durante este periodo, llega a la conclusión de que para conocer en detalle la bioquímica de los procesos fisiológicos era condición necesaria adquirir una sólida formación en enzimología básica y con el fin de adquirir esta formación solicita ser admitido en el laboratorio de los profesores Carl y Gerty Cori en la Universidad de San Luis en USA. En su primera entrevista con el Dr. Cori, le muestra su interés por el estudio de los mecanismos de absorción de glucosa en el intestino. Al darse cuenta del poco interés que Cori mostró por el problema, decide trabajar en un tema puramente enzimológico, la caracterización de la hexokinasa de cerebro y su inhibición por el producto de la reacción catalizada por el enzima, glucosa 6 fosfato, en el que Cori estaba interesado y que por otra parte cubría la finalidad por la que se había incorporado a este laboratorio. Durante su estancia en San Luis, adquirió una sólida formación en enzimología. En colaboración con el Dr. Crane, demostró la existencia en las moléculas de ciertos enzimas de centros activos, distintos al de unión del sustrato, capaces de ligar com-

puestos que al hacerlo modificaban la actividad de los enzimas. Centros reguladores que más tarde se denominaron alostéricos. A su vuelta a Madrid, retoma el estudio del transporte de azúcares en el intestino y utilizando abordajes experimentales basados en la especificidad de sustrato de los enzimas, demuestra que el transporte de azúcares por agentes de la mucosa intestinal es independiente de la fosforilación previa del sustrato. Se cierra con ello el círculo y los conocimientos adquiridos en enzimología le sirven para resolver la bioquímica de un proceso fisiológico. Su interés por los enzimas estaba siempre orientada a la resolución de algún proceso metabólico aún desconocido y no simplemente el conocimiento en sí del enzima correspondiente, tanto que la última fase de su actividad investigadora fué dirigida a comprobar que el comportamiento de los enzimas *in vitro*, era también aplicable a los enzimas actuando *in situ*, en el interior de la célula.

Para el desarrollo de los objetivos que se había propuesto, Sols encuentra una ayuda sin trabas en el personal del Departamento: una excelente secretaria, otra excelente auxiliar de laboratorio y una pléyade de brillantes colaboradores cuyos nombres son bien conocidos en esta audiencia y por ello creo innecesario enumerar. Por motivos obvios, hago sólo mención de dos personas que, además de la calidad científica de sus trabajos, complementaban la acción de Sols en dos direcciones importantes: Gertrudis DelaFuente que le libera de gran parte de las cargas administrativas, aporta una visión más físico-química al estudio de los enzimas y con su gran poder de persuasión le hace pisar tierra en muchas ocasiones y Carlos Asensio, persona muy inteligente, con gran imaginación y simpatía, que le ayuda a cultivar las relaciones públicas para lo que Sols era aún más sordo si cabe que para la música.

En mi opinión la contribución del grupo de Enzimología al desarrollo de la ciencia y al reconocimiento del CIB como Centro puntero en investigación biológica, se realiza a través, entre otras, de las acciones siguientes:

1. *Imposición de la dedicación completa y exclusiva a la investigación.* La dedicación exclusiva a la investigación implicaba jornada completa en el laboratorio, con comida incluida, cosa totalmente casi desconocida en España en la etapa que aquí nos ocupa. Sols se ocupa de que en el CIB exista una buena cafetería en la que pueda comer el personal del Centro, cosa no prevista en el proyecto inicial de construcción del Centro. Esta medida que ahora puede parecer pueril, era casi completamente inusual en esta época en la que la jornada laboral se interrumpía durante varias horas al mediodía.

2. *Realización de una investigación de calidad* que fuese competitiva con la realizada en las mejores universidades del mundo, dando a conocer los resultados obtenidos mediante su publicación en revistas de difusión internacional. En investigación básica o se hace una buena investigación o la investigación no sirve para nada y es una pérdida de dinero y tiempo. Los medios materiales con que cuenta el Departamento son muy escasos y como casi siempre sucede cuando una comunidad se enfrenta a condiciones adversas, saca recursos de entre sus miembros para vencer esta situación. La gran capacidad rectora y fuerte personalidad de Sols, su inquebrantable vocación y dedicación científica y su talante de generosidad y servicio a la comunidad marcaron el ambiente de trabajo, disciplina y eficiencia del grupo de sus colaboradores y pronto empezaron a aparecer importantes resultados.

Conscientes de las limitaciones que impone al desarrollo de la investigación la falta de medios, se elige como objeto de investigación un material barato: la levadura de panadería. Y como tema de trabajo se continua con el transporte de mono y disacáridos en este organismo y caracterización de hexosakininas en levadura y *E. coli*.

A título de ejemplo, resumo a continuación algunas de las aportaciones más significativas que se hicieron durante esta etapa inicial de puesta en marcha del Departamento en distintos campos a) transporte de azúcares a través de la mucosa intestinal, demostrando la independencia entre el transporte de hexosas y su fosforilación por la hexokinasa; b) demostración de la impermeabilidad básica de la membrana de levadura al paso de monosacáridos por simple difusión, estableciendo que la existencia de sistemas de transporte en la membrana aumentaba alrededor de un millón de veces la velocidad de entrada de la glucosa en la célula; c) dilucidación de los requerimientos estructurales que los monosacáridos debían cumplir para ser transportados por agentes específicos de membrana en levadura (estructura de glucopiranosa o fructofuranosa sin modificaciones a nivel del carbono 4); d) solución de la controversia existente sobre la fermentación directa o indirecta de disacáridos en levadura con la demostración de la existencia en levadura de sistemas de transporte para utilización de disacáridos del tipo de la maltosa y alfa-glucósidos. En contraste, la utilización de otro tipo de disacáridos como los beta-fructósidos se realiza mediante hidrólisis extracelular seguida de transporte del monosacárido; e) esclarecimiento de las bases moleculares de toxicidad de algunos azúcares y análogos estructurales: manosa es tóxica para las abejas y otros insectos porque estos organismos carecen de un enzima implicado en el metabolismo de la manosa, la fosfomanosaisomerasa, y acumulan manosa-6

fosfato; de un modo análogo se concluyó que el efecto tóxico de 2-deoxiglucosa sobre levadura y otros organismos se debía a una acumulación intracelular de 2-deoxiglucosa 6 fosfato y no a la acción de este compuesto sobre la fosfoglucosa isomerasa como se había postulado; f) transporte y fosforilación de azúcares en tejido adiposo y descubrimiento y caracterización de hexosakinases en levadura y *E.coli*.

La concesión de una ayuda por parte de los Institutos de Salud Pública de USA (1961) y otra Ayuda del I Plan de Desarrollo marcan una nueva etapa no menos brillante y fecunda en resultados en el Departamento ya consolidado, que pasa entonces a ser parte integrante del recientemente creado Instituto Gregorio Marañón. Con la adquisición de varias piezas de equipo y con la incorporación de nuevo personal, se aborda el estudio de la regulación de enzimas clave en glicolisis y gluconeogénesis: regulación de fosfofructokinasa y su posible implicación en el efecto Pasteur y de la frutosa 1-6 difosfatasa; se descubre y estudia la glucokinasa de hígado y la inducción de su síntesis por insulina; se pone de manifiesto en la hexokinasa de levadura del efecto inducido que produce la unión del sustrato sobre la estructura de los enzimas. La fosfofructokinasa ha sido motivo de estudio permanente en el Departamento de Enzimología y de persistentes dolores de cabeza para un buen número de investigadores. Finalmente ha podido ser domesticada por el grupo de Dr. Aragón (discípulo del Dr. Sols) hasta el punto de poder ser modificada su molécula por ingeniería genética y como consecuencia de ello su regulación. Los resultados obtenidos en el Departamento en el período 1954-66 fueron comentados favorablemente en abundantes citas con un total de unas 300 líneas en los Annual Reviews of Biochemistry, Microbiology and Physiology correspondientes.

3. *Formación de personal investigador.* Aparte de esta labor investigadora, la contribución del personal del Departamento de Enzimología fue importante en promover el desarrollo y la cooperación científica, tanto entre el personal de distintos grupos del CIB como con personal de otros Centros y a distintos niveles: organización de cursos especializados de Enzimología y Biología Molecular para postgraduados; Curso bienal sobre Método Científico; organización de los ciclos de Seminarios y confección de las Memorias del CIB; acogida a distinguidos investigadores extranjeros a su paso por Madrid dando los correspondientes Seminarios en el Centro; envío del personal investigador para su formación postdoctoral a diversos Centros de Europa y USA. Quiero destacar también el Primer curso de Enzimología impartido en el CIB en 1957, y al que aparte de los miembros del propio Departamento asistieron personas que han contribuido de-

cisivamente a la expansión de la Bioquímica en España. Entre ellas: Manuel Lo-
sada, Catedrático en Sevilla; Federico Mayor, primero en Granada y después en
Madrid; Enrique Montoya, en Granada; Manuel Rosell, en Barcelona; Esteban
Santiago, Catedrático en Pamplona.

4. Intervención muy activa del personal del Departamento en la incorporación de la ciencia española a la corriente de la ciencia mundial, integrándola en los orga-
nismos científicos internacionales a través de: fundación de la Sociedad Españo-
la de Bioquímica como ha sido ya comentada por el Dr. Carlos Gancedo, cuyo
impulsor y primer Presidente fué el Dr. Sols; gestión para la integración de la bio-
química española en organizaciones internacionales (FEBS, ICRO); organización
de Congresos y Reuniones nacionales e internacionales con especial mención a la
organización del Congreso de la FESBE en Madrid en 1969 en el que partici-
paron más de tres mil congresistas, en 35 sesiones simultáneas, con asistencia de
ocho premios Nobel, y cuyo desarrollo recayó en buena medida en personal del
Departamento, siendo el Presidente del Comité Científico, el Secretario General,
un Vicesecretario y un Presidente de Exposiciones, miembros del Departamento.

En resumen creo poder asegurar que la acción conjunta del personal del De-
partamento de Enzimología y la de otros grupos con personal investigador muy
cualificado, como demuestran los testimonios que están siendo presentados en es-
tas Jornadas, fueron determinantes para el desarrollo de la investigación biológica
en España y para el reconocimiento del CIB como un Centro de excelencia.

Mi estancia en el CIB (1956-1971), primero como becario y después como
investigador, tiene para mí indelebles recuerdos. Desde el punto de vista profe-
sional, fué el Centro en el que me formé como científico dirigido por el Dr. Sols
y en el que trabajé con toda la ilusión y dedicación hasta finales de 1971, con
nuestro traslado a la Facultad de Medicina de la UAM. Período de grandes ex-
pectativas, no exento a veces de difícil problemática, y en el que establecí fuertes
lazos de amistad que aún conservo con un gran número de excelentes compa-
ñeros. Desde el punto de vista familiar, conocí y me enamoré de la que, superada la
penuria del becario, llegó a ser mi mujer, con la que compartí mi vida hasta su fa-
llecimiento hace ya casi 25 años. Mi paso por la calle de Velázquez va siempre
acompañado de una mirada nostálgica a las ventanas de la cuarta planta en cuyos
laboratorios pasamos inolvidables años de nuestra vida.

Capítulo 7

EL CIB COMO PRECURSOR DE OTROS CENTROS DE BIOMEDICINA

Jesús Avila

EL ORIGEN DEL CIB

A principios del siglo XX, aunque gran parte de la sociedad española lo desconocía, teníamos un gran potencial en lo que hoy conocemos como Biomedicina, gracias al trabajo desarrollado por Santiago Ramón y Cajal y sus discípulos. Desgraciadamente, estos avances científicos se perdieron tras nuestra Guerra Civil. Tras la guerra, Don Santiago había fallecido, varios de sus discípulos estaban exiliados y otros apartados de su trabajo. Por otra parte, había otros campos de la Biomedicina, mucho menos avanzados que lo que había realizado Cajal, por lo que en general, había que empezar o recomenzar en los diferentes ámbitos de la Biomedicina.

Acabada la guerra, en 1939, se creó el CSIC (24 de noviembre del 1939), como una continuación, pero cambiando el nombre y las personas responsables de la Junta de Ampliación de Estudios, que había dirigido Cajal, empezándose a formar la plantilla de investigadores de CSIC con profesores de la Universidad.

En los primeros años, tras la Guerra Civil, se buscaba realizar una ciencia autárquica, no muy relacionada con el exterior. Es decir, apenas se hizo nada. Apenas se mantenía con el esfuerzo de investigadores como Gregorio Marañón y otros científicos, con gran dosis de voluntarismo.

Sin embargo, a finales de los años cincuenta y principios de los sesenta el responsable del CSIC, el Dr. Albareda, tuvo la afortunada idea de enviar a algunos investigadores al extranjero. Ello coincidió con la inauguración del Centro de Investigaciones Biológicas.

El arquitecto Miguel Fisac realizó un buen edificio, que llamó la atención en su época, como sede del Centro de Investigaciones Biológicas (CIB). El edificio se inauguró en 1958 y a él se trasladaron investigadores que estaban dispersos. Llegaron los componentes del Instituto Cajal, del CSIC, que estaba ubicado en el Parque del Retiro, no lejos de la casa donde vivió Cajal y que hoy en día sigue en pie, con una placa recordatoria.

El Centro disponía de cuatro plantas con dos alas, una daba a la calle Velázquez y otra a la calle Joaquín Costa, y, administrativamente, se dividió en tres Institutos, uno para neurociencias, el Instituto Cajal, que estaba fundamentalmente en las primeras plantas del ala de Velázquez, otro para microbiología, que se situaba en las primeras plantas que daban a la calle Joaquín Costa, Instituto Ferrán, y en la cuarta planta (ambas alas), estaba el Instituto, para fisiología y metabolismo, llamado Marañón. Sin embargo, esta distribución no era muy estrecha. Además, en el ático había gente que trabajaba en moscas.

El primer director del Centro fue el Dr. Gregorio Marañón, que fue sustituido más tarde por el Dr. García Orcoyen, ginecólogo y director general de Sanidad (Ministerio de la Gobernación). El Dr. García Orcoyen era un hombre muy ocupado que visitaba poco el centro, por lo que el secretario del mismo, primero el Dr. Rodríguez Candela y, posteriormente, el Dr. Avelino Pérez Geijo, fueron los que llevaron el día a día del CIB, en la primera época de su existencia.

Este fue el comienzo del CIB, del que celebramos ahora sus cincuenta años de existencia. De estos cincuenta años yo comentaré, fundamentalmente, la época de cuando el CIB cumplió sus 10 años, una época fundamental no sólo para el CIB, sino para la Biomedicina en España, pues es cuando, verdaderamente, el CIB empezó a tener un carácter de Centro Internacional de Biología, ya que trabajaban personas que habían realizado un excelente trabajo en el extranjero, y que procuraban continuarlo en España con empeño, voluntarismo y hasta, yo diría patriotismo.

EL CIB CON 10 AÑOS A 15 AÑOS DE EDAD

Cuando yo llegué al CIB a realizar mi tesis en el laboratorio de Biología Molecular de los Drs. Eladio Viñuela y Margarita Salas, era el mayo del 68, que para un imberbe como era yo, era el tiempo de los Beatles y los Rollings, de Aute, o el comienzo de Massiel o Serrat; aunque un tal Raimon nos hacía recordar (vivir) lo que pasaba en París por aquel tiempo. Se leía el ABC y el YA, pero también El Alcázar e Informaciones. Entonces, aparte del Real Madrid y el Barcelona, el Atlético de Madrid era un gran equipo.

Las localizaciones dentro del CIB

Cuando uno llega a un sitio nuevo empieza a tomar referencias para saber donde están situadas las personas y las cosas. Si se es un becario y no sabe nada puede, debe de darse buena cuenta de las localizaciones y de las personas que ha-

bitan, para una buena supervivencia. Sin embargo, las primeras impresiones de las personas, muchas veces no son correctas. Numerosas veces uno necesita tiempo y experiencia para conseguir comprender a las personas y las situaciones. Por eso, en esta exposición puede haber errores y falta de rigurosidad, no intencionadas, debido a posibles interpretaciones erróneas.

En los finales de los años 60, del siglo pasado, y principios de los 70, en la primera planta del CIB estaba el Instituto Cajal y algún servicio, como el comedor. Creo que el Director era D. Alfredo Carrato y que entre los investigadores más senior estaba el Dr. Fernández-Molina y un prometedor Dr. F. Valverde. El instituto Ferrán estaba dirigido por D. Lorenzo Vilas y se situaba en la segunda planta. En la tercera se encontraban algunos grupos que trabajaban en aspectos relacionados con Biología Celular, y en la cuarta planta aparte de otros grupos de Biología Celular, se encontraba el Instituto Marañón y el Instituto de Enzimología. Entre los grupos de Biología Celular estaban o habían estado hacia poco, los grupos de los Drs. Losada, Rodríguez Villanueva, Ruiz Amil, y los de los más jóvenes como los de los Drs. Vázquez, Muñoz, Santandreu y José Luis Cánovas. Relacionado con la Citología estaba el grupo del Dr. Giménez- Martín, en el que se encontraba el Dr. López Sáez, y relacionados con la Endocrinología los de los Drs. Morreale y Borrell. El Instituto de Enzimología lo dirigía el Dr. Alberto Sols, uno de los científicos más prestigiosos del Centro, que tenía fama de elegir bien a sus colaboradores, entre los que se encontraban los Drs. de la Fuente, Asensio, Fdez. Heredia y, algunos más jóvenes como los Drs. Gancedo o Sillero. El Director del Instituto Marañón era el Dr. Rodríguez Candela que había fichado a varios jóvenes doctores entre los que sobresalían Viñuela y Salas (antiguos discípulos Sols), y hacían una buena labor Parrilla, Gómez Acebo, Salinas, Blazquez o López Quijada (debo de pedir disculpas si he olvidado, en esta rápida relación algún nombre). Por último en el ático, trabajaban en la mosca del vinagre los grupos de los Drs. Ortiz, Torroja, y el recién llegado, que venía precedido con una gran fama, G^a Bellido.

Estos son mis recuerdos sobre las localizaciones y las personas más responsables del trabajo que se realizaba.

Los servicios

Entre los diferentes servicios, los que más recuerdo son los de comedor, lugar en donde se desarrollaba una gran vida social y, además, se comía muy organizadamente, siguiendo las instrucciones de la Sra. Visitación (Visi para los usuarios). También recuerdo la Biblioteca de la 4.^a planta, a la que iba un Académico

ilustre y ya jubilado, Dr. Teófilo Hernando, a leer algunas revistas; biblioteca perfectamente ordenada por las Sras. Hermida y Arias-Salgado. Propiamente, no existía lo que conocemos hoy por servicio de Animalario, pero recuerdo al Sr. Vargas, capaz de conseguir cualquier animal cuyos ancestros hubieran estado en el arca de Noé. Además, recuerdo su habilidad con la navaja, para hacer cualquier tipo de incisión o extracción de órganos. También disponíamos de acceso, al menos nuestro grupo, al microscopio electrónico cuya dirección recaía en el Dr. Gómez Acebo, pero que el día a día lo llevaba, un muy eficiente Eloy. En general son buenos recuerdos de gente voluntaria, eficiente y amable.

Las personas

No sé si es porque cuando uno va haciéndose mayor, las cosas malas se olvidan, pero en general, recuerdo con cariño a los habitantes de aquel CIB, a los seniors, a los aprendices como yo, a los que vinieron detrás y al personal de apoyo.

Entre los seniors estaba, como buen administrador, el Dr. Pérez-Geijo, persona optimista, una cualidad que han tenido otros buenos directores del CIB como los Drs, Gómez Acebo, Giménez y Larraga. Además, estaban los responsables de los grupos, anteriormente indicados en a); los becarios de mi generación como Rafael Fernández Muñoz, Alfredo Toraño, Enrique Battaner, Mariano Barbacid (algo más joven), M.^a Luisa Celma, Enrique Méndez, Antonio Talavera, Antonio Nieto, Juan Ortín, José Miguel Hermoso, Víctor Rubio, Galo Ramírez (que llegó con su mujer Ana Barat), Vicente Larraga (también algo más joven), Alberto Marquet, Luis Lamas, Ginés Morata, Pedro Ripoll, Pedro Santamaría, Pedro Espón, Javier Coll, Jesús Sebastián, Roberto Marco, Roberto Parrilla, Matilde Sánchez-Ayuso, José Borrell, Ignacio Sandoval, y varios más, de gran valía. En generaciones posteriores aparecieron Guillermo Giménez, Angel Pellicer, Manuel Perucho, Fernando Moya, Ana Camacho, José L. Carrascosa, Rafael Pérez Mellado, Fernando Jiménez, Nieves Villanueva, Víctor Corcés y otros también de gran valía, como antes he indicado.

No menos importantes fueron los miembros del personal de apoyo como Lola Hermoso, Totó, Margarita Corral, Victoria Gijón, Pilar Zaragoza, Jesús López, Eloísa Cano, y otros muchos...

Ahora que es tiempo de cupos, quería señalar que entre el personal existía una alta representación femenina como las seniors Morreale, Borrell, de la Fuente o Salas, las becarias Elena Fedz. Tresguerres, M.^a Luisa Celma, M.^a José Tarín, Eliisa de Miguel, Ana Camacho o Nieves Villanueva; las técnicas Lola Hermoso,

Totó, Pilar Estevez, Margarita Corral, Pilar Zaragoza, Nieves Fonturbel, Victoria Gijón o Eloisa Cano, y varias más. Es decir, en aquel tiempo, en el CIB, no había gran necesidad de establecer cupos.

Todos los habitantes del CIB hicieron más agradable el trabajo, algo que no era fácil, pues dicho trabajo consistía en pasar horas con grandes calores en el cuarto de fermentadores, para pasar más tarde a tiritar en la cámara fría, donde se purificaban todo tipo de proteínas. Sin embargo, el trabajo, en ambos lugares, se intentaba hacer llevadero con las ediciones, en el cuarto de fermentadores, de un periódico mural, algo como un «dazibao», en el que se comentaba y criticaba sobre ciencia, política y costumbres, con cierto sabor asturiano, pues los redactores de mejor pluma eran Toraño y Fernández-Muñoz; y las correcciones de estilo venían de Gancedo. Por otra parte, en la cámara fría existía una botella de coñac, para aguantar la baja temperatura, de la que participaban el Dr. Mouriz y su becario Garcilaso.

Las técnicas en el CIB

Al final de la década de los sesenta, principios de los setenta, se valoraba la actividad de muchas enzimas en el CIB, mediante el uso de espectrofotómetros, de los que los diferentes laboratorios tenían el suyo particular. También era de uso particular, dentro de cada laboratorio, diferentes tipos de microscopios ópticos; o como en el caso del Dr. Román de Vicente, de algunas centrífugas de alta velocidad para hacer aislamientos de fracciones subcelulares. En el grupo de los Drs. Viñuela y Salas, la técnica estrella era la electroforesis, en condiciones desnaturalizantes, para fraccionar extractos de proteínas en base a su masa molecular; una técnica primeramente descrita por el Dr. Viñuela durante su estancia en EE.UU.

Como grandes equipos estaban los contadores de radioactividad, muy utilizados por los grupos de los Drs. Vázquez, Viñuela y Salas; y los de medición de radiación gamma, por el grupo de la Dra. Morreale.

También el previamente mencionado microscopio electrónico, era una de las joyas del Centro, aunque para utilizar otros grandes equipos, como la ultracentrífuga analítica, (que ahora bien usa Germán Rivas), había que viajar al Instituto Rocasolano.

Los modelos de trabajo

Los sistemas modelos que se empleaban para resolver problemas biológicos eran variopintos, pues iban desde los fagos y bacterias hasta los cerdos, pasando por moscas, levaduras, ostras y ratas).

Las ostras utilizadas por el grupo del Dr. Rodríguez Candela para estudiar su hepatopáncreas tenían un posterior uso gastronómico acompañado de un buen vino. También el cerdo, del que se obtenían sus células sanguíneas, como células huéspedes para la infección del virus de la peste porcina africana, se asaba de vez en cuando para ser comido. En parte, el banquete se consideraba como una recompensa del trabajo realizado para su sacrificio. Tras sacarle del cajón en donde venía, los becarios y técnicos varones del ala izquierda de la cuarta planta acorraban al animal para inmovilizarle entre todos, algo difícil sobre todo para aquel, generalmente Jesús López (un auténtico héroe), que tenía que inmovilizar la boca del cerdo. Una vez inmovilizado sobre la mesa de operaciones, se procedía a su sacrificio, desangrando al animal, para obtener las células sanguíneas.

Los otros modelos con ratas, para sacarlas el hígado, fagos, levaduras o bacterias, no tenían usos gastronómicos. Aunque las levaduras pudieran utilizarse para la cría de las moscas, que utilizaban los grupos de los Drs. Ortiz, Torroja o García Bellido, y por sus becarios como Morata o Ripoll o tesinandas como Ana García Obregón, que aunque no por mucho tiempo, pasó por el laboratorio del Dr. Torroja, antes de ser famosa en la prensa rosa.

MIS MODELOS DE PERSONAS

Aunque le puede importar un bledo al lector, sí me gustaría referirme a aquellas personas que bien fueron modelos para mí, o que de alguna manera su comportamiento me impactó muy positivamente.

Entre ellas nombraré, en primer lugar, a Eladio Viñuela y Margarita Salas, mis maestros y mentores, con ellos aprendí el oficio y tuve una excelente educación científica. Recuerdo los seminarios, los sábados por la mañana, y la maestría de Eladio para desarrollarlos con la mayor eficiencia. También recuerdo como Margarita me enseñó a analizar lo que era importante en un experimento, y lo necesario de incluir controles positivos y negativos. Creo que no sólo no tendría espacio en un artículo sino que necesitaría un extenso libro para describir todas las cosas que me enseñaron Eladio y Margarita y como esas enseñanzas beneficiaron a mi educación posterior.

En otro tipo de aspectos recuerdo a otras personas que me impresionaron por su actitud. Así, la gran entrega a los demás de Emilio Muñoz, la caballerosidad del Doctor (así llamábamos a D. José Luis Rodríguez Candela), lo consecuente y respetuoso que Gonzalo Giménez-Martín era con sus ideales, la astucia de Enrique Battaner, la bondad de Rafael Fdz. Muñoz y Alfredo Toraño, la paciencia de

Ángel Pellicer, la inteligencia y capacidad de organización de Mariano Barbacid, el compañerismo de Vicente Larraga, y la integridad y bien hacer de Nieves Villanueva.

No fueron estos las únicas personas que me impresionaron, pero creo que son un buen ejemplo de cómo mostrar mi agradecimiento a los habitantes del CIB, a través de dichas personas.

EL TURNOVER EN EL CIB

A pesar de lo que acabo de contar, había una cierta tendencia entre los responsables de los grupos en buscar nuevos horizontes en otros Centros de Investigación, fundamentalmente en la Universidad. Algunos de ellos ya daban clase en algún centro, pero además empezó, con el desarrollo del país, la construcción de nuevos Centros de Investigación a los que Científicos del CIB empezaron a desplazarse.

CÓMO EL CIB SE CONVIRTIÓ EN EL PRECURSOR DE OTROS CENTROS DE BIOMEDICINA

Así, Alberto Sols y Gabriella Morreale se fueron a nuevos laboratorios de la Facultad de Medicina de la UAM. Previamente; Julio Rodríguez Villanueva había marchado a la Universidad de Salamanca, de la que, con el tiempo también fue Rector, como lo fue posteriormente Enrique Battaner. Pedro Ripoll, Matilde Sánchez-Ayuso y Emilio Muñoz fueron Directores Generales en los Ministerios relacionados con la Ciencia. Margarita Salas fue Presidenta del Instituto de España. Además, E. Muñoz fue Presidente del CSIC, con V. Larraga como Vicepresidente. Por otra parte, Manuel Losada consiguió la Cátedra de Bioquímica en Sevilla, y Ruiz Amil la de la Facultad de Veterinaria, en la Universidad Complutense, en donde daba clases Margarita Salas. Eladio Viñuela, David Vázquez y Antonio García Bellido se incorporaron al nuevo Centro de Biología Molecular, centro mixto CSIC-UAM, al que también se incorporó Federico Mayor Zaragoza, catedrático de la UAM, y al que perteneció, como Director Honorario, D. Severo Ochoa. También se incorporó a la UAM, J. López- Sáez, mientras R. Santandreu lo hizo a la Universidad de Valencia. Fernández Muñoz, Coll, Celma, Salinas y López Fando marcharon al Hospital Ramón y Cajal; Toraño y Villanueva al Instituto de Salud Carlos III. Manuel Perucho, Ángel Pellicer y Mariano Barbacid se fueron a hacer las Américas y así otra gente fue saliendo del CIB para incorporarse a otros Centros.

De alguno de ellos, como el CBM, salieron otros científicos para incorporarse al CNB, y posteriormente, al CNIO o al CNIC, y más tarde, posiblemente, se incorporen al nuevo Instituto de Medicina Molecular en el Campus de la Universidad de Alcalá de Henares. Seguro que olvido alguna que otra incorporación, pero me gustaría indicar que el origen de todo lo relacionado con la Biomedicina empezó en el CIB, Centro al que se debe considerar como nuestra «alma mater» común.

REFERENCIAS

- [1] Before the CSIC: The JAE; <http://www.csic.es/historia.do>
- [2] Santesmases, M. J. y Muñoz, E. (1997), *Scientific organizations in Spain (1950-1970)*, Soc. Stud. Sci. 27, 187-219.
- [3] Muñoz, E., Santesmases, M. J., Romero, A. y Avila J. (2004), *Cuarenta años de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular*, Sociedad Estatal de Conmemoraciones Culturales S.A, Madrid.
- [4] Santesmases, M. J.,(2000), *Severo Ochoa and the biomedical science in Spain under Franco 1959-1975*, ISIS 91, 706-734.
- [5] Muñoz, E. (1990), *CSIC una síntesis de tradición y futuro, media centena en la balanza de la Ciencia Española*, Arbor 135, 13-28.
- [6] Muñoz, E. y Santesmases, M. J. (1994), *Homenaje a Severo Ochoa*, Arbor 583.
- [7] García Gancedo, A. y García Villalón, M. D. (1988), *XXX Aniversario del CIB (CSIC)*, Biológicas 88.
- [8] Santesmases, M. J. y Muñoz E. (1997), *Establecimiento de la Bioquímica y de la Biología Molecular en España*, Fundación Ramón Areces.
- [9] Santesmases, M. J. y Romero, A. (2003), *La Física y las Ciencias de la Vida en el siglo XX: radioactividad y biología*, Colección de Estudios 87, UAM ediciones.
- [10] Sánchez Ron, J. M. (1992), *Investigación Científica, desarrollo tecnológico y educación en España (1900-1950)*, Arbor 553, 33-74.
- [11] Memoria 1955-1957. CSIC (1958).

Capítulo 8

EL INSTITUTO CAJAL EN EL CENTRO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS

José Borrell

Sería imposible entender lo que el Instituto Cajal fue en el Centro de Investigaciones Biológicas (CIB) sin hacer referencia, aunque sólo sea someramente, a sus albores, en el inicio del pasado siglo XX. Es indiscutible que la investigación en Neurociencia tiene una larga y fructífera tradición en España gracias a la figura de Santiago Ramón y Cajal y los científicos formados en su laboratorio.



Fotografía de Cajal.

Los destacados logros científicos de Cajal y su enorme repercusión internacional, incluyendo la concesión de numerosos y prestigiosos premios, entre ellos el Nobel en Medicina y Fisiología en 1906, impulsaron a los poderes públicos de la época a apoyar el trabajo de Cajal con la dotación de medios materiales e in-

fraestructura adecuadas. De estas ayudas surgiría el Instituto Cajal. Pero como antecedente del Instituto Cajal debemos mencionar el Laboratorio de Investigaciones Biológicas. Este centro fue creado específicamente para Cajal a propuesta del Presidente del Gobierno Francisco Silvela e inaugurado en 1902 en Madrid. Este embrión del Instituto Cajal ya resultó ser un tanto inquieto, puesto que tuvo dos localizaciones diferentes, la primera en la calle Ventura de la Vega y la segunda en el Museo Velasco en el Paseo de Atocha, actualmente Museo Nacional de Antropología.

La historia del Instituto Cajal comienza oficialmente en 1920 porque a partir de ese año el laboratorio situado en el Museo Velasco se denominaría Instituto Cajal. Por otra parte, ese mismo año y a impulso personal de Alfonso XII, se decidió la construcción de un nuevo edificio para el Instituto Cajal. Su ubicación fue el Cerrillo de San Blas, junto al Observatorio Astronómico y cerca del Instituto Cajal del Museo Velasco.

El nuevo Instituto Cajal, que comenzó a edificarse en 1922, fue originalmente proyectado como un gran centro de investigación que incorporara a laboratorios de varias disciplinas. El edificio del nuevo Instituto Cajal, de dimensiones realmente espectaculares para la época, tardó más de diez años en construirse, inaugurándose en 1933 ya durante la etapa de la Segunda República. El edificio constaba de cinco alturas, distribuidas en tres plantas principales, semisótano y sótano, con una superficie total de 6.074 m².



El Cajal en el Cerrillo de San Blas.

La avanzada de edad de Cajal y su poco interés por el nuevo edificio, que consideraba demasiado ostentoso, hizo que lo visitase escasamente hasta su fallecimiento a los 82 años, el 17 de octubre de 1934. Después de la muerte de Cajal fue nombrado director del Instituto su discípulo predilecto, Francisco Tello Muñoz.

Pero sin duda mayor desgracia para el Instituto Cajal y la ciencia española fue el inicio de la Guerra Civil en 1936 y sus dramáticas consecuencias. Al inicio de la misma el Instituto Cajal constaba de tres laboratorios, dos de ellos en el Cerro de San Blas, el de Investigaciones Biológicas dirigido por Tello y el de Fisiología Cerebral dirigido por Lafora; y uno en la residencia de estudiantes, el de Histología Normal y Patológica dirigido por Río Hortega.

La Guerra Civil, la posguerra, la consiguiente emigración de muchos destacados científicos de la escuela de Cajal y la depuración política de algunos de los que permanecieron en el país, dificultaron, lógicamente, la labor del Instituto Cajal. El personal investigador y el técnico del Instituto Cajal se vio seriamente afectado con motivo de la Guerra Civil hasta el punto de que parte de ellos lo abandonaron mientras que otros siguieron allí trabajando aun en condiciones muy precarias. Entre el grupo que permanece en el Cajal caben destacar su director, Francisco Tello, Fernando de Castro, Ramón Martínez Pérez y José Luis Arteta Aljibe. Julián Sanz Ibáñez como becario del IC y Juan Manuel Ortiz Pi con como becario del laboratorio de Río Hortega. Entre los que se van: Gonzalo Rodríguez Lafora, en 1938 se exilia en Méjico; Pío del Río Hortega se exilia provisionalmente en París en 1937 y posteriormente en Buenos Aires.

El gobierno surgido en la zona nacional con motivo del golpe militar pensó desde un principio y antes de finalizar la Guerra Civil en reorganizar la investigación científica española con nuevas estructuras administrativas que sustituyeran a la Junta para la Ampliación de Estudios. El 19 de mayo de 1938 Franco firma el decreto de disolución de la JAE y el 24 de noviembre de 1939, una vez finalizada la Guerra Civil se promulga la ley por la que se crea el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) en cuya gestación intervinieron muy directamente José Ibáñez Martín (Ministro de Educación Nacional) y José María Albareda. Por esta Ley, el Instituto Cajal pasó a depender orgánica y administrativamente del CSIC y por tanto la planificación de su investigación y evolución dependieron muy directamente de quien fue Secretario General del CSIC entre 1939 y 1966, José Mará Albareda.

Los herederos científicos de Cajal, los miembros de la escuela histológica española aparecían al terminar la Guerra Civil disgregados: unos exiliados; los

que permanecieron en Madrid en el IC tuvieron que sufrir las depuraciones siguientes y la cercenación de los medios más elementales para trabajar. Como ejemplo baste citar a Tello que fue destituido de la dirección del Cajal y de la Cátedra en 1939, y Castro depurado sin cargos en 1939 fue relegado y sumido en la carencia de medios.

Estos factores, junto con la reorganización de la actividad científica del país realizada por el nuevo régimen, provocaron importantes cambios en la estructura y actividad del Instituto.

El Instituto de Cajal continúo funcionando después de la guerra pero comenzó a languidecer en su actividad científica. En el edificio del Cerrillo de San Blas se instalaron al lado de los neurohistólogos de la escuela de Cajal, el laboratorio de Fisiología, el laboratorio de Fermentaciones y el laboratorio de Bioquímica. Estos laboratorios convertidos en secciones por el CSIC fueron los que convivieron en un principio con las secciones propias del Cajal, de modo que la nueva estructura orgánica del Instituto, diseñada por las disposiciones orgánicas del CSIC hicieron que allí se trabajase simultáneamente en disciplinas muy heterogéneas, en detrimento de la investigación del sistema nervioso.

Pero el futuro del Instituto Cajal se encuentra íntimamente ligado al regreso de Marañón a España en 1943, hecho que fue aprovechado por el CSIC para ofrecerle la oportunidad de montar un laboratorio experimental que supusiera un refuerzo a su labor docente en la Cátedra de Endocrinología de la Facultad de Medicina de San Carlos de Madrid. En 1948 el CSIC crea el Instituto de Endocrinología Experimental del que es Marañón director. Una primera idea de concentrar en el edificio del antiguo Cajal en el Cerrillo de San Blas las investigaciones afines al Laboratorio de Investigaciones Biológicas, es sustituida por la idea de Albareda de concentrar o agrupar diversos centros del CSIC en una único edificio en la zona norte de Madrid cercana a los edificios heredados de la JAE, alrededor de la residencia de estudiantes. Por un acuerdo entre el Ministerio de Educación Nacional y el de Obras Públicas, se traspasó el edificio del Cerrillo de San Blas originariamente del Instituto Cajal al Ministerio de Obras Públicas y en compensación se asignaron 15 millones de pesetas para la adquisición de terrenos y comienzo de las obras del nuevo edificio en el año 1950 y 7 millones en el año 1951 para su terminación.

En el preámbulo del decreto de 27 de mayo de 1949 de ambos departamentos por el que se adscriben al departamento de Obras Públicas los edificios y te-

rrenos de los Institutos Cajal e Isabel la Católica y se dispone la construcción y adquisición de inmuebles equivalentes para el de Educación Nacional (BOE 1 de julio de 1949), se dice:

La situación del Instituto «Ramón y Cajal», dependiente del Ministerio de Educación Nacional, resulta hoy sumamente alejada de los Centros de investigación, tanto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas como de la Ciudad Universitaria. Por ello ha sido preciso ir trasladando parte de sus servicios, con lo que en el porvenir quedaría su edificio actual escasamente aprovechado».

De este modo se inicio el traslado del Instituto Cajal a otro emplazamiento que acabaría siendo el del CIB en la calle Velázquez. De una primera idea, consistente en que el nuevo edificio albergara al Instituto Cajal existente en el momento en el cerro de San Blas pronto se decidió que el edificio debería albergar también el Instituto de Microbiología así como otros institutos y departamento y laboratorios afines a la ciencias biológicas y biomédicas, en un modo que acabaría constituyendo lo que sería el Centro de Investigaciones Biológicas, dando de este modo Albareda cima a la estructura funcional de las áreas nuevas que debían instalarse en el nuevo edificio para su desarrollo como eran la microbiología, la endocrinología, el metabolismo, la nutrición, la bioquímica y la biología molecular.

Con ello parecía que la investigación neurohistológica del Instituto Cajal quedaba relegada y no se la situaba entre las áreas que el CSIC debía fomentar y en donde se iban a repartir los espacios del edificio, lo que fue considerado una usurpación por parte de los miembros del antiguo Instituto Cajal, toda vez que consideraban propiedad del propio instituto el edificio que fue motivo de la permuta con el Ministerio de Obras Públicas.

En 1946 había sido nombrado Julián Sanz Ibáñez director del Instituto Cajal. Por tanto fue a él a quien le correspondió llevar a cabo el traslado efectivo del Instituto Cajal a un nueva sede. De hecho, en 1953 se crea la Junta de Institutos del CIB en la que Sanz Ibáñez representaba al Cajal.

El 8 de febrero de 1958 es inaugurado por Franco el Centro de Investigaciones Biológicas.

Al Instituto Cajal se le adjudica las plantas segunda y tercera del ala de Velázquez y la planta primera y segunda de la torre y en la planta baja una zona para el Museo Cajal.



Fotografía alas Velázquez del CIB.

También en la primera planta y subsótano del extremo sur del ala de Velázquez si situó la biblioteca, —excelente en el campo de la investigación neurobiológica y los fondos bibliográficos—.



Biblioteca del Instituto Cajal en Velázquez.

El 13 de agosto de 1963 fallece repentinamente Sanz Ibáñez que había sido Director del Instituto durante 17 años. Para sucederle es nombrado Alfredo Carrato Ibáñez, que venía ocupando el cargo de Secretario del Instituto. Carrato, que había cursado la carrera de Medicina en Zaragoza entre 1927 y 1933, se había trasladado a Madrid en 1939, una vez finalizada la Guerra Civil y es nombrado becario del Instituto Cajal defendiendo su Tesis doctoral en 1942. Después de ocupar diversas ayudantías y cátedras en Salamanca y Madrid, es nombrado Director del Instituto Cajal en 1963, cargo que ocupa hasta su jubilación en 1981.

El Instituto Cajal de los años 60 y 70 del siglo XX mantiene la tradición neu-rohistológica del primitivo Laboratorio de Investigaciones Biológicas junto con una importante actividad añadida en histopatología. Una característica peculiar del Instituto Cajal, en comparación con los otros institutos del CIB, es la vinculación de una parte (a veces importante) del personal investigador del Cajal con la Universidad, simultaneando los puestos de investigadores y docentes, lo que hacía que la dedicación a la investigación fuera reducida en comparación a otros investigadores y becarios del CIB. Como reflejo de esta situación baste comentar que su Director, Carrato, llegó a simultanear su cargo en el Cajal con el de Catedrático de Histología Vegetal y Animal en la Facultad de Ciencias y de Histología y Embriología General en la Facultad de Medicina de la Universidad de Madrid, y la jefatura del Servicio de Anatomía Patológica del hoy día denominado Hospital de la Princesa.

El Instituto Cajal cursa en esos años 60 y 70 una trayectoria científica muy diferente a la de la mayoría de los otros institutos que constituían en esos años el CIB, en los que existía una masa crítica sustancial de personal investigador formada en centros extranjeros. Ello conllevó el que esos institutos fueran evolucionado científicamente, incorporando nuevas tecnologías, así como líneas de investigación de vanguardia, obviamente dentro de las limitaciones económicas que en aquellos momentos presentaba el sistema español de Ciencia y Tecnología. Sin embargo el Cajal en aquellos años no se planteó ese cambio en su planteamiento científico. Salvo situaciones muy excepcionales, el personal científico adscrito al Instituto Cajal en los finales de los 70 no había realizado estancias de carácter prolongado en centros de investigación extranjeros. Como se ha comentado, una parte importante del personal científico compartía su labor investigadora con otras actividades en la universidad, en el sistema sanitario o laboratorios particulares. Además, el instituto se anclaba con fuerza en un posicionamiento científico tremadamente asociado a la histología más clásica y tradicional sin tener en cuenta los avances conceptuales que ya en el inicio de los años 70 se van pro-

duciendo en la investigación del Sistema Nervioso. Asimismo al generar el instituto su propia revista científica (*Trabajos del Instituto Cajal*) hacía que una parte importante de la labor científica de los miembros del mismo fuese publicada en dicha revista no estando sometidos a un sistema de revisión científica contrastado y acorde con los parámetros del momento de las revistas científicas de prestigio en el ámbito de la biomedicina.

Además, en esos años, en algunos países, en especial en los Estados Unidos, se inician relevantes aportaciones de otras disciplinas científicas al conocimiento del sistema nervioso. Los estudios conductuales, la electrofisiología, la biología celular, la bioquímica, la biología molecular, la genética, la farmacología o la embriología experimental van adquiriendo cada vez una mayor importancia en las investigaciones sobre el sistema nervioso. Se origina así lo que hoy conocemos como Neurociencia, una ciencia netamente multidisciplinar. Y aunque algunos investigadores del Instituto Cajal inician tímidas y valerosas aproximaciones a estas otras disciplinas, la actividad investigadora del Instituto permanecerá mayoritariamente centralizada en estudios histológicos, que en ocasiones se consideraban como una seña de identidad histórica del Instituto.

Desgraciadamente, a principios de los años 80, esta excesiva especialización histológica ya había alejado en demasiado al Instituto Cajal de los nuevos rumbos multidisciplinarios por los que navegaba la Neurociencia mundial.

El carácter simbólico que había tenido el Instituto Cajal por ser el Instituto creado para el Premio Nobel y dirigido por él mismo; el papel, desde un punto de vista científico, poco relevante que el Instituto tenía a finales de los 70; el inicio del desarrollo en los países de nuestro entorno científico más avanzados de una neurobiología moderna que comienza a incorporar técnicas de biología celular y molecular; el ambiente de necesidad de renovación científica que se asocie a los profundos cambios socio-políticos que se vienen produciendo en el país desde la desaparición de la dictadura franquista, hacen que a principio de los años 80 el equipo de dirección del CSIC se plantee el futuro científico del Instituto Cajal.

El Gobierno de la UCD nombró en el año 1980 un nuevo equipo de Dirección en el CSIC que, presidido por el Catedrático de Derecho Administrativo Alejandro Nieto, contaba entre sus Vicepresidentes con Emilio Muñoz, Investigador del CIB. Emilio Muñoz conocía la relevancia que había tenido el Instituto Cajal y también conocía las limitaciones de carácter científico en las que se encontraba el Instituto desde los años 40; su conocimiento del problema fue crucial para plantearse institucionalmente el futuro del Instituto Cajal. Sin em-

bargo, una vez celebradas las elecciones generales es nombrado un nuevo equipo de Dirección del CSIC y Emilio Muñoz pasa a ocupar otras responsabilidades en la política científica del país. Y, sorprendente para lo que a menudo son los vaivenes que la política científica concreta sufre en nuestro país, los dos equipos de Dirección del CSIC que sucedieron al de Alejandro Nieto (1980-1983), el de José Luis Helguero (1983-1984) y el de Enrique Trillas (1984-1988) también consideraron que la renovación del Instituto Cajal podía ser un hito que merecía la pena intentarse sobre las bases anteriormente comentadas. Además, la empresa iba a suponer el primer caso de análisis riguroso y crítico de la actividad científica de un instituto del CSIC y posiblemente de todo el país. En este análisis se emplearon métodos de evaluación científica asumidos por otras instituciones semejantes al CSIC de países con un desarrollo científico superior al de España en aquellos años. En una primera fase se encargó a dos eminentes neurobiólogos extranjeros que llevasen a cabo una evaluación del Instituto Cajal y que emitiesen individualmente un informe razonado de la situación y de las posibilidades de futuro del Instituto. Uno de los evaluadores fue el Profesor Hendrik Van der Loos de la Universidad de Lausana, Suiza, y el otro evaluador fue el Profesor W. Maxwell Cowan, del Salk Institute en San Diego, California.

De los informes realizados por estos dos evaluadores era clara la deducción de que el Instituto Cajal no podía continuar en la situación científica en que se había subsumido en las últimas décadas. Entre una posible «refundación» y una «reconversión» del Instituto Cajal, la dirección del CSIC optó por esta última opción tutorizando la misma el entonces Vicepresidente Jesús Sebastián.

Como primer paso, fueron invitados a incorporarse al Instituto Cajal dos grupos de investigación pertenecientes a otros centros del CSIC: el grupo de Neurofarmacología del Dr. Joaquín del Río, procedente del Instituto de Química Orgánica y el grupo de Neuroendocrinología (Borrell), procedente del Instituto de Endocrinología «Gregorio Marañón». La adscripción de estos dos grupos supuso la incorporación de 5 nuevos investigadores de plantilla del CSIC, así como un número importante de becarios post y predoctorales y personal de apoyo. También supuso el inicio de la apertura a nuevas líneas de investigación neurobiológica hasta entonces inexistentes en el Instituto Cajal. Simultáneamente, la Dirección del CSIC nombró Director en funciones al Dr. Joaquín del Río.

No sin dificultades, debido en buena parte a las reticencias de parte del personal del Instituto Cajal, la voluntad política del equipo de Dirección del CSIC, amparada por el ambiente de cambio y renovación que se reflejaba en el país en

los primeros años ochenta, hace que la incipiente y novedosa reforma del Instituto Cajal prosiga. Debe tenerse en cuenta que en aquellos años la incorporación de la biología molecular a la investigación del Sistema Nervioso era un hecho consolidado en los mejores centros de investigación del mundo; de hecho estábamos en la década anterior a la que posteriormente fue designada Década del Cerebro (la década de los años 90).

La recomendación hecha por los dos evaluadores Van der Loos y Cowan de nombrar un comité científico externo de evaluación también fue implementada por la Dirección del CSIC y en el año 1985 un «International Advisory Board» nombrado al efecto emite un nuevo informe acerca de la situación del Instituto Cajal. De nuevo, el que a instancias de la Dirección del CSIC, un International Advisory Board evalúase la actividad científica de un Centro del CSIC era un hecho sin precedentes, que sin duda repercutió en posteriores acciones de política científica del propio organismo.

En cuanto a la incorporación de personal científico al Instituto también este Comité, al igual que los evaluadores anteriores, pone de manifiesto su criticismo en lo referente al modelo de incorporación de personal a la plantilla científica a través del sistema de oposiciones. También en dicho informe se pone de manifiesto la necesidad de incorporar al Instituto una unidad de neurofisiología, así como potenciar la biología molecular.

Ciertamente, se había iniciado un cambio en la actividad del Instituto Cajal respecto a su situación con anterioridad al inicio de la reconversión. Pero todavía quedaban muchos e importantes pasos por dar. Los siguientes pasos en la reforma consistieron en ampliar la incorporación de investigadores que con un reconocido CV aportaran nuevas líneas de investigación al Instituto. En ese proceso se fueron incorporando Washington Buño (electrofisiología) procedente de la Unidad de Investigación del Hospital Ramón y Cajal; Alberto Ferrús (neurogenética) procedente del centro de Biología Molecular; Luis Miguel García Segura (neurobiología celular) procedente de la Escuela de Medicina de la Universidad de Ginebra, Suiza; Javier Garzón (neurofarmacología molecular) procedente del Instituto Max-Planck de Psiquiatría en Munich, Alemania; Nazario Rubio (neuroinmunología), procedente de la industria privada y con posterioridad Manuel Nieto Sanpedro (neurorobiología celular y molecular) procedente de la Universidad de California, Irvine, Estados Unidos.

Obviamente, las incorporaciones de estos grupos de investigación hacía totalmente insuficiente el espacio del Instituto Cajal en el CIB. Por otra parte, las

limitaciones de espacio de los otros Institutos del CIB presionaban también para que el Instituto Cajal fuese ubicado en otra dependencia que permitiera una cierta expansión física del mismo. En un primer momento se pensó en el edificio conocido como «El Trasatlántico» antigua sede de los laboratorios de la Junta de Ampliación de Estudios ubicado en la parte posterior del edificio central del CSIC y, actualmente, edificio de exposiciones de la Residencia de Estudiantes. Sin embargo, pronto se advierte que el espacio disponible para laboratorios en dicho edificio sería claramente insuficiente. En la Avenida del Dr. Arce 37 se encontraba una parcela propiedad del CSIC. Aunque la superficie edificable no era mucha, se consideró que podía ser una ubicación «temporal» para el renovado Instituto Cajal que posibilitaría su instalación e incluso la incorporación de un número reducido de nuevos investigadores.

En el año 1987, el International Advisory Board emite un segundo informe acerca de la situación del Instituto Cajal. En marzo de 1988 la Dirección del CSIC nombra una nueva Dirección para el Instituto Cajal formada por José Borrell, Alberto Ferrús y Luis Miguel García Segura. El mandato otorgado por la Dirección del CSIC a la nueva dirección del Instituto suponía entre otros, pero fundamentalmente, dar respuesta a los siguientes aspectos:

- (I) Replanteamiento del proyecto de nuevo Instituto al objeto de que el nuevo edificio pudiera albergar de un modo eficiente los grupos de investigación que se incorporasen en el nuevo edificio. Para ello, se reconsideró la distribución de espacios para laboratorios, suprimiendo los espacios prediseñados para despacho. Se potenció al máximo el espacio para zonas de ubicación de equipos y servicios científicos de uso común.
- (II) Estudio de la dotación de equipamiento técnico y científico necesario para el nuevo edificio. El Instituto fue dotado con equipamiento científico de alto nivel, adecuado para el desarrollo en el mismo centro de todo tipo de técnicas necesarias para una moderna investigación en neurobiología, desde la biología molecular a los estudios de comportamiento.
- (III) Distribución del espacio de laboratorios entre los diversos grupos adscritos al Instituto Cajal. El espacio de laboratorio no fue distribuido, como tradicionalmente se había venido haciendo en el CSIC, en función del nivel administrativo del personal investigador en plantilla, sino por la relevancia y producción científica contrastada de los diferentes grupos de investigación.

Después de no pequeñas dificultades con la ejecución de la edificación del nuevo Instituto Cajal, el traslado desde el CIB se realizó en los meses de verano del año 1989 y fue formalmente inaugurado en octubre del mismo año. Por tanto, desde que se había iniciado el planteamiento de Reorganización del Instituto, había transcurrido unos nueve años, pasado cuatro presidentes del CSIC, y dos Direcciones del Instituto, amén del profundo cambio sociopolítico que se había producido en el país durante el mismo periodo de tiempo. Desde un punto de vista estrictamente científico se había pasado de un Instituto Cajal casi exclusivamente dedicado a una investigación de naturaleza histológica a un nuevo centro de investigación neurobiológica multidisciplinar en el que coexistían grupos desarrollando proyectos de investigación en neurobiología molecular y celular, neurogenética, neurofarmacología, neurodesarrollo, neuroinmunología, conducta, neuroanatomía, neurofisiología, etc.



Instituto Cajal en la calle Dr. Arce.

Y esta fue la gran transformación que el Instituto Cajal tuvo la suerte de sufrir en su tiempo de estancia en el CIB, en Velázquez 144.

Por último, unos comentarios breves sobre el Cajal en su sede de la Avenida del Dr. Arce. Una vez efectuado el traslado a dicha sede en octubre de 1989, y asentados los grupos de investigación y los servicios científicos y resueltas las no pocas dificultades técnicas asociadas a las instalaciones del edificio, el Instituto Cajal inició una nueva fase que podría denominarse de consolidación incorporando un número importante de jóvenes investigadores a lo largo de estos casi 20 años

de permanencia del Cajal en dicha sede. El instituto también se ha caracterizado por su apertura hacia el exterior tanto a escala nacional como internacional, potenciando la colaboración científica con otros grupos de investigación neurobiológica. En el ámbito nacional, ha sido importante el establecimiento de diversas unidades asociadas con universidades y hospitales. De hecho, del Instituto Cajal han gemado (algo que también caracterizó al CIB en los años 60 y 70) en los últimos años neurocientíficos para otros centros e instituciones. Un caso relevante es el Instituto de Neurociencias de Alicante. Este instituto, que fue una Unidad Asociada al Instituto Cajal antes de convertirse en un centro mixto entre el CSIC y la Universidad Miguel Hernández de Elche, ha sido receptor de un número sustancial de investigadores procedentes del Instituto Cajal. El otro caso, con una vertiente más clínica, es la Unidad de Investigación del Hospital de Parapléjicos de Toledo que también inició su andadura como Unidad Asociada al Instituto Cajal y que también ha sido receptora de un número importante de personal investigador formado en este Instituto.

Pero la realidad es que ya desde hace años se ha cumplido lo que el Comité Externo anticipó en el año 1985 en lo referente al reducido tamaño de la nueva ubicación del Instituto Cajal en la Avenida Doctor Arce. Desde hace años, la incorporación de nuevos investigadores sólo se puede realizar en función de las jubilaciones de personal investigador o el traslado del mismo a otros centros, haciendo imposible por tanto el crecimiento neto del Instituto. Además, la limitación de espacio y la ubicación, apartada de otros centros con los que com-



Instituto Cajal en Alcalá de Henares.

partir posibles infraestructuras, limita seriamente el desarrollo de nuevas tecnologías e instalaciones científicas. Todo esto que podría tener consecuencias muy negativas para el futuro del Instituto y por tanto para la investigación neurobiológica en nuestro país, esperamos pueda ser solucionado en breve tiempo. En breve se iniciará la construcción de un nuevo edificio para un nuevo Instituto Cajal ubicado en el Campus de la Universidad de Alcalá de Henares, en un ambiente que a diferencia de lo ocurrido durante todos los años de existencia del Instituto Cajal, potencie la interacción con el mundo académico universitario y la investigación clínica.

CONSULTA BIBLIOGRÁFICA

Memoria del CIB años 1979, 1980 y 1981.

Memoria del Instituto Cajal, años 1989, 1990, 1991.

Resumen de actividad del Instituto Cajal publicado el año 2006.

González Santander, R. y González Santander, M. La Escuela Histológica Española. IX.
El Instituto Cajal en el Centro de Investigaciones Biológicas (1960-1975). Ed.: R. González Santander. Madrid (2006).

Borrell, J., Ferrús, A. y García Segura, L. M. La reconversión del Instituto Cajal. Arbor Vol 183 (727) 793-802, (2007).

Capítulo 9

EXPERIENCIAS Y RECUERDOS DEL CENTRO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS (CIB)

Enrique Blázquez Fernández

EL CENTRO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS

Agradezco a los organizadores de este Simposio la oportunidad que me han brindado para exponer mis experiencias y recuerdos del CIB, los cuales he centrado en las aportaciones a la Biomedicina realizadas desde el Centro de Investigaciones Biológicas. Este Centro fue inaugurado en 1958 y en él se instalaron los grupos procedentes de la Junta para la Ampliación de Estudios e Investigaciones Científicas, cuya experiencia fue recogida por el CSIC y especialmente en el Instituto Santiago Ramón y Cajal. Junto a éste se crearon otros dos nuevos Institutos, concretamente el Instituto de Endocrinología y Metabolismo Gregorio Marañón y el Instituto de Microbiología Jaime Ferrán, a los que se unieron un Departamento de Genética y Antropología relacionado con la Universidad Complutense de Madrid (UCM) y el Instituto de Biología Celular.

Para una mejor comprensión de la importancia de la obra realizada desde 1958 en este Centro, deberíamos recordar las diferencias sociales, económicas, políticas y científicas en España entre las fechas inicial y final de los últimos 50 años.

Con este panorama el CIB fue un islote de renovación y esperanza científica para la Biología. Constituido fundamentalmente por personal joven, formados en muchos casos en Europa o en Estados Unidos, aportaron una tecnología moderna con nuevas líneas de investigación, un enfoque diferente de los temas y un tratamiento distinto de los que imperaban de puertas afuera. Todo ello creó un clima idóneo e ilusionante para un licenciado que quisiera iniciarse en la investigación científica. En este Centro había códigos no escritos que se cumplían en la mayoría de los casos: dedicación exclusiva a la investigación científica, realización de tesis doctorales con rigor y originalidad que eran publicadas en revistas competitivas, participación periódica en seminarios, coloquios y otras actividades científicas, y finalmente el traslado a un Centro extranjero prestigioso al término

Tabla 1. Diferencias, sociales, económicas, políticas y científicas en España entre las fechas inicial y final de los últimos 50 años

Año 1958	Año 2008
País de emigrantes	País de inmigrantes
Económicamente pobre	Con buena situación económica a pesar de la crisis
Sistema político autocrático	Sistema político democrático
Socialmente muy limitado	Gran apertura y desarrollo social
Presente difícil y escaso futuro, muchas veces incluido en la utopía	Buen presente y futuro, aunque con lagunas importantes como en Política Científica
Importancia del mundo artesano	Revolución tecnológica y de la comunicación
Grupos científicos residuales o emergentes	Mejora de la investigación con un mayor número de Instituciones públicas y privadas dedicadas a la investigación, aunque insuficientes para un país de la Unión Europea

de la tesis doctoral. Fue un buen Centro para adquirir una formación especializada sobre un tema, pero también un lugar para conseguir una visión global de la Biología, dado que en sus distintas dependencias se investigaba desde los procesos biológicos en microorganismos hasta los correspondientes en primates. Una situación adecuada para el personal en formación, que a veces puede conocer casi todo de un tema superespecializado pero que ignora el resto de las materias.

Otro tema clave fue la pasión por la calidad científica y por su expresión en las publicaciones, que en algunas ocasiones llegaron a la obsesión y al elitismo.

La realización durante años de este diseño y sus actividades llevó al CIB a ser considerado como un Centro de excelencia, que facilitó la aparición de otros Centros de excelencia como son, el Centro de Biología Molecular (CBM) «Severo Ochoa», el Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIB) «Alberto Sols» y el nuevo Instituto Ramón y Cajal. El CBM surgió como consecuencia de los esfuerzos de los científicos del CIB Eladio Viñuela, Margarita Salas, J. L. Rodríguez Candela, David Vázquez, Antonio García Bellido, Ginés Morata y otros, en

torno a los cuales se formaron grupos de extraordinaria calidad. Estos establecieron desde el CBM vínculos profesionales con la Universidad Autónoma, lo que constituyó un buen modelo de Política Científica en las relaciones del CSIC con otras Instituciones, como la realizada con el Departamento de Biología Molecular dirigido por Federico Mayor Zaragoza en la Facultad de Ciencias en la Universidad Autónoma de Madrid.

También el IIB nació del CIB con grupos de este último, concretamente del dirigido por Alberto Sols que primero desde el Departamento de Enzimología, después en el Instituto del mismo nombre y posteriormente junto con los Profs. Gabriella Morreale y Francisco Escobar fundaron el IIB en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma.

En el Instituto Ramón y Cajal del CIB se llevó a cabo una amplia renovación que dió lugar a un Centro de gran progresión y prestigio. Asimismo un elevado número de científicos del CIB entre los que se encontraban los Profs. Julio Rodríguez Villanueva, Manuel Losada, Santiago Gascón y Rafael Sentendreu entre otros marcharon a distintas Universidades de nuestro país, donde han dejado una buena huella con la formación de grupos científicos de calidad. También como pruebas adicionales de la vitalidad del CIB debemos recordar a un número elevado de gestores y Directores Generales que surgieron a lo largo de los años, y muy especialmente la figura del Prof. Emilio Muñoz que fue Presidente del CSIC y Director General de Política Científica, de cuya actividad aún quedan testimonios importantes. Asimismo del CIB surgieron científicos que han sido o son Académicos de número o correspondientes de las Reales Academias de España.

La gran vitalidad del CIB dio lugar al nacimiento de dos grandes Sociedades científicas, como las Sociedades Españolas de Bioquímica y Microbiología, que han sido fiel exponente de la gran influencia de este Centro en el desarrollo de la Biología moderna de nuestro país.

A lo largo de su historia el CIB ha tenido dos edificios donde se ha consolidado su actividad: uno situado en la calle Velázquez donde ha transcurrido casi toda su existencia, y otro localizado en la Ciudad Universitaria donde se encuentra actualmente, conseguido como consecuencia del buen hacer de muchas personas dirigidas por José Gómez Acebo, quién se marchó prematuramente sin poder asistir a la inauguración del Centro por el que tanto había trabajado.

El primero de los dos edificios tenía dos puertas de entrada, una por la calle Velázquez y otra por la calle Joaquín Costa. Tras la entrada por la puerta de la ca-

lle Velázquez, en muchas ocasiones encontrábamos la elegancia y buenos modales del Sr. Manzano, jefe del personal laboral y conservador del Museo S. Ramón y Cajal, por el que sentía auténtica devoción.

Cuando se llegaba desde la calle Joaquín Costa resultaba muy gratificante recibir la bienvenida y excelente conversación de Teresa Triano, responsable de la centralita telefónica y auténtica relaciones públicas del Centro. A ella siempre la recordaré con agradecimiento dado que facilitó mi ingreso en el CIB.

El Centro estaba constituido por Institutos dedicados al estudio de distintos aspectos de la Biología, coordinados por un Director que también tenía funciones como Gerente.

Tabla 2. Composición del Centro de Investigaciones Biológicas en los años sesenta del pasado siglo

Composición del CIB en los 1960's
Instituto Santiago Ramón y Cajal
Instituto Gregorio Marañón de Endocrinología y Metabolismo
Instituto Jaime Ferrán de Microbiología
Instituto de Biología Celular
Departamento de Genética y Antropología

Durante muchos años este puesto lo ocupó de forma eficaz y brillante el Prof. José Avelino Pérez Geijo con la valiosa colaboración de Julita Rodríguez, aunque hasta donde yo conozco nunca recibió la acreditación oficial de dicha función. Geijo, como cariñosamente era reconocido por todos, fue un excelente Director que fue más allá de su cargo, facilitando la comunicación entre los miembros de los diferentes Institutos. Sin duda fue un pionero y un personaje de referencia en el CIB. Asimismo el Sr. Rafael Otero, supervisor de las instalaciones telefónicas del Centro, que nunca formó parte de la plantilla del CIB pero fue un asiduo visitante. Dotado de un carácter bonachón y un talante político bien definido, fue amigo de muchos de nosotros y el gran animador de las tertulias a la hora del almuerzo. De aquellos años guardo grandes amigos y recuerdos como Ruben López y Concha Ronda, quienes siempre han sido para mí una entrañable referencia en lo personal y en lo científico.

CONTRIBUCIONES DEL CENTRO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS A LA BIOMEDICINA

Pero con estos comienzos y estos miembros que ocurrió en el CIB durante las últimas cinco décadas ¿qué contribuciones se realizaron al campo de la Biomedicina y qué correlato tuvieron con el inicio de lo que conocemos hoy como Era de la Información? Quizás como introducción convendría recordar que durante muchas centurias el conocimiento científico ha avanzado de forma lenta y discontinua, con mucho tiempo para sedimentar lo establecido y para realizar teorías e hipótesis sobre lo inexplicable y desconocido. Tiempo suficiente para el asentamiento de principios tradicionales con valores morales y éticos inamovibles. Sin embargo en las últimas décadas en las que se desarrolló el CIB se produjo un avance exponencial en el conocimiento científico de la Medicina, gracias al desarrollo tecnológico.

Que ha permitido el paso de una fase analítica a otra molecular, y al concurso de diferentes disciplinas que han impulsado nuevas formas experimentales de diagnóstico, procesamiento de datos y la realización de nuevos procederes terapéuticos. Todo ello ha dado lugar a lo que conocemos como Ciencias de la Salud. Pero esta realidad no está restringida exclusivamente al campo de la Medicina, sino que abarca a todos los ámbitos de nuestra vida cotidiana la cual se ha llenando de un torrente inagotable de datos, códigos, dígitos e imágenes que dan contenido a lo que llamamos la Era de la Información. El desarrollo tecnológico ha propiciado la llegada de mucha información pero nos ha dejado sin tiempo para disfrutarla y asimilarla adecuadamente. Con la nociva consecuencia de que muchos supuestos líderes, en diversos campos, exhiben un exceso de «opinión» (doxa) y una carencia de «conocimiento» (episteme).

Ante estos hechos algunos autores como Luciano Espinosa se preguntan hasta qué punto se procesa, discrimina y asimila este caudal de información para generar nuevo conocimiento o incluso si queda lugar para lo que siempre se ha llamado sabiduría, algo que va más allá del conocimiento. Todo esto ha cambiado la percepción, la lógica y las ideas sobre el mundo. Sin duda estas consideraciones son muy acertadas y las interrogantes planteadas llevan más lejos de una mera reflexión. Abarcan todas las facetas de nuestra vida pero tienen una especial significación en la investigación científica. Ello lleva de inmediato a preguntarnos si tantas publicaciones en períodos cortos de tiempo son proporcionales a la aparición de nuevos hallazgos científicos.

Todas estas consideraciones marcaron las actividades del Centro, facilitando un avance más rápido gracias a un desarrollo tecnológico superior. En aquellos

tiempos las aportaciones a la Biomedicina surgieron fundamentalmente de los Institutos S. Ramón y Cajal, Gregorio Marañón, Jaime Ferrán y de otros laboratorios dedicados a la Microbiología y a la Genética, pero sólo me referiré a los dos primeros ya que los otros temas son analizados en otros capítulos de este libro.

INSTITUTO CAJAL

El Instituto Ramón y Cajal de entonces procedía de la antigua escuela de Cajal y en él se conservaban magníficas preparaciones histológicas del cerebro humano y de animales de experimentación. Asimismo algunas laborantes que se iniciaron en la investigación científica en los laboratorios de Don Santiago, transmitían fidedignamente el conocimiento de las técnicas con sales de plata para la identificación de las neuronas.

Una figura señera fue la del Prof. Fernando de Castro, catedrático de Histología en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense, que en sesiones de tarde y a veces noches realizaba su actividad científica en el Instituto Cajal. Científico relevante que describió la estructura del glomus carotídeo, años antes que un científico holandés que recibió el Premio Nobel de Medicina por la misma descripción.

La mayoría de los estudios realizados fueron morfológicos a nivel de microscopía óptica y electrónica, así como otros realizados con técnicas citoquímicas. Entre ellos destacaban los del Dr. Facundo Valverde, que con técnicas muy depuradas de microscopía óptica fue capaz de cuantificar las diferencias en el número de espinas en las neuronas sometidos a diferentes cambios ambientales. Por ejemplo el efecto continuado de luz u obscuridad sobre las espinas de las neuronas presentes en la corteza occipital. Modelos experimentales que mostraron cambios de estructura y función ante modificaciones ambientales.

Aparte de los estudios morfológicos, en el Departamento de Biofísica de este Instituto dirigido por el Prof. Antonio Fernández de Molina, se desarrollaron técnicas electrofisiológicas aplicadas a distintas regiones cerebrales. Con el Dr. Fernández de Molina coincidí a lo largo del tiempo en distintas Instituciones, y como una constante siempre pude comprobar su extraordinario interés por los temas científicos y muy especialmente por las Neurociencias. Con posterioridad a esta época el Instituto Ramón y Cajal se renovó con nuevo personal y líneas de investigación en un nuevo edificio. Del excelente trabajo realizado durante los últimos años en este Centro nos ilustra el Dr. José Borrell.

INSTITUTO GREGORIO MARAÑÓN

En aquellos tiempos el Instituto Gregorio Marañón estaba constituido por los Departamentos de Hormonas Tiroideas, Hormonas Suprarrenales, Metabolismo y Enzimología. De los cuatro Departamentos, dos estuvieron dirigidos por hombres y otros dos por mujeres, fiel antípalo de la Ley de Paridad aunque esta situación estuvo motivada por las grandes cualidades humanas y profesionales de las Dras. Gabriella Morreale y Sara Borrell.

Tabla 3. Composición del Instituto Gregorio Marañón en los pasados años sesenta

Departamentos del Instituto Gregorio Marañón
Hormonas Tiroideas
Hormonas corticosuprarrenales
Metabolismo
Enzimología

Departamento de Hormonas Tiroideas

En el Departamento de Hormonas Tiroideas dirigido por la Prof.^a Gabriella Morreale, el Prof. Francisco Escobar y ella misma desarrollaron importantes programas de investigación básica y sanitaria. Ambos determinaron los valores séricos y la ingesta de yodo en la región de Granada, con motivo de sus tesis doctorales. Tras varias campañas en la región de Las Hurdes el Prof. F. Escobar estableció una correlación entre la deficiencia de yodo y el menor cociente intelectual de los niños en esta zona. A finales de los años 70 su grupo puso a punto métodos para las determinaciones de hormonas tiroideas y tireotropa en muestras de sangre deseada, lo que fue utilizado para la detección precoz del hipotiroidismo congénito (cretinismo). Actualmente estas pruebas son rutinarias en todos los recién nacidos, con lo que se ha evitado un gran número de discapacidades mentales.

La Prof.^a Gabriella Morreale también contribuyó al desarrollo del campo de la biosíntesis y metabolismo de las hormonas tiroideas, y sus particularidades en el desarrollo del cerebro fetal. De esta forma demostraron que las hormonas tiroideas maternas pueden atravesar la barrera placentaria para así participar en las funciones cerebrales del feto. Esto explica por qué la hipotroxinemia materna tiene efectos deletéreos sobre el desarrollo mental.

A lo largo del tiempo el trabajo realizado por los miembros de este grupo, como los Drs. Joaquín Mouriz, Emilio Herrera, Carmen García, Luis Lamas, Garcilaso Riesco, Ana Aranda, Juan Bernal, Bartolomé Cabré, Pilar Santisteban, María Jesús Obregón, Alberto Muñoz, Ana Pérez Castillo y Angeles Rodríguez Peña entre otros, ha ido evolucionando desde modelos fisiológicos hasta enfoques celulares y moleculares. De esta forma se ha llevado a cabo la identificación de genes regulados por hormonas tiroideas en cerebro, el papel de las hormonas tiroideas sobre la diferenciación y función de los adipocitos, la regulación de la expresión de genes específicos del tiroides así como los mecanismos moleculares por los que los receptores de hormonas tiroideas y otros receptores nucleares regulan la transcripción de sus genes diana.

Departamento de Hormonas Suprarrenales

Sara Borrell, licenciada y doctora en Farmacia fue la responsable del Departamento de Hormonas Suprarrenales dentro del Instituto Gregorio Marañón. Pero no siempre perteneció a este Instituto, ya que en sus inicios en el CSIC trabajó en las antiguas instalaciones del Instituto Cajal en el cerrillo de San Blas bajo la dirección de Gregorio Marañón, y al finalizar su carrera lo hizo también en el renovado Instituto Cajal.

Una vez finalizada su tesis doctoral completó su formación científica en Centros de prestigio de Gran Bretaña y Estados Unidos, especialmente en el laboratorio del Dr. Pincus que junto con el Dr. Chang fueron los descubridores de la píldora anticonceptiva, donde llevó a cabo su especialización en el campo de las hormonas esteroideas. De esta época y posteriores son sus trabajos en Nature, Biochemical Journal, J. Clin. Endocr. Metab. y Gen. Comp. Endocrinology, entre otros.

En las imágenes encontramos a Sara Borrell en los primeros tiempos en el Instituto Cajal junto a los Drs. Puchol, Zamorano, Arteta, y Albaracín y con Carmen López (técnica de laboratorio de Arteta y posteriormente de Gómez Acebo) y Aurora Carvallido.



Fotografía 1. Grupo de investigadores del Instituto de Endocrinología Experimental que se trasladaron desde el Instituto Cajal en el Cerro de San Blas al CIB de la calle Velázquez. De izquierda a derecha, sentadas: Aurora Carvallido, Carmen López (laborante de Arteta y después del Dr. Gómez Acebo) y Sara Borrell. De pie: Puchol, Zamorano, Arteta y Albaracín.

Muchos años después la encontramos con algunos miembros de su Equipo, como Aurora Ortiz, (técnica de laboratorio con Sara Borrell hasta su jubilación), Piedad Baranda y las Dras. Carmen Rivas y Pilar Vega.

En el año 1958 tras la inauguración del CIB, Sara Borrell se traslada como miembro del Instituto de Endocrinología Experimental dirigido por Gregorio Marañón a este Centro. Con la muerte de Gregorio Marañón en marzo de 1960, se crea el Instituto que lleva su nombre , en el que se integran el ya citado Instituto de Endocrinología Experimental, el Instituto de Metabolismo y Nutrición que dirigía J.L. Rodríguez Candela y el laboratorio de Enzimología dirigido por Alberto Sols, pasando a ser Rodríguez Candela su Director. Sara Borrell fue nombrada Secretaria del nuevo Instituto, puesto que ocupó hasta el año 1962. A partir de estos años en su laboratorio se investiga en el papel de los esteroides y el ACTH sobre el metabolismo de las catecolaminas adrenomedulares, así como en el estudio de los efectos farmacológicos de substancias psicoactivas sobre el eje hipotálamo-hipófisis-adrenocortical y eje simpático-adrenomedular. Fruto de aquellas investigaciones fueron las tesis doctorales realizadas sucesivamente por José Borrell, Carmen Guaza y Ángeles Torrellas.



Fotografía 2. Sara Borrell acompañada de miembros de su Equipo. Sentadas: Aurora Ortiz, Carmen Rivas y Pilar Vega. De pie: Piedad Baranda y Sara Borrell (en el centro).

Como consecuencia de los nuevos reglamentos del CSIC los componentes del laboratorio de Sara Borrell se incluyeron en los Equipos de «Integración Neuro-endocrina» y «Control Neural de la secreción de hormonas hipofisarias» que se adscribieron a la Unidad Estructural de Endocrinología. La Dra. Sara Borrell fue Directora del Instituto Gregorio Marañón desde el año 1980 hasta el año 1983, en el que por el proceso de reestructuración y potenciación del Instituto Cajal el CSIC decide la incorporación de los dos Equipos desde el Instituto Gregorio Marañón al renovado Instituto Cajal, constituyendo la Unidad de Psicobiología. De esta forma Sara Borrell se reincorpora 40 años después al Instituto Cajal, donde permanece hasta 1985, año en que se jubila. De ella queda un excelente recuerdo como gran persona y por sus buenos trabajos en tiempos de grandes dificultades, aparte del buen hacer de los que fueron sus colaboradores, Pilar Vega, Carmen Rivas, José Borrell, Carmen Guaza, y Ángeles Torrellas entre otros.

Departamento de Metabolismo

En el Departamento de Metabolismo dirigido por el Prof. J. L. Rodríguez Candela se puso en marcha por el Prof. Clemente López Quijada en nuestro país el primer proceder radioinmunoanalítico para la valoración de hormonas, que como no podía ser de otra forma fue para las determinaciones de insulina. Por este motivo, mi tesis doctoral dirigida por el Prof. Clemente López Quijada, fue la primera realizada en España donde se introdujo esta tecnología. Aquel estudio versó sobre el efecto de diferentes dietas sobre el metabolismo de la insulina, y los resultados obtenidos especialmente con una alimentación rica en hidratos de carbono sirvieron para presentar evidencias experimentales de obesidad, hiperglucemia, hiperinsulinemia y resistencia a la acción de la insulina en tejidos periféricos como el músculo y el tejido adiposo. Estos hallazgos serían premonitorios de lo que actualmente se considera la epidemia del siglo XXI a causa de la diabetes tipo 2 y la obesidad y en los que se presentan las alteraciones bioquímicas citadas más arriba. Se cree que dada la carestía energética en muchos períodos de la existencia humana con el tiempo se expresaron los «genes ahorradores» relacionados con la resistencia a la acción de la insulina, pero actualmente la ingesta de un exceso de calorías y el pobre gasto de ellas motivado por una vida sedentaria ha desencadenado esta epidemia. Hasta el punto que la diabetes tipo 2 que siempre recibió la denominación de diabetes del adulto, ahora también se manifiesta con una frecuencia alarmante en niños y adolescentes. Se supone que nunca el hombre prehistórico pudo pensar que en el siglo XXI dos de sus grandes problemas serían el exceso en la ingesta de alimentos y la drástica reducción del ejercicio físico.

Con las valoraciones de insulina el Prof. Clemente López Quijada demostró la presencia de insulina en bilis y su relación con la circulación enterohepática. También realizó estudios sobresalientes con el Dr. José Gómez Acebo y el Prof. J. L. Rodríguez Candela en los que se describieron las modificaciones ultraestructurales de las células pancreáticas beta durante la secreción de insulina, así como las modificaciones morfológicas durante situaciones fisiopatológicas como el ayuno.

Además de las grandes cualidades científicas del Dr. José Gómez Acebo quiero recordar su magnífica labor a favor de la creación del nuevo Centro del CIB en la Ciudad Universitaria. Aquellas gestiones al igual que las realizadas por él con motivo de la celebración del 30 aniversario del CIB quedan en el recuerdo y el agradecimiento de todos.

El matrimonio formado por los Drs. Matilde Sánchez Ayuso y Roberto Parrilla realizó una brillante labor investigadora sobre diversos aspectos metabólicos de las hormonas pancreáticas a la vez que fueron artífices de la formación de un grupo importante de científicos. Inicialmente el Prof. Roberto Parrilla trabajaba en el Departamento de Metabolismo y la Dra. Matilde Sánchez Ayuso en el correspondiente a Enzimología, pero con el tiempo llevaron a cabo una intensa actividad en lo personal y profesional que condujo a su adscripción definitiva en el Departamento de Metabolismo. Otra pareja con una trayectoria similar fue la formada por los Drs. María Antonia Günther y Antonio Sillero, pero en este caso el Prof. Antonio Sillero que procedía del Departamento de Enzimología permaneció en él con la Dra. María Antonia Günther que procedía del Departamento de Metabolismo. Ambos han desarrollado y continúan realizando una fructífera actividad profesional. Una tercera pareja formada por la Dra. Matilde Salinas y el Prof. Juan José López Fando también llevaron a cabo una labor científica sobresaliente, primero en el Departamento de Metabolismo y posteriormente ella en el Departamento de Investigación del Hospital S. Ramón y Cajal, y él en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular la Universidad de Alcalá de Henares.

A finales de los años sesenta regresaron de Estados Unidos los Drs. Eladio Viñuela y Margarita Salas a nuestro Departamento de Metabolismo, y con ellos se inició el desarrollo de la Biología Molecular en nuestro país. Recuerdo sus primeros becarios que estudiaron distintos aspectos del fago 29: Enrique Méndez, Jesús Avila, Juan Ortín y Antonio Talavera. De ellos guardo un gran recuerdo y muy especialmente de Enrique Méndez con el que mantuve muchas conversaciones científicas y personales, que desgraciadamente quedaron cortadas prematuramente.

Departamento de Enzimología

También el Departamento de Enzimología tuvo pérdidas personales muy importantes con los científicos Alberto Sols, Carlos Asensio y Roberto Marco, quienes representaron a distintas generaciones de gran calidad científica. Este Departamento marcó una época, primero como tal, y luego como Instituto de Enzimología que finalmente quedó consolidado en el Centro de Investigaciones Biomédicas «Alberto Sols». En él destacaron Gertrudis de la Fuente, Claudio Fernández Heredia, Carlos Asencio, Carlos Gancedo, Juana María Sempere, Antonio Sillero, María Antonia Günther, Jesús Sebastián, Roberto Marco, Rosario Lagunas y tantos otros que consiguieron que su Centro fuera una Institución de

referencia a nivel nacional e internacional. Asimismo constituyeron un centro activo en el desarrollo de la Bioquímica en España. Sus contribuciones científicas fueron extraordinarias en el campo de la Enzimología, pero también en la síntesis de proteínas y otros temas.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN INICIADAS EN EL CIB Y SU EVOLUCIÓN A LO LARGO DEL TIEMPO. ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DE LOS SENSORES DE GLUCOSA

Los nuevos hallazgos pueden responder a determinadas preguntas u ocupar los espacios libres o lagunas que el conocimiento científico pueda tener en un momento determinado, pero en ocasiones pueden representar el inicio de nuevas líneas de investigación que se van enriqueciendo con el paso del tiempo. En todos los Institutos del CIB se desarrollaron a lo largo de los años estos grandes proyectos, muchos de los cuales con implicaciones fisiopatológicas claras. En esta parte final quiero describir uno de ellos iniciado en el Departamento de Enzimología por Eladio Viñuela, Margarita Salas y Alberto Sols con el descubrimiento de la glucoquinasa (GK) hepática, que posteriormente evolucionó con la descripción de otras isoformas de la enzima localizadas en el páncreas endocrino y en cerebro, y su trascendencia fisiopatológica en distintas formas de diabetes monogénica y trastornos de la conducta alimentaria. Esta enzima se caracteriza por una alta Km y poca afinidad por la glucosa y una falta de inhibición por la glucosa-6 fosfato, lo que le capacita para marcar la actividad glucolítica y para actuar como un sensor de glucosa. De hecho en condiciones basales con bajas concentraciones de glucosa la enzima permanece inactiva, pero con la ingesta de alimentos se eleva la glucemia que actúa activando las actividades de la GK en células pancreáticas beta e hipotálamo, mientras que la elevación de la insulina circulante induce la actividad de la enzima en hígado. De esta forma con la llegada de nutrientes exógenos la GK es capaz de discriminar las concentraciones de glucosa actuando como un sensor de la hexosa que facilita su metabolización.

Basados en estas características de la GK, Matchinsky propuso en Estados Unidos, años después, que esta enzima actuaba como un sensor basándose en el mecanismo que se describe en la Figura 1.

Según esto el aumento de la glucemia postprandial facilitaba el transporte y posterior fosforilación de glucosa por la GK en la célula beta pancreática, lo cual incrementa la oxidación de la glucosa y el cociente ATP/ADP que bloquea el canal de potasio ATP dependiente. Esto último aumenta el voltaje celular y activa

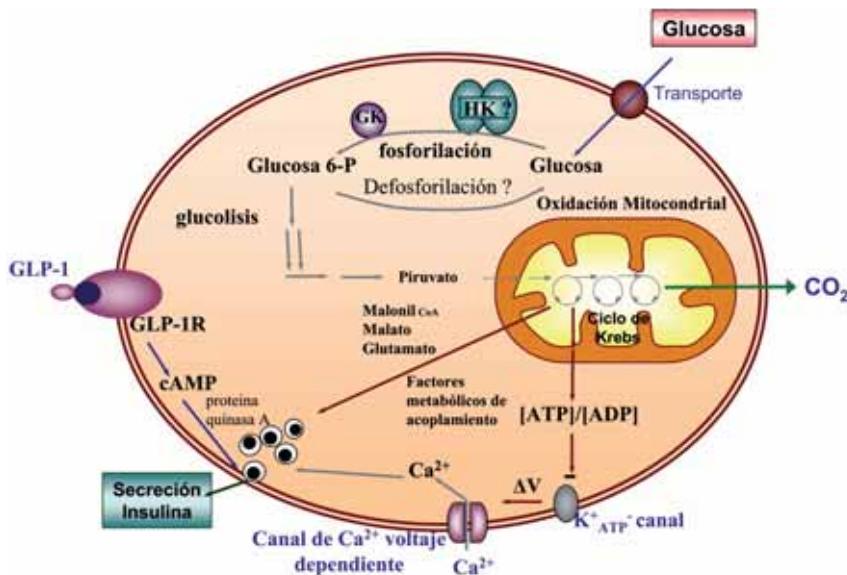


Figura 1. Esquema de la metabolización de glucosa en la célula beta pancreática y su relación con la secreción de insulina.

el canal de calcio dependiente de voltaje que produce la entrada de calcio en la célula beta con el consiguiente estímulo de la secreción de insulina. Posteriormente Froguel en Francia describió la primera mutación del gen de la GK con implicaciones patológicas, responsable de diabetes monogénica dentro de lo que se conoce como diabetes tipo MODY. Años después se describió que otro tipo de mutaciones del gen de la GK producen efectos contrarios expresados mediante hipoglucemia inducida por hiperinsulinemia, que tiene especial significación en recién nacidos.

Estos hallazgos demostraron una vez más la importancia que la investigación básica tiene para el desarrollo de la Medicina, lo cual también tuvo su correlato con la descripción desde nuestro grupo de la presencia de isoformas activas de la glucoquinasa en cerebro humano y de animales de experimentación, así como de su posible papel en el control de la ingesta y del peso corporal. Estos estudios se iniciaron en los años noventa en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Medicina en la UCM cuando observamos mediante hibridación *in situ* (Figura 2) en áreas del hipotálamo implicadas en el control de la conducta alimentaria, la coexpresión del receptor del péptido semejante al glucagón (GLP-1R), descrito por nosotros como anorexígeno, junto la glucoquinasa y el GLUT-2, un transportador de glucosa con poco afinidad por esta hexosa.

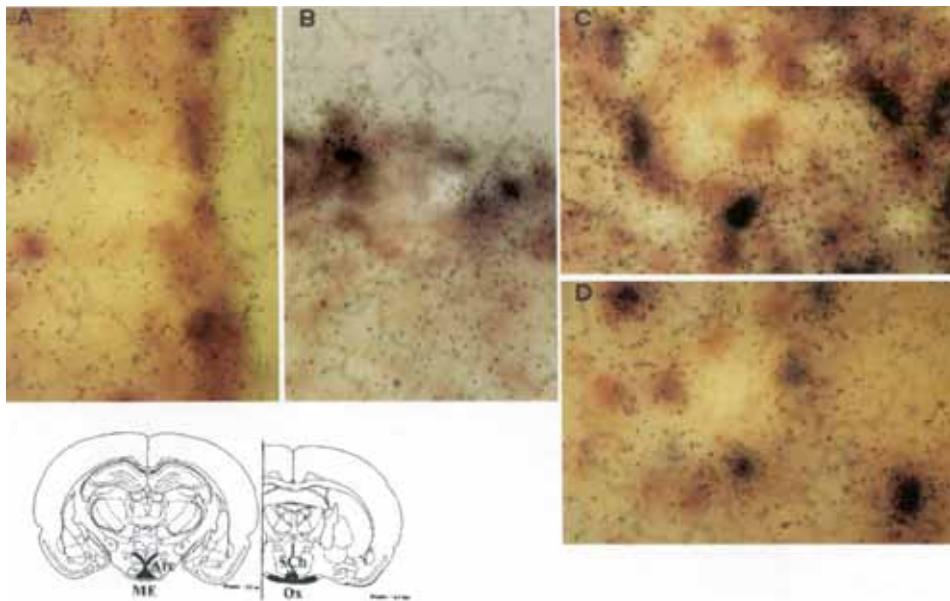
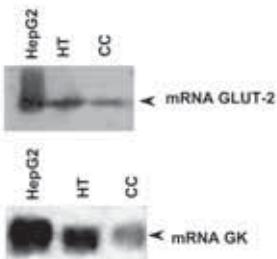


Figura 2. Hibridación *in situ* de doble marcaje para los ARN mensajeros de los receptores de GLP-1 (GLP-1R) con GLUT-2 o glucoquinasa (GK). Los productos de reacción de color marrón representan el ARN mensajero del GLP-1R, mientras que los granos de plata indican la localización del ARN mensajero de GLUT-2 o GK. A: Células de la pared del tercer ventrículo que muestran la colocalización de los ARN mensajeros de GLP-1R y GK. B: Colocalización de los ARN mensajeros de GLP-1R y GLUT-2 en la Eminencia media. C: Colocalización de los ARN mensajeros de GLP-1R y GK en la Eminencia media. D: Colocalización de los ARN mensajeros de GLP-1R y GK en el Núcleo supraóptico. En la parte inferior se muestra el diagrama de las áreas con mayor marcaje. Arc: núcleo arqueado. ME: Eminencia media. SCh: Núcleo supraquiasmático. Ox: quiasma óptico.

La colocalización de estas moléculas podría sugerir que intervienen en un sistema sensor de glucosa necesario para el establecimiento de un estado de saciedad. De esta forma el aumento de la glucemia después de las comidas podría ser reconocido en las neuronas hipotalámicas gracias a las altas Kms de GLUT-2 y glucoquinasa. Además la puesta en marcha de estos componentes aumentaría la producción de ATP celular durante la oxidación de la glucosa, lo que podría facilitar la transducción de señales necesarias para producir un estado de saciedad. Pero para consolidar esta hipótesis fue necesario demostrar la presencia de los ARN mensajeros de esas moléculas y también las proteínas junto con sus actividades. Los primeros resultados fueron alentadores puesto que como se observa en las Figuras 3 y 4, tanto el ARN mensajero como las proteínas de GLUT-2 y glucoquinasa se encontraron en áreas cerebrales de humanos.

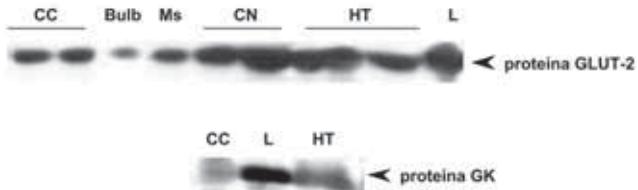
EXPRESIÓN DE LOS ARNm's DE GLUT-2 Y GLUCOQUINASA EN EL CEREBRO HUMANO



El ARN total fue preparado a partir de células HepG2, hipotálamo y corteza cerebral de humanos que fue sometido a RT-PCR seguido de hibridación con sondas de GLUT-2 y glucoquinasa y "Southern blot".

Figura 3. Expresión de los ARN mensajeros de GK y GLUT-2 en cerebro humano. HepG2: línea celular HepG2. Ht: hipotálamo. CC: corteza cerebral.

DETECCIÓN POR INMUNOTRANSFERENCIA DE GLUT-2 Y GLUCOQUINASA EN DIFERENTES REGIONES DEL CEREBRO HUMANO



CC: Corteza Cerebral.

CN: Núcleo Caudado.

Bulb: Bulbo.

HT: Hipotálamo.

Ms: Mesencéfalo.

L: Hígado de rata.

Figura 4. Detección por inmunotransferencia de las proteínas GLUT-2 y GK en diferentes regiones de cerebro humano e hígado de rata. CC: corteza cerebral. CN: núcleo caudado. Bulb: bulbo olfatorio. HT: hipotálamo. Ms: mesencéfalo. L: hígado de rata.

Asimismo en extractos de hipotálamo de animales de experimentación y humanos encontramos actividades fosforilantes de la glucosa, con propiedades cinéticas similares (Figura 5) a las descritas previamente para la enzima de origen hepático o pancreático, con una alta Km para la glucosa (Tabla 4) y sin inhibición por la glucosa-6-fosfato.

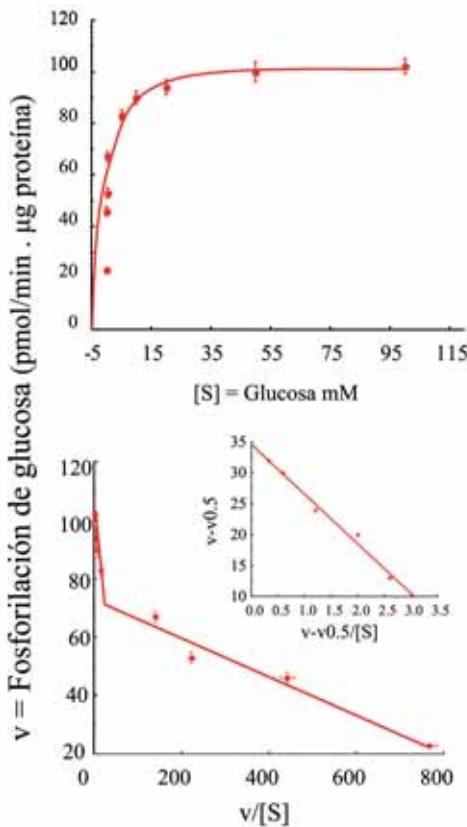


Figura 5. Análisis cinético de las actividades fosforilantes de glucosa en extractos solubles de hipotáalamo de rata.

Tabla 4. Parámetros cinético de las actividades de glucoquinasa y hexoquinasas de baja Km en extractos solubles de hipotáamo

Actividad de la glucoquinasa		Actividad de las hexoquinasas de baja Km	
Vmax (µmol NADPH/ min-1/µg proteínas)	Km para glucosa (mM)	Vmax (µmol NADPH/ min-1/µg proteínas)	Km para glucosa (mM)
22,2	15	82,3	0,08

Las actividades fosforilantes de glucosa fueron determinadas usando un método espectrofotométrico. El rango de concentraciones de glucosa utilizadas osciló entre 0,03 a 100 mM. Los parámetros de estas enzimas fueron calculados de acuerdo con el proceder de Spears y col.

Estudios recientes realizados por nuestro grupo, con la utilización de la tomografía con emisión de positrones (PET), muestran que el GLP-1 cuando se administró intravenosamente en humanos redujo significativamente el metabolismo cerebral de glucosa en áreas hipotalámicas y del tronco cerebral (Figura 6) implicadas en el control de la conducta alimentaria. Teniendo en cuenta que para estos estudios utilizamos 18-F-desoxiglucosa, la radiactividad acumulada en las áreas cerebrales citadas sólo pudo almacenarse en forma de desoxiglucosa-6-fosfato, y por

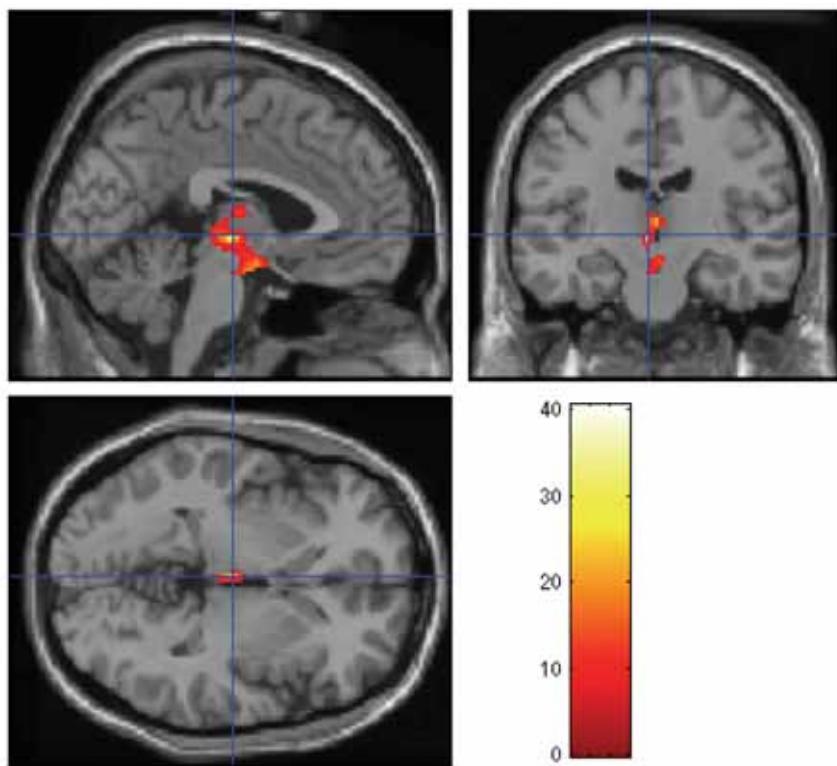


Figura 6. Tomografía de emisión de positrones con 18F-desoxiglucosa como medida del metabolismo de glucosa en cerebros de voluntarios a los que se administró i.v. suero fisiológico o GLP-1. En cortes transveso, sagital y coronal normalizados con MRI, se muestran en color las zonas cerebrales en las que el GLP-1 redujo significativamente ($P<0.0001$) el metabolismo de glucosa.

tanto sólo pudieron afectarse los sistemas de transporte y fosforilación de la glucosa, que en las áreas citadas tienen un gran número de células con los componentes del sistema sensor de glucosa, GLUT-2 y GK.

Ésta constituye una primera aproximación en humanos sobre la acción de un péptido anorexígeno con el sistema sensor de glucosa, que abre nuevas vías para el estudio de otras moléculas anorexígenas y orexígenas en condiciones de normalidad y por extrapolación a otras entidades patológicas como la anorexia y bulimia nerviosas y la obesidad compulsiva, que son trastornos que en nuestra sociedad tienen un alto grado de prevalencia. Actualmente estudiamos este tipo de alteraciones.

Con la perspectiva del tiempo transcurrido podemos comprobar como los hallazgos iniciales en hígado de rata llevaron posteriormente a las células beta pancreáticas primero de rata y luego de humanos, para más tarde llegar al cerebro humano y sus aplicaciones clínicas. Una demostración más de la importancia de la investigación básica en Medicina, pero también la constatación de que en Ciencias Experimentales los auténticos directores de su actividad son los resultados obtenidos con la experimentación, que nos pueden llevar a temas muy diferentes de los iniciales o hasta tejidos o mecanismos muy dispares. Asimismo con los años se puede comprobar la vitalidad y calidad de una línea de investigación mediante las contribuciones realizadas por distintos grupos, muchas veces alejados de los postulados iniciales. Estos principios pueden ser aplicados a lo descrito para la glucoquinasa, pero también a otros proyectos científicos surgidos desde distintos laboratorios del CIB, que de forma inequívoca fundamentan su calidad.

EPÍLOGO

Finalmente, quiero expresar que durante las últimas cinco décadas el CIB ha sido el auténtico inspirador de la Biología moderna en España, con capacidad para generar otros Centros de excelencia como el Centro de Biología Molecular «Severo Ochoa», el Instituto de Investigaciones Biomédicas «Alberto Sols», el Instituto Cajal renovado, el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, y en tercera generación el Centro Nacional de Biotecnología. Aparte de los grupos que en otros Centros españoles han surgido a partir de antiguos miembros del CIB.

Todo ello ha sido conseguido colectivamente en mayor o menor medida, con diferente grado de responsabilidad, desde el acuerdo, la discrepancia o incluso la oposición, desde los despachos o los movimientos asamblearios, desde el éxito o

la frustración, pero siempre en sintonía con los valores fundamentales de la Biología. Recordando a uno de nuestros grandes poetas, Antonio Machado, podríamos decir que se ha hecho camino al andar para convertir una dificultosa utopía en una bella realidad.

Todos deseamos que en los próximos años esta obra de excelencia se mantenga, pero para ello será necesario el esfuerzo de las nuevas generaciones de científicos en el CIB y también el concurso de una Política Científica realista que haga frente a los problemas actualmente planteados tales como el envejecimiento de la población científica, la escasez de horizontes para las nuevas generaciones, la necesidad de un mayor dinamismo que permita el intercambio y la cooperación entre nuestras Instituciones como fórmula para un mejor aprovechamiento de los recursos humanos. Sin duda todo sería más fácil con una financiación acorde con el puesto que ocupamos en la Unión Europea.

Invertir en Ciencia siempre es rentable y especialmente en una Sociedad como la nuestra que participa plenamente de la era de la información en la que vivimos, dentro de un movimiento de globalización que valora la transferencia de tecnología y los nuevos conocimientos de forma prioritaria. Esas son nuestras nuevas fronteras delimitadas por la investigación científica y que van mucho más allá de las meramente geográficas.

Capítulo 10

EL RECTOR SANTIAGO GASCÓN Y SU LABOR UNIVERSITARIA (I Y II)

Amparo García-Ochoa y Fernando Moreno

I. EL RECTOR SANTIAGO GASCÓN Y SU LABOR UNIVERSITARIA

Amparo García-Ochoa

Queridos amigos...

No puedo comenzar mis palabras de otra forma. Permanentemente todos vosotros habéis estado presentes en las conversaciones de Santiago: al regresar de un congreso, cuando publicabais vuestros trabajos, cuando ocupábais puestos de responsabilidad. Siempre con afecto.

El destino no ha permitido que sea él quien hoy esté en este lugar exponiendo su trabajo. Yo voy a dar una versión personal de su labor, como testigo de excepción que he sido de su esfuerzo. Puntualmente intercalaré algunos datos que justifiquen, de alguna manera, mi intervención en este acto. A continuación el Prof. Fernando Moreno profundizará en su trayectoria científica, que tan bien conoce pues, desde que hizo su Tesis Doctoral con él en Salamanca, siempre han trabajado juntos. Además Fernando Moreno ha sido y sigue siendo uno de los pilares más sólidos del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de Oviedo.

Al igual que muchos de vosotros, Santiago y yo fuimos afortunados cursando los estudios de Licenciatura en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense, donde adquirimos nuestros primeros conocimientos bioquímicos de la mano del Prof. Santos Ruiz.

Al terminar la carrera, Emilio Herrera, que ya había contactado con los doctores Morreale y Escobar, nos animó a lo que para nosotros en aquel momento parecía imposible: comenzar nuestra Tesis Doctoral en el Centro de Investigaciones Biológicas.

Los doctores Julio Rodríguez Villanueva e Isabel García Acha habían regresado de Cambridge y nos aceptaron en su primera promoción de doctorandos,

que incluía a Emilio Muñoz, Carlos Hardisson, Conchita García Mendoza, Gregorio Nicolás, Federico Uruburu, M.^a Dolores García López, Rafael Sentandreu, M.^a Victoria Elorza, Jose Antonio Leal, Juan Pedro García Ballesta. De aquel momento conservamos siempre un gratísimo recuerdo de la Dra. Monique Novaes-Ledieu, quien, siguiendo el ritmo vertiginoso de trabajo del CIB, no dudaba en invitarme a su casa de la Avenida del Valle, para seguir comentando durante la comida los experimentos.

Ser aceptados en este grupo era un privilegio. Gracias a una magnífica dirección, al poco tiempo de intenso trabajo, nuestros resultados fueron aceptados en revistas internacionales. Aquello era fascinante; tan fascinante como el ambiente científico del CIB, donde los grupos estaban dirigidos por valiosísimos investigadores, los seminarios eran comunes y todos aprendíamos de todos.

Finalizamos la Tesis y nuestro primer destino fue el Departamento de Fisiología del Carlsberg Laboratorium de Copenhague, donde permanecimos un año. Santiago llevó una beca del Ministerio y yo otra de la Fundación March.



Los resultados de Santiago —demostrando la existencia de isozimas de invertasa y su localización en levaduras— interesaron al Prof. J. O. Lampen de la Universidad de Rutgers (New Jersey), quien le invitó a una estancia —que se prolongó dos años y medio, como Research Associate— en el Instituto Waksman de Microbiología, del cual él era director.



Todavía continuaba allí el profesor Waksman, como Director Honorario, quien había cedido los derechos de patente de la estreptomicina al Instituto.

Waksman tenía un carácter entrañable y se ocupaba mucho de los recién llegados. Cuando supo que éramos españoles, manifestó su admiración por la labor del Prof. José M.^a Albareda, a quien había visitado en España con motivo del 25 aniversario del CSIC.

Fueron los tanques de fermentación utilizados por Waksman para el cultivo del *Streptomyces griseus* los que utilizó Santiago para la purificación de la invertasa interna, que resultó estar exenta de carbohidrato, a diferencia de la externa. Estos resultados aportaron datos sobre el mecanismo de secreción de proteínas.

Yo pude trabajar en los departamentos de Microbiología y Bioquímica del Middlesex General Hospital de New Brunswick y posteriormente en los laboratorios de Microbiología y Serología de la Public Health del Estado de New Jersey, en Trenton.

Nuestro regreso a España tuvo lugar en julio de 1968. En 1967 el Prof. Julio Rodríguez Villanueva había obtenido la Cátedra de Microbiología de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Salamanca y nos invitó a trabajar en su departamento, pues deseaba recuperar a los discípulos que él había promocionado para que estudiaran en el extranjero. Allí iba a concretarse el magnífico «**Grupo de Salamanca**», del que —al igual que ocurrió con el CIB— surgieron investigadores

y catedráticos que se dispersarían por distintos centros y universidades de España. A Santiago le iba a corresponder desarrollar su labor en Oviedo.

En 1973, siendo Investigador del Consejo, Santiago sacó por oposición la plaza de Profesor Agregado de Bioquímica de la Facultad de Medicina, en la Universidad de Oviedo. Le acompañamos cinco doctores: Fernando Moreno, Pilar Herrero, Pedro Sánchez Lazo, Sofía Ramos y yo.

La Facultad de Medicina de Oviedo —tras una existencia fugaz desde 1786 a 1808— acababa de ser refundada en 1968 e iniciado su actividad en el curso académico 1969-1970, con el Profesor Antonio Pérez Casas como Decano Comisario. El panorama al llegar era desolador, paupérrimo. En aquel momento sólo era posible —utilizando un símil poético de Federico Mayor en su libro de poemas *Terral*— «*preparar las velas para cuando llegase el viento*».

Desde el principio la Cátedra de Bioquímica había sido un lugar de paso. Los catedráticos que obtenían plaza en Oviedo se trasladaban inmediatamente a otras universidades nada más tomar posesión, pero Santiago llegó para quedarse.

El número de estudiantes matriculados era enorme, hubo que organizar varios grupos para impartir la docencia y al poco tiempo lo aprendido en Bioquímica empezó a ser la base de otras asignaturas de la carrera. Todos colaboramos en esa tarea.

Aunque el presupuesto era escaso y todos los medios debían conseguirse de Madrid, el Departamento empezó a funcionar y la investigación se puso en marcha, comenzando a surgir publicaciones desde Oviedo.

En 1976 Santiago fue nombrado Catedrático y Director del Departamento Interfacultativo de Bioquímica, que impartía la docencia en las Facultades de Medicina, Biología y Química.

Yo abandoné la Universidad por motivos personales, sin que por ello dejase de conservar mi gran interés e ilusión por el Departamento, cuyas vicisitudes compartía cada día con Santiago.

En 1987, Carlos López Otín —entonces con 28 años— deseaba trasladarse a Oviedo. Santiago tuvo conocimiento de sus cualidades personales y científicas y puso toda su energía en conseguir la dotación de una plaza de nueva creación para él, tarea prácticamente imposible en aquel entonces. Cuando finalmente se consiguió, lo celebró mucho, aunque siempre tuvo la sospecha de que su euforia no era compartida por Margarita y Eladio...

Con el trabajo duro de los pioneros, como Santiago a veces los llamaba, la llegada de López Otín y los nuevos doctores surgidos en Oviedo, el grupo se hizo muy numeroso.



Muchos de los integrantes de la imagen ya eran catedráticos, profesores titulares e investigadores cualificados.

En 1988, el Prof. Juan López Arranz, Catedrático de Anatomía y creador de la Escuela de Estomatología, fue elegido Rector de la Universidad e invitó a Santiago a colaborar en su equipo, como Vicerrector de Investigación. Ambos coincidían en la valoración de las necesidades que tenía la Institución y aceptó gustoso, con la tranquilidad de que el Departamento de Bioquímica ya no necesitaba de su esfuerzo, pues estaba en manos de magníficos investigadores y docentes. Además, su experiencia previa podría ser útil para la Universidad.

Al cabo de cuatro años Juan López Arranz quiso regresar a su cátedra y Santiago presentó su candidatura a Rector. Tomó posesión en junio de 1992.



Los medios con los que contaba la Universidad eran escasos y había que seguir peleándose con Madrid. Los periódicos se hicieron eco de este hecho y en la prensa local apareció una viñeta ironizando con la actitud mendicante del Rector de la Universidad en el aeropuerto de Asturias a la llegada del entonces Ministro de Educación Gustavo Suárez Pertíerra.



De la abundante información que he recibido del Secretario General de la Universidad durante el mandato de Santiago y del Director de la Biblioteca Central voy a seleccionar dos temas a los que dedicó especial atención.

Sin lugar a duda, la Biblioteca fue prioritaria: se automatizaron todos los fondos bibliográficos dispersos en despachos, seminarios, departamentos, haciendo una catalogación retrospectiva. Se pusieron en funcionamiento las bibliotecas de Ciencias Jurídico-Sociales, de Humanidades y Tecnología, ampliándose considerablemente los espacios de la biblioteca de Biológicas. A la red universitaria se integraron las bibliotecas de los hospitales y otras bibliotecas de la región. Oviedo intervino activamente en el funcionamiento de las dos redes más importantes de los años noventa —RUEDO y REBRIUM— cuyos convenios se firmaron en Oviedo, que actuaba de nodo interbibliotecario. La financiación se consiguió de organismos oficiales, cuotas aportadas por las universidades participantes y de IBM.

También los Servicios Comunes de la Universidad recibieron un impulso importante, dotándolos de personal cualificado y adquiriéndose nuevos aparatos —de difícil financiación por los departamentos— para el uso común de la Comunidad Universitaria. Es pertinente mencionar aquí la ayuda que la Fundación Ramón Areces otorgó en 1995 a la Universidad de Oviedo para la adquisición de un Microscopio Electrónico de Barrido y complementos para una Microsonda Electrónica.

El Rectorado en su conjunto fue una época de bonanza, sin rencillas, en parte debido a la habilidad de Santiago para manejar situaciones complejas, ayudado en gran medida por su sentido del humor. Todo el mundo se dedicó a su trabajo y no sólo la Bioquímica, sino también otras disciplinas destacaron notablemente por sus publicaciones, como Química Orgánica, Ingeniería Química, por citar sólo algunas de ciencias.

Siendo Vicerrector, consideró un honor actuar como padrino del Prof. Federico Mayor, al ser investido Doctor Honoris Causa por la Universidad de Oviedo. Lo mismo sucedió con la profesora Margarita Salas durante su rectorado, actuando en este caso como padrino Carlos López Otín. El Prof. Julio Rodríguez Villanueva ya había sido nombrado Doctor Honoris Causa por Oviedo durante el mandato del Rector Teodoro López Cuesta.

En ningún momento olvidó Santiago el Departamento de Bioquímica, al que regresó al concluir su mandato en 1996. Allí permaneció hasta la semana anterior a su muerte en julio de 1997.

Tan conocida era su obsesión por la Bioquímica, que al día siguiente de su fallecimiento, apareció otra viñeta en el periódico con Santiago entrando en el Paraíso, donde el Padre Eterno le dice: «Como tú digas Santiago, habilitaremos unos espacios para Bioquímica».



En noviembre de ese mismo año, el Rector Julio Rodríguez Fernández, su sucesor en el rectorado, consiguió presupuesto para un proyecto muy querido por Santiago, consistente en la construcción de un edificio que albergara a todos los profesores e investigadores del Departamento. A mí me invitaron a poner la primera piedra en un acto muy emotivo. Las obras comenzaron de inmediato y en diciembre de 1999 estaba concluido.



Se trata de un edificio de cinco plantas que lleva el nombre de «**Edificio de Bioquímica Santiago Gascón**», a cuya inauguración asistió, junto con el Rector, la profesora Margarita Salas, entonces Presidenta del Consejo Social de la Universidad, quien tuvo emocionadas palabras para Santiago.

Hoy el edificio alberga el Departamento Interfacultativo de Bioquímica y Biología Molecular, la Licenciatura de Bioquímica, el Laboratorio destinado a la Detección de Enfermedades Congénitas del Metabolismo de todo el Principado. Desde el Departamento se ha promocionado —de la mano del Prof. Carlos López Otín— la creación del Instituto Universitario de Oncología, que comparte actividades con el Hospital Central y otras instituciones.

Para terminar quiero destacar que la labor de Santiago fue dura, apasionada y energética, pero le facilitó la tarea su maestro, el Prof. Julio Rodríguez Villanueva, a quien no tenía más que imitar como Investigador, como Docente, como Director de Departamento y como Rector.

II. EL RECTOR SANTIAGO GASCÓN Y SU LABOR UNIVERSITARIA

Fernando Moreno

Tras las palabras tan emotivas de Amparo, yo creo que debería intervenir lo más brevemente posible. Con esta idea y desde la perspectiva del tiempo, también he pensado que debería centrar mi presentación en los aspectos científicos y más académicos de la personalidad de Santiago Gascón.



Santiago Gascón, Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Oviedo (1939-1997).

Si pretendiéramos destacar la faceta más relevante de una persona casi seguro que en función del analista se propondría una u otra. Ahora bien, si pretendemos destacar la faceta más relevante de la actividad académica de Santiago Gascón, pienso que casi todos los que le conocimos estaríamos de acuerdo en resaltar su dedicación a impulsar y consolidar la Bioquímica y Biología Molecular en la Universidad de Oviedo. Esta labor la llevó a cabo con entusiasmo y lo que es quizás más importante, con éxito. Santiago Gascón creó una escuela que actualmente cuenta con seis Catedráticos y dieciocho Profesores Titulares de Universidad y un Catedrático y dos Titulares de Escuela Universitaria.

En el edificio Santiago Gascón, sede de su departamento, trabajan en la actualidad cerca de un centenar de personas la mayoría de ellas implicadas de una forma directa en alguno de los 32 proyectos de investigación que se encuentran activos y que están financiados por diversas entidades, principalmente por la Unión Europea, el Ministerio de Ciencia e Innovación, el Ministerio de Sanidad, el Gobierno del Principado de Asturias, así como algunas entidades privadas.

Yo conocí a Santiago durante el verano de 1971, acababa de terminar mi licenciatura en Farmacia en la Universidad Complutense de Madrid y un buen amigo, el Dr. Ángel Jiménez-Solves, profesor nato, que fue la primera persona que me introdujo en esto de la investigación hace 38 años, me sugirió solicitar plaza para realizar mi tesis doctoral en el laboratorio de Santiago Gascón en el Departamento de Microbiología de Salamanca que dirigía el Profesor Julio Rodríguez Villanueva.



Facultad de Ciencias, Universidad de Salamanca (1971)

Me entrevisté con Santiago en su laboratorio, exactamente donde señala la flecha y encontré a un joven investigador que trasmítia entusiasmo por la investigación, de la que hablaba con seguridad y claridad de ideas. Me incorporé a su grupo de investigación y desde entonces hasta su muerte nuestras vidas y trayectorias científicas han corrido paralelas.

Esta fue una época en mi vida llena de significado, tanto desde el punto de vista personal como profesional. Encontré en Salamanca a un grupo de científicos que han influido decisivamente en mi vocación investigadora y en la forma de entender la Universidad.



Colegio Arzobispo Fonseca, Salamanca 1972.

No puedo resistirme a mostrarles esta antigua fotografía para ilustrar al menos dos cosas: (i) En primer lugar quiero destacar, cómo desde aquel laboratorio se exportaron científicos cualificados a muchas partes de España, en la fotografía podemos identificar Catedráticos de las Universidades de Salamanca, Valencia, León, Alcalá de Henares, Extremadura, Murcia y Oviedo; así como Profesores de Investigación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas de Centros de Salamanca y Madrid. (ii) En segundo lugar y lo que para mí es más importante, desde ese Departamento se irradió una forma de entender la investigación científica de calidad.

En Salamanca el trabajo del Dr. Gascón se centró en el estudio de la síntesis, secreción y localización de las formas moleculares de varios enzimas exocelulares de levadura. Dirigiendo la tesis doctoral a varios de los que aparecemos en la fotografía.

En 1973, obtiene una plaza de Profesor Agregado y en 1976 la Cátedra de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Oviedo. Desde mi punto de vista el primer hecho a resaltar tras su incorporación a la Universidad de Oviedo es su decisión de impulsar la creación en esa Universidad de un Departamento de Bioquímica en el que la investigación científica constituyera el motivo central de su actividad. Esta fue una decisión pensada, pero también fue una decisión no carente de riesgo, pues se partía prácticamente «de la nada», a la llegada de Santiago Gascón a Oviedo el equipamiento científico del Departamento era escasísimo. Pero inmediatamente llegaron *«los reyes magos»*, así se designó familiarmente a una dotación en equipamientos científicos por parte del Ministerio, digo subvención en equipamientos porque no era una subvención de infraestructura sino que lo que llegaba al Departamento eran equipos concretos, una ultracentrífuga modelo tal, un espectrofotómetro determinado, etc., yo creo que este tipo de ayudas no se ha vuelto a repetir desde entonces en la Universidad española. De cualquier forma el Departamento de Bioquímica de Oviedo, pasó de la noche a la mañana, de la prácticamente miseria a una dotación muy digna para los cánones hispanos de la época.

La decisión de Santiago de volcarse en la creación de un Departamento de Bioquímica en la Universidad de Oviedo que hiciera buena ciencia, creo que es una de las principales cosas que la Universidad de Oviedo debe agradecerle.

Además, Santiago quiso que la capacidad científica de este Departamento revertiera a la sociedad que lo sustenta, a través de un servicio directo, y con este fin creó en 1981 el centro de Prevención Neonatal de Enfermedades Metabólicas Congénitas de Asturias. Este centro desde su creación se ubica en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y actualmente detecta hipertiroidismo congénito e hiperfenilalaninemia a todos los recién nacidos en Asturias.

Desde la llegada de Santiago a Asturias el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular ha tenido varias sedes, en primer lugar, hasta 1977, estuvo ubicado en el edificio que actualmente ocupa la Facultad de Geología. En 1977 se traslada a la nueva Facultad de Medicina bajo la fórmula de Departamento Interfacultativo.



Sede del Departamento de Bioquímica (1973-1977). Facultad de Ciencias.



Sede del Departamento Interfacultativo de Bioquímica (1977-1999). Facultad de Medicina.

Santiago fue un gran defensor de los departamentos interfacultativos en la universidad, siempre tuvo claro que era deseable que toda la bioquímica universitaria asturiana estuviera bajo el mismo paraguas, en un único departamento con una única sede, pues consideraba que esto facilitaba la interacción entre los diferentes grupos de investigación y el aprovechamiento óptimo de los equipos científicos.

Durante todos estos años, Santiago continuó implicado en la dirección de diferentes tesis doctorales cuyos resultados han dado lugar a muchos de los artículos que se recogen en el libro recopilatorio de sus publicaciones que editamos con motivo del Simposio Homenaje que le dedicamos en Oviedo el año pasado, en conmemoración del décimo aniversario de su fallecimiento. Libro que en nombre de Amparo García-Ochoa, del Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Oviedo y en el mío propio nos gustaría donar a las bibliotecas del Centro de Investigaciones Biológicas y de la Fundación Ramón Areces, mecenas de este acto, para sus fondos bibliográficos.

En este periodo, otra de las actividades que ocuparon buena parte de su tiempo fue la obtención de fondos para mejorar la infraestructura del Departamento y la constante pelea con las autoridades académicas para obtener nuevos espacios en los que ubicar a los nuevos grupos de investigación del Departamento.

Actualmente aquel departamento interfacultativo que creó e impulsó Santiago Gascón sigue, bajo el mismo paraguas, en el edificio que lleva su nombre, en unas modernas instalaciones aptas para dar cobijo a nuevas generaciones de bioquímicos. Espero que estas nuevas generaciones sean capaces de mantenerse unidas en este edificio y que sean capaces de apreciar las facilidades de interacción, colaboración, discusión crítica de los resultados obtenidos y aprovechamiento óptimo de los equipos científicos que la unión representa.

En el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular actualmente se estudian temas muy diversos, en la última memoria de la Universidad de Oviedo (2007) se recogen estas nueve líneas de investigación, las cuales están financiadas por diferentes entidades públicas y privadas a través de los 32 proyectos a los que he hecho mención al inicio de mi intervención:

1. Análisis funcional del degradoma humano: aplicaciones al estudio del cáncer y del envejecimiento.
2. Análisis de la organización estructural y los cambios conformacionales del canal cardíaco humano HERG mediante técnicas de FRET.

3. Diseño racional y análisis funcional de nuevos inhibidores de adamalisininas implicadas en progresión tumoral y artritis.
4. Bases moleculares de la especificidad funcional de las anexinas.
5. Toxicidad de moléculas poliéster sobre las células del cerebelo.
6. Búsqueda de dianas antivirales frente a los calicivirus.
7. Papel del receptor de estrógenos alfa en el desarrollo del cáncer de mama. Estudio de su interacción con la calmodulina sus antagonistas y otros fármacos antitumorales.
8. Análisis molecular de la osteomielitis. Implicaciones etiopatogénicas, diagnósticas y terapéuticas.
9. Requerimientos estructurales en las vías de señalización por glucosa en levaduras. Tráfico nucleo-citoplasmico de factores transcripcionales implicados en la señalización.

En los últimos 4 años desde el 2004 hasta el 2007, se han leído 25 tesis doctorales, se han presentado 160 ponencias en congresos nacionales e internacionales y se han publicado 129 artículos científicos, 5 de ellos en la revista Nature y 14 en JBC y PNAS. Estoy seguro de que Santiago estaría muy satisfecho con el nivel científico que ha alcanzado su departamento, pero también estoy convencido que no se conformaría e intentaría con todas sus fuerzas mejorar tanto ese nivel científico como los equipamientos e instalaciones.

Por último, no quiero terminar mi presentación, fundamentalmente basada en la semblanza científica de Santiago Gascón, sin mencionar que Santiago era ante todo un universitario íntegro y que con generosidad dedicó también parte de su tiempo a varios cargos de gestión: Presidente de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (1984-1988), Vicerrector de Investigación de la Universidad de Oviedo (1988-1992) y Rector de la Universidad de Oviedo desde 1993 a 1997.

Su trayectoria universitaria le hizo merecedor de los nombramientos de miembro de la Academia de Medicina de Oviedo y de Socio de Honor de la SEBBM. En 1996 le fue concedida la Gran Cruz de la Orden Civil de Alfonso X El Sabio.

Capítulo 11

LA EVOLUCIÓN DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR DESDE LOS AÑOS 60

Margarita Salas

La Biología Molecular nace en los años 50 cuando Max Delbrück y un grupo de investigadores, la mayoría físicos como él, decidieron abandonar la Física y dedicarse a la Biología con la esperanza de encontrar nuevas leyes que explicasen la conservación y la transmisión del material genético. El modelo que eligieron para su estudio fue el de los virus bacterianos, también llamados bacteriófagos o simplemente fagos, en particular los fagos T pares que infectan *Escherichia coli*, entre los que cabe destacar los fagos T2 y T4. El estudio de estos fagos como modelo dio lugar al nacimiento de la Biología Molecular, que quedó plasmado en el libro «*Phage and the Origins of Molecular Biology*» publicado hace 40 años por el Cold Spring Harbor Laboratory en homenaje a Max Delbrück en su 60 aniversario.

Algunos hitos de estos primeros años del nacimiento de la Biología Molecular:

En 1952, Hersey y Chase, utilizando el fago T2, confirmaron el descubrimiento, realizado unos años antes por Avery, McLeod y McCarthy, de que el material genético es DNA. Hershey y Chase demostraron que es el DNA del fago, y no la proteína, el que es inyectado dentro de la bacteria, dando lugar eventualmente a miles de copias del fago.

En 1953, Watson y Crick propusieron la estructura en doble hélice del DNA basándose en las fotografías de difracción de rayos X del DNA obtenidas por Rosalind Franklin y las reglas de Chargaff, proponiendo a la vez, un mecanismo para la replicación semiconservativa del mismo, lo que 5 años más tarde fue demostrado por Meselson y Stahl. Por otra parte, Arthur Kornberg descubrió la primera DNA polimerasa, en *Escherichia coli*, lo que le valió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1959, que compartió con su maestro y amigo Severo Ochoa.

En los comienzos de los años 60, también trabajando con el fago T4, se descubrió el RNA mensajero como intermediario en el proceso de síntesis de pro-

teínas que tiene lugar en los ribosomas y se postuló el papel del RNA de transferencia como adaptador en el proceso de traducción del RNA mensajero para dar lugar a la síntesis de proteínas. Simultáneamente, Jacob y Monod propusieron el modelo del operón en la regulación de la expresión del material genético, con la existencia, además de los genes estructurales, de genes reguladores que dan lugar a las proteínas correspondientes, los represores. Los represores se unen a regiones reguladoras, los operadores, impidiendo la expresión del material genético. En presencia de los llamados inductores los represores se inactivan, lo que permite la expresión de los genes estructurales. Posteriormente se propuso un nuevo elemento genético, los promotores, o sitios de iniciación de la transcripción. La confirmación final del modelo del operón se realizó simultáneamente en 1967 por Gilbert y por Ptashane, quienes aislaron las proteínas represoras del operón de la lactosa y del bacteriófago *l*, respectivamente.

En los comienzos de los años 60 se llegó también al desciframiento de la clave genética; es decir, cómo la información contenida en la secuencia de las cuatro bases del DNA es leída en forma de tripletes para dar lugar a la secuencia de los veinte aminoácidos en las proteínas. En este trabajo, en el que intervinieron los laboratorios de Ochoa, Nirenberg y Khorana, jugó un papel importante la polinucleótido fosforilasa descubierta por Severo Ochoa a mediados de los años 50, y que le valió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1959. Quiero dedicar un recuerdo al Profesor Severo Ochoa quien siempre estuvo en las fronteras, primero de la Bioquímica y después de la Biología Molecular. El conocimiento de la clave genética nos permite entender cómo una mutación puntual, es decir, el cambio de una única base en el DNA, da lugar al cambio de un aminoácido en la proteína correspondiente, lo que a su vez, nos permite entender la base molecular de muchas enfermedades.

Los descubrimientos realizados en los comienzos de los años 60 llevaron a la caracterización de las distintas proteínas implicadas en la expresión del material genético en los procesos de replicación, transcripción y traducción, con el establecimiento de lo que se llamó el dogma central de la Biología Molecular: el DNA hace RNA mensajero y éste hace proteínas.

En 1970 la comunidad científica se asombró con el descubrimiento, realizado independientemente por Temin y Baltimore, de la transcriptasa inversa presente en los retrovirus, con la demostración de que el RNA puede dar lugar a DNA, algo que unos años antes se había considerado como una herejía por ir en contra del dogma.

En los comienzos de los años 70 se iniciaron los primeros experimentos de manipulación genética *in vitro* con la posibilidad de obtener DNAs químéricos, con información procedente de distintos organismos, y la posibilidad de expresar en un organismo el DNA procedente de otro organismo. Una herramienta clave para este tipo de experimentos fueron las nucleasas de restricción, enzimas capaces de cortar el DNA en secuencias específicas.

A finales de los años 70 se pusieron a punto métodos para secuenciar el DNA por Maxam y Gilbert y por Sanger, lo que ha revolucionado en gran parte la investigación biológica, con la secuenciación en 2001 de los 3.200 millones de nícleotidos que forman el genoma humano, con las importantes implicaciones de conocimiento básico y aplicado que está suponiendo.

A continuación voy a hacer un paralelismo entre lo que supuso la investigación con los fagos T pares por el llamado grupo de los fagos y el papel que jugó el fago ϕ 29 en el desarrollo de la Biología Molecular en España que, en el libro dedicado a Eladio Viñuela en su 60 aniversario, Jesús Ávila, Carlos López Otín y Manuel Perucho titularon: *El fago ϕ 29 y los orígenes de la Biología Molecular en España*.

Cuando Eladio Viñuela y yo volvimos a España después de una estancia postdoctoral de 3 años con Severo Ochoa en la Universidad de Nueva York elegimos como sistema de trabajo un bacteriófago, no muy estudiado por entonces, de tamaño relativamente pequeño para poder estudiarlo en profundidad a nivel molecular, pero a la vez morfológicamente complejo. El sistema modelo de elección fue el bacteriófago ϕ 29 que infecta a la bacteria *Bacillus subtilis*, y cuyo DNA lineal de doble cadena tiene un tamaño de unos 19.000 pares de bases, es decir, es unas 10 veces más pequeño que el mejor conocido fago T4 de *Escherichia coli*, con cuyo estudio se habían realizado grandes avances en Biología Molecular a partir de los años 50, como ya he comentado. Pero por otra parte, ϕ 29 es estructuralmente complejo, formado por una cabeza, un cuello y una cola, lo que le hacía un modelo atractivo desde el punto de vista del estudio de la morfogénesis de la partícula viral, es decir, como se ensamblan las distintas proteínas que forman la estructura del virus para dar lugar al virus maduro.

Con nuestro primer doctorando, Enrique Méndez, estudiamos la estructura de la partícula viral y la caracterización de las diferentes proteínas que forman las distintas estructuras del fago, lo que dio lugar al primer trabajo del nuevo grupo, en la revista *Virology*, y también a la primera tesis doctoral. Para la caracterización de las proteínas estructurales del fago utilizamos la técnica de electroforesis

en geles de poliacrilamida en presencia de dodecil sulfato sódico que había desarrollado Eladio Viñuela en Nueva York con la que es posible determinar el peso molecular de las proteínas ya que éstas se mueven en razón inversa a su peso molecular.

En paralelo, con Antonio Talavera primero y después con Felipe Moreno, Ana Camacho y Rafael Pérez Mellado, iniciamos el estudio de la genética del fago con el aislamiento de mutantes letales condicionales (sensibles a temperatura y sensibles a supresor). Ello llevó al estudio de la morfogénesis de la partícula viral por parte de Fernando Jiménez, Ana Camacho, José L. Carrascosa y Nieves Villanueva. Lo más relevante fue el descubrimiento de la existencia de proteínas morfogenéticas, que forman parte transitoriamente de la partícula viral, pero no están presentes en el fago maduro.

Por otra parte, con Jesús Ávila, iniciamos el estudio de la transcripción del DNA del fago mediante la purificación y caracterización de la RNA polimerasa de la bacteria huésped de ϕ 29, *B. subtilis*. Posteriormente, con José Miguel Hermoso demostramos la existencia de un control temporal en la transcripción del DNA del virus; los llamados genes tempranos se expresan al comienzo de la infección y los genes tardíos se transcriben posteriormente, y su expresión requiere un gen temprano, el gen 4.

En 1972, Marta Rodríguez Inciarte y José M^a Lázaro utilizaron por primera vez una nucleasa de restricción en España, la EcoRI, haciendo el primer mapa en el que se hacía la correlación del mapa físico y genético de ϕ 29.

La llegada de la nueva tecnología de la Ingeniería Genética nos abrió nuevos caminos en el estudio del fago ϕ 29: el clonaje de genes para la sobreproducción de las proteínas correspondientes así como la mutagénesis dirigida para realizar estudios de correlación de estructura y función. Así, clonamos el gen 4 y la proteína producida en cantidades altas se purificó y se desarrolló un sistema de transcripción *in vitro* en el cual la proteína p4 se requería para la transcripción del promotor tardío en presencia de la RNA polimerasa de *B. subtilis*. Demostramos que la proteína p4 es un activador transcripcional que se une a una secuencia invertida, produciendo al unirse un aumento en la curvatura del DNA. Dicho aumento, así como los contactos directos entre la proteína p4 y la RNA polimera- sa son necesarios para la activación del promotor tardío. Posteriormente, demostramos que la misma proteína p4 que activa la transcripción tardía es un represor de dos promotores tempranos, A2b y A2c. Por otra parte, la proteína viral temprana producto del gen 6, que se requiere para la iniciación de la replica-

ción del DNA viral, también coopera con la proteína reguladora p4 en la activación del promotor tardío A3 y en la represión de los promotores tempranos A2b y A2c. Así pues, el sistema de regulación de la expresión del DNA de ϕ 29 es un sistema complejo que puede servir como modelo de mecanismo de control de la expresión genética. Más recientemente, en colaboración con el grupo dirigido por Miquel Coll en el Instituto de Biología Molecular de Barcelona del CSIC, hemos obtenido la estructura tridimensional de la proteína p4, así como la de la p4 unida al DNA, lo que nos abrió el camino para el estudio de las interacciones que tienen lugar entre la p4 y el DNA.

El estudio de la replicación del DNA de ϕ 29 surgió como consecuencia del descubrimiento por Juan Ortín de una proteína unida covalentemente a los extremos 5' del DNA que daba lugar a formas circulares que se convertían en DNA lineal de longitud unidad por tratamiento con enzimas proteolíticas. Por microscopía electrónica, José Manuel Sogo pudo visualizar dicha proteína, en los dos extremos del DNA de ϕ 29. La proteína, producto del gen 3 viral, se denominó proteína terminal.

También por microscopía electrónica caracterizamos los intermedios replicativos en bacterias infectadas por ϕ 29 llegando a la conclusión de que la replicación se inicia en los extremos del DNA por un mecanismo de desplazamiento de cadena. Posteriormente, en 1982, Miguel Ángel Peñalva demostró que la iniciación de la replicación del DNA de ϕ 29 tiene lugar utilizando la proteína terminal como «primer». Esto ha supuesto el descubrimiento de un nuevo mecanismo para la iniciación de la replicación de genomas lineales. Las dos proteínas esenciales para la iniciación de la replicación del DNA de ϕ 29 son la proteína terminal y la DNA polimerasa viral que forman inicialmente un heterodímero, y cuyos genes fueron clonados en *E. coli* para la sobreexpresión de las proteínas por Juan Antonio García y Luis Blanco, respectivamente. Estas dos proteínas, una vez iniciada la replicación se separan, quedándose la proteína terminal unida covalentemente al DNA, y la DNA polimerasa prosigue la replicación dando lugar *in vitro* a DNA de ϕ 29 de longitud unidad de un modo muy procesivo. Esto quiere decir que la DNA polimerasa, una vez que inicia la replicación de una cadena de DNA, continúa hasta el final, sin pararse ni disociarse. Además, la DNA polimerasa tiene una actividad intrínseca de desplazamiento de cadena.

En 1981 Cristina Escarmís determinó, por la técnica de Maxam y Gilbert, la secuencia de los 150-180 nucleótidos de los extremos del DNA de ϕ 29. Esta fue la primera vez que se determinó en España una secuencia de DNA.

En 1982 Cristina Garmendia realizó los primeros trabajos de mutagénesis dirigida en la proteína terminal de ϕ 29 y posteriormente, Luis Blanco, Antonio Bernad, María Antonia Blasco, Miguel de Vega y muchos otros doctorandos lo hicieron en la DNA polimerasa en un estudio de correlación de estructura y función.

Recientemente, en colaboración con el grupo de Tom Steitz de la Universidad de Yale se ha determinado la estructura tridimensional de la DNA polimerasa de ϕ 29, siendo la primera vez que se determina la estructura de una DNA polimerasa que utiliza una proteína terminal como iniciadora. Esto nos ha permitido profundizar en el estudio de la correlación de estructura y función, en particular determinar la estructura responsable de las propiedades de procesividad y desplazamiento de banda de la DNA polimerasa de ϕ 29, que son únicas para esta polimerasa.

Por otra parte, Gil Martín y Crisanto Gutiérrez iniciaron el estudio de otra proteína implicada en el proceso de replicación, la proteína p5, caracterizada como una proteína de unión a DNA de cadena simple. Por microscopía electrónica se demostró su unión a la cadena simple desplazada en los intermedios replicativos del DNA de ϕ 29.

También me quiero referir de nuevo a la proteína p6, que se une a los orígenes de replicación del DNA de ϕ 29 formando un complejo nucleoprotéico cuyo estudio inicial fue realizado por Ignacio Prieto y Manuel Serrano. Esta proteína estimula la iniciación de la replicación, probablemente favoreciendo la apertura de los extremos del DNA. De acuerdo con esta idea, se ha obtenido replicación *in vitro* de DNA de cadena simple, lo que llevó a Juan Méndez a demostrar que la replicación se inicia en la timina que ocupa la segunda posición desde el extremo 3' y no en la timina que ocupa la primera posición. Esto, junto con el requerimiento de una reiteración terminal de al menos dos nucleótidos, nos ha llevado a postular un nuevo mecanismo que hemos llamado de deslizamiento hacia atrás o «sliding-back». Este modelo tiene implicaciones importantes para mantener intactos los extremos del DNA de ϕ 29. Nosotros proponemos que este modelo es extrapolable a otros DNAs que utilizan proteína terminal pues en todos estos casos existe reiteración en los extremos del DNA.

Otras dos proteínas virales que se requieren en la replicación del DNA de ϕ 29, la p1 y la p16.7, cuyo estudio iniciaron Alicia Bravo y Wilfried Meijer, respectivamente, son proteínas de membrana que intervienen en la localización del DNA viral y de los intermedios replicativos en la membrana bacteriana. Otra proteína viral, la p56, estudiada por Gemma Serrano, interacciona con la uracil-

DNA glicosilasa bacteriana y evita la inestabilidad del DNA de ϕ 29 cuando se incorporan residuos de uracilo al mismo.

También quisiera resaltar el papel de proteínas de *B. subtilis* como las del citoesqueleto, que se requieren para la replicación del DNA de ϕ 29, de acuerdo con el estudio de Daniel Muñoz, o la proteína SpoOA, estudiada por Wilfried Meijer y Virginia Castilla que interfiere con la replicación y la transcripción del DNA de ϕ 29 en bacterias que empiezan la fase de esporulación.

Finalmente, quisiera acabar con un aspecto práctico del sistema de replicación *in vitro* del DNA de ϕ 29, que da lugar a amplificación del DNA. En presencia de las cuatro proteínas de replicación esenciales, la proteína terminal, la DNA polimerasa, la p5 y la p6, cantidades pequeñas de DNA de ϕ 29 se amplifican más de 1.000 veces dando lugar a la síntesis *in vitro* de DNA de unidad de longitud. El DNA amplificado *in vitro* es tan infectivo como el DNA aislado de partículas virales cuando se transfecutan células competentes de *B. subtilis*. Esto podría ser la base para un sistema de amplificación *in vitro* usando los orígenes de replicación y las proteínas de replicación de ϕ 29. Por otra parte, la actividad de apertura de doble hélice de la DNA polimerasa de ϕ 29, unido a su procesividad y a su capacidad de corrección de errores de replicación han dado lugar a una aplicación biotecnológica de la DNA polimerasa de ϕ 29 con unos excelentes resultados en la amplificación de DNA circular con iniciadores múltiples mediante el mecanismo llamado de la rueda giratoria. Más recientemente, se ha extendido la aplicación biotecnológica a la amplificación de DNA lineal, de DNA genómico.

Quiero resaltar el hecho de que de un trabajo fundamentalmente básico pueden derivarse aplicaciones, como la DNA polimerasa de ϕ 29, cuyas propiedades de procesividad y desplazamiento de cadena son muy apropiadas para su aplicación en biotecnología, concretamente para la amplificación de DNA. También quiero resaltar que nuestros estudios de replicación con el DNA de ϕ 29 son un modelo extrapolable a otros virus de interés sanitario y económico, como el adenovirus humano, el virus de la poliomelitis, el de la encefalomielitis, los virus de la hepatitis B y C, y una variedad de virus de plantas.

Como decía Severo Ochoa, hay que hacer investigación básica de calidad y hay que dejar libertad al investigador. De este trabajo libre surgen los grandes descubrimientos que redundan en beneficio de la humanidad. Como es bien sabido de todos y como también decía Severo Ochoa, un país sin investigación es un país sin desarrollo. Es necesario que potenciamos nuestra investigación básica de calidad pues ella será la base para el desarrollo de nuestro país.

Hemos recorrido un largo camino desde que Eladio y yo iniciamos nuestro trabajo en Biología Molecular a nuestra vuelta a España en 1967. La investigación en Biología Molecular se ha potenciado de un modo importante. Existen grupos de indudable calidad en España, pero todavía es necesario potenciar la cantidad, en particular la recuperación de jóvenes investigadores excelentemente preparados.

Para terminar, quiero dedicar un recuerdo muy especial a Eladio Viñuela quien, con el fago ϕ 29 primero, y con el virus de la peste porcina africana después, fue uno de los principales artífices del desarrollo de la Biología Molecular en España.

Capítulo 12

CONTRIBUCIONES DE DAVID VÁZQUEZ A LA INVESTIGACIÓN EN ANTIBIÓTICOS

Juan Pedro García Ballesta

Quiero agradecer a los organizadores y a la Fundación Ramón Areces la oportunidad que me han brindado de participar en esta reunión conmemorativa del cincuentenario de la fundación del CIB. El CIB fue mi alma mater como investigador y aún hoy, cada vez que paso por delante del edificio de la calle Velázquez, siento como si lo hiciera ante una vieja casa familiar. Durante estos casi veinte años desde que salí de él siempre me he interesado por su actividad y me alegra verlo llegar a los cincuenta años pleno de vigor, manteniendo su personalidad y prestigio en el panorama de la Biología española.

Cuando el Prof. Rodríguez Villanueva me invitó a hacer una presentación sobre la contribución científica de David Vázquez, además de ser un honor al que no podía negarme por mis relaciones científicas y afectivas con ambos, me pareció que sería una tarea sencilla. Fue ciertamente un error de apreciación. A pesar de los años pasados y de mi mala memoria, los recuerdos se agolpan y ante tantos hechos, datos y eventos científicos y personales que son parte de la herencia científica de David tuve que seleccionar aquellos que consideré que pueden definir mejor su contribución científica y espero haber acertado.

En el caso de David, y posiblemente en el de cualquier investigador cuya aportación a la Ciencia sea digna de ser recordada, no es posible desligar su actividad científica de la que desarrolló en otras facetas de la vida y de su misma personalidad, por ello, sin que esta presentación pretenda ser una biografía, habrá también algo de esos otros aspectos.

Aunque mi relación científica permanente con David comenzó a la vuelta de mi estancia postdoctoral en los EEUU a finales del año 1970, yo lo había conocido cuando él volvió de la suya en Cambridge, creo que aproximadamente en la primavera de 1966. Como no tenía aún un laboratorio propio, Julio Rodríguez Villanueva lo acogió en el suyo y con David convivimos los que en aquel momento en él estábamos, la mayor parte haciendo la tesis doctoral, y en mi caso

hasta principios de 1967 en que me fui a la Universidad de Cornell. Para aquellos jóvenes aprendices de investigador, la llegada de un científico del prestigio que ya acompañaba a David fue un acontecimiento, no tanto desde el punto científico, que también, sino sobre todo a nivel personal, ya que con nosotros se comportaba como un compañero más, a pesar de su prestigio y edad, pues el tenía entonces 36 años. Aquellos meses de convivencia creo que fueron decisivos para la carrera científica de algunos de nosotros y desde luego para la mía. David había traído de Inglaterra un Morris, un supercoche en la España de los sesenta, y muchos fines de semana salíamos de excursión con él a recorrer los alrededores de Madrid. A veces alrededores no cercanos pues llegamos en una ocasión hasta Calatrava la vieja, casi al borde de Sierra Morena. Eso, en un día y con las carreteras de aquel entonces. De su mano conocimos bellezas turísticas entonces desconocidas y hoy famosas, como Pedraza en cuya plaza aparecemos con David, Federico Uruburu y yo mismo en la fotografía de la Figura 1, único registro gráfico de aquella época que he conseguido rescatar.

Esas correrías nos hicieron conocer muy bien, para nuestra fortuna, el lado festivo del carácter de David. Todos los que le conocieron están de acuerdo en que cuando David decidía que tocaba divertirse, lo hacía a fondo y con la misma dedicación que cuando hacía Ciencia. También lo sabían en el Departamento de



Figura 1. Fotografía del año 1966 tomada en la plaza mayor de Pedraza en la que aparece David Vázquez junto con Federico Uruburu y el autor de esta presentación.

Bioquímica de Cambridge, donde eran bien conocidas las comidas que organizaba en el restaurante español Martínez de Londres cuando había que celebrar algún acontecimiento.

David se incorporó a la Universidad de Cambridge en 1961, en un momento científicamente muy oportuno. En el Departamento de Bioquímica, entonces dirigido por Ernest Gale, estaban interesados en el modo de acción de los antibióticos, de cualquier antibiótico. Eran miembros del Departamento científicos que han sido pioneros en el estudio de diferentes inhibidores, como Michael Waring con los agentes intercalantes del DNA, o Reynolds en el de los inhibidores de la pared celular bacteriana. A David le asignaron el estudio de la estreptogramina y pronto demostró que era inhibidor de la síntesis de proteínas y que su modo de acción era diferente al del cloranfenicol en su primer artículo en Cambridge titulado «Studies on the mode of action of streptogramine», publicado un año después. El trabajo estaba firmado únicamente por él, según la costumbre de las universidades inglesas de aquellos tiempos, hoy claramente en desuso. De hecho todos sus artículos publicados durante su estancia en Cambridge son unipersonales, excepto uno de 1967 como resultado de su colaboración con Robin Monro.

Posteriormente, el uso de cloranfenicol marcado con C¹⁴, posiblemente uno de los primeros, si no el primer antibiótico radioactivo disponible, le permitió demostrar que el antibiótico se unía al ribosoma en un trabajo del año 1963 y estudiar las condiciones óptimas de la interacción *in vivo* e *in Vitro* en dos publicaciones del año siguiente. Esos trabajos son clásicos en el área y demostraron por primera vez que el ribosoma era el blanco de los inhibidores de la síntesis de proteínas. Ellos iniciaron el prestigio de David en los ambientes de lo que ya empezaba a ser la Biología Molecular.

El efecto de otros antibióticos como eritromicina, espiramicina o lincomicina, sobre la interacción del cloranfenicol proporcionó la primera información sobre existencia en el ribosoma bacteriano de sitios para los que los antibióticos presentan alta afinidad que no están presentes en las partículas eucarióticas, lo que explicaba la especificidad de su acción.

La colaboración entre David y Robin Monro que anteriormente se ha mencionado, fue muy provechosa. Monro había identificado en la subunidad ribosomal mayor la capacidad de formación de enlaces peptídicos, la actividad peptidil transferasa, utilizando un ensayo enormemente simple para estudiarla, que familiarmente se llamó reacción del fragmento en la que únicamente participaban los fragmentos terminales de los tRNAs y la puromicina. Este ensayo era

idóneo para el estudio de los antibióticos y ambos iniciaron su uso con ese fin. Posteriormente el ensayo se generalizó tanto en el laboratorio de David como en todos los laboratorios interesados en la actividad del ribosoma. Esos trabajos pioneros publicados en 1967 demostraron que los antibióticos que estaban estudiando eran de hecho inhibidores de la peptidil transferasa.

En esa fecha, David ya había vuelto a Madrid y comenzado la formación de su grupo de trabajo. Esa etapa, de la que yo ya no fui testigo directo, se inició en un laboratorio de la torre del CIB y pronto se extendió a la tercera planta cuando Julio Rodríguez Villanueva obtuvo la cátedra de Microbiología y se trasladó con su grupo a Salamanca. En ese laboratorio estuvo Antonio Jiménez unos meses antes de ir a Cambridge como postdoctoral y a él se incorporaron los dos primeros becarios de David, María Luisa Celma y Rafael Fernández Muñoz, a los que poco después se uniría Enrique Battaner. David también había convencido a Robin Monro para continuar su colaboración en Madrid y se unió al equipo a principios de 1968 donde permaneció hasta finales del año siguiente. La incorporación de Monro no sólo mantuvo su fructífera colaboración, sino que permitió a David dedicar más tiempo a las tareas de gestión, consolidar su grupo y conseguir fondos para su investigación.

En esas primeras etapas se profundizó el estudio del modo de acción de los inhibidores del enlace peptídico analizando su efecto sobre la unión de los diferentes sustratos en la reacción del fragmento y se extendieron al estudio de los antibióticos que actuán sobre eucariontes usando ribosomas de mamíferos, generalmente de amígdalas, y de levadura. Los datos obtenidos definieron más precisamente la ubicación de los sitios de interacción de los inhibidores en su relación con los sitios de unión de los tRNAs en el centro activo de la peptidil transferasa.

Merece destacar de aquella etapa un artículo publicado en 1969 que de una manera que podemos considerar programática, define lo que fue un aspecto del trabajo que David llevó a cabo sobre los antibióticos al que él daba un especial relevancia. El título es en sí mismo un programa: *Inhibitors as tools in elucidating ribosome functions*. Aunque, como es obvio, David conocía perfectamente las implicaciones de su trabajo en los campos de la medicina y la farmacología, y en ningún momento los descuidó, su interés estaba fundamentalmente enfocado hacia los aspectos más básicos de su actividad. Los antibióticos eran antes que nada para él un importante instrumento para averiguar como funciona el ribosoma.

En ese sentido, uno de sus estudios más relevantes es el que entonces llevaron a cabo sobre el antibiótico esparsomicina, cuyo trabajo más representativo es el

que publicaron en *Nature* en 1969. Este inhibidor de muy amplio espectro actúa sobre los ribosomas de todos los organismos, procarióticos y eucarióticos, y se demostró que bloqueaba el sitio de unión del peptidil-tRNA donador. Pero sin duda fue más relevante comprobar que el antibiótico inducía cambios conformationales también en el sitio acceptor aumentando su afinidad por el substrato. Estas observaciones están entre las primeras que indicaban una mutua relación estructural entre ambos sitios ribosómicos que modula su afinidad por las moléculas de tRNA. Dicha interrelación hoy se acepta como uno de los mecanismos que están en la base del movimiento de las moléculas de tRNA durante la etapa de translocación de la síntesis de proteínas.

A finales de 1969 Juan Modolell, que venía de la Harvard Medical School donde había trabajado sobre el modo de acción de la estreptomicina en el laboratorio de Bernard Davis, se unió al equipo de David en el CIB. También a finales de 1970 yo volví de mi estancia en EE.UU. y poco después, en otoño de ese año, el grupo creció con la que podemos considerar segunda generación de licenciados predoctorales, formada por Bartolomeu Cabrer, Vicente Montejo, Mariano Barbacid y Luis Carrasco, a los que pronto se unió Carmen Fernández Puentes como postdoctoral y Lucas Sánchez, Antonio Contreras, Francisco Hernández y Ramón Reyes.

Para el año 1972 en que volvió Antonio Jiménez de su segunda estancia postdoctoral con Julian Davies en la Universidad de Wisconsin, podemos considerar que el equipo de David empezaba a alcanzar su velocidad de crucero con la ayuda inestimable de Pilar Ochoa y Charo Rodríguez como técnicos de laboratorio. Nuevos colaboradores como Enrique Palacián y nuevas generaciones de becarios, María José San Millán, Manolo Fresno, Carmelo Bernabeu, Tomás Girbés, Sonsoles Campuzano, María Jesús Cabañas, ayudaron a aumentar el tamaño del equipo y naturalmente su rendimiento. Algo después, se incorporó Juan Carlos Lacal y la representación andaluza en el grupo, ya ostentada por Antonio Jiménez y yo mismo, aumentó con los becarios llegados de Sevilla, Abelardo López-Rivas, Antonio González, José Antonio Pintor-Toro, Juan Jorcano, Agustín Vioque, y Paco Sánchez Madrid.

Aunque no hubo en el equipo de David una división estricta de las tareas y objetivos científicos, es cierto que cada subgrupo, Juan Modolell, Antonio Jiménez, yo mismo y posteriormente Enrique Palacián, nos enfocamos preferentemente hacia algún aspecto particular dentro de la síntesis de proteínas y de los antibióticos que la inhiben. Juan se interesó por los antibióticos que bloquean el

proceso de la translocación y obtuvo resultados relevantes sobre al modo de acción de siomicina, thiostrepton, ácido fusídico, y algunos aminoglicósidos. Una aproximación genética al estudio de los antibióticos la asumió Antonio que aisló y estudio mutantes de levadura resistentes que permitieron un análisis de la actividad de una serie de inhibidores específicos de eucariontes como anisomicina, trichodermina, o narciclasina. En mi caso, el trabajo se canalizó a la caracterización estructural de los sitios de unión de los antibióticos que inhiben la formación del enlace peptídico y del propio centro activo de la peptidil-transferasa.

Hay que subrayar, sin embargo, que además de su labor de coordinación del equipo, David no dejó de dirigir personalmente a uno o más becarios. Él llevaba directamente los estudios de la interacción de diferentes antibióticos, utilizando derivados marcados radioactivamente, cuya obtención en aquellos años no era tarea fácil, pero que su habilidad en las relaciones públicas siempre facilitaba. La extinta Junta de Energía Nuclear fue una sus fuentes de abastecimiento donde con la colaboración del Dr. Angoso, consiguió varios antibióticos marcados por intercambio de tritio.

El número de antibióticos estudiados a lo largo de aquellos años fue considerable. David siempre estaba a la caza y captura de cualquier nuevo compuesto que aparecía en la literatura para su estudio. Tenía varios desecadores de cristal llenos de tubitos y papelinas que recibía de todo el mundo, que hasta hace poco aún custodiaba Antonio Jiménez y ahora está en manos de Luis Carrasco. Cerca de 200 compuestos diferentes están catalogados, algunos de ellos deben ser únicos en el mundo pues estoy seguro de que nunca más se volvieron a preparar.

Como resultado de todos los esfuerzos fue perfilándose un mapa de los sitios de interacción de los diferentes antibióticos sobre la subunidad ribosómica mayor que permitió un agrupamiento en familias de inhibidores con sitios solapantes y que por lo tanto debían tener un modo de acción similar. Estos resultados David los solía presentar en forma esquemática como la mostrada en la Figura 2 tomada de una de sus revisiones del año 1976 donde se reunía la información sobre inhibidores de una determinada actividad ribosómica, en este caso el centro peptidil-transferasa procariótico.

La enorme cantidad de información conseguida sobre tantos antibióticos estudiados la resumió David en unos esquemas que también se hicieron populares entre los científicos interesados en este campo. En ellos se indican la etapa del proceso de síntesis de proteínas que es inhibido por los diferentes compuestos (Figura 3). Esta información fue y sigue siendo muy útil para los investigadores

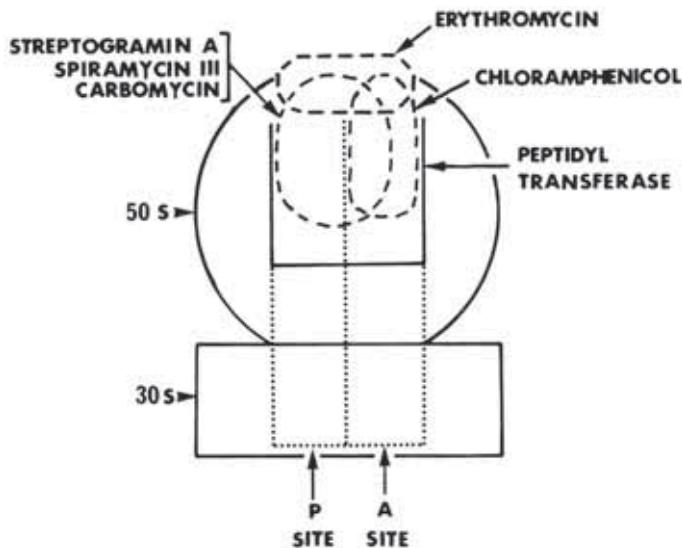


Figura 2. Esquema de los sitios de unión de diferentes antibióticos inhibidores del centro peptidiltransferasa tomado de una de las revisiones de David Vázquez del año 1969.

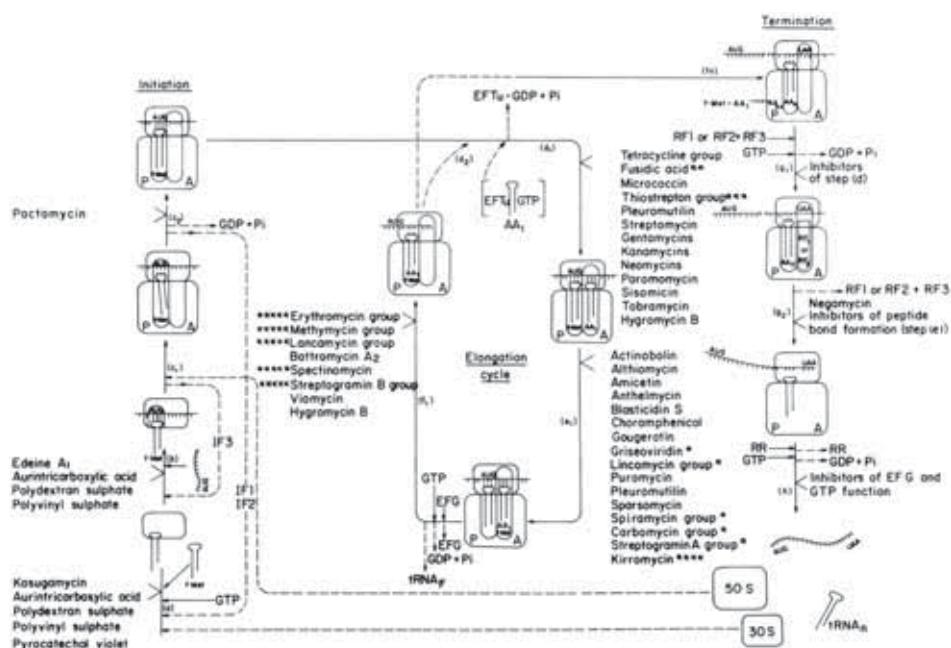


Figura 3. Esquema del ciclo de síntesis de proteínas en células procarióticas incluyendo los diferentes antibióticos que inhiben cada una de sus etapas elaborado por David Vázquez.

interesados en la traducción cuando les interesa detener el proceso en un momento determinado del ciclo.

David tuvo el acierto a finales de los años setenta de escribir un libro en el que reunió todo lo que en aquella época se conocía sobre los inhibidores de la síntesis de proteínas. Es una excelente revisión que adquirió un gran reconocimiento internacional. Apareció en el año 1979 con el título de «Inhibitors of protein synthesis» y fue, y de hecho aún lo es, referencia obligada en el tema de los antibióticos inhibidores de la síntesis de proteínas. Su contenido es en su mayor parte aún perfectamente válido porque la mayor parte de los estudios bioquímicos y de biología molecular que forman el cuerpo de conocimiento en este campo se llevaron a cabo en aquellos años.

A finales de la década de los setenta los investigadores trabajando en las diferentes facetas de la síntesis de proteínas, y entre ellas las de los inhibidores, nos encontramos con una importante barrera que impedía avanzar en el conocimiento a nivel molecular del proceso. Era la falta de información sobre la estructura del ribosoma a una resolución suficientemente alta. La estructura cristalina a alta resolución empezaba a ser una realidad o aparecía en el panorama próximo de diferentes componentes celulares, pero en el caso del ribosoma, su enorme complejidad alejaba esa perspectiva hasta varias décadas. Se habían iniciado los estudios de cristalización de las partículas ribosómicas, pero las predicciones más optimistas consideraban que se tardaría al menos veinte años en resolver su estructura.

Creo que esa fue la principal razón por la que David decidió cambiar la orientación de su investigación. También conocía que en aquellos momentos el futuro de los antibióticos como agentes terapéuticos estaba en los beta-lactámicos y decididamente apostó por ellos.

Coincidiendo con el traslado al Centro de Biología Molecular inició su nueva etapa con el arrojo y la energía que le eran característicos. Buscó colaboradores competentes y los encontró en Alfredo Rodríguez Tébar, Miguel Ángel de Pedro, Juan Ayala y Vicente Arán que como postdoctorales iniciaron el nuevo laboratorio, a los que se unió José Berenguer como becario predoctoral y posteriormente, Fernando Rojo, Enrique de la Rosa, Julio Barbas y Gerardo Pisabarro. Su trabajo se enfocó sobre las conocidas PBPs, Penicillin Binding Proteins, y como en el caso de los inhibidores de la traducción, los betalactámicos también fueron una herramienta para el estudio de la pared celular bacteriana. La temprana muerte de David cortó desgraciadamente su nueva etapa investigadora que sin duda hubiera sido tan exitosa como fue la de los inhibidores de proteínas.

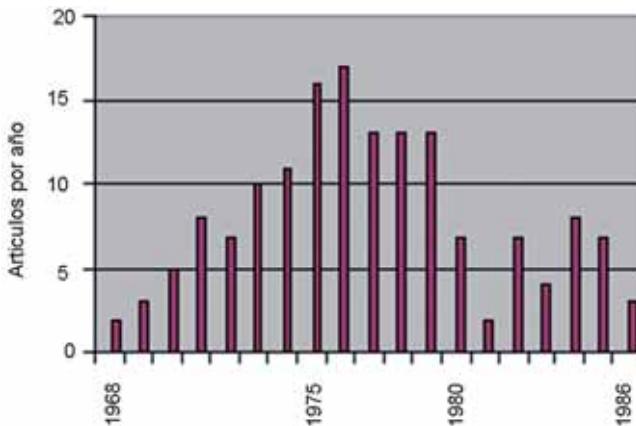


Figura 4. Gráfico mostrando los artículos científicos publicados, excluidas las revisiones, por David Vázquez anualmente desde su vuelta a España después de su estancia en la Universidad de Cambridge.

Si analizamos, como se hace en la Figura 4, la producción científica de David a partir del año 1966 en que vuelve a Madrid, mirando solamente el número de artículos de investigación publicados por año y excluyendo las revisiones, que fueron muchas, podemos apreciar como aumenta rápidamente hasta el año 1976 y cae a partir del año 1979 como consecuencia de su cambio de tema de trabajo. Sin embargo, pronto se recupera y hubiera llegado sin duda a los niveles de los años setenta si su desdichada muerte no lo hubiera impedido.

Para los que le conocimos, esa rápida recuperación es una muestra típica del carácter de David que destacaba por su gran voluntad y tenacidad en cualquier empresa que afrontaba, cualidades que estaban acompañadas por una aguda inteligencia que le hacía planificar y sobre todo prever los acontecimientos con mucha antelación. Entre sus colaboradores comentábamos que en asuntos de planificación y previsión, David volvía cuando la mayor parte de la gente iba. Su capacidad de trabajo era también sorprendente. Recuerdo que una vez que compartimos habitación en un congreso, al despertarme sobre las siete de la mañana me lo encontré sentado en el suelo del zaguán. Estaba corrigiendo un manuscrito desde las seis, que aparentemente era su hora normal de empezar a trabajar. Además, era notable su capacidad de organización, que junto la calidez de su trato permitió que un grupo formado por un número importante de personas funcionara eficazmente sin grandes problemas. Todas esas cualidades estaban acompañadas de una prodigiosa memoria que sin duda le debió ser muy útil al escribir su famoso libro. Recordaba todas las publicaciones. Bastaba con men-

cionarle cualquier dato concreto e inmediatamente te decía la publicación en que estaba, con sus autores y el año.

Parte importantísima de la contribución científica de David a la ciencia española fue, sin duda, la capacidad formativa de su equipo. Aunque personalmente creo que él no se sentía muy cómodo en el papel de Maestro, de hecho lo fue, directa o indirectamente, de tantos que pasaron por su grupo, algunos de cuyos nombres se han mencionado anteriormente, muchos figuras hoy significativas en el panorama científico español.

El trabajo de David y su grupo fue sin duda relevante en los años en que se llevó acabo y él alcanzó un prestigio internacional poco frecuente entre los científicos españoles de entonces, e incluso de ahora. Era conferenciante invitado usual tanto en los congresos especializados como los más generalistas, los de la FEBS o los Internacionales de Bioquímica, y su labor recibió en un reconocimiento público en el premio Príncipe de Asturias que recibió en el año 1985. Pero quizás lo que hoy cabe destacar especialmente es la notable actualidad de su contribución científica. A raíz de la publicación de la estructura cristalina del ribosoma en el año 2000, el estudio de los antibióticos que lo inhiben ha vuelto a la primera línea de la investigación biomédica ya que se han abierto posibilidades más realistas de abordar el diseño de nuevos inhibidores. Publicaciones sobre el tema no son raras en las primeras revistas de Biología y Biomedicina y en todas las que se centran en antibióticos de los que estudió David hay una referencia, tanto al famoso libro de 1979 como a trabajos de investigación concretos. En estas publicaciones recientes se resuelven cuestiones que planteó el trabajo de David y su equipo y se confirman sus propuestas. A riesgo de ser quizás demasiado específico quiero mencionar una de ellas, sobre todo por que creo que a David le encantaría.

Los antibióticos macrólidos, como eritromicina o espiramicina, están entre los que David estudió en más detalle. Forman dos grupos, de los que cada uno que he mencionado pueden considerarse representativos, que aunque interaccionan en un mismo sitio en el ribosoma, tienen modos de acción diferentes. Los trabajos de aquellos años llevaron a proponer que el sitio de unión posiblemente bloqueaba la entrada al túnel de salida del péptido naciente en el ribosoma y que las diferencias eran debidas al tamaño de los residuos laterales de la molécula que en un caso, la espiramicina y sus análogos, alcanzaban una región más próxima al centro peptidil-transferasa y bloqueaban directamente su actividad. Recientemente, esa propuesta ha sido confirmada en todos sus términos por el trabajo del equipo de Ada Yonath (*Trends in Biotechnology* 22, 570-576 (2004)) que ha de-

mostrado utilizando estructuras cristalinas de los ribosomas con los diferentes macrólidos que en todos los estudiados se sitúan cerca de la entrada del túnel pero que las cadenas laterales de la molécula de espiramicina o la de carbomicina, se sitúan cercanas al centro activo de la peptidil-transferasa, lo cual no puede hacer la azitromicina que es equivalente a eritromicina desde este punto de vista.

Hay otros casos como éste entre la producción científica de David, que creo no es ahora el tiempo ni el lugar de detallar.

Ciertamente, David hubiera disfrutado con imágenes como las que hoy se presentan en los trabajos relativos al ribosoma y que proporcionan una base estructural a sus antiguos datos bioquímicos y también se ha de reconocer que imágenes como esas son deudoras del trabajo pionero iniciado por David Vázquez hace más de cuarenta años.

El CIB fue el escenario donde David llevó a cabo una gran parte del trabajo que le dio reconocimiento internacional y a su vez el Centro también se benefició de ese prestigio, y es de agradecer que así se reconozca en esta ocasión. También creo que los que colaboramos con David adquirimos una deuda de gratitud con él que en lo que a mí respecta yo aquí también quiero reconocer y agradecer públicamente.

Capítulo 13

EL DESARROLLO DE LA MICROBIOLOGÍA EN SALAMANCA: UNA VISIÓN DESDE EL INSTITUTO DE MICROBIOLOGÍA BIOQUÍMICA (IMB)

Ángel Durán

Es un honor para mí haber recibido el encargo de presentarles, con motivo de la celebración de este simposio, algunos datos sobre el desarrollo de la Microbiología en Salamanca. Mi intento va a ser más modesto ya que sólo voy a hablar del desarrollo de la Microbiología en la Facultad de Biología de la Universidad de Salamanca (USAL) desde la visión parcial del Instituto de Microbiología Bioquímica (IMB) de Salamanca. Además, dado lo limitado del tiempo disponible, me centraré en el ámbito científico en detrimento del académico-docente.

El IMB es un centro mixto de titularidad compartida entre la Universidad de Salamanca y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) cuyo origen y evolución están estrechamente unidos a la figura del Profesor Julio Rodríguez Villanueva y por ende al CIB del que se conmemora el cincuenta aniversario de su constitución.

El IMB tiene su raíz en el Instituto de Microbiología Jaime Ferrán del CIB y nace con motivo del traslado de una sección del Instituto de Biología Celular del CIB a la Universidad de Salamanca a comienzos del curso académico 1967-68, al obtener el Profesor Villanueva la cátedra de Microbiología de la Facultad de Ciencias de la USAL. El primer despacho y la primera actividad docente del Profesor Villanueva se asientan en el Palacio de Anaya, por entonces sede de la Facultad de Ciencias Químicas de la USAL. Sin embargo, su primera sede definitiva estuvo albergada, desde los comienzos del año 1968, en el edificio recién construido de la Facultad de Ciencias. Posteriormente, desde el año 1993 hasta el presente, su sede es el Edificio Departamental del Campus Miguel de Unamuno de dicha Universidad.

La filosofía de su nacimiento estuvo basada en la idea pionera del Profesor Villanueva de crear un centro mixto, de modo que por una lado, se potenciaría la

investigación en la Universidad y por otro se acercara el mundo académico (especialmente los estudiantes) al CSIC, como un ejemplo de sinergia de las muchas que ofrece este instrumento de colaboración entre instituciones. La misma idea fue llevada a cabo en paralelo por el Profesor Manuel Losada para la creación del Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis en la Universidad de Sevilla. La continua proliferación de centros mixtos en el CSIC y la tendencia a ubicar sus centros propios en campus universitarios a lo largo del tiempo, hablan claramente del valor y la visión de esta idea pionera.

El IMB ha tenido, a mi juicio, a lo largo de su historia, una serie de peculiaridades que lo han marcado. En primer lugar, a pesar de que su existencia real se remonta al año 1968, no es hasta el año 1985 cuando se firma el convenio de su constitución como centro mixto entre las instituciones participantes. En segundo lugar, el IMB no ha tenido ni tiene actualmente sede propia. Siempre ha estado alojado en una sede departamental universitaria y ello le ha generado una serie de avatares que han influido especialmente en su devenir más reciente.

Visto con una cierta retrospectiva, es probable que estos dos factores contribuyeran, en su momento, a conferir al IMB un cierto sello de interinidad y oficiosidad que le ha marcado durante mucho tiempo y le ha dificultado afianzar una imagen institucional de *centro mixto* de investigación dentro de la USAL.

En tercer lugar, el personal investigador del IMB tuvo, entre los años 1972 y 1986, una elevada tasa de recambio de tal modo que el número de investigadores de plantilla del IMB no creció durante ese periodo. El personal investigador obtenía puestos académicos en diversas universidades y sus huecos eran cubiertos por el retorno de nuevos postdoctorales desde el extranjero. Esa dinámica era buena para los investigadores que promocionaban y para los postdoctorales que regresaban pero no era tan buena para el IMB como conjunto. Se podría decir que durante ese periodo el IMB moría de éxito.

Creo que este fenómeno, además de otros factores, explica el elevado número de personal docente e investigador presente en el origen o formado en el IMB bajo la tutela del Profesor Villanueva, como se muestra en la Figura 1, distribuido entre catedráticos, profesores titulares, investigadores en centros nacionales y en centros fuera de España y otros profesionales.

A lo largo de la existencia del IMB seguramente se sucedieron una serie de actuaciones que pretendieron potenciar su desarrollo científico, pero de lo que yo puedo dar fe es de la insistencia, yo diría que casi obsesiva, del Profesor Villa-



Figura 1. Personal en el origen o formado en el IMB a lo largo de su existencia (total = 98).

nueva en inculcar tres principios básicos al personal en formación, que yo creo que aun no han perdido gran parte de su vigencia:

- Aprender inglés.
- Aprender a manejar y leer la bibliografía científica, cosa que, por cierto, se pudo hacer desde el primer momento en la magnífica biblioteca del IMB, y
- Hacer una estancia postdoctoral con un buen grupo de investigación en el Reino Unido o mejor en los Estados Unidos de América.

A lo largo de la historia del IMB se han sucedido cuatro generaciones de investigadores que se recogen no exhaustivamente en la Figura 2. En ella se resaltan en círculos rojos los nombres de los miembros del IMB que por su carisma científico y/o por su estancia extendida en el IMB han hecho aportaciones relevantes a su devenir investigador. En verde se indican las ramas aún vivas en el IMB actual.

El recordado Federico Uruburu y Gregorio Nicolás (el primero en mayor medida) fueron los primeros que colaboraron con el profesor Villanueva en el arranque de la docencia del primer curso de Microbiología en la Facultad de Ciencias. El encargo de la docencia de la asignatura de Fisiología Vegetal, en dicha Facultad, a Gregorio Nicolás, en el curso académico siguiente, hizo que su conexión con el IMB en Salamanca fuese formalmente corta pero cercana ya que una de las primeras tesis doctorales realizadas en el IMB fue codirigida por él.

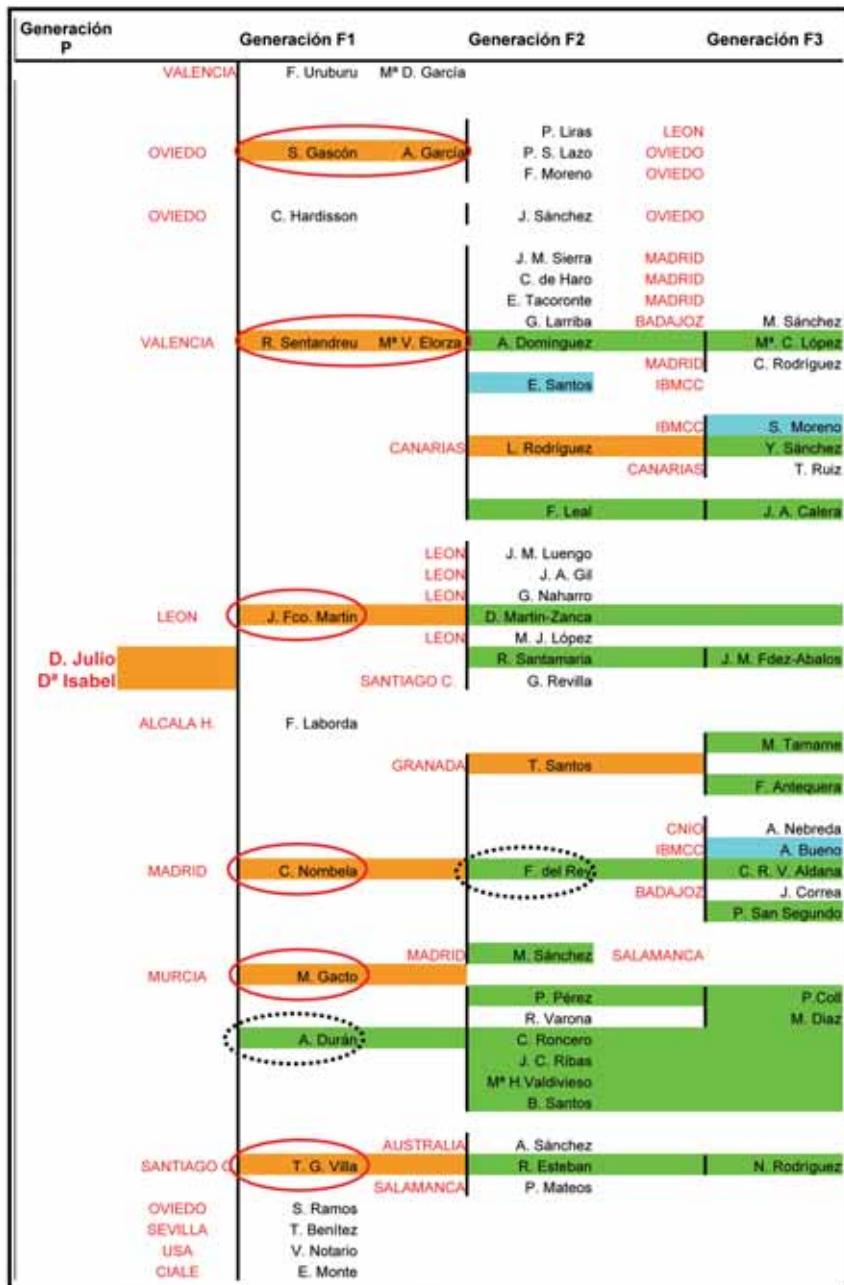


Figura 2. Árbol genealógico del IMB. Los círculos rojos remarcان los investigadores que han influido de un modo más relevante en el devenir del Instituto. El sombreado verde indica las ramas que se mantienen actualmente vivas en el IMB.

Entre los nombres remarcados en la Figura 2 tenemos, en primer lugar, al magnífico y queridísimo Santiago Gascón y su generación F1 trasladada fundamentalmente a la Universidad de Oviedo. Mi admiración hacia él irá siempre unida a mi gratitud por ser el que me animó a entrar como becario en el IMB y a aconsejarme posteriormente en la elección de mi estancia postdoctoral.

A Rafael Sentandreu y a M.^a Victoria Elorza, a través de los cuales surgen algunas ramas actualmente presentes en el IMB y otras que con el paso del tiempo han recalado en el Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer (IBMCC), centro mixto también del CSIC y la USAL (ver recuadros en tonalidad azul). A Juan Francisco Martín y su generación F1 trasladada fundamentalmente a la Universidad de León.

A César Nombela, cuya generación F1 en Salamanca ha aportado directa o indirectamente una parte importante de lo que es hoy el IMB. A Mariano Gacto y Tomás González Villa, compañeros y amigos, como representantes de los últimos alumnos directos del Profesor Villanueva (el último de ellos, Enrique Monte, formando parte del Centro Hispano Luso de Investigaciones Agrarias – CIALE – de la USAL). Y finalmente a Francisco del Rey y a mí mismo, resaltados no en círculos rojos sino en círculos negros, por ser las «ovejas negras» de la familia al decidir permanecer en el IMB sin pretender promocionar en otros lugares distintos de Salamanca.

La enumeración de algunos de estos nombres tiene su correlación con el desarrollo científico del Instituto que se recoge muy sucintamente en la Figura 3. El arranque de una buena parte de la investigación en el IMB es la prolongación de la línea de investigación del grupo del Profesor Villanueva en Madrid, que trataba principalmente de la caracterización de extractos enzimáticos producidos por actinomicetos para generar protoplastos de hongos y levaduras. La obtención y regeneración de protoplastos permitió que estos fueran, durante mucho tiempo, una herramienta fundamental en la fisiología, la genética e incluso en la biología molecular de hongos y levaduras.

Las incorporaciones de Santiago Gascón primero y Rafael Sentandreu después, potenciaron especialmente la investigación del IMB y permitieron la diversificación de sus líneas hacia el estudio del proceso de secreción en levaduras (la invertasa y las mananoproteínas de la pared celular de la levadura eran los modelos utilizados).

Mariano Gacto, durante el desarrollo de su tesis doctoral, abrió la puerta al estudio de la dotación enzimática hidrolítica de la propia levadura (*Candida utilis*)

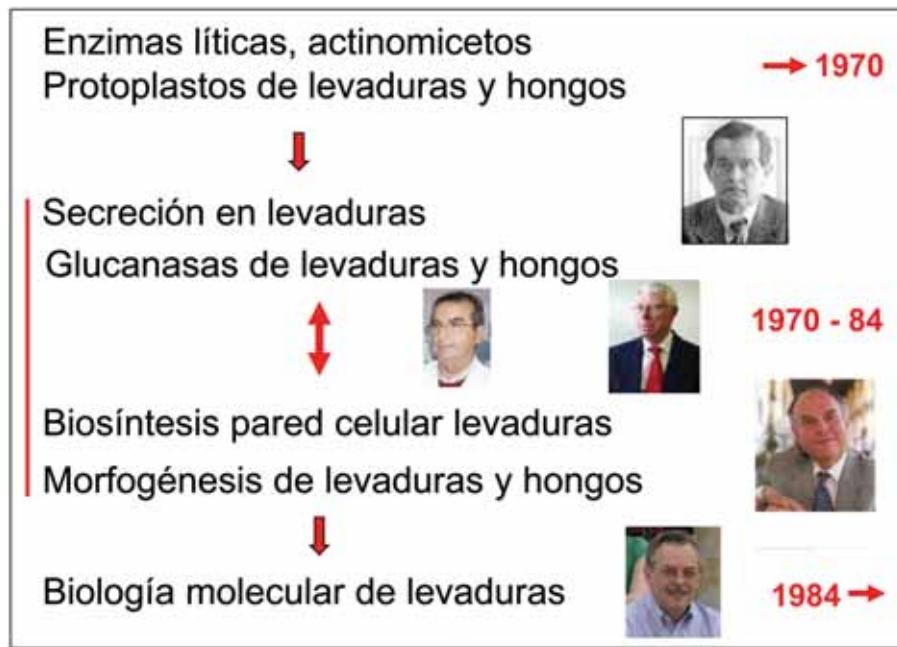


Figura 3. Esquema del desarrollo de la temática investigadora del IMB en sus inicios. Se incluyen las imágenes de algunos de los miembros del IMB relacionados con los diversos temas (ver el texto para mayor información).

y al análisis de su función. De este modo, se originó una de las líneas de investigación más fructíferas del IMB, que fue desarrollada rápida e intensamente por Tomás González Villa y otros becarios del IMB y explorada en mayor profundidad por César Nombela y su generación F1.

Con Rafael Sentandreu también se abordó el proceso de biosíntesis de las manoproteínas de la pared celular de levaduras y su glicosilación. Estos trabajos y la extensión de los trabajos de César Nombela y su generación F1 permitieron ahondar en los mecanismos moleculares de la secreción y la glicosilación de enzimas extracelulares de levadura. Posteriormente se inició el estudio de la biosíntesis de otros polisacáridos más estructurales de la pared celular, como el $\beta(1,3)$ -D-glucano y la quitina, línea de investigación a la que yo mismo me incorporé a la vuelta de mi estancia postdoctoral en USA.

La conjunción de las dos líneas anteriores permitió el abordaje de los procesos de morfogénesis de la pared celular de levaduras y hongos que con el tiempo se ha configurado como una de las líneas actuales del IMB más consolidadas.

Las incorporaciones del malogrado Tomás Santos y, sobre todo, de Francisco del Rey, supusieron un paso determinante en la modernización del IMB. Con su retorno, después de su estancia postdoctoral, la biología molecular empieza a abrirse camino en el IMB.

Desde su creación hasta el año 1990, el promedio de personal investigador de plantilla era entre tres o cuatro miembros por institución. Así, en 1986, más de quince años después de su nacimiento, el IMB tenía sólo dos investigadores de plantilla del CSIC, la profesora Isabel García-Acha y yo mismo. Afortunadamente, a finales de los años ochenta y principios de los noventa, el IMB comienza a crecer numérica y científicamente.

En la Figura 4 se recoge una fotografía conmemorativa del Congreso de la Sociedad Española de Microbiología celebrado en Salamanca en 1991. En ella se pueden contar hasta 15 miembros de la plantilla investigadora y de personal técnico del actual IMB. Durante esa década se completa la incorporación de nuevo personal investigador.

De todos ellos, sirvan como ejemplo las figuras de Pilar Pérez, que terminará por dinamizar la línea de morfogénesis y de Sergio Moreno que aporta el estudio del ciclo celular. Y todo ello, utilizando siempre las levaduras como modelo de estudio.



Figura 4. Algunos miembros del IMB con motivo de la celebración del XIII Congreso de la Sociedad Española de Microbiología en Salamanca (1991).

Como decía, así se inicia un periodo en el que comienzan a desarrollarse líneas de investigación estables en el IMB y a producirse un despegue científico en cantidad y calidad. Sirvan como ejemplos de reconocimiento internacional, la participación del IMB en la secuenciación y el análisis funcional del genoma de la levadura de gemación, y algo más tarde en la secuenciación del genoma de la levadura de fisión y del hongo *Aspergillus fumigatus*, este último proyecto a través del grupo de Miguel Sánchez.

A partir de 1991 la plantilla investigadora del IMB crece. Por un lado el personal investigador de la USAL pasa de 4 a 15 miembros, es decir, casi se cuadriplica (Figura 5a), mientras que el personal del CSIC pasa de 6 a 11, es decir, no llega a duplicarse (Figura 5b).

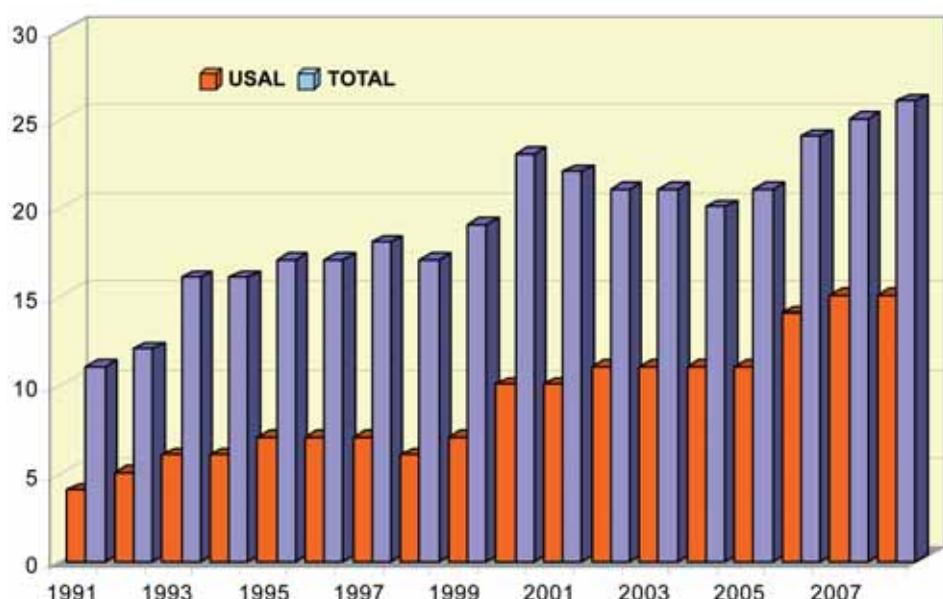


Figura 5a. Evolución del personal investigador de plantilla total y de la USAL adscrito al IMB, desde 1991 hasta el presente.

Y es que, durante este periodo se dan una serie de circunstancias:

- los *currícula vitae* de un conjunto de investigadores del IMB sirven de apoyo al proyecto científico presentado para la creación del IBMCC de Salamanca y cuatro de ellos se trasladan a dicho centro a comienzos de la actual década,

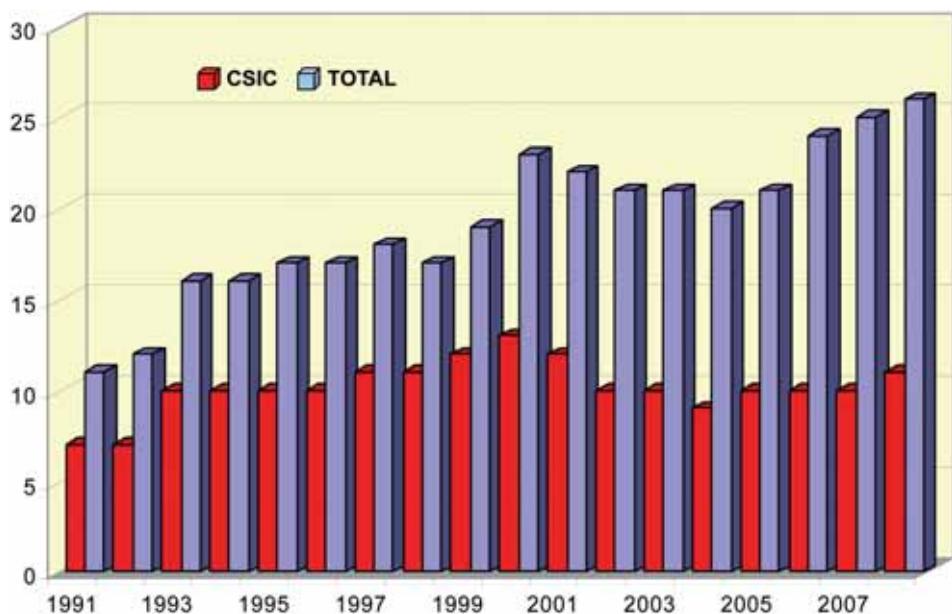


Figura 5b. Evolución del personal investigador de plantilla total y del CSIC adscrito al IMB, desde 1991 hasta el presente.

- la falta de espacio en el IMB impide que se puedan solicitar plazas de personal científico en las ofertas de empleo público adjudicadas al CSIC durante el quinquenio 2000 a 2004; y sin embargo, el profesorado universitario (adscrito al IMB) que promociona, se va incorporando naturalmente al Instituto.

Durante la existencia del IMB su producción científica ha progresado considerablemente no sólo en cantidad sino sobre todo en calidad (Figura 6). El factor de impacto medio de las publicaciones del IMB durante el periodo 1995 – 2006 es de 5,8. También ha progresado su capacidad formativa (Figura 7). A lo largo de su historia se han leído 151 tesis doctorales y cerca de 100 tesis de grado o tesinas.

En la Figura 8 se recoge la estructura actual del IMB con indicación de las tres Unidades de Investigación que lo componen: I) Morfogénesis de microorganismos eucarióticos; II) Dinámica y regulación de genomas; y III) Biología molecular y biotecnología microbianas. El desarrollo de estas unidades en la próxima

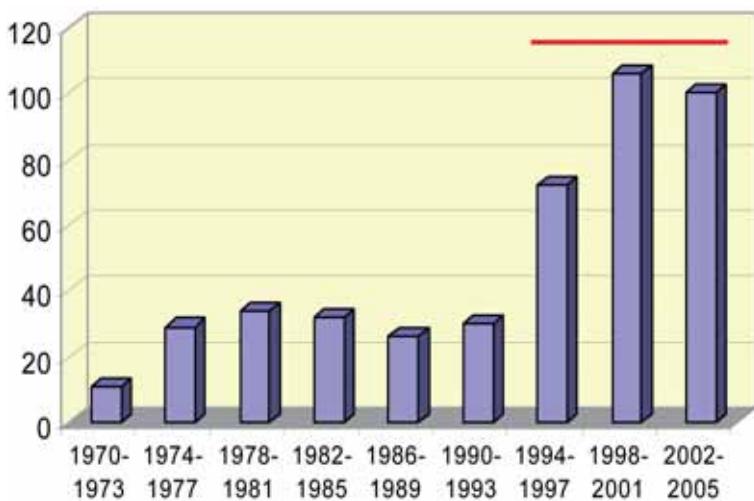


Figura 6. Evolución de la producción científica del IMB (artículos en revistas ISI) desde sus orígenes hasta finales de 2005.

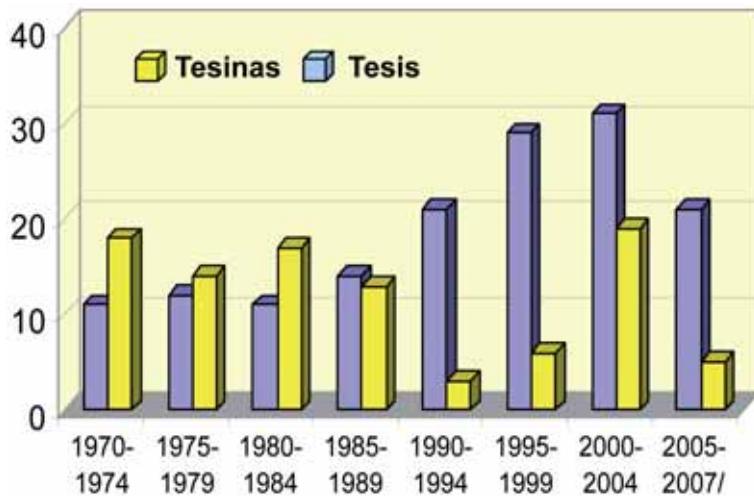


Figura 7. Evolución de la capacidad formativa del IMB (tesis doctorales y «tesinas» o tesis de grado) a lo largo de su existencia.

década pretende marcar la tendencia del IMB, no sólo manteniendo su raíz y su impronta en el ámbito de la biología molecular de microorganismos (utilizando especialmente las levaduras y hongos como modelos de estudio), sino explorando también nuevos ámbitos de la biología de genomas.

- Unidad I: Morfogénesis de microorganismos eucarióticos
ENSAMBLAJE DE LA PARED CELULAR Y MORFOGÉNESIS EN HONGOS
GTPasas Y REGULACIÓN DE LA MORFOGÉNESIS EN LEVADURAS
- Unidad II: Dinámica y regulación de genomas
ESTABILIDAD, REPLICACIÓN Y EPIGENÉTICA DE GENOMAS
BIOGÉNESIS Y REGULACIÓN DEL RNA
MECANISMO MOLECULAR DE LA SUPRESIÓN TUMORAL DE p53 EN MODELOS ANIMALES
- Unidad III: Biología molecular y biotecnología microbianas
PATOGÉNESIS EN HONGOS Y LEVADURAS
BIOTECNOLOGÍA DE MICROORGANISMOS

Figura 8. Estructura funcional (Unidades de investigación) del IMB en la actualidad.

A finales de 2005 ocurrió, sorpresivamente, un «milagro». Después de casi cuarenta años de existencia del IMB, se propone y se consigue desde el CSIC una asignación, en los Presupuestos Generales del Estado de 2006, para la construcción de una sede propia para el Instituto. Es probable que la evaluación positiva del IMB, por parte de un comité de EMBO, con motivo de la elaboración de su Plan Estratégico para el periodo 2006-2009, ayudase a tomar dicha decisión.



Figura 9. Planta de la parcela de la nueva sede del IMB prevista para el año 2010.

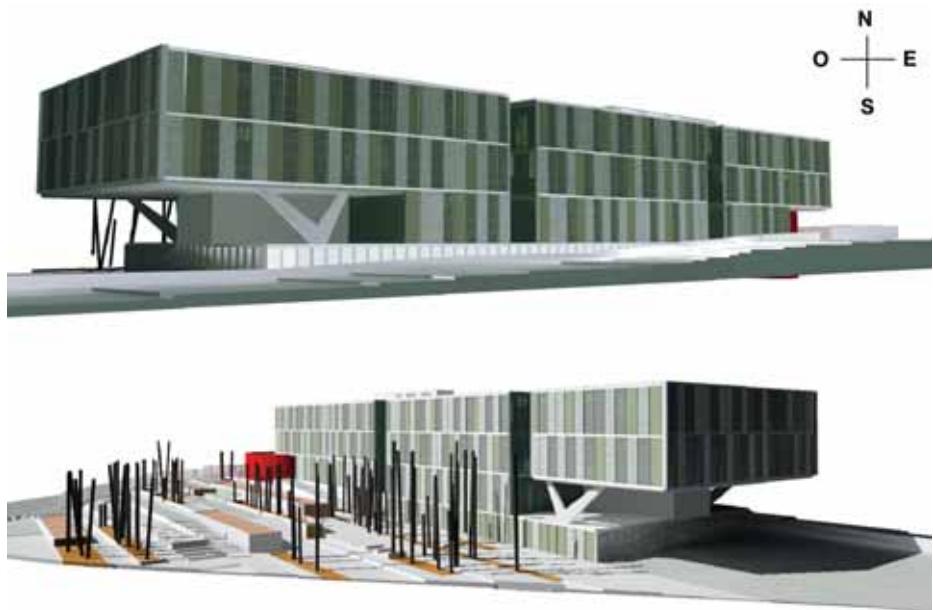


Figura 10.

El edificio de la nueva sede estará situado en una parcela cedida por el Ayuntamiento de Salamanca a la USAL (Figura 9) y constará de cuatro plantas con una superficie total edificada de 6.500 metros cuadrados. En la Figura 10 se recogen unas vistas artísticas del edificio.

Creo que a lo largo de la andadura del IMB se ha conseguido asentar y visualizar, no sólo a nivel nacional sino también internacional, una imagen que relaciona Salamanca con la Microbiología, el IMB y las levaduras, a través del esfuerzo de todos sus miembros a lo largo del tiempo. Sin embargo, las previsiones de futuro nos obligan a redoblar esfuerzos para conseguir que el IMB dé un nuevo impulso hacia adelante en los próximos años.

Para finalizar, desearía expresar mi enhorabuena al CIB por sus primeros cincuenta años de existencia y mi agradecimiento por haber sido el semillero de donde el IMB surgió. También querría manifestar mi más profundo reconocimiento al Profesor Villanueva por su labor y por su visión adelantada a los tiempos en el ámbito científico y académico y en muchos otros sentidos.

Muchas gracias. Esto es todo.



Figura 11.

Capítulo 14

LA DIÁSPORA HACIA LAS UNIVERSIDADES: SALAMANCA, SEVILLA, OVIEDO, VALENCIA Y EL CBMSO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

Rafael Sentandreu

El Diccionario de la Real Academia de la Lengua define el término «diáspora» como: «la dispersión de grupos humanos que abandonan su lugar de origen». En el contexto de la celebración de los cincuenta años de la inauguración del Centro de Investigaciones Biológicas (CIB) debo añadir lo que dicen otros diccionarios. Uno de ellos la define como: «La dispersión de grupos humanos que abandonan su lugar de origen y se encuentran repartidos por el mundo, viviendo entre gentes que no son de su condición». Esta definición me parece especialmente acertada dado de que en las décadas de los cincuenta y sesenta del siglo pasado los centros de investigación y las Universidades españolas carecían prácticamente de recursos humanos y de equipos científicos necesarios.

A fin de entender adecuadamente el significado y la importancia de la diáspora del parte del personal del Centro de Investigaciones Biológicas (CIB) a diversas Universidades debemos analizar, aunque sea de una manera muy sucinta, la situación en que se encontraban la investigación científica y la Universidad española en nuestro país en la época anterior a su inauguración.

La Guerra Civil (1936-1939) destruyó el frágil sistema de investigación que había sido trenzado por la Junta de Ampliación de Estudios y de Investigaciones Científicas (JAE) durante los años anteriores. Centros de investigación como el Instituto Cajal, el Instituto Nacional de Física y Química, el Museo de Ciencias Naturales de Madrid, los laboratorios de Bacteriología y Fisiología del Institut d'Estudis Catalans en Barcelona... habían alcanzado un nivel científico significativo que ha dado lugar a que diversos historiadores hablen de «una edad de plata» de la ciencia española. La Guerra Civil, sin embargo, frenó además toda posibilidad de desarrollo posterior y el 19 de mayo de 1938, la JAE cesó prácticamente en sus actividades siendo disuelta en 1939.

El nuevo régimen surgido con la guerra, y a fin de dar la sensación de normalidad, creó por la ley de 24 de noviembre de 1939 el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), en el que se agruparon todas las instituciones que hasta ese momento habían representado a la ciencia en nuestro país. Sin embargo la falta de científicos y profesores universitarios debido a que en número significativo dejaron nuestro país al final de la contienda impidió el desarrollo de la ciencia durante muchos años.

La Universidad, por otro lado, fue durante la década de los cuarenta y cincuenta una institución elitista, orientada exclusivamente a la docencia y con una ortodoxia que impedía cualquier desarrollo intelectual a lo que había que sumar la situación límite de desarrollo económico. Sin embargo al final de la década de los cincuenta y sobre todo durante la de los sesenta se produjeron cambios socio-políticos importantísimos en nuestro país, cambios que a nivel de las Universidades se tradujo en una apertura significativa: los claustros adquieren un cierto poder, y sobre todo adquieren una cierta autonomía lo que permite la creación de nuevas Facultades en las Universidades clásicas y nuevas Universidades como las Autónomas. Finalmente la aprobación por las cortes de la Ley General de Educación de Villar Palasí (1970) tiene una significación muy importante, ya que da lugar a un modelo diferente de Universidad, más libre y democrática, más dinámica y abierta a la sociedad.

EL CENTRO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS

Debido a la acción conjunta de José María Albareda, Gregorio Marañón y Jesús García Orcoyen se crea el CIB que es inaugurado oficialmente en 1958. A este nuevo centro del CSIC se incorpora entre otros Alberto Sols como director del nuevo Instituto de Enzimología. A. Sols se había formado en USA en los laboratorios de Carl y Gerty Cori y sus publicaciones tenían una repercusión internacional significativa. Por otro lado, José María Albareda había creado en el CSIC el Club Edafos incorporando al mismo los alumnos más brillantes que conoció gracias a su posición de catedrático de Edafología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Madrid. Entre los alumnos seleccionados se encontraban Manuel Losada, Manuel Ruiz Amil, Julio Rodríguez Villanueva, Isabel García Acha, Gonzalo Jiménez Martín, Avelino Pérez Geijo... que una vez que obtuvieron el grado de Doctor completaron sus estudios bien en los Estados Unidos bien en Europa incorporándose al nuevo centro al final de la década de los 50.

Desde un primer momento la actividad desarrollada por los científicos del CIB fue extraordinaria y como consecuencia, una pléyade de licenciados entre los que se encontraban Eladio Viñuela, Margarita Salas, Emilio Muñoz, José Luis Canovas, Carlos Gancedo, Juana María Gancedo, Santiago Gascón, Carlos Hardisson, Gregorio Nicolás, Rafael Sentandreu, Amparo García Ochoa, Conchita García Mendoza, M.^a Victoria Elorza, Juan Antonio Leal, Claudino Rodríguez Barrueco, Jaime Monreal, Federico Uruburu, M.^a Dolores García López..., iniciaron los trabajos experimentales de sus tesis doctorales. Aunque alguno de los seleccionados abandonaron la investigación científica todos los citados anteriormente la continuaron. Todos ellos una vez obtenido su doctorado se desplazaron a diversos laboratorios en el extranjero para completar su formación científica reincorporándose al CIB al final de la década de los 60 y principios de la de los 70. Fue tal la actividad y el número de investigadores incorporados al CIB que se impuso el «modulo ventana» dada la falta extrema para desarrollar el trabajo experimental diario en condiciones de espacio adecuadas.

Hasta aquí podemos resumir la situación de la siguiente manera: en el CIB existía una masa crítica importante de científicos y por otra parte la creación de nuevas facultades y Universidades exigía llenar los claustros correspondientes con los candidatos mejor formados.

1. El Profesor Manuel Losada y la Universidad de Sevilla

En 1967 Manuel Losada obtiene la plaza de catedrático de Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Sevilla habiendo trabajado previamente en las Universidades de Münster y de California en Berkeley. Losada junto con Julio Rodríguez Villanueva formaban parte en aquel momento del Instituto de Biología Celular del CIB siendo el primero su director. Al obtener su cátedra, Manuel Losada se incorpora a la Universidad de Sevilla pero conservando la dirección del Instituto y atrayendo con él a Sevilla parte de los miembros de su grupo de investigación en el CIB. Entre estos se encontraban Antonio Paneque, Miguel García Guerrero, Enrique Palacian (que posteriormente se incorporó al CBM), J. Cárdenas...

La gran calidad de la docencia tanto teórica como práctica impartida por el nuevo equipo de la Facultad de Ciencias atrajo rápidamente un número importante de estudiantes a su alrededor, con lo que el grupo creció de un modo significativo y en paralelo el número de publicaciones en revistas internacionales de alto impacto. Toda esta actividad motivó un reconocimiento abierto tanto a

nivel de la Facultad como de la Universidad de Sevilla. Manuel Losada continuó siendo Director del Instituto de Biología Celular coordinando el trabajo de investigación del grupo que había permanecido en el CIB.

Actualmente el Departamento de la Universidad de Sevilla se denomina de Bioquímica Vegetal y Biología Molecular y está formado por 5 catedráticos y 13 profesores titulares impartiendo la docencia tanto en la Facultad de Biología como en la de Ciencias Químicas.

El Instituto de Biología Celular se transformó en 1987 en un centro mixto Universidad-CSIC con el nombre de Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis que en 1996 se trasladó a la Isla de Cartuja en donde actualmente está su sede. El instituto tiene una plantilla de 90 personas de las cuales 10 son miembros de CSIC y 12 de la Universidad de Sevilla.

La calidad científica del trabajo desarrollado en este Instituto se demuestra por la de sus publicaciones como así mismo por la filosofía de sus miembros con respecto al significado de «hacer ciencia».

Para confirmar la influencia que ha tenido Losada en el desarrollo de la Bioquímica en Sevilla quiero incluir unas palabras de reconocimiento de Enrique Flores García, actual director del Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis: «Puede que haya distintas formas de clasificar la ciencia, pero a nosotros nos interesa la perspectiva de la calidad. Si hay un objetivo en nuestro Instituto, éste es hacer ciencia de buena calidad y transmitir cómo se hace a los más jóvenes. Ésta es una señal de identidad de la escuela de Losada: «los experimentos, sencillos y con todos sus controles», algo así nos decía D. Manuel, cuando éramos estudiantes, a los que ya no somos tan jóvenes».

2. El Profesor Julio Rodríguez Villanueva y la Universidad de Salamanca

Una situación en ciertos aspectos semejantes a la del Prof. M. Losada con su incorporación a la Universidad de Sevilla se produjo en el caso de Julio R. Villanueva, que en 1967 obtuvo la cátedra de Microbiología de la Sección de Biológicas de la Facultad de Ciencias en la Universidad de Salamanca. Julio R. Villanueva después de obtener su doctorado por la Universidad de Madrid se trasladó, junto con su esposa Isabel García Acha, a la Universidad de Cambridge en el Reino Unido en la que además de su trabajo de investigación obtuvo el grado de Doctor por esa prestigiosa universidad inglesa. Julio R. Villanueva se trasladó a Salamanca para iniciar el curso 1967-1968, junto con Isabel García Acha, Federico Uruburu y María Dolores

García López, ocupando un laboratorio en el Edificio de Anaya y posteriormente se trasladaron al edificio que debía albergar las facultades de Ciencias en el nuevo campus de la Merced. Al curso siguiente se incorporó parte de los miembros del grupo original en el Instituto de Biología Celular del CIB (Santiago Gascón, Amparo García Ochoa, Gregorio Nicolás Rodrigo y Carlos Hardisson Romeu) y posteriormente el que escribe estas letras y M^a Victoria Elorza. Éstos lo hicieron en 1971 una vez que regresaron de la Universidad de Cambridge (Reino Unido) y del Instituto Walkman de la Universidad de Rutgers (New Jersey, EE.UU.). Otros miembros del grupo de Madrid decidieron continuar en el CIB y entre ellos se encuentran Emilio Muñoz, Conchita García Mendoza, Antonio José Antonio Leal, Juan Pedro García Ballesta, Antonio Jiménez, Monique Novaes-Ledieu, Rubens López...

El impacto del trabajo tanto docente como de investigación del grupo de Microbiología fue muy importante desde el principio siendo reconocido a todos los niveles académicos e incluso sociales en la ciudad de Salamanca. El grupo creció rápidamente dejando una huella importantísima en la Universidad tanto por la calidad como por la cantidad de trabajos publicados en revistas internacionales de alto impacto. El reconocimiento del trabajo realizado se puso de manifiesto con la elección de Julio R. Villanueva como Rector de la Universidad y posteriormente como presidente del Consejo Europeo de Rectores. Con el traslado a Salamanca se creó una unidad asociada al CSIC y posteriormente un Instituto mixto Universidad de Salamanca-CSIC que lleva el nombre de Instituto de Microbiología Bioquímica.

Entre 1971 y 1975 los miembros del equipo de investigación original procedentes del CIB obtuvieron plazas de Profesores Agregados y posteriormente de catedráticos de varias Universidades (Carlos Hardisson de Microbiología y Santiago Gascón de Bioquímica de la Universidad de Oviedo, Gregorio Nicolás de Fisiología Vegetal de la Universidad de Santiago y posteriormente de la de Salamanca, Federico Uruburu de la de Bilbao y de la de Valencia y Rafael Sentandreu de La Laguna, Salamanca y de la Universidad de Valencia).

A la diáspora de la generación de científicos-profesores que procedían del CIB se le añadió la de la siguiente generación de miembros del Departamento ya totalmente formados en la Universidad de Salamanca y que posteriormente habían completado su formación en diversos laboratorios de excelencia tanto europeos como de los EE.UU.

Actualmente son 31 catedráticos y un elevado número de profesores titulares de diversas Universidades los que han participado en esta diáspora. Entre ellos se en-

cuentran: Eugenio Santos, Francisco del Rey Iglesias, Miguel Sánchez Pérez, Enrique Monte Vázquez, Ángel Domínguez Olavarri, Andrés Avelino Bueno Núñez, Fernando Leal, César Roncero y Yolanda Sánchez Martín en la Universidad de Salamanca; César Nombela en la Universidad Complutense de Madrid; Sofía Ramos, Pedro Sánchez Lazo, Fernando Moreno y Pilar Herrero en la Universidad de Oviedo; Tomás Santos en la Universidad de Granada; Fernando Laborda en la Universidad de Alcalá; Juan Francisco Martín, Paloma Liras, José María Luengo, Germán Naharro y José Antonio Gil en la Universidad de León; Tomás González Villa en la Universidad de Santiago; Vicente Notario en Georgetown University (USA); Mariano Gacto en la Universidad de Murcia; Luis Rodríguez Domínguez y Teresa Ruiz en la Universidad de La Laguna; Tahía Benítez en la Universidad de Sevilla y José Manuel Sierra en la Universidad Autónoma de Madrid.

Actualmente algunos de los científicos formados originalmente en el Departamento de Microbiología son miembros del CSIC: Ángel Durán, Pilar Pérez González, Rosa Esteban, Mercedes Tamame, Manuel Jesús López Nieto, Francisco Antequera y Dionisio Martín Zanca en el Instituto de Microbiología Bioquímica de Salamanca; César de Haro en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa de la Universidad Autónoma de Madrid; Claudino Rodríguez Barrueco en el Centro de Edafología de Salamanca y Sergio Moreno en el Instituto del Cáncer de Salamanca.

El Instituto de Microbiología Bioquímica, centro mixto del Departamento de Microbiología y Genética de la Universidad de Salamanca y del CSIC, se encuentra formado actualmente por 26 investigadores de la Universidad y 11 del CSIC siendo responsable de impartir la docencia de nueve asignaturas: Fundamentos de Biología Aplicada 4º Curso (Biología), Microbiología Industrial (Ingeniería Química), Virología (Biología, Bioquímica y Biotecnología), Introducción a la Microbiología (Ing. Química), Genética (Biotecnología), Ecología Microbiana 5.º Curso (Biología), Microbiología 2º Curso (Biología) y Prácticas de Microbiología, 2.º Curso (Biología) y Microbiología Aplicada (Biotecnología).

Entre las actividades de investigación del Instituto de Microbiología Bioquímica cabe destacar el que en él se han realizado 107 tesis doctorales desde el curso 1991-1992.

El grupo de Salamanca ha publicado más de 800 artículos en las revistas de las sociedades científicas internacionales. Dada la envergadura del trabajo que actualmente se realiza como así mismo el incremento en miembros y equipos se ha planificado su incorporación a un nuevo edificio.

3. El profesor Alberto Sols y la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid

El Prof. Alberto Sols se incorporó al CIB en 1960 y con él lo hicieron paulatinamente Carlos Asensio, Claudio Fernandez Heredia, Gertrudis de la Fuente, Roberto Marco, Carlos Gancedo, Juana M.^a Gancedo, Rosario Laguna, Juan José Aragón, Juan Emilio Feliu, Antonio Sillero y M. A. Gúnther Sillero. El Instituto de Enzimología empezó inicialmente a impartir la docencia en Bioquímica en los hospitales de Madrid y en 1971 con la creación de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid se trasladó a locales de la nueva Facultad conservando su vinculación administrativa al CSIC como Instituto de Enzimología y Patología Molecular, centro propio del CSIC.

Unos años después Gabriella Morreale y Francisco Escobar con su grupo de Endocrinología se trasladaron a la Facultad de Medicina y posteriormente, en 1984, se creó el Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIB) como resultado de la fusión del Instituto de Enzimología y del Grupo de Endocrinología Experimental. El IIB quedó físicamente situado en el Departamento de Bioquímica de la UAM aunque dependiendo administrativamente del CSIC. Actualmente es un Centro Mixto del CSIC y de la Universidad Autónoma de Madrid ubicado en el campus de la Facultad de Medicina.

Seis miembros del IIB han obtenido cátedras (Alberto Sols, Carlos Asensio, Antonio Sillero, Roberto Marco, Juan José Aragón, Juan Emilio Feliu) y la plantilla actual del Instituto esta constituida por 90 personas de las cuales 37 pertenecen al CSIC y 16 a la Universidad Autónoma de Madrid.

La actividad docente que desarrolla el IIB es muy importante ya que participa en la docencia en las licenciaturas en Medicina, Bioquímica y Diplomatura en Nutrición Humana y Dietética de la Universidad Autónoma de Madrid y de un Programa de Tercer Ciclo que oferta 18 cursos para la formación de doctores.

LA DIÁSPORA HACIA LA UNIVERSIDAD DE OVIEDO

En el año 1971 Carlos Hardisson, procedente del grupo de Salamanca, obtuvo la plaza de Catedrático de la Universidad de Oviedo siendo, en palabras suyas, el primer profesor numerario de Microbiología de dicha Universidad, teniendo entre sus obligaciones la de organizar e impartir la docencia de las diferentes asignaturas del área en las Facultades de Ciencias y Medicina. El espacio asignado al Departamento Interfacultativo de Microbiología era una planta vacía que ca-

recía por completo de la infraestructura necesaria para un laboratorio de Microbiología.

Posteriormente se incorporó Santiago Gascón también a la Universidad de Oviedo como catedrático de Bioquímica pero teniendo más suerte en relación con la infraestructura que encontró ya que su incorporación se realizó a la Facultad de Ciencias sustituyendo al profesor Bozal que había dejado libre la cátedra por traslado a la Universidad de Barcelona. Santiago Gascón se incorporó a la Universidad de Oviedo acompañado por sus colaboradores de la Universidad de Salamanca (Amparo García Ochoa, Fernando Moreno, Pilar Herrero, Pedro Sánchez Lazo y Sofía Ramos).

La labor desarrollada tanto por Carlos como por Santiago fue muy importante ya que rápidamente se incorporaron nuevos doctorandos a ambos grupos dado el nivel de las clases teóricas y prácticas impartidas. Posteriormente el grupo de Santiago Gascón se desplazó a la facultad de Medicina siendo su actividad en todos los ámbitos reconocida y siendo elegido finalmente Rector de la Universidad. Santiago falleció prematuramente, sin embargo su memoria permanecerá tanto por la calidad de sus colaboradores como por el hecho de que actualmente el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular se encuentra en un edificio emblemático que lleva su nombre, Departamento que está formado por 6 catedráticos y 18 profesores titulares que imparten su docencia en las Facultades de Biología, Medicina y Química además de en la Escuela Universitaria de Enfermería y Fisioterapia.

LA DIÁSPORA A LA UNIVERSIDAD DE VALENCIA

En diciembre de 1978 el que escribe estas letras se incorporó, después de su estancia en la Universidad de Cambridge (donde hizo un segundo doctorado) y de Rutgers (New Jersey, EE.UU.), como Catedrático de Microbiología de la Facultad de Farmacia en la Universidad de Valencia, facultad de reciente creación y que se encontraba físicamente ubicada en unos antiguos barracones que habían servido de comedores universitarios.

Su incorporación a la Facultad de Farmacia coincidió con el traslado de ésta al edificio de la antigua Facultad de Ciencias que transformada en cuatro Facultades (Biología, Físicas, Química y Matemáticas) se había a su vez trasladado al nuevo campus de la Universidad de Valencia en la vecina localidad de Burjassot.

Lo más sorprendente de su incorporación a la Universidad de Valencia fue su nombramiento como Decano de la Facultad al día siguiente de la toma de posesión como Catedrático de la Universidad. El Departamento de Microbiología

de la facultad tenía solamente un microscopio óptico, careciendo de cualquier otro tipo de infraestructura científica pero gracias a un proyecto del Ministerio conseguido en Salamanca y a una ayuda importante por parte de la Dirección General de Universidades se pudo equipar el laboratorio con lo necesario, por lo que después de dos años presenté la dimisión irrevocable como Decano al Rector de la Universidad. El trabajo de investigación se mantuvo a niveles importantes desde la obtención de la plaza de Profesor Agregado de la Universidad de La Laguna en 1975 y su traslado posterior a la de Salamanca gracias al trabajo de la Dra. M^a Victoria Elorza (esposa e investigadora de CSIC) y del grupo de doctorandos que permanecieron en Salamanca.

El grupo de trabajo en Valencia creció rápidamente desarrollándose además otras actividades científicas como fue la organización de varios congresos y simposios tanto nacionales como internacionales. Durante la celebración del XII Congreso Nacional de Bioquímica en el año 1985 del que fui Secretario General, el Dr. Severo Ochoa fue nombrado Doctor *honoris causa* por la Universidad de Valencia siendo sus padrinos el Profesor Primo Yufera y Rafael Sentandreu.

Otra efeméride que marcó el grupo fue el nombramiento como Presidente Ejecutivo de la Fundación Valenciana de Investigaciones Biomédicas y posteriormente director del Instituto de Investigaciones Citológicas de la Generalitat Valencia y de la Caja de Ahorros de Valencia.

Actualmente el grupo de Microbiología de la Facultad de Farmacia cuenta con 4 catedráticos y 6 Profesores Titulares y varios miembros del equipo de investigación original se encuentran actualmente en otras Universidades: La Laguna (1 catedrático y un titular), Badajoz (1,1) Salamanca (2,0), Lerida (1,0), Barcelona (0,1), Valencia Parasitología(0,1), Bilbao Genética (0,1), Madrid (1,0) y CSIC (2).

La docencia se desarrolla actualmente en las licenciaturas de Farmacia y de Ciencias y Tecnología de los Alimentos y en la Diplomatura de Nutrición Humana y Dietética.

La investigación básica desarrollada por el grupo ha permitido la publicación de un número importante de artículos y revisiones en revistas internacionales y el desarrollo de dos modelos de utilidad: 1. Comercialización de un kit de identificación de *Candida albicans* con nombre BICHRO-LATEX CANDIDA por la empresa Fumouze Diagnostics (Francia) que utiliza el anticuerpo monoclonal 3H8 desarrollado por el grupo de Investigación, y 2. La patente de un microchip que contiene todo el genoma de *Candida albicans* (6.039 genes) como resultados del trabajo del Consorcio Europeo NOVEL APPROACHES FOR THE CON-

TROL OF FUNGAL DISEASE (QLK2-CT-2000-00795) del que forma parte. La empresa que ha construido los microchips fue Eurogentec S.A., Bélgica.

LA COLECCIÓN ESPAÑOLA DE CULTIVOS TIPO (CECT)

La diáspora del CIB a la Universidad de Valencia se completó con la incorporación del Prof. Federico Uruburu y su esposa la Dra. M.^a Dolores García López a la Facultad de Biología y con ellos la CECT.

El origen de la CECT se encuentra en el trabajo desarrollado por Julio Rodríguez Villanueva y de su esposa Isabel García Acha, profesora de Investigación del CSIC, cuando ambos trabajaban en el Instituto Jaime Ferran en CIB y comenzaron a recoger cepas microbianas inicialmente de su laboratorio y posteriormente de otras procedencias (Estación Agronómica Nacional de Portugal en Oeiras, Prof. Feduchi...). El Prof. Julio R. Villanueva encomendó la función de reunir y mantener los cultivos de esta colección a la Dra. María Dolores García López y posteriormente también a Federico Uruburu Fernández, su marido. La labor de ambos fue realmente extraordinaria incorporando un elevado número de cultivos tanto bacterianos como de levaduras y hongos. La colección inicialmente ubicada en el CIB permaneció en Salamanca unos seis años y al trasladarse F. Uruburu como catedrático con María Dolores García López a la Universidad del País Vasco solicitaron el traslado de la colección de microorganismos también a la misma Universidad. En 1980 la colección, con motivo de la incorporación de F. Uruburu a la Universitat de Valencia para ocupar la Cátedra de Microbiología en la facultad de Biología, fue llevada a la que hoy es su ubicación definitiva. La CECT ingresó en 1983 en la recién creada Organización Europea de Colecciones de Cultivo, desde 1991 es un servicio de la Universidad de Valencia y desde 1992 fue reconocida como Autoridad Internacional de Deposito de Microorganismos para fines de patente siendo la única existente en España para estos fines

EL CENTRO DE BIOLOGÍA MOLECULAR SEVERO OCHOA

A sugerencia del Prof. Severo Ochoa se inició al principio de los años setenta el estudio de la creación de un centro de biología molecular que pudiera producir ciencia comparable a la que se desarrollaba en cualquier otro laboratorio europeo o americano.

Desde el primer momento se encontró con el soporte fundamental del Prof. Federico Mayor Zaragoza que era en aquel momento Subsecretario del Ministerio de Educación y Ciencia. Tras un largo proceso de programación y estudio en el que

participó activamente Carlos Asensio, el Centro de Biología Molecular (CBM) se convierte en realidad siendo inaugurado por los entonces Príncipes de España, D. Juan Carlos y Dña. Sofía y siendo su Director Federico Mayor Zaragoza.

El Centro de Biología Molecular «Severo Ochoa» (CBMSO) actual proviene de la unión del Instituto Universitario de Biología Molecular de la UAM dirigido por Federico Mayor Zaragoza, de los Institutos de Biología del Desarrollo y Bioquímica de Macromoléculas del CSIC dirigidos por los Prof. Eladio Viñuela y David Vázquez, respectivamente, y de la sección de Genética del Desarrollo del CSIC, dirigida por el Prof. Antonio García Bellido, todos ellos localizados en aquel momento en el CIB. Los miembros del CIB que se incorporaron en su momento al CBM fueron:

- a) Grupo Eladio Viñuela/Margarita Salas: José Salas, Marisa Salas, Galo Ramírez, Jesús Avila, Jose Miguel Hermoso, Esteban Domingo, Cristina Escarmís, José López Carrascosa (actualmente en el CNB), Juan Ortiz (actualmente en el CNB) y Luis Enjuanes (actualmente en el CNB).
- b) Grupo David Vázquez: Juan Modolell, Sosoles Campuzano, Antonio Jiménez, Juan Pedro García Ballesta, Enrique Palacian (vino de Sevilla, aunque había hecho la tesis en el CIB con Manolo Losada), Luis Carrasco, Mariano Barbacid (estuvo durante unos meses) y Manuel Fresno.
- c) Grupo Antonio García Bellido: Gines Morata y Pedro Ripoll.

El CBMSO es un Centro mixto del CSIC y de la UAM, en el que los miembros de ambas instituciones pueden unir su trabajo aumentando la masa crítica, siendo el resultado altamente positivo tanto para las instituciones como para los investigadores y profesores de ambas instituciones. El traslado definitivo de los investigadores del Consejo al CBMSO se produjo en 1978.

El CBMSO es sin duda alguna el centro de mayor nivel científico de nuestro país y su estructura actual es la que se muestra en el esquema siguiente:



Según Miguel Ángel Alonso Lebrero, su actual Director, el CBMSO incluye a expertos en un amplio espectro de campos de la Biología actual (celular, del desarrollo, neurobiología, inmunología, virología y microbiología, genómica y proteómica). A finales de 2006, el CBMSO contaba con una plantilla de 460 científicos y de éstos 51 pertenecen a las escalas investigadoras del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y 45 a los cuerpos docentes e investigadores de la Universidad Autónoma de Madrid. El trabajo de investigación tan importante desarrollado puede evaluarse teniendo en cuenta que durante 2006 se tuvieron 87 proyectos subvencionados por el Ministerio de Educación y Ciencia, 17 por el Fondo de Investigaciones Sanitarias, 8 por la Comunidad de Madrid, 15 por la Unión Europea y 49 convenios de I+D con empresas. Como resultado de todos estos proyectos y en estos dos últimos años el CBMSO ha publicado más de 360 artículos en revistas internacionales con un índice de impacto medio próximo a 6.

VALORACIÓN PERSONAL SOBRE EL RESULTADO DE LA DIÁSPORA DE CIENTÍFICOS DEL CIB A VARIAS UNIVERSIDADES

Después de unos días de meditación sobre el impacto de la diáspora del personal científico del CIB a varias Universidades quisiera presentar unas conclusiones personales. El impacto más importante se produjo sobre todo en las áreas de Bioquímica, Biología Molecular y Microbiología, ésto sin olvidar otras ciencias como la genética (Antonio García Bellido), endocrinología (Gabriella Morreale, Francisco Escobar, Emilio Herrera), fisiología del ciclo celular (Gonzalo Giménez Martín)...

La diáspora fue posible por una conjunción de circunstancias que se confluieron en un momento específico en nuestro país: Por un lado la creación del CIB respaldado por figuras señeras: Albareda, Marañón y García Orcoyen, que condujo a la existencia de un número elevado de científicos formados en el extranjero. Por otro lado, por el cambio de la situación socio-política de los años 60 que condujeron a la creación de nuevos departamentos en las universidades clásicas y a nuevas universidades como las autónomas. Tanto los nuevos departamentos como las nuevas universidades necesitaban profesorado, lo que facilitó la diáspora.

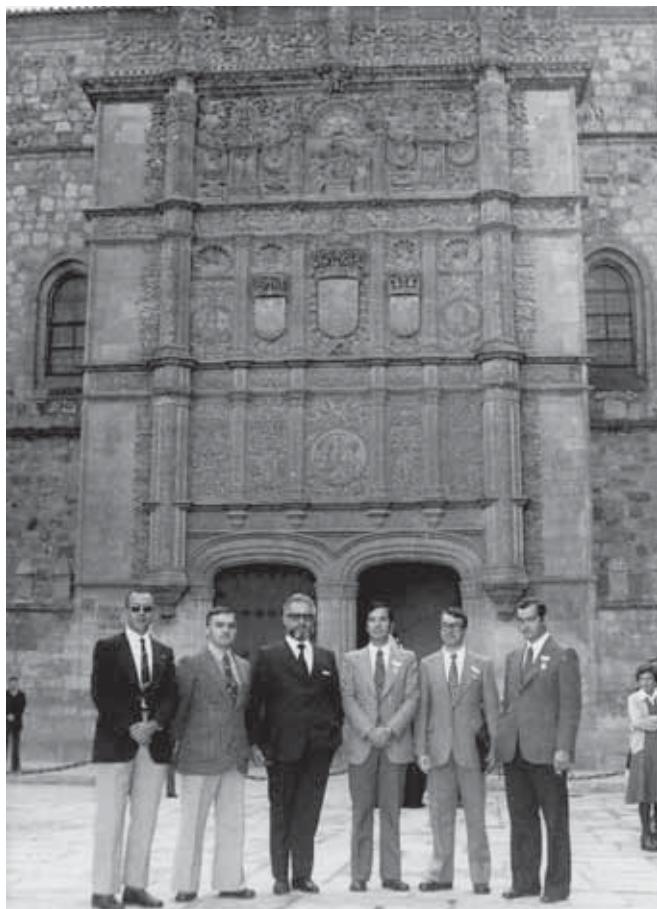
Podemos dividir la diáspora en tres etapas muy definidas: la primera realizada por los profesores Manuel Losada (Departamento de Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Sevilla), Julio Rodríguez Villanueva (Departamento

mento de Microbiología de la Facultad de Biología de la Universidad de Salamanca) y Alberto Sols (Facultad de Medicina de la UAM). En estos casos el desplazamiento se hizo con todos o parte de los colaboradores que tenían en el CIB y además sin perder su vinculación con el CSIC. La segunda por los discípulos de estos investigadores en una etapa posterior y que nos hemos ceñido exclusivamente a los departamentos de Bioquímica y Microbiología de la Universidad de Oviedo y al de Microbiología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia. Y la tercera y última etapa pero con características especiales corresponde a la incorporación de Antonio García Bellido, Eladio Viñuela y David Vázquez con sus colaboradores al CBMSO de la Facultad de Ciencias de la Universidad Autónoma de Madrid. Este caso es atípico en el sentido de que la incorporación no se realizó inicialmente en laboratorios compartidos con el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Universidad Autónoma de Madrid sino en un edificio diferenciado y específico.

El impacto científico y humano provocado en los departamentos de Bioquímica y Microbiología de los distintos centros y universidades fue realmente y en todos los casos un revulsivo reconocido en todas las facultades y por todas las autoridades académicas. La diáspora de profesores formados en el CIB hacia diversas universidades constituyó un factor determinante en el extraordinario avance que experimentó la calidad de la docencia y la actividad investigadora en España.

El resultado de la diáspora al día de hoy es diferente para el caso de la primera generación y segunda generación ya que esta última se realizó sin la tutela de una vinculación al CSIC. En el primer caso (Sevilla, Salamanca y los grupos de la Autónoma de Madrid) puede decirse que el impacto científico se mantiene gracias a los centros mixtos CSIC-Universidad. En el otro caso el impacto inicial se ha ido diluyendo en dos generaciones por tres razones fundamentales: a) la reincorporación de los post-doctorales a los departamentos universitarios después de su estancia en el extranjero se hizo inicialmente en tareas de investigación pero posteriormente se vieron involucrados en tareas tanto docentes como administrativas de las universidades, b) dificultades adicionales por problemas relacionados con el tipo de selección del profesorado que ha producido una endogamia prácticamente total y c) por el incremento significativo de la creación de ciencia en otras áreas del conocimiento (química, fisiología, toxicología...) de las mismas facultades. Para confirmar el gran avance de otras ciencias experimentales en nuestro país sólo hay que acudir al índice H en disciplinas como: química orgánica, química física, farmacología, química inorgánica, física, genética...

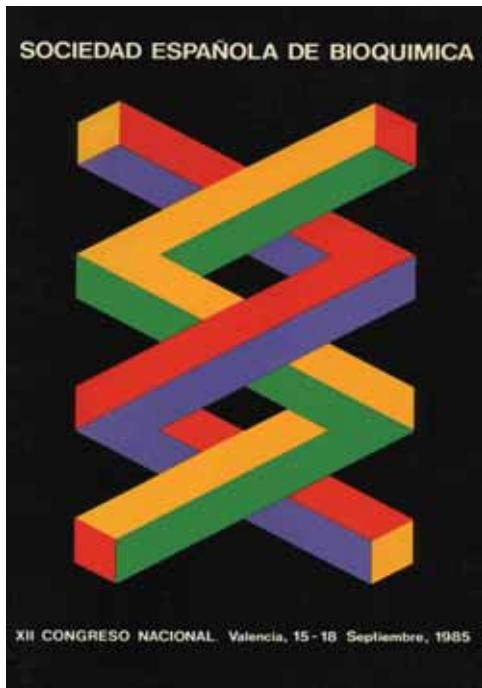
Debemos sentirnos orgullosos de la pequeña o gran epopeya que representó la diáspora del personal del CIB y de sus discípulos hacia varias universidades por el gran impacto que representó en su momento y que actualmente se mantiene pero quiero que mis últimas palabras sean de homenaje y reconocimiento a aquellos que en la celebración de las Bodas de Oro del CIB ya no se encuentran entre nosotros (me ceñiré exclusivamente a los jefes de grupo): Alberto Sols, David Vázquez, Eladio Viñuela, Santiago Gascón y Federico Uruburu.



Prof. Julio Rodríguez Villanueva (tercero por la izquierda) y sus colaboradores procedentes del CIB y que habían obtenido plaza de profesores en distintas universidades: Federico Uruburu de la de Bilbao y posteriormente de Valencia (primero por la izquierda), Gregorio Nicolás de la de Santiago y de Salamanca (segundo por la izquierda), Carlos Hardisson de la de Oviedo (cuarto por la izquierda), Rafael Sentandreu de la de La Laguna, Salamanca y Valencia (quinto por la izquierda) y Santiago Gascón de la de Oviedo. Fachada plateresca de la Universidad de Salamanca (1975).



CIB visto desde el sur.



Nombramiento de Doctor *honoris causa* de la Universidad de Valencia del Prof. Severo Ochoa durante la celebración del XII Congreso Nacional de Bioquímica celebrado en Valencia (1985) siendo sus padrinos el Prof. Primo Yufera y Rafael Sentandreu.



Visita de los Prof. Severo Ochoa y Santiago Grisolía al departamento de Microbiología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia (1985). Actualmente cuatro de los presentes son catedráticos, seis profesores titulares y dos miembros del CSIC .



Reunión preparatoria de la creación del CBMSO. De izquierda a derecha se encuentran Julio Rodríguez Villanueva, Carlos Asensio, Javier Corral, Eladio Viñuela, José Luis Cánovas, E. Torroja, Severo Ochoa, David Vázquez y Julio Rodríguez (Ministro de Educación y Ciencia). (Fotografía facilitada por Juan Pedro García Ballesta del CBMSO).

Capítulo 15

EL DESARROLLO DE LA MICROBIOLOGÍA EN ESPAÑA: UNA PERSPECTIVA DESDE EL CIB

César Nombela

El cincuentenario del Centro de Investigaciones Biológicas (CIB), del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), representa una oportunidad excelente para glosar su papel en el desarrollo y consolidación de la Biología moderna en España. La influencia del CIB, como centro de investigación y como núcleo de pensamiento e inquietudes científicas, ha sido amplia y profunda. En mi opinión, se constata del examen de su trayectoria que el CIB ha supuesto:

- La raíz y el impulso de la investigación en Ciencias de la Vida de mayor relevancia en nuestro país.
- La fuente de liderazgo para el desarrollo de la Biología moderna en España.
- El origen y fundamento de departamentos universitarios con vocación investigadora así como de nuevos institutos de investigación.
- Un foco de inquietudes en pro de una mejora exigente de la calidad de la investigación española.

La Microbiología no es una excepción pues encontró también en el CIB la palanca decisiva para su promoción en España, como una disciplina científica de relevancia durante la segunda mitad del siglo pasado. Es un momento que coincide con lo que el eminentísimo microbiólogo Schaecter ha denominado la segunda edad de oro de la Microbiología¹.

¹ Para Moselio Schaecter, la primera etapa dorada de la Microbiología tiene lugar a finales del siglo XIX gracias al trabajo de las escuelas de Pasteur y Koch, que ponen los fundamentos metodológicos y propician los avances conceptuales de los estudios microbianos. La segunda etapa de brillantez coincide con el comienzo de la segunda mitad del siglo XX, los microbios son la base de los avances biológicos más básicos que culminan con la Biología Molecular. A partir de 1980 comenzaría la tercera etapa dorada, en la que todavía estamos, desde la Ingeniería Genética se desemboca en la Genómica Microbiana y la Microbiología de Sistemas.

Los antecedentes de la Microbiología en España están en algunos hechos relevantes. Por ejemplo, el trabajo del destacado bacteriólogo de Tortosa Jaime Ferrán que se enfrentó en el siglo XIX a problemas significativos de epidemias ocurridos en España, muy en especial el relativo al cólera. Jaime Ferrán fue capaz de obtener vacunas frente al vibrio colérico, en etapas en que estas investigaciones no resultaban nada fáciles y menos tratándose de la referida especie. No por casualidad, el instituto que, dentro del CIB, se dedicó preferentemente a la Microbiología habría de llevar su nombre durante muchos años.

Constatemos igualmente, en el contexto de los antecedentes de estudios bacteriológicos en España, otro hecho importante y quizás no demasiado conocido. Cajal, en un determinado momento de su carrera investigadora y académica, se implicó en estudios bacteriológicos, impartió enseñanzas de Bacteriología en la Facultad de Medicina de Zaragoza a la altura de 1889 e investigó también una vacuna frente al cólera, no sin polémicas con el propio Ferrán.

Entre los antecedentes, hemos de mencionar también la creación de la primera Cátedra de Microbiología de la Universidad española. Fue exactamente al comienzo del siglo XX, en la entonces llamada Universidad Central, hoy Universidad Complutense, en donde se dotó esta cátedra en su Facultad de Farmacia, con el extenso nombre de «Microbiología, técnica microbiológica y preparación de sueros y vacunas medicinales». El autor tiene el honor de desempeñar hoy esa cátedra, con la que se abría la puerta a la creación de cátedras de estudios microbianos en la enseñanza superior en nuestro país. Provista, dos años después de su creación, por el procedimiento habitual de oposición, ante un tribunal que precisamente fue presidido por el insigne Santiago Ramón y Cajal, a la sazón ya catedrático en Madrid en la Facultad de Medicina. La obtuvo el profesor don Fernando de Castro y Pascual, quien se había formado precisamente en el Instituto Pasteur de París, en vida del propio Luis Pasteur.

A través de la labor de esta primera cátedra de Microbiología se introdujeron la tecnología, los estudios y las enseñanzas de lo que entonces era una disciplina verdaderamente joven. Todo ello supuso fundamentar los conceptos principales de los microorganismos, sus actividades y, en buena medida, sus capacidades infecciosas. Asimismo se configuraban las primeras iniciativas para combatirlos, en los casos en que eso es necesario, a través de las vacunas y sueros. No mucho después, comenzaría a configurarse la búsqueda de antimicrobianos selectivos, a pesar de lo cual la llegada de los quimioterápicos y los antibióticos todavía habría de esperar un tiempo significativo.

A la creación de la referida primera cátedra de la Microbiología en la Facultad de Farmacia de Madrid, le habrían de seguir otras con un ritmo no demasiado intenso. La segunda tardaría unos veinte años todavía, creándose finalmente en la Escuela de Veterinaria, siguiéndole otras a la altura de los años treinta en Medicina, orientadas fundamentalmente a través de la Higiene para contribuir a la prevención y salud pública. Continuaría la creación de cátedras de enseñanzas microbiológicas. A la altura de 1950 existían ya consolidadas cátedras de Microbiología en prácticamente todas las facultades en las que ahora se enseña esta disciplina.

LA CREACIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MICROBIOLOGÍA (SEM)

La Sociedad Española de Microbiología habría de tener un gran impacto, como ámbito de cooperación y confluencia de los científicos y los profesionales expertos en estudios microbianos. El 19 de junio de 1946 es la fecha que registra el acta de creación de la SEM, en una reunión que tuvo lugar en la sede del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Algo más de 100 personas constan como fundadores, de los que más de la mitad asistieron a esa reunión constitutiva y suscribieron el acta. La lectura del nombre de muchos de ellos nos da cuenta de que desde sus comienzos, la SEM atendía a los más diversos campos de especialización en estudios microbianos. Encontramos profesores que dejaron su huella en enseñanzas diversas microbiológicas en la universidad, en facultades de Farmacia, Medicina, Ciencias, Ingenieros Agrónomos y Veterinaria. Igualmente aparecen personas vinculadas a la investigación especialmente en el CSIC, no faltan profesionales pertenecientes a la Sanidad Institucional en sus diversas ramas, sea Salud Pública, Farmacia, etc. Igualmente nos encontramos con profesionales del laboratorio clínico o de la industria, algunos de ellos con nombres que han hecho perdurar en la Microbiología a través de sus descendientes biológicos. Se crea por tanto una sociedad microbiológica con una visión amplia, pluridisciplinar, de conjunto, consciente de que resulta fundamental abordar los estudios microbianos como una verdadera disciplina en todas sus facetas, sin olvidar la proyección profesional en los campos más diversos.

Si la SEM se creó en la sede del CSIC, fue el CIB desde su fundación años después el centro en torno al cual habría de gravitar la tarea de esta sociedad científica. Los integrantes del SEM encontraron en el CIB un punto de convergencia tanto como foco de desarrollo de la disciplina al igual que un lugar que concentraba los mejores recursos bibliográficos disponibles en este campo científico.

EL CIB, ACTOR Y TESTIGO DEL DESARROLLO DE LA MICROBIOLOGÍA EN ESPAÑA

Las décadas de los 40 y los 50, los momentos en los que nace la SEM, son testigos de notables hallazgos científicos, que sitúan al microorganismo en el centro de la Biología y que de esta manera lo hacen más accesible a su estudio y caracterización, desde el punto de vista de todo lo que significan, por ejemplo, sus posibles efectos contrarios a la salud humana así como otros aspectos aplicados. Son los años en que la naturaleza de la mutación genética se define con enorme precisión, a través de estudios estadísticos en bacterias (test de la fluctuación), estableciéndose de su carácter aleatorio, un concepto que ha impregnado todo el papel de las mutaciones en el proceso evolutivo. También en los años 40 se habría de demostrar que el ADN, y no otro material celular, es el material hereditario, el portador de las características genéticas de las células de todos los organismos. Como es sabido, este hallazgo se realizó estudiando una bacteria de tanto interés como patógena como es el neumococo, demostrando que precisamente este ácido desoxirribonucleico (ADN) es el principio transformante, el responsable de ciertos cambios genéticos que podían observarse en esta bacteria.

Otros trabajos fueron de enorme relevancia en el campo científico, como los que demostraron que en la infección por bacteriófagos, el ácido desoxirribonucleico se inyecta en la bacteria, quedando fuera las proteínas, o los que pusieron de manifiesto la correlación entre genes y enzimas, amén de la definición de la transmisión horizontal de genes, y por tanto de caracteres, entre bacterias o la demostración de que el antagonismo entre microbios permitía obtener antibióticos a partir de productos naturales. Todos son ejemplos de avances que han ido configurando no sólo nuestro saber científico sino muchos aspectos de la tecnología que hoy utilizamos, que igualmente se comienza a utilizar en estas épocas. Por ejemplo, la fermentación en gran escala para producción de sustancias de origen microbiano, en especial antibióticos. No fue fácil llegar a una escala de los cientos de miles de litros de medio de cultivo, en grandes tanques, agitados y aireados, para lograr una producción de sustancias tan demandadas por la medicina como fueron los antibióticos.

Cabría extenderse en otros muchos aspectos, pero me referiré solamente a los estudios de cartografía genética, en los organismos sencillos como los virus bacterianos. La cartografía del bacteriófago T4, llevada a cabo por procedimientos de análisis de múltiples mutantes, y empleando los instrumentos de la genética mendeliana, todavía hoy nos asombran por su precisión y nos indica cómo en

esos momentos, se configuraban las etapas precursoras de lo que hoy es la emergencia espectacular de la Biología Molecular y la Biotecnología.

LA SEM (AÑOS 40 Y 50), UN PUNTO DE ENCUENTRO

A la altura de los años 50, los microbiólogos que habían creado la SEM en 1946, se puede decir que luchaban con grandes esfuerzos para lograr los medios suficientes de trabajo, así como para sobrevivir a algo tan peligroso como puede ser el aislamiento científico. La penuria de medios era algo inherente a un país, que se esforzaba en superar un periodo bélico difícil, y abrirse camino en el mundo. Los responsables de la SEM comenzaron a desplazarse a los foros internacionales, en concreto a los congresos mundiales de la especialidad, si bien no pudieron lograr los medios suficientes para organizar uno de esos congresos mundiales, que con periodos más que anuales se organizaban en el mundo, a pesar de haber recibido una invitación de la Unión Internacional de Sociedades de Microbiología.

Constatemos igualmente que la creación de la revista Microbiología Española, por parte del CSIC, fue la respuesta a la necesidad de tener un medio de publicación. Aún no había llegado el tiempo en que se hacía ya necesario, casi imperativo, publicar en las revistas internacionales. La SEM publicó esta revista durante muchos años, con resultados desiguales, pero con algunos momentos importantes. Entre ellos, en los años 50 publica la descripción que suponía la creación del género *Bordetella*, por parte del doctor Moreno López, descripción que merecería ya desde entonces ser incluida en el Manual Bergey, la referencia mundial en cuanto a la caracterización de especies y taxones bacterianos en general. Igualmente importante me parece el que haya aparecido en esta revista la descripción de un *locus* genético propio de la levadura, en concreto el *locus HO*, hoy altamente conocido como un agrupamiento de genes que controla el tipo sexual en este organismo, la levadura, que tanta importancia tiene como modelo para diversos estudios.

En el inicio de la década de los 50 es cuando se crean las primeras fábricas de antibióticos en España, en concreto en las ciudades de León y Aranjuez, en virtud de concesiones del Gobierno, con un país todavía en una situación de economía cerrada, incluso, en ocasiones, de verdadero aislamiento internacional. Con estas fábricas, entre otras, se consolidaban en España actividades industriales de alta tecnología, de importancia creciente para la calidad de vida. Resultaba altamente revelador el hecho de que la fábrica de antibióticos de León produje-

ra, en aquellos momentos, en todo un año, menor cantidad de penicilina de la que hoy puede producir en un solo día. La introducción de esta tecnología llevó a la formación de microbiólogos industriales, grandes expertos en ese tipo de producciones, verdaderamente delicadas, que requieren una pericia y una capacidad importante en el manejo y cultivo de microbios en gran escala.

La relación con el CIB de estas tareas industriales fue constante durante muchos años, a través de colaboraciones con sus científicos o del empleo de estirpes procedentes de sus colecciones. Lo que sí se puede afirmar es que la disciplina, la Microbiología, estaba ya consolidada en España en esta época y, en buena medida, la existencia de la SEM, había supuesto un excelente instrumento de cooperación entre todos los implicados e interesados en el manejo de microorganismos, con los más diversos propósitos. Son además los años en que se forman quienes habrían de liderar una etapa de despegue importante, con la creación de grandes grupos de investigación en Microbiología —en la Universidad y el CSIC— que supuso la configuración en buena medida de una situación que es la que tenemos en los momentos actuales. En la década de los 50 se produjo una visita a España del eminente científico Waksman, que recibiría el Premio Nobel por su descubrimiento de diversos antibióticos, muy en especial los aminoglucósidos y, el primero de ellos, en concreto la estreptomicina, cuya introducción supuso el poder solucionar numerosos problemas infecciosos que no resultaban abordables mediante el empleo de penicilina.

AÑOS 60: TRIUNFO DE LOS MODELOS EXPERIMENTALES MICROBIANOS

En el panorama mundial de avances en el campo de los estudios microbianos, hay que señalar que en los años 60 se consolidan los microbios como modelo experimental, es un verdadero triunfo de estos organismos en la investigación, por el impacto de todos los descubrimientos que protagonizan. Si hasta entonces habían servido para avances muy diversos, la emergente Biología Molecular avanzaba ya con fuerza gracias a grandes hallazgos en estudios microbianos.

El desciframiento del código genético universal fue un hito posibilitado gracias al empleo de la bacteria *Escherichia coli*, convertida en el foco de las mejores estrategias experimentales para descubrir la estructura de fenómenos de valor general. La organización genética de las bacterias y sus virus domina la escena. Es tal la precisión de los estudios, que analizando la transmisión de caracteres en estos sistemas sencillos se pone de manifiesto la estructura básica de lo que hoy lla-

mamos la organización genética de todos los organismos, identificándose tanto genes estructurales como sus elementos regulatorios. Es también la época de florrecimiento de los trabajos sobre antibióticos, que lleva al conocimiento de su modo de acción, desde el punto de vista bioquímico, produciendo la muerte o deteniendo el crecimiento microbiano. Así se pueden estudiar las bases de la toxicidad selectiva, el por qué los antibióticos atacan al microbio sin afectar a la célula del animal, que es lo que les hace valiosos.

Son resultados no sólo de importantes consecuencias prácticas, sino de enorme valor teórico, puesto que de paso se profundiza, por ejemplo, en la función de los ribosomas, los orgánulos en donde tiene lugar la síntesis de las proteínas, al tiempo que se plantea el desarrollo de nuevos antibióticos, para mejorar las características de los preexistentes. Igualmente es de constatar que la Inmunología que había progresado muy de la mano de la Microbiología, fundamentalmente para entender los mecanismos de defensa frente a agentes externos patógenos, se consolida como disciplina independiente, se trata ya de extender a la comprensión de los mecanismos que mantiene la homeostasis en un organismo animal.

LA MICROBIOLOGÍA EN ESPAÑA EN LOS AÑOS 60: AÑOS DE DESPEGUE Y PRIMEROS IMPULSOS

Justamente en 1962 se llevó a cabo lo que se llamó la primera reunión de microbiólogos españoles. Celebrada en el CIB, fue promovida y organizada fundamentalmente por los profesores Julio R. Villanueva e Isabel García Acha. A pesar de que la disciplina se desarrollaba con vigor, habría que esperar al año 1969 para que se organizara un congreso de Microbiología de ámbito nacional. Se le llamó II Congreso Nacional de Microbiología lo que suponía reconocer que, esa primera y breve reunión aludida, había constituido el arranque o primer congreso. Se articula una presencia internacional mucho mayor desde la SEM y se fomenta una especial vinculación con los microbiólogos iberoamericanos.

La Microbiología básica se asienta en la Universidad y también en el CIB (CSIC), ampliándose la red de cátedras —ya con carácter de departamentos de Microbiología— y una oferta creciente de plazas de profesorado que se ampliará notablemente poco después. En el CIB especialmente se potencian estudios basados en las posibilidades más avanzadas de utilización de sistemas microbianos, para los avances en Ciencias de la Vida, al igual que se afianzan otros muchos trabajos de carácter aplicado a temas que van desde la Agricultura hasta el aprovechamiento de residuos, sin olvidar los campos clásicos de la alimentación

(incluyendo seguridad alimentaria) y la industria de fermentaciones. La SEM —siempre con el apoyo del CIB— sigue siendo un verdadero punto de encuentro, en el que confluyen las iniciativas e intereses de los microbiólogos de las orientaciones más diversas.

De esta etapa arranca con notable fuerza y elevadas ambiciones, en cuanto a su proyección, la consolidación de servicios hospitalarios de Microbiología Clínica, con notable independencia funcional y diferenciación de los laboratorios clínicos generales. Es la importancia creciente, por su eficacia y especificidad, de los tratamientos con anti-infecciosos (antibióticos y quimiterápicos), en momentos en los que el problema de la resistencia emerge y se generaliza, lo que en buena medida propicia esa organización de servicios en la asistencia hospitalaria. La consecuencia práctica va a ser pronto el establecimiento de la especialización en Microbiología Clínica, abierta inicialmente a médicos y farmacéuticos y, con posterioridad, a otros titulados como los biólogos.

Señalemos, igualmente, que en los 60 se establecen con fundamentos sólidos una serie de grupos universitarios que habrán de dar lugar a grandes escuelas de docencia e investigación en Microbiología en la Universidad española. Son grupos que afianzan su vocación de captar candidatos, entre los recién titulados, con interés en desarrollar una carrera universitaria en la docencia e investigación en Microbiología. El autor de estas líneas tuvo la fortuna de integrarse, en 1969, en uno de estos grupos, el creado en la Universidad de Salamanca, bajo la inspiración y las premisas fomentadas desde el CIB, que encabezó el Profesor Julio R. Villanueva. Desde una valoración objetiva del número de profesores que formó para luego incorporarse a diversas universidades españolas fue, sin duda, el más prolífico. Pero esta tarea fue igualmente importante, como se demostraría más tarde, en otras universidades.

AÑOS 70: DE LA ERRADICACIÓN DE INFECCIONES Y EMERGENCIA DE OTRAS A LA INGENIERÍA GENÉTICA

El conocimiento y dominio sobre los sistemas microbianos da lugar a algunos resultados espectaculares, la Organización Mundial de la Salud declara erradicada la viruela, infección que había supuesto un verdadero azote para la Humanidad. Se coronaban con éxito —el mayor de los éxitos posibles— los esfuerzos de siglos para prevenir a través de la vacunación una enfermedad infecciosa epidémica. Sin embargo, en esta misma década surge con fuerza la otra cara de la moneda, la emergencia de la legionelosis pone de manifiesto que las infecciones

—los propios brotes epidémicos— pueden emerger con nuevas facetas, en función de cambios en pautas, hábitos de vida, etc.

El conocimiento de los plásmidos, una parte limitada de la dotación genética bacteriana, pero de gran accesibilidad a la investigación posible en aquellos tiempos, había de rendir frutos de extraordinario valor para el progreso científico general. Se desarrolla, en 1974, la Tecnología del ADN Recombinante, es decir, la Ingeniería Genética, que posibilita tanto el aislamiento de genes específicos de cualquier organismo, como su caracterización, modificación y reintroducción estable en las células. Se propicia así la «intervención» en los seres vivos, la intervención biotecnológica, ampliándose de forma impresionante los espacios de dominio científico-técnico de los seres vivos. Ello fue posible, gracias al extenso conocimiento de los plásmidos bacterianos, la Genética de las bacterias y la Bioquímica microbiana (restricción, modificación, recombinación y síntesis de ADN). Una década, la de los 70, de nuevo marcada por el papel estelar de los microorganismos en el progreso científico en general.

Destaquemos igualmente como propio de estos años la aparición en 1977 de una nueva edición del Manual Bergey para la Sistemática Bacteriana, la referencia mundialmente aceptada para la clasificación taxonómica de las bacterias. No se trató de una edición más, sino de la primera que aportaba una constatación de que la clasificación bacteriana tiene notables aspectos específicos, no cabe obligatoriamente englobar todas las especies en la serie de taxones fijos con la jerarquía acostumbrada, géneros, familias, órdenes, clases, etc. Las especies bacterianas aparecían englobadas, o no, en esos taxones de jerarquía superior, integrándose en la clasificación general simplemente en grupos. El conocimiento detallado perfilaba mejor las diferencias en la clasificación taxonómica entre estas especies microbianas y otros seres vivos.

LOS GRANDES IMPULSOS DE LA MICROBIOLOGÍA ESPAÑOLA EN LOS 70

Gracias a la siembra de etapas anteriores se consolidaba la Microbiología española en un modelo integrador. Por un lado, los congresos celebrados alcanzan la categoría de verdaderos congresos nacionales, con la participación de numerosos socios que presentan su trabajo desde los más variados ángulos. Por otro lado, la SEM articula su pluralidad y diversidad a través de la creación de grupos especializados, grupos por ejemplo de Microbiología clínica, Microbiología industrial, Microbiología de alimentos etc., así como de grupos regionales, preci-

samente para que en ámbitos geográficos más reducidos se potencie la cooperación entre sus socios y la realización de actividades como reuniones, simposios, etc. que refuercen la presencia de la Sociedad en toda España. De nuevo el eje está en el CIB, adonde acuden los microbiólogos de toda España para sus reuniones promotoras de las tareas más creativas.

La Microbiología española, la que se desarrolla en las universidades, en los centros de investigación, en los hospitales, en las empresas, en los laboratorios privados, comprende todos los aspectos fundamentales de la disciplina. Podemos decir que la Microbiología española es básica y aplicada, es estructural, bioquímica, clínica, sistemática, ecológica y, empieza a ser, en buena medida, Microbiología molecular. La mayor parte de las universidades públicas españolas incorporan departamentos, cátedras, plazas de profesorado en general para impartir esta disciplina y proyectarla en sus más varias aplicaciones.

La proyección internacional de nuestra microbiología traerá consecuencias positivas de diversa índole. Por un lado, el interés —incluso la exigencia imperativa— de publicar en revistas internacionales, hace que se entre fundamentalmente en la segunda parte de esta década, en una crisis sobre la visión que cabe atribuir a una revista de Microbiología publicada en España. La revista Microbiología Española dejará de ser la referencia fundamental para muchos (para otros ya había dejado de serlo, en esa búsqueda de la internacionalidad), incluso sus posibilidades de publicación empiezan a estar seriamente comprometidas. Es el resultado de esas crisis de crecimiento de avances que en muchas ocasiones remueven los fundamentos bien establecidos.

Otro aspecto de la internacionalización de la Microbiología española lo protagonizada la SEM. Se trata de la creación de la Federación Europea de Sociedades de Microbiología (FEMS), que tuvo lugar en el año 1974, con participación de las sociedades microbiológicas de los países europeos más avanzados. La SEM, entonces presidida por Fernando Baquero, estuvo presente, desde el primer momento, representada entonces por su secretario general Antonio Portolés, profesor de investigación del CIB, integrándose de lleno en las actividades de esta federación que habría de desempeñar un papel fundamental en la cooperación europea en el campo de la Microbiología. Existía ya la Unión Internacional de Sociedades de Microbiología² (IUMS), cuyo papel relevante tiene sin embargo limitaciones significativas (los congresos se desarrollan cada cuatro

² La UNESCO ha venido fomentando la cooperación internacional en ciencias a través de las uniones que se crearon y, en buena medida funcionan, bajo sus auspicios.

años). En cambio, la FEMS representa un ámbito de mucho mayor dinamismo e intensidad de cooperación, publicando un conjunto de revistas de relevancia creciente.

Constituye ésta, por tanto, una década de notables impulsos para la actividad microbiológica española, en la cual la SEM desempeña un papel protagonista verdaderamente exclusiva, como asociación científica de la disciplina. Todas las reuniones administrativas y de gestión de la SEM se desarrollan en el CIB.

LA DÉCADA DE LOS 80: LOS ESTUDIOS MICROBIANOS EN UNA NUEVA Y AMPLIA PERSPECTIVA FILOGENÉTICA

No ceja el dinamismo de los cambios en la ciencia microbiológica en la década de los 80. Puestos a buscar las claves fundamentales, podemos comenzar diciendo que la filogenia molecular revoluciona nuestra perspectiva, sobre la emergencia y evolución de las primeras formas de vida en la tierra, es decir, las formas microbianas, el verdadero inicio de la vida en nuestro planeta. Estudios moleculares de algunos de los genes más conservados, ponen de manifiesto la emergencia de tres grandes troncos, desde épocas bastante iniciales de la evolución, los troncos bacterias, archaeas y eucariotas. Es el comienzo de una revisión de toda la filogenia microbiana que nos pone en una perspectiva verdaderamente novedosa.

Pero no todo se queda en ello, emerge también un nuevo concepto de microorganismo patógeno que podemos explicar y describir con más precisión. La clásica división entre microbios patógenos y saprofitos, que años antes se utilizaba con evidentes limitaciones y omisiones, carece ya de sentido, a medida que vamos entendiendo las bases del poder patógeno de los microbios infecciosos, así como los cambios y la evolución a los que puede verse sometido. Es también la etapa en que emerge la última gran pandemia de las que han azotado la humanidad, se trata del SIDA, producido por el virus HIV. A pesar de la peligrosidad del patógeno y la envergadura de la amenaza que produce, las actuaciones e iniciativas científicas que propicia este problema ponen de manifiesto la nueva época en que estamos. En no mucho tiempo, el agente patógeno es aislado y su material genético conocido con todo detalle, algo impensable en etapas pasadas. Por otro lado, la Ingeniería Genética continúa expandiéndose en horizontal, estamos al borde de poder abarcar la secuenciación de genomas completos, gracias a la profusión de materiales para ese tipo de trabajos, vectores, enzimas, sistemas de secuenciación, etc.

MICROBIOLOGÍA ESPAÑOLA EN LOS AÑOS 80: CRECIMIENTO Y DIVERSIFICACIÓN

La Microbiología española se encuentra ya en crecimiento exponencial —como un vigoroso cultivo microbiano de laboratorio—, esa es la conclusión que cabe obtener a la vista del número de nuevos departamentos en las universidades, de la potenciación de los servicios de microbiología en los hospitales, de la cantidad de profesionales que desempeñan su función, ya sea en la forma de actividades transversales, virus, bacterias, eucariotas, así como por aplicaciones, clínica, industrial, alimentaria, sistemática, molecular.

La SEM inicia en esta época sus cursos de Introducción a la Investigación en Microbiología, con el propósito de fomentar la cantera de microbiólogos entre los estudiantes más brillantes, a través del contacto durante unos días, así como el conocimiento del trabajo de algunos de los más destacados profesores e investigadores en el campo de la Microbiología en España.

La producción científica española, en nuestra disciplina, comienza a destacar en el contexto europeo, en revistas de las que, por ejemplo, nuestras publicaciones en número van por detrás solamente de países como Reino Unido, Alemania y Francia. Diversas empresas internacionales identifican a España como país de notable desarrollo para los estudios microbianos de interés para la industria farmacéutica. Hay que decir que ya existía en España, desde los años 50, un centro de búsqueda y cribado de productos naturales de origen microbiano, que fue creado, en su momento por la Compañía Española de Penicilina y Antibióticos (CEPA), en asociación con la empresa farmacéutica internacional Merch, Sharp & Dhome. Sin embargo, en esta etapa se crean otros nuevos.

Por lo que respecta a la SEM, cabe decir que el crecimiento de las actividades, el aumento en el número de microbiólogos, la diversificación de sus intereses, trae una nueva visión de la cuestión de cooperación científica, creándose ya nuevas asociaciones científicas microbiológicas. Si hasta entonces la SEM había sido el punto de encuentro indiscutible de todos, en esta década la SEM se convierte en una encrucijada de caminos. La tendencia a crear nuevas sociedades, muy común en España, en lugar de reforzar las ya existentes a través de un incremento de su tamaño, provoca la aparición de nuevas sociedades en el campo de la microbiología. Fue algo inevitable, quizá hasta se podría decir que es una crisis debida al éxito y el crecimiento de la disciplina, la que provoca esta diversificación, con distintos avatares que ha hecho que existan un número importante de sociedades en este campo, si bien la Sociedad Española de

Microbiología sigue manteniendo ese papel central de punto de referencia de todas ellas.

AÑOS 90: EN LA VANGUARDIA DEL SALTO DE ESCALA EN BIOMEDICINA Y EN CIENCIAS DE LA VIDA

En los 90, desde el punto de vista científico estamos ya de lleno en la era de los genomas. El primer genoma de una especie biológica, totalmente secuenciado y anotado, de manera que sea accesible para todos los investigadores, es el de la bacteria *Haemophilus influenzae*. Ello tuvo lugar exactamente en 1995, en una publicación que se adelantó solamente por meses a la del genoma de la levadura, un organismo modelo por excelencia, en cuya secuenciación participamos un número importante de grupos españoles, dentro de un esfuerzo inicialmente europeo pero que acabó siendo también norteamericano y japonés, y que culminó a principios de 1996. El análisis global de genomas microbianos abre el camino para una visión coherente y completa de la filogenia, evolución y actividades de los microorganismos.

Se potencian nuevos conceptos, incluso nuevas visiones, por ejemplo hablamos de Microbiología Celular para referirnos a la forma de entender la interacción del microbio con las células eucarióticas a las que puede infectar y establecer todo el conjunto de los correspondientes detalles. Se aborda igualmente otra faceta muy novedosa, como es la actuación colectiva de los microbios, pues a pesar de su carácter unicelular mayoritario, podemos hoy día profundizar en su capacidad para formación de biopelículas, como estructuras necesarias para ejercer por ejemplo su actividad infecciosa y otras actividades en la naturaleza. Asimismo, podemos entender aspectos de una notable profundidad como es la capacidad de reconocimiento de esta actuación colectiva de especies microbianas unicelulares, a través de los mecanismos llamados de escrutinio de quorum. Tales son algunas de las grandes novedades de esta etapa.

El mundo microbiano sigue siendo central en muchos abordajes de interés y valor general en Biología, pero sigue teniendo también una notable entidad desde el punto de vista de los problemas de salud. En estos momentos, en el mundo global, las enfermedades infecciosas siguen siendo una causa principal de muerte. Sigue habiendo infecciones emergentes y re-emergentes, y todo ello con nuevas facetas. Si se trata del tercer mundo nos encontramos con que muchas infecciones clásicas continúan azotando a países en donde la falta de medios y de recursos para combatir las infecciones supone una notable carencia, que debería preocupar

más en el mundo desarrollado. Pero en este último, también sucede que las pausas de extensión de la resistencia a antibióticos, así como la modificación del poder patógeno de los microorganismos y las circunstancias del hospedador, han provocado cambios profundos en la aproximación que requieren las enfermedades infecciosas, por ejemplo con la extensión de las infecciones nosocomiales.

LA MICROBIOLOGÍA ESPAÑOLA EN LOS AÑOS 90: MADUREZ CREATIVA

La SEM desarrolla su actividad en un contexto que podemos caracterizar como de la unidad de la disciplina, con múltiples proyecciones, asentando las bases científicas en cuestiones prácticas, y participando con intensidad en interfases científicas, aquellas en las que surge el progreso más novedoso. Tal es el caso de esos campos que han emergido como la Biotecnología. La SEM es el reflejo de las aspiraciones de una comunidad científica ambiciosa, que se ha implicado con intensidad en la gestión de la microbiología europea. El autor de estas líneas ha tenido el honor de desempeñar la presidencia de esta federación, entre 1995 y 1998, tras ser propuesto por la SEM para dicho cargo. Nuestra sociedad ha contribuido igualmente a un incremento de la visibilidad internacional de la Microbiología española, alcanzando una notable presencia cuantitativa, al igual que, por ejemplo, una participación intensa en los comités editoriales de numerosas revistas internacionales, así como otros muchos foros de verdadero interés que no caben en detalle en el espacio de que disponemos.

HACIA EL FUTURO, EN UN NUEVO DESPEGUE DE LA MICROBIOLOGÍA

Podemos seguir calificando al mundo microbiano como un universo básicamente por explorar, después de tantos esfuerzos tenemos información solamente acerca del 1% de las especies microbianas. La Microbiología, por tanto, sigue siendo una disciplina joven con inmensos territorios por conquistar. Las aproximaciones experimentales utilizadas hasta hace poco, basadas en los microbios que podemos cultivar, así como el análisis de funciones y actividades concretas —aproximación fundamentalmente reduccionista— han permitido, no obstante, extrapolar los datos para entender por ejemplo la interacción microbio-hospedador o el papel de los microorganismos en la biosfera.

Los avances de la última década, basados en las tecnologías de escala (Genómica, Proteómica, Metabolómica, etc.) con la aportación de disciplinas diversas,

sitúan a la Biología Microbiana en la frontera de aproximaciones experimentales novedosas. La integración de datos experimentales obtenidos en gran escala conduce a un conocimiento mucho más global de los microbios en su ambiente, conduciendo incluso al conocimiento de especies desconocidas, mediante la exploración de su rastro genético (Metagenómica). En definitiva, se va haciendo posible abordar las propiedades emergentes de los sistemas microbianos, mediante análisis detallados de las propiedades e interacciones entre sus componentes básicos (genes, proteínas, otras macromoléculas, orgánulos, moléculas pequeñas). Son éstos los objetivos de la emergente Microbiología de Sistemas, la nueva aproximación propia del siglo XXI.

COMENTARIO FINAL

El Centro de Investigaciones Biológicas del CSIC ha sido el gran catalizador del desarrollo de la investigación en Ciencias de la Vida en España. Los estudios microbianos no son una excepción, durante muchos años una buena parte de la producción científica microbiológica española ha salido de este centro. Pero, además, el CIB fue punto focal de los esfuerzos globales de todo el país, a través de la convergencia de todos los microbiólogos en la Sociedad Española de Microbiología, acogida siempre al apoyo del CSIC y centralizando en el CIB sus tareas de promoción y gestión. La labor del CSIC ha sido fecunda por lo que ha hecho y por lo que ha promovido en toda España. Justo es reconocerlo y agradecer el impulso que surgió del centro que ahora celebra su cincuentenario. Los nuevos tiempos también precisan de instancias creativas para adelantarse en el progreso que el momento demanda. La impronta del CIB permanecerá como modelo de lo que un centro de investigación puede desarrollar y promover en bien de la Ciencia en España.

Capítulo 16

LA EVOLUCIÓN DE LA BIOQUÍMICA VEGETAL EN LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Manuel Losada Villasante

Julio Rodríguez Villanueva me pide que intervenga en este Simposio con una ponencia sobre «la evolución de la Bioquímica Vegetal en la Universidad de Sevilla». Es decir, que trate de una joven rama de la Biología que nace pujante hace medio siglo en un Centro del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) en Madrid y se traslada y renace también potente una década más tarde en una Universidad fundada hace cinco siglos en una ciudad de profundas raíces culturales, históricas y científicas. En su carta de invitación me subraya «que ha de tenerse presente que la actividad del Centro de Investigaciones Biológicas (CIB) ha sido histórica y muy importante para el desarrollo de la Biología en años posteriores».

Cuando hay que preparar una conferencia o escribir un artículo, o ambas cosas a la vez, sobre un tema remoto, importante y complejo, el autor siempre se plantea por dónde y cómo empezar. La solución es fácil si se sabe, y nos la dio el Conejo Blanco cuando dijo a *Alicia en el País de las Maravillas* algo que no es obvio hasta que se sabe: «Por el principio». Después viene el segundo problema: el contenido, duración y extensión del trabajo, a resolver a medias entre los organizadores y el autor. Siendo de la generación de los fundadores del CIB, y en consecuencia persona de edad, he de ir necesariamente a los orígenes y subrayar que entonces no disponíamos de computadoras ni fotocopiadoras para redactar un «paper» y había que hacerlo todo a base de máquinas de escribir más o menos destartaladas, gomas de borrar tiznadas y fastidiosos papeles de copia y carbón. Ahora tengo, gracias a Dios, la suerte de tener a mi lado unas manos angelicas que me hacen bien y fácil con ordenadores de última generación todo lo que para mí es difícil y engorroso.

Debo comenzar diciendo que después de mi estancia en Alemania, donde estudié la estructura y función de los orgánulos celulares de varias plantas, fui becado también por el CSIC a Dinamarca. A mi regreso del Laboratorio Carlsberg y durante el verano de 1956 redacté a mano y pasé después a máquina a la plá-

cida sombra de la Giralda mi tesis doctoral sobre Genética-Bioquímica de levaduras: «Hidrólisis de la rafinosa por la melibasa de la levadura y fermentación de dicho azúcar por la acción complementaria de diversos genes». Este trabajo fue presentado por mi director, el profesor Winge, en la Real Academia de Ciencias danesa, presidida por el físico atómico Niels Bohr.

En 1957 escribí con una máquina igualmente «faltosa» y en papel de baja calidad mi primer trabajo en el CIB con Alberto Sols y Manuel Rosell sobre «Exploración de hexoquinasa y otros enzimas fosforilantes en levaduras». Alberto corrigió —como solía hacer siempre, con lápiz y de su puño y letra— tanto el título preliminar como el nombre del laboratorio: Sección de Bioquímica vegetal del Instituto de Edafología y Fisiología vegetal. Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC, Madrid. Un documento de evidente interés histórico que guardo con celo como pieza de museo, dispuesto a cederlo al Director del Centro, Vicente Larraga, o a la Fundación Alberto Sols. Ese mismo año Gonzalo Giménez y yo publicamos, prolongando así nuestra estancia juntos en Münster y Copenhague, en *Anales de Edafología y Fisiología Vegetal* un trabajo de Citogenética: «Estudio citológico de la epidermis del bulbo de una variedad hexaploide de *Scilla maritima L.*». Esta publicación tiene también su historia, pues a partir de entonces y a pesar de permanecer juntos en el mismo Instituto, nuestras líneas de investigación se diversificaron. En cualquier caso, estos fueron mis incipientes comienzos en Biología Vegetal.

Esta ponencia ha sido elaborada a orillas del Guadalquivir, el Gran Río al que Góngora llamó «Gran Rey de Andalucía», enfrente de la Torre del Oro. Que Sevilla es un crisol de razas y culturas que se han entrecruzado y enriquecido mutuamente a lo largo de los siglos se comprende enseguida cuando se pasea por la Judería o se visitan el Alcázar, la Catedral y el Archivo de Indias. Que Sevilla fue capital cultural, científica y tecnológica en el Siglo de los Descubrimientos, y muy especialmente en el campo de la Biología Vegetal, lo ignoran la mayor parte de los sevillanos y no digamos los españoles en general.

En Sevilla y de Sevilla no se puede escribir historia de ningún género, ni siquiera científica, si no se toma la Giralda como punto de partida. Antes que a la Giralda le pusieran la peineta que tanto la ensalza y adorna, Alfonso X el Sabio, insigne historiador y científico, autor de las *Tablas alfonsinas*, las más usadas hasta Copérnico y Kepler, fundó en 1254 el *Estudio e Escuelas Generales de Latino e Arábigo* en el lugar que sería sede del Colegio de San Miguel, frente al que se alzaría en el siglo XV la monumental catedral gótica más grande del mundo. El

Rey Sabio siguió la tradición de la *Escuela de Traductores* reuniendo un compacto equipo de intelectuales cristianos, judíos y árabes que rescataron textos de la antigüedad y los tradujeron al castellano.

Una torre de la categoría de la Giralda requiere por sí sola un comentario, aunque sea breve, y más todavía porque Sevilla es la «ciudad de la Giralda», la mejor plantada y más esbelta y graciosa de todas las torres, símbolo por excelencia de Sevilla y copiada con admiración, fidelidad y cariño en otras ciudades, incluso en la capital del mundo, Nueva York. La artística torre es el minarete de la principal mezquita almohade construida en el siglo XII sobre un basamento romano y visigodo. El genial arquitecto cordobés Hernán Ruiz II el Joven le añadió en el siglo XVI un airoso campanario, y justamente en su cúspide Bartolomé Morel colocó como remate una colossal estatua de bronce, milagro de ciencia y técnica. Esta hermosa estatua es una mujer joven vestida con traje renacentista que representa la Fe y lleva un lábaro en una mano y una palma en la otra. Pesada y gigante es, sin embargo, ágil y grácil como un pájaro y, cuando cambia de dirección el viento, «gira» ligera con toda suavidad sobre el perno de una enorme bola metálica, llamada «la tinaja». Sirve por tanto, a cien metros de altura, de veleta y de ahí su nombre popular y original: el «Giralddillo».

SEVILLA, CAPITAL CIENTÍFICA Y TECNOLÓGICA

Si el siglo XVIII, el Siglo de las Luces, fue en opinión de Ortega y Gasset el menos español de todos los siglos, los siglos XVI y XVII fueron, sin embargo, genuinamente españoles: el primero fulgurante y glorioso en todos los ámbitos, nuestro gran Siglo de Oro, y el segundo decadente, pero todavía pletórico de arte y de maestría literaria. Durante estos dos siglos, Sevilla, la cuna del sin par Velázquez, fue la verdadera capital científica, económica y cultural de los Austrias, uniendo memorable y trágicamente su destino histórico al de España.

Sin exageración puede afirmarse que la Revolución Científica se inicia en 1492 con el Descubrimiento de un Nuevo Mundo por Cristóbal Colón. Los Reyes Católicos, Fernando V de Aragón e Isabel I de Castilla, recibieron a Colón a la vuelta de su segundo viaje en el «Salón del Almirante» del Alcázar sevillano. En una de sus paredes hay un cuadro con la primera representación pictórica que se hizo en Europa para conmemorar el Descubrimiento de América: «La Virgen de los mareantes», en cuyo centro figuran entre otros los rostros del césar Carlos, Cristóbal Colón y Américo Vespucio. Los restos de Cristóbal Colón descansan en el túmulo de la Catedral.

A la proeza ultramarina colombina seguiría treinta años más tarde otra hazaña igualmente grandiosa y universal, la primera vuelta a la Tierra y el descubrimiento del océano Pacífico y del estrecho de Magallanes. El emperador Carlos V concedió a Elcano —el navegante que acompañó a Magallanes y salió del Puerto de las Mulas del río Guadalquivir para volver al mismo sitio tres años más tarde— un escudo de armas con la inscripción *primus circunsdedisti me*. Se había realizado la predicción recogida en *Las Etimologías* por el erudito y recopilador del saber clásico San Isidoro de Sevilla: *Extra tres partes orbis, quarta pars trans oceanum est*. Estos descubrimientos geográficos y otros igualmente importantes, aunque de otra índole, que llevaron consigo impresionaron y estimularon la mentalidad de Europa más que ninguno de los descubrimientos científicos realizados hasta entonces.

Los estudios histórico-científicos han revelado —como atestigua el historiador López Piñero— que la Sevilla renacentista fue capital científica y tecnológica del Siglo de los Descubrimientos y que la actividad científica desarrollada en España durante la Ilustración fue en buena parte una continuación actualizada de la que se había realizado en el Renacimiento, tras la superación del paréntesis que supuso la tardía reincorporación de nuestro país a la Revolución Científica. Como orientación puede valer el hecho de que Sevilla fue el principal escenario de la actividad científica en la España del siglo XVI, donde más del veinte por ciento de las publicaciones impresas fueron de temas científicos o tecnológicos, porcentaje no alcanzado entonces por ninguno de los centros impresores de la península ni del resto de Europa. Por desgracia resulta también ilustrativa la brusca caída de esta excepcional proporción en la Sevilla del siglo XVII.

Sevilla fue el centro que monopolizó las relaciones de todo tipo con América, y la Casa de la Contratación se convirtió en la institución de mayor importancia de la ciencia aplicada europea del siglo XVI, desarrollándose también una notable actividad científica en sus hospitales, jardines botánicos y gabinetes de Historia Natural. Hubo en efecto en esta época un elevado número de autoridades científicas y técnicas destacadas. Los tratados de Náutica y Cosmografía publicados en Sevilla alcanzaron en Europa extraordinaria difusión, hasta el punto de que Europa aprendió a navegar en libros sevillanos, y la organización de la enseñanza náutica en la Casa de la Contratación fue el modelo que siguieron los demás países, comenzando por Inglaterra.

Se atribuye al cordobés Hernando de Colón, hijo natural del almirante y reconocido bibliófilo, la creación de un jardín de aclimatación de plantas de Indias

en una casa de Sevilla y la plantación del famosísimo ombú, o zapote, en las tierras del monasterio cartujo de Santa María de las Cuevas, que tantas veces alojara a su padre. El actual Centro de Investigaciones Científicas Isla de la Cartuja (CIC), en el que está ubicado el Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis (IBVF), se sitúa al otro extremo de la avenida Américo Vespucio, en recuerdo del famoso navegante florentino, que se casó y murió en la capital hispalense, aunque se ignora dónde fue enterrado. Vespucio fue el primero que comprobó que las tierras descubiertas no eran el extremo oriental de Asia, sino un Nuevo Mundo.

El médico sevillano Monardes fue el primero en incorporar científicamente a la Farmacopea europea numerosos productos americanos, y ello movió a Felipe II a enviar a Nueva España a su protomedico Hernández con el encargo de estudiar la flora y materia médica de la región mexicana en lo que fue la primera gran expedición científica moderna. El responsable de la primera versión latina de la obra *De Materia medica* del griego Dioscórides (siglo I), que había recogido todo el saber farmacológico de su tiempo, fue el humanista sevillano Nebrija, autor también de la primera gramática en una lengua vernácula moderna europea (*Gramática de la lengua castellana*) y editor de la *Biblia políglota complutense* del cardenal Cisneros.

La privilegiada situación de Sevilla como «puerta y escala de todas las Indias occidentales», según expresión feliz de Monardes, era especialmente apropiada no sólo para los jardines botánicos sino para los gabinetes o museos de Historia Natural, de los que el más importante fue el del erudito e historiador sevillano Argote de Molina. También el humanista extremeño Arias Montano, capellán de Felipe II y editor de la *Biblia políglota de Amberes*, mantuvo al final de su vida un jardín botánico en el lugar hoy denominado «Pino Montano».

Los libros sobre Historia Natural americana publicados en la Sevilla renacentista tuvieron una difusión en el resto de Europa incluso superior al de las obras de Náutica y Cosmografía, como lo atestiguan las repetidas ediciones de que fueron objeto en los principales idiomas. El cambio producido en la alimentación europea por la llegada de géneros alimenticios del Nuevo Mundo es uno de los fenómenos históricos que mayor atención merece por parte de los historiadores de la alimentación humana. Es impresionante y confortante constatar que una cosecha anual de patatas tiene más valor económico que todos los tesoros del Imperio Inca traídos por los españoles.

El estudio de la naturaleza americana durante el siglo XVI alcanzó su cenit con la *Historia natural y moral de las Indias* del jesuita y naturalista vallisoletano

José de Acosta, publicada en Sevilla a finales del siglo XVI. El explorador, biogeógrafo y enciclopedista alemán del siglo XVIII von Humboldt, que conoció en Nueva Granada al insigne botánico gaditano Mutis, hizo un encendido elogio de la obra de Acosta en el primer volumen de *Kosmos*.

LAS CIENCIAS NATURALES EN LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA

La Universidad de Sevilla, la más antigua de Andalucía, acaba de celebrar su quinto centenario, pues fue fundada a principios del siglo XVI por el canónigo arcediano Maese Rodrigo Fernández de Santaella, un ilustrado judeoconverso carmonense que pasó largos años en Bolonia y Roma. Yo he tenido el honor de ser distinguido con su Medalla de Oro. Quizás por haber adoptado en el siglo XVIII el título de Universidad Literaria, como muestra su sello, la Universidad hispalense se preocupó más de confirmar su carácter literario y de proteger las Artes y las Letras que de fomentar la nueva ciencia teórica y experimental de Bacon, Galileo, Descartes, Newton, etc., lo que hizo que Sevilla perdiera el puesto de vanguardia que había ocupado anteriormente.

Tras el esplendor científico y tecnológico del siglo XVI y la subsiguiente desgana general por la ciencia durante el siglo XVII, la Corona de España se volvió a interesar de nuevo en el siglo XVIII por el estudio teórico y práctico de las Ciencias exactas, físicas y naturales, organizando auténticas expediciones científicas, la primera de ellas en 1735, durante el reinado de Felipe V, de la que formaron parte los guardiamarinas Antonio de Ulloa, sevillano, y Jorge Juan, alicantino, que se revelaron como científicos universales de primer orden.

En 1816 llegó a Sevilla Claudio Boutelou, que había dirigido el Jardín Botánico de Aranjuez, de donde era natural, y unos diez años más tarde emprendió, por iniciativa del Asistente Arjona, el establecimiento de un semillero y vivero en el Jardín de las Delicias, lo que permitió la introducción de plantas y árboles exóticos para exorno de sus jardines. En los *Jardines de Sevilla* dice Romero Murube que «el nombre y trazado del Jardín de las Delicias responde con fidelidad al de la finca en que vivió Voltaire cerca de Ginebra». Fue un homenaje que le brindó Arjona al filósofo francés y, aunque hoy integrado en el Parque de María Luisa, es en opinión de Forestier «la organización verde más bella de Sevilla».

En 1832 se creó la cátedra de Agricultura y Botánica, que fue ocupada por Claudio Boutelou. Pablo Boutelou tomó posesión en 1843 de la cátedra que había desempeñado su padre y que pasó a denominarse de Botánica. Aunque médico, tenía —quizás por tradición familiar— gran interés por la aclimatación de

las plantas exóticas. El herbario de la familia Boutelou fue donado al Instituto de Enseñanza Media San Isidoro y en 1943 pasó, junto con el que otros naturalistas habían formado en la Universidad antigua, al Jardín Botánico de Madrid. Finalmente, la Universidad de Sevilla recuperó estos herbarios históricos gracias a las gestiones del profesor Emilio Fernández Galiano y en la actualidad se encuentran en el Departamento de Biología Vegetal y Ecología bajo la custodia del profesor Benito Valdés.

A la muerte de Pablo Boutelou, la cátedra de Botánica fue ocupada por el profesor gallego Miguel Colmeiro, que publicó interesantes estudios bibliográficos y biográficos sobre los botánicos de la península, así como un catálogo de su flora. Suprimida la cátedra de Botánica, se creó una de Historia Natural que ocupó en 1846 el geólogo Antonio Machado y Núñez. Don Antonio nació en Cádiz con «la Pepa» y fue padre del folklorista trianero «Demófilo», Antonio Machado Álvarez, y abuelo de los poetas sevillanos Manuel y Antonio. Don Antonio Machado y Núñez fue un prestigioso darwinista, hombre de acción, creador del gabinete de Historia Natural de la Universidad y fundador del Ateneo hispalense. Otro prestigioso profesor de la Universidad de Sevilla fue el geólogo madrileño Salvador Calderón, que desempeñó la cátedra de Mineralogía y organizó el gabinete de Historia Natural, así como una sección de la Real Sociedad de Historia Natural.

Las vitrinas del Museo de Historia Natural de Sevilla guardaban la mejor colección española de líquenes, y en toda Europa era conocido el herbario andaluz de Boutelou. Tanto durante la época de Machado como de Calderón se creó un propicio ambiente científico y se conservaron e inventariaron los herbarios de la Universidad y las colecciones geológicas y paleontológicas. Al tratar de los naturalistas y botánicos de Sevilla tampoco se pueden ignorar las importantes investigaciones que durante un largo periodo de su vida realizó el distinguido profesor Barras.

Al reanudarse las actividades universitarias después de la Guerra Civil, el sector científico de la Universidad lo componían las Facultades de Medicina (Sevilla y Cádiz), Veterinaria (Córdoba) y Ciencias, que sólo contaba con la Sección de Químicas, no existiendo estudios de Ingeniería. En el curso 1946-47 estudié el primer curso de Química y el preparatorio de Farmacia en la ancestral Universidad de la calle Laraña y tuve como catedrático de Biología a don Pedro de Castro, y de Geología a don Eduardo Alatrue. Veinte años después, las cátedras aisladas de Ciencias Naturales darían origen a la nueva Facultad de Biología, de la que me honro en haber sido uno de sus fundadores.

INSTITUTO DE BIOLOGÍA CELULAR

Albareda conocía bien la trascendencia de la fotosíntesis como proceso biofísicoquímico único sobre la Tierra de conversión de la energía solar en energía química fisiológica por las algas y plantas verdes y que la Universidad de California era entonces el centro más importante del mundo para estudiar las bases físicas, químicas y biológicas del proceso. A Berkeley me envió pues, ya como colaborador científico del Consejo, a comienzos de 1958 a trabajar con el profesor Arnon, descubridor de la esencialidad del molibdeno en la nutrición vegetal y que acababa de conseguir la fotosíntesis con cloroplastos aislados fuera de la célula viva.

Simultánea pero independientemente de Severo Ochoa, Arnon consiguió en 1951 la reducción fotosintética del trifosfopiridín nucleótido acoplada a la fotólisis del agua. Para muchos investigadores, entre ellos Ochoa, el problema básico de la fotosíntesis parecía definitivamente resuelto, pues las mitocondrias podrían sintetizar el ATP por fosforilación oxidativa del piridín nucleótido reducido. Arnon, más escéptico, no lo creyó así, pues conocía bien la estructura y organización de las células del parénquima foliar y sabía que su contenido en mitocondrias es escaso. En una serie de trabajos magistrales que marcaron época demostró que los cloroplastos aislados, sin el concurso de ningún otro orgánulo celular, llevan a cabo la fosforilación fotosintética y la asimilación del dióxido de carbono. Ochoa y Arnon acuñaron, respectivamente, los términos *fosforilación oxidativa o respiratoria* y *fosforilación fotosintética o fotofosforilación*. Pocos científicos han tenido, como yo, el privilegio de vivir tan cerca de los padres de la fosforilación a nivel de sustrato (Warburg) y de membrana (Ochoa y Arnon).

El concepto de transporte de electrones inducido por la luz para electrolizar el agua y energizar el fosfato fue introducido por Arnon y Losada a comienzos de los sesenta, pero tardó en ser aceptado o fue considerado especulativo. Hoy se sabe que es la reacción básica de la fotosíntesis y ha desplazado de los libros de texto conceptos muy arraigados. Del espíritu observador y cauteloso en extremo del profesor Arnon es prueba la siguiente anécdota de verdadero maestro. Medio en serio medio en broma solía decirme: «Manuel, lo único que un científico puede asegurar cuando ve un rebaño de ovejas recién esquiladas es que, al menos, han sido peladas por el lado que las está viendo». Con los años he aprendido a distinguir con claridad lo que es saber y lo que es creer: saber es certeza; creer es confianza y esperanza.

Mi estancia en Berkeley fue indudablemente la culminación de mi etapa científica de seis años en el extranjero y la que permitiría la fundación de excelentes grupos de bioquímicos vegetales en el CIB de Madrid y en Sevilla, que des-

pués se extenderían por toda la geografía española e incluso por el extranjero. A mi vuelta de California en 1961, el CIB se había saturado y no quedaban más espacios libres para la instalación de laboratorios que los cuartos de aseo ¡Quién fue a Sevilla perdió su silla! Yo tuve, sin embargo, la suerte de encontrar un sitio privilegiado para nuestro naciente grupo en la cuarta planta entre los Departamentos de Alberto Sols y de Paco y Gabriela Escobar; a mí personalmente me correspondió como despacho la habitación destinada a «servicio de Señoras», que durante años conservó en su puerta de entrada la letra S, huella indeleble de su anterior destino. Desde 1953 a 1963 en que me casé con Antonia viví, salvo los años que residí en el extranjero, en la famosa Residencia de Estudiantes del CSIC de la calle Pinar, donde entré en contacto y conviví con Sols, los Escobar y Antonia Medina, siempre presente en mi memoria.

Como recuerdo de la inolvidable década 57-67 en el CIB escribí dos artículos sobre estos grupos vecinos, dos de los más destacados del CIB: uno, titulado «Alberto Sols, pionero y quijote de la bioquímica», publicado por la Fundación Ramón Areces, y otro, «An unforgettable decade close to professors Gabriella Morerale and Francisco Escobar in the Centro de Investigaciones Biológicas», escrito para un simposio subvencionado igualmente por la Fundación Ramón Areces. Como no me consta que las intervenciones en este simposio llegaran a publicarse, pongo desde ahora mi manuscrito a disposición del director del CIB. Asimismo lo hago con el manuscrito dedicado a mi inseparable e inolvidable amigo José Avelino Pérez Geijo: «En memoria de un compañero ejemplar». Con motivo de la presentación de Julio R. Villanueva en la Real Academia Sevillana de Ciencias como Miembro de Honor, recogida en las Memorias de la Academia, hice referencia a su fecunda y encomiable labor en el CIB y en la Universidad de Salamanca. También escribí dos artículos sobre dos de los más prometedores jóvenes investigadores del CIB: «José Luis Cánovas Palacio-Valdés. In memoriam», no publicado, y «A Margarita, en recuerdo de Eladio», publicado por el CSIC.

En 1964 me cupo el privilegio de ser nombrado Director del primer Instituto de Biología Celular (IBC) que se fundó en España, constituido por las Secciones de Microbiología, Citología, y Bioquímica y Fisiología Celular. Parecía increíble que al cabo de diez años volviéramos a reunirnos en el mismo Centro los cinco estudiantes de Farmacia que acabamos juntos la carrera en 1952. Avelino, Secretario del Centro, seguía siendo el hermano mayor, y Julio, Gonzalo, Manolo y yo lo queríamos y respetábamos como a un padre. Igualmente milagroso fue que, a pesar de la escasez de equipo y personal y de las limitaciones presupuestarias y de espacio, nuestros grupos crecieran como la espuma.

Un acontecimiento de gran relevancia para mí fue entonces el ser distinguido con el honor de instruir semanalmente durante varios meses en el Palacio de la Zarzuela al entonces Príncipe de España, don Juan Carlos de Borbón, sobre la nueva Biología y los descubrimientos a nivel celular y molecular que ya se ave- cinaban. No sé exactamente quién lo dispuso así ni por qué se me escogió a mí; lo que sí puedo testificar es que un día se presentó en mi despacho del CIB correcta y severamente vestido un señor de elegante porte que sin mucho preámbulo me puso al corriente de la tarea que se me encomendaba. Al responder yo anonadado que no me sentía capaz de afrontar tamaña responsabilidad, un gesto complaciente me sacó del apuro con una irrebatible y diplomática salida: «Todo está pensado y decidido». Cuando, con motivo de la concesión del premio Príncipe de Asturias, comenté con el príncipe Felipe la curiosa anécdota, sonrió y me dijo: «¿Fue mi padre buen alumno en Biología o estaba pegadillo?» Puedo dejar constancia de que don Juan Carlos fue conmigo extraordinariamente sencillo y afable, interesado y comunicativo, haciéndomelo todo fácil.

En 1952, el mismo año en que acabé la licenciatura de Farmacia, se habían creado con unas decenas de alumnos los Estudios de Ciencias Biológicas de Madrid y Barcelona. Hoy ya son hacia una treintena las Facultades de Biología repartidas por toda España, y los biólogos se cuentan por muchos miles. Al volver de California en 1961 fui requerido por las autoridades académicas para impartir durante dos cursos la asignatura de Fisiología Química en «el pisito» de la Ciudad Universitaria en que tenía su sede la Sección de Biológicas. Era ya un grupo bastante numeroso de alumnos, que venían a realizar sus prácticas a nuestra Sección de Bioquímica del CIB, no sin las críticas, quizás en parte justificadas, de algunos de mis compañeros investigadores. Mi labor como profesor fue plenamente satisfactoria para mis discípulos y para mí; de estos cursos saldría después un buen número de destacados investigadores y catedráticos. Sin duda fue una experiencia en extremo estimulante y enriquecedora que habría de marcar decididamente mi futuro: compatibilizar la investigación de vanguardia con la mejor enseñanza superior. El *Cincuentenario de la Licenciatura de la Biología en España* se celebró en Córdoba el 30 de abril de 2002 y a mí me correspondió el honor de inaugurarlo pronunciando la Conferencia Plenaria, cuyo título fue precisamente «Cincuenta años de un Biólogo». En el libro homenaje a Ochoa en el décimo aniversario de su muerte en los «Cursos de la Granda» dediqué a don Severo uno de los diez capítulos con título análogo: «Mis Bodas de Oro con la Biología».

Durante los seis años de su existencia en Madrid —desde su fundación hasta su traslado a Sevilla en 1967— la Sección de Bioquímica y Fisiología Celular al-

canzó reconocimiento internacional y consiguió el Premio de Ciencias del CSIC de 1965. Los trabajos más sobresalientes fueron sobre la fotosíntesis del nitrógeno inorgánico en algas y plantas superiores (Antonio Paneque, Juan Manuel Ramírez de Verger, Francisca Fernández del Campo y Pedro J. Aparicio), así como sobre denitrificación y metabolismo intermediario de azúcares y ácidos orgánicos en bacterias, levaduras y plántulas de olivo (Manuel Ruiz-Amil, José Luis Cáノivas, Enrique Palacián, Luis Catalina, Gertrudis Torrontegui, Elena Fernández, Leandro Medrano y Elena F. Tresguerres). La labor de nuestras secretarías de la Sección (María Dolores Alcaín) y del Instituto (Charo Santiago, que se casaría con David Vázquez) y de la auxiliar (María José Cabrera) fue indispensable para la buena marcha del Instituto y de la Sección.

La Sociedad Española de Bioquímica —fundada en 1963 en Santiago de Compostela con Alberto Sols como presidente, Julio R. Villanueva de secretario, y yo de tesorero— me encomendó la organización del VI Congreso de Bioquímica, que tuvo lugar en 1975 en la Universidad de Sevilla con la asistencia de cinco premios Nobel. En la sesión de clausura, el profesor Ochoa hizo un resumen de la historia de la Biología en España, que dividió en dos etapas, la cajaliana y la postcajaliana, para centrarse lógicamente en esta segunda que fue la que él vivió:

En 1936 se inicia un periodo de eclipse de la ciencia española que comienza con la Guerra Civil... La bioquímica, que apenas había iniciado su aparición en el ámbito científico español cuando comenzó el eclipse ... empezó a resurgir y desarrollarse en la España de la posguerra con la pujanza con que lo ha hecho en los últimos quince años...

Al correr de los años la bioquímica en España fue creciendo en cantidad y, lo que es más importante, en calidad... Los jóvenes licenciados que recibían su entrenamiento básico en investigación en laboratorios como el del Sols, y algo más tarde en los de Losada, Rodríguez Villanueva, Vázquez y otros, marchaban a ampliar estudios en el extranjero con una sólida formación que los hacía aceptables en competencia libre con candidatos de otros países. Terminado su periodo de formación postdoctoral, estos jóvenes tenían la posibilidad de regresar a España a trabajar... y regresaban, aunque en ocasiones no les faltasen oportunidades de permanecer en el extranjero en centros de primera línea.

Esta fue la situación que encontramos y vivimos intensamente en los años 60 un plantel de biólogos españoles dedicados con el mayor entusiasmo al estudio de

la vida en sus más variadas facetas en el CIB. Esta fue también felizmente una España muy distinta de la que obligó a Severo Ochoa a emigrar, primero a Europa y después a Estados Unidos. Habían pasado los tiempos en que, según opinaba Cajal, «al carro de la cultura española le falta la rueda de la ciencia» y en que, según Ortega, «la revolución de España consiste en hacer ciencia».

Don Severo cerró su discurso en el Congreso de Sevilla con las siguientes palabras en recuerdo de dos de los grandes artífices de la Ciencia española del siglo XX, a los que las nuevas generaciones de biólogos y bioquímicos de España nunca deberían olvidar:

Quiero dedicar aquí un sentido recuerdo a la figura del padre José María Albareda, que durante muchos años, más aún que su secretario general, fue el alma y la inspiración del Consejo. Sin Albareda, el Consejo tal vez no hubiera existido, y sin él no hubiera llegado la Biología, y dentro de la Biología la Bioquímica española, a alcanzar el grado de desarrollo que tiene en la actualidad. Igualmente quiero recordar el valioso y decidido apoyo prestado al Consejo por Manuel Lora-Tamayo. El nombre del Consejo está, sin duda, vinculado a muchas personas, pero está ciertamente indisolublemente unido al de estos dos hombres.

La Real Academia de Medicina de Sevilla nombró al profesor Ochoa Miembro de Honor en 1971 y me eligió como eslabón de enlace. Con este motivo, Ochoa y Stanley estuvieron comiendo en casa con sus esposas, marchando al día siguiente a Salamanca donde, desgraciadamente, falleció el profesor Stanley.

Para conmemorar el setenta aniversario del nacimiento de don Severo, 42 colegas, colaboradores y discípulos le tributamos en 1975 un homenaje de admiración y afecto celebrando durante cuatro días un simposio sobre «Enzymatic Mechanisms in Biosynthesis and Cell Function» en las Universidades de Barcelona y Madrid. Entre los asistentes figuraban los premios Nobel Bloch, Cori, Chain, Khorana, Kornberg, Krebs, Leloir, Lipmann, Lynen y Theorell. Dalí, su antiguo compañero de la Residencia de Estudiantes, se sumó al homenaje pintando un imaginativo dibujo sobre los mensajeros polinucleotídicos de Ochoa para la portada del libro *Reflections on Biochemistry* que los participantes en el simposio dedicaron al maestro y que fue publicado por Pergamon Press en una edición especial limitada de 103 ejemplares, de los que a mí me correspondió el número 14. La colorida contribución pictórica del genial artista gerundense fue acompañada en el texto por una original confesión explicativa de la visión que imaginó durante el sueño que, como Jacob, tuvo la noche antes de dibujarla, tan

ingeniosa y original que dejó sorprendidos a todos los amigos bioquímicos de Ochoa.

Con motivo de haber cumplido los setenta y cinco años, los amigos de Ochoa organizamos en 1980 un simposio de tres días de duración sobre «Frontiers on Molecular Biology» en el Instituto Nutley de Nueva Jersey, donde él trabajaba todavía después de haberse retirado en 1974 de la Universidad de Nueva York. Por parte española asistimos Francisco Grande Covián, Julio R. Villanueva, Margarita Salas, David Vázquez y yo. Mi participación consistió en dar a conocer nuestras investigaciones sobre bioenergética y la fotosíntesis de los bioelementos primordiales: hidrógeno, oxígeno, carbono, nitrógeno, fósforo y azufre. También presenté a don Severo al público sevillano en una conferencia multitudinaria que pronunció en 1988.

En el año 2001 apareció en el Instituto San Isidoro de Sevilla el expediente de Severo Ochoa, perdido desde la Guerra Civil y por el que yo había mostrado gran interés. Aprovechando la visita de Arthur Kornberg al IBVF, con motivo de nuestra colaboración en las investigaciones sobre piro y polifosfato, me preocupé de que se descubriera solemnemente un azulejo conmemorativo en el atrio del Instituto, al lado del dedicado al arzobispo enciclopedista y frente a su *Laus Spaniae*, con el siguiente texto:

Severo Ochoa, Premio Nobel de Fisiología o Medicina, estudió en este Instituto en 1920. Arthur Kornberg, que compartió el premio con él, descubrió esta placa el 21 de junio de 2001.

CENTROS MIXTOS UNIVERSIDAD-CSIC

Para Albareda era obvio que, aunque la Universidad y las Escuelas Técnicas —forjadoras de la mejor juventud y proveedoras del mantenimiento y desarrollo del país— otorgaban los títulos de doctor, las cátedras universitarias investigadoras eran más bien la excepción y se creaban sin dotarlas de personal, laboratorios ni medios para la investigación. Además, tampoco le cabía duda de que la Universidad no podía erigirse con la exclusiva de la investigación y de que era urgente la necesidad de crear centros de investigación técnica y de ciencia básica y aplicada al margen de la propia Universidad y de las Escuelas Técnicas. Todos estos fines podría cumplirlos un organismo que tuviera como finalidad fomentar, orientar y coordinar la investigación científica nacional. Albareda fue, en nuestra época, el inspirador y ejecutor del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, como en la anterior lo habían sido Giner de los Ríos y Castillejo de la Junta

para Ampliación de Estudios e Investigaciones Científicas, cuyo presidente fue Cajal desde un principio.

Consciente de la situación secular de la Universidad española y de los objetivos del recién creado Consejo, Albareda repetía incesantemente en sus últimos tiempos que la Universidad y los Centros del Consejo debían solaparse e integrarse en lo posible para potenciar sus esfuerzos y conseguir niveles de excelencia en la investigación y la docencia. A menudo entrelazaba los dedos de sus manos entremetiéndolos hasta el fondo como la mejor indicación de lo que pensaba a este respecto. Yo tuve también pronto claro que en las circunstancias imperantes en los años sesenta ni la Universidad podía olvidar ni ignorar al Consejo ni viceversa.

En cualquier caso, las cosas estaban ya maduras en 1967 para un cambio en el Centro de Investigaciones Biológicas, que había alcanzado un estado de sobre-saturación realmente agobiante. La deseable e inevitable, aunque temida, diáspora empezó de una manera gradual pero implacable a partir de entonces, iniciándola el IBC. Julio R. Villanueva e Isabel García-Acha, Manuel Losada, Jorge F. López-Sáez y Manuel Ruiz-Amil se trasladaron con una pequeña fracción de sus grupos a las nuevas Facultades de Biología de las Universidades de Salamanca, Sevilla y Santiago, mientras que Gonzalo Giménez y José Luis Cánovas se quedaban en el CIB. Otros grupos —como el de Sols y el de los Escobar— se trasladarían pronto a la Universidad Autónoma de Madrid. La última emigración decisiva (David Vázquez, Margarita Salas y Eladio Viñuela, Antonio García Bellido...) sería en 1975 al recién fundado Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, en cuya organización y promoción desempeñó un papel fundamental nuestro compañero de Facultad Federico Mayor.

Todos estos nuevos centros fueron «Centros Mixtos» de la Universidad y el Consejo, y todos nacieron con el impulso que el inolvidable farmacéutico-bioquímico Carlos Asensio, también investigador y catedrático, amigo entrañable y discípulo predilecto de Alberto Sols, llamó el «espíritu de Velázquez», es decir, una fuerza arrolladora que promocionaba la creación de instituciones donde se investigase al más alto nivel y se transmitiese la mejor docencia a las nuevas generaciones.

INSTITUTO DE BIOQUÍMICA VEGETAL Y FOTOSÍNTESIS

Con motivo de la celebración de las Bodas de Plata de la creación del IBVF el profesor Arnon vino a Sevilla en 1992 para pronunciar la conferencia conmemorativa.

morativa del evento y ser investido Doctor *honoris causa*. Las palabras que pronunció con tal motivo resumen la gestación y evolución de la bioquímica vegetal en España, y concretamente en el CIB de Madrid y en Sevilla, desde su inicio con mi estancia en su laboratorio de Berkeley:

My first visit to Spain was in 1956 on the invitation of the late Professor José María Albareda on behalf of the Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Among other activities, this visit stands out in my memory because he introduced me to Manuel Losada, who Professor Albareda hoped would someday develop in Spain research in photosynthesis and plant biochemistry. Dr. Losada became one of my most valuable research associates in California for over three years, one whose experimental and conceptual contributions profoundly advanced our research effort. I am happy but not surprised that his outstanding talent received full recognition upon his return to Spain where he more than fulfilled the hopes placed in him decades ago by Professor Albareda. Had he lived, he would have been proud to celebrate with us this year the 25th anniversary of the Institute of Plant Biochemistry and Photosynthesis, the tangible expression of the new opportunities in Spain for students and investigators, opened by the work of Professor Losada, his colleagues and students.

Después del fallecimiento de Albareda en 1966 y siendo Lora-Tamayo Ministro de Educación y Ciencia fui a Sevilla en 1967 como catedrático de Química Fisiológica de la recién creada Sección de Biología de la Facultad de Ciencias de su Universidad, que contaba ya en su tradicional Sección de Química, fundada en 1910, con magníficos grupos de profesores e investigadores, varios de ellos estrechamente vinculados al Consejo.

La creación de la Sección de Biología de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Sevilla —a la que ciertamente me honro en pertenecer como su catedrático fundador, ya emérito, más antiguo— se debió, en gran parte, a la energía y visión de futuro del equipo ministerial dirigido por Lora-Tamayo. Por lo que se refiere en concreto a nuestro incipiente Departamento de Bioquímica —integrado, en principio, por los doctores Paneque, Palacián y Relímpio, los becarios Pedro J. Aparicio, Jacobo Cárdenas y José M.^a Vega, y la secretaria Lola Alcaín— continuó ligado como Centro propio al Instituto de Biología Celular del CSIC gracias a la ayuda ministerial y a la intervención oportuna y eficaz del entonces presidente del Patronato Santiago Ramón y Cajal, José Luis Rodríguez Candela. Creemos con sinceridad que en esta asociación Universidad-

Consejo —afanosamente perseguida y conseguida— radicó en gran parte la clave de su éxito como departamento docente-investigador universitario.

La ambiciosa y noble aventura de crear en Sevilla lo que es hoy el moderno y pujante Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis del Centro de la Isla de la Cartuja se incubó de hecho en los años 60-70 con inefable ilusión y cariño en unos locales bastante reducidos y destalados de una de las alas de la planta alta del grandioso edificio de la Fábrica de Tabacos. A pesar de las gigantescas dimensiones del edificio —el segundo en tamaño de España después de El Escorial— apenas había ya espacio disponible para las prácticas en lo que era nuestro Departamento de Bioquímica. Gracias a mi empecinamiento y a la ayuda del entonces rector Manuel Clavero pudieron finalmente los alumnos realizar sus prácticas en los bajos de la Universidad, en unas habitaciones, impropias como laboratorios, vecinas de las que utilizaba la orquesta sinfónica de Sevilla para sus ensayos. En compensación, yo creo que a los jóvenes alumnos, llenos de entusiasmo y vida, les encantaba hacer experimentos al son de zarzuelas, marchas y sinfonías. ¡Y no digamos de las óperas «Carmen», «El Barbero», «Las bodas de Fígaro» y «La Favorita»! Nuestro convencimiento de que el adiestramiento experimental de los estudiantes es indispensable para su formación integral nos llevó a escribir en esos años una serie de libros de prácticas, así como después varios libros de teoría, el más reciente y completo *Los elementos y moléculas de la vida*.

Todos los cambios tienen su melancolía, y allí, en la vieja Universidad de la Fábrica de Tabacos, arrinconados y enterrados para siempre —que no olvidados— dejamos nosotros, con nuestros posteriores trasladados, un pedazo de nuestra obra y de nosotros mismos. Fue, ciertamente, en el vetusto, aunque renovado, caserón de las famosas cigarreras donde varios grupos de competentes y entusiastas profesores de las distintas áreas de la Biología —muchos, y no por pura coincidencia, procedentes de los cuadros del Consejo— se entregaron en cuerpo y alma, sin escatimar ninguna clase de esfuerzos, durante diez años a hacer investigación de altura y formar concienzudamente a las primeras generaciones de biólogos sevillanos.

Antes del definitivo traslado en 1997 del IBVF y de la mayor parte del Departamento de Bioquímica Vegetal y Biología Molecular al actual CICIC fue necesario un primer traslado en 1977 de todas las Secciones de Ciencias —ya Facultades independientes de Biología, Física, Matemáticas y Química— desde la Fábrica de Tabacos a los nuevos edificios construidos en el cerrado y limitado campus de Reina Mercedes en el barrio de Heliópolis, junto al estadio del legendario Betis. El último traslado de Reina Mercedes a la Isla de la Cartuja des-

pués de la celebración de la grandiosa Exposición del 92 llevó consigo no sólo nostalgia sino dolorosas separaciones. En efecto, por falta de visión, interés y empuje, se produjo un lamentable desgajamiento de Departamentos y grupos al no haberse podido trasladar en bloque todas las Facultades de Ciencias al parque temático y tecnológico de la Cartuja. De haberse llevado a cabo, este traslado hubiera significado la creación de un fabuloso, espacioso y abierto campus de Ciencias para comenzar con ilusión y brío el nuevo milenio.

El IBVF, íntimamente fundido con el Departamento de Bioquímica Vegetal y Biología Molecular de las Facultades de Biología y Química de Reina Mercedes —cuya nueva cátedra de Bioquímica desempeña José M.^a Vega en esta última Facultad— y que desde su nacimiento de la nada en el CIB de Madrid en la década de los 60 ha experimentado cuatro cambios de piel renovadores, constituye en la actualidad lo que me atrevería a considerar un centro modélico no sólo en España sino a nivel internacional.

En nuestro Departamento e Instituto es frecuente que los discípulos superen a sus maestros, quizás porque, como es natural, aprenden a imitar lo mejor de ellos y saben ejercitarse en la carrera de relevos. A mí me han sucedido en la dirección de uno y otro centro los profesores Miguel G. Guerrero, Antonia Herrero, Francisco J. Florencio, Enrique Flores y Agustín Vioque, que han sabido mantener la tradición del CIB y evolucionar al ritmo de los tiempos, abriendo todo un abanico de oportunidades y de nuevas líneas de investigación. Fruto de la labor conjunta desarrollada por todos los grupos ha sido la realización de más de un centenar de tesis doctorales y la formación de centenares de científicos, así como la publicación de hacia un millar de trabajos en revistas y libros de relevancia internacional. Actualmente, Instituto y Departamento están constituidos por unos cien investigadores y profesores.

Ante la imposibilidad de enjuiciar con brevedad tan diversa y fecunda producción científica me parece más relevante traer a colación la opinión autorizada de dos fuentes muy distintas: El profesor Hans Krebs —el bioquímico que más admiró Ochoa— escribió en 1981 la biografía de su maestro Otto Warburg —uno de los bioquímicos de más relieve del siglo XX— en la que subrayó:

Eventualmente, la clarificación de las reacciones componentes de la fotosíntesis revelan que la reducción del nitrato en la luz está ligada a la fotosíntesis sin la participación de carbohidratos ni del carbono. La energía de la luz reduce al NADP y a la ferredoxina, y estos coenzimas son los que reducen el nitrato a nitrito, y el nitrito hasta amoniaco.

De las cuatro referencias que cita Krebs, tres son de nuestro grupo. Por otra parte, el Instituto de Información Científica de Filadelfia realizó un estudio acerca del desarrollo científico en España durante los años 1981-1992 en el que daba a conocer que el trabajo publicado por Guerrero, Vega y Losada en *Annual Review of Plant Physiology* fue el más citado en el mundo de los realizados en nuestro país durante este periodo y firmado exclusivamente por investigadores españoles.

Quizás la más hermosa y esperanzadora lección que aprendimos los jóvenes científicos que hace cincuenta años iniciamos nuestra andadura en el CIB y con la que pongo punto final a mi intervención fue que «la vida humana debe construirse sobre tres pilares fundamentales: la verdad, la bondad y la belleza, virtudes básicas que confluyen y culminan en la cúspide de una pirámide coronada por el amor».

Capítulo 17

EL CENTRO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS Y LA GENÉTICA DEL DESARROLLO EN ESPAÑA

Ginés Morata y Antonio García-Bellido

Como en varios otros aspectos de la investigación biológica en nuestro país, el Centro de Investigaciones Biológicas (CIB) jugó un papel fundamental en el establecimiento de la Biología de Desarrollo, disciplina en la que los científicos españoles han destacado especialmente. En la actualidad hay unos 40 grupos de investigación de alto nivel repartidos por todo el país. El foco inicial estuvo formado por especialistas en *Drosophila*, pero actualmente también se utilizan otros modelos experimentales, el ratón, pollo, *Xenopus*, el pez cebra y la planta *Arabidopsis*. Esta situación se originó durante el periodo 1969-1975, época en la que se crearon en el CIB una serie de conceptos y técnicas en *Drosophila* que han tenido un impacto considerable no solamente en la evolución de la disciplina en España sino en toda la comunidad científica internacional. Lo que se ha llamado la escuela española en Biología del Desarrollo germinó en el CIB en ese periodo.

1. ANTECEDENTES

a) El laboratorio de Eugenio Ortiz de Vega en el CIB

Un antecedente histórico de interés es el laboratorio dirigido por el genetista Eugenio Ortiz de Vega. Este científico de la vieja escuela estaba interesado en diversos problemas de citogenética, evolución, genética de poblaciones, etc. No hizo descubrimientos relevantes, pero mirado retrospectivamente su mérito principal fue el de establecer un laboratorio donde era posible hacer investigación en Genética de *Drosophila*. De este laboratorio salieron varias tesis doctorales, una de ellas fue la de Antonio García-Bellido. Esta tesis trataba sobre el análisis durante el desarrollo del efecto de las mutaciones del gen *furrowed*. Lo que resultó importante de esta tesis, más que los resultados en sí (publicados en extenso en la revista nacional *Genética Ibérica*, el nombre de la revista de por sí indica el provincialismo de mucha de la ciencia española de entonces; García-Bellido, 1963), es que le permitió a García-Bellido el acceso al laboratorio de Ernst Hadorn en Zurich.

b) El laboratorio de Ernst Hadorn en Zurich.

Este era el laboratorio puntero en el estudio del efecto de las mutaciones de *Drosophila* en el desarrollo. Allí se había desarrollado unos conceptos y unos métodos de análisis que eventualmente tendrían un efecto importante en la Biología del Desarrollo en España. Una cuestión de interés es que a pesar de usar *Drosophila* como organismo experimental, en el laboratorio de Hadorn se hacía muy poco uso de la tecnología genética de *Drosophila*, más allá de utilizar mutantes como fuentes de variaciones en el desarrollo y como marcadores larvarios. Los problemas que se estudiaban en el grupo de Hadorn eran esencialmente problemas de desarrollo, la descripción del efecto fenotípico de la mutaciones letales y los mecanismos de determinación celular. Ese último apartado era de especial importancia ya que para su estudio habían desarrollado los métodos de trasplantación de discos imaginarios. Estas estructuras representan un ejemplo muy claro para elaborar el concepto de determinación, un concepto fundamental en Biología del Desarrollo. Mediante experimentos de trasplante se podía demostrar que los diversos discos imaginarios, de ala, pata, antena, etc. estaban estrictamente determinados antes del comienzo de la diferenciación celular y que el momento de la diferenciación podía retrasarse sin que en general se afectara el grado de determinación. La estancia de García-Bellido en Zurich le familiarizó con los conceptos y técnicas fundamentales para el análisis experimental del desarrollo.

c) El laboratorio de Edward Lewis en el Instituto de Tecnología de California

Este laboratorio dirigido por Edward Lewis pertenecía al ilustre linaje de los fundadores de la Genética de *Drosophila*: Morgan, Bridges, Sturtevant, Muller, Linsdley, etc. Estos científicos desarrollaron una tecnología genética incomparablemente más sofisticada que la de ningún otro organismo metazoo, y que es la que aún hoy hace de *Drosophila* el material más conveniente para el análisis genético de los procesos biológicos.

Sin embargo, Lewis, como su mentor Sturtevant, eran grandes genetistas, pero no estaban particularmente interesados en los problemas de desarrollo; su enfoque era mucho más encaminado hacia problemas de mutagénesis, de citogenética y de evolución. Lewis estaba trabajando en un sistema genético de gran complejidad aparente, el llamado sistema bithorax, cuyas mutaciones daban lugar a fenotipos muy espectaculares tales como moscas de cuatro alas, de ocho patas, etc. Era evidente que estos mutantes afectaban gravemente el desarrollo, pero su

función en este proceso no se estaba estudiando. Lewis estaba más interesado en el aspecto evolutivo, ya eran un grupo de genes ligados y relacionados funcionalmente. Constituían una serie pseudoalélica, de gran importancia en evolución.

La estancia de García-Bellido en Pasadena fue de gran importancia en su carrera científica y también en el enfoque que habría de tener la Biología del Desarrollo en España. De hecho, de la interacción más directa con Sturtevant surgió uno de los artículos más elegantes del momento (García-Bellido and Merriam, 1969): el uso de ginandromorfos, individuos mitad macho y mitad hembra, para deducir la disposición de las células primordiales en el embrión temprano. La influencia de la estancia en Pasadena de Antonio García-Bellido se puede concretar en dos aspectos generales y que tendrían una importancia grande en el futuro: 1) la exposición a los métodos genéticos más rigurosos y sofisticados de la época, y 2) la exposición a los genes del entonces llamado sistema bithorax

2. EL PERÍODO CRÍTICO, 1969-1975

El retorno de García-Bellido al CIB en 1969, ya con la intención de establecerse definitivamente en España marca el comienzo de la Biología del Desarrollo en nuestro país.

Un aspecto importante y que caracteriza el tipo de experimentos que se realizaron y su interpretación, es que en el laboratorio de CIB se dio una confluencia del enfoque europeo, esencialmente centrado en análisis experimental del desarrollo, con la tecnología y el enfoque genético norteamericano. La confluencia de ambas escuelas permitió un análisis de nuevo tipo. Un ejemplo característico de esta situación lo constituye el complejo bithorax, un grupo de genes estudiados por Ed Lewis durante muchos años. La mera inspección de muchos de los mutantes del complejo, moscas con cuatro alas en vez de dos, con cuatro pares de patas en vez de tres, etc., indicaba que estos genes tenían un importante papel en el diseño general del cuerpo de la mosca. Sin embargo su papel en el desarrollo no había sido estudiado en detalle. Para Ed Lewis, el gran especialista en este complejo génico, esos genes eran simplemente componentes de una serie pseudoalélica que proporcionaban indicios interesantes de los mecanismos de duplicaciones génicas en tandem, uno de los motores del cambio evolutivo.

Hubo dos líneas experimentales fundamentales en el laboratorio de Madrid, 1) el análisis de linajes celulares, y 2) el estudio de mutaciones en genes con importante función reguladora del desarrollo.

El análisis de los linajes celulares es un método fundamental en Biología del Desarrollo ya que establece el origen de los diversos tejidos y permite conocer la evolución de las células precursoras durante las diversas fases del desarrollo. Los tejidos más accesibles al análisis de linaje eran los discos imaginarios, grupos de células aisladas de la larva y que están determinadas a diferenciar partes correspondientes del adulto; así, existen discos de ala, de pata, de ojo-antena, etc. Los métodos de análisis clonal permiten marcar una única célula en un momento de su desarrollo y estudiar toda su descendencia en forma de clones marcados. El grupo de CIB contribuyó decisivamente a mejorar estas técnicas. La existencia de marcadores que se podían reconocer en células individuales fueron de gran utilidad. Por otro lado el uso masivo de recombinación mitótica inducida por rayos X permitió un análisis clonal detallado de los diversos discos imaginarios. Un trabajo pionero en este campo fue el publicado por (García-Bellido y Merriam, 1971), ya con la filiación del Centro de Investigaciones Biológicas. Una observación importante descrita en este artículo fue que los clones marcados no cruzaban el borde que separa la región dorsal y la ventral del ala, sugiriendo un suceso de determinación específica para estas estructuras. El significado de esta observación se hizo evidente en experimentos posteriores.

El desarrollo de la técnica Minute (Morata y Ripoll, 1975) fue una innovación valiosa del grupo y tuvo además consecuencias importantes. En primera instancia es simplemente una modificación del método de recombinación mitótica inducida por Rayos X, pero a diferencia del método convencional, el clon marcado posee una mucha mayor capacidad de proliferación que las células no marcadas que lo rodean. Esto se debe a que el clon marcado pierde la condición *Minute*, que retrasa el ritmo de división celular con lo que las células del clon proliferan mucho más rápidamente que las vecinas. Este método permite generar clones gigantescos que en principio serían capaces de formar el ala entera. El resultado sorprendente es que esto no era así; eran capaces de llenar grandes zonas del ala pero había ciertas líneas que nunca cruzaban. Una de ellas era la demarcación dorso-ventral que ya habían notado García-Bellido y Merriam en 1971, pero existía otra línea extraordinariamente llamativa que dividía el ala en dos mitades aproximadamente iguales, una zona anterior y otra posterior. Lo sorprendente es que este borde no estaba asociado a ningún accidente morfológico de ala o a un cambio del tipo de diferenciación celular; las células a ambos lados eran morfológicamente indistinguibles y sin embargo tenían un linaje celular completamente distinto. A cada una de estas regiones así definidas se le llamó un compartimento para indicar que descendían de bloques celulares distintos y estancos.

El artículo donde se describían estos compartimentos apareció en *Nature* (García-Bellido, Ripoll y Morata, 1973) y fue el primer éxito internacional del grupo de Madrid. La respuesta de la comunidad científica fue en un principio bastante escéptica; seguramente la razón principal para este escepticismo era que el tipo de subdivisión que indicaban los compartimentos es muy poco intuitiva: que la división principal del ala, y como luego se observó del resto de los segmentos del cuerpo, fuera un línea recta y normalmente invisible, era difícil de aceptar, sobre todo porque no existía una razón funcional aparente. Como decía en 1975 el eminent fisiólogo británico Sir Vincent Wigglesworth en un mitin de la Royal Society: «I am sure all of this is very fascinating, but what are these compartments for?».

La comprensión de significado genético de los compartimentos surgió de la otra gran línea de investigación del grupo de Madrid: el análisis de genes reguladores del desarrollo, en particular el gen *engrailed* y los del complejo bithorax. Los primeros indicios de la conexión entre compartimentos y subdivisiones genéticas de cuerpo surgían del estudio de la función de *engrailed*, que había sido realizado antes del descubrimiento de los compartimentos (García-Bellido y Santamaría, 1972). Una vez que se descubrieron los compartimentos, el fenotipo homeótico que presentaban los mutantes *engrailed* podía interpretarse como una transformación parcial del compartimento posterior del ala en el anterior. Una demostración precisa y definitiva de la conexión entre el gen *engrailed* y los compartimentos se produjo algo más tarde (Morata y Lawrence, 1975).

Desde el comienzo de la teoría de compartimentos un apoyo crítico vino de la consideración del fenotipo de los mutantes del sistema bithorax. Varios de estos mutantes transforman el halterio (el apéndice dorsal de tercer segmento torácico) en ala. De este grupo eran particularmente relevantes los mutantes *bithorax* y *postbithorax* ya que las transformaciones en ala afectaban al compartimento anterior y posterior respectivamente. Además, en el caso de los alelos más fuertes se podía determinar con precisión que el límite de la transformación homeótica coincidía con el borde de los compartimentos anteriores y posteriores. Esto sugería que los compartimentos son las unidades anatómicas de función génica en el desarrollo, idea muy importante y que se demostró correcta en los años siguientes.

Un acontecimiento relevante y que tuvo lugar en la época en que se llevaban a cabo estos experimentos fue la visita al laboratorio del CIB de Peter Lawrence que ya entonces trabajaba en el Molecular Biology Laboratory del Medical Research Council de Cambridge (Reino Unido). Lawrence era un discípulo distinguido de

Wiglessworth y estaba en aquella época colaborando con Francis Crick sobre aspectos más teóricos de desarrollo. Lawrence posee una cultura biológica enciclopédica y una comprensión profunda de los fenómenos de desarrollo. Después de una semana de intensas conversaciones, Lawrence se convenció de la importancia de las ideas y resultados del grupo de Madrid y propagó estas ideas al laboratorio de Cambridge y en particular a Francis Crick. Una consecuencia de esto fue el artículo que Crick y Lawrence publicaron en la revista *Science* (Cricky Lawrence, 1975) comentando los resultados del grupo español. Dada la entidad de los autores este artículo causó sensación y atrajo atención sobre las ideas que se estaban gestando en el CIB.

Un descubrimiento de este periodo que en un principio parecía marginal pero que a medida que ha pasado el tiempo se ha convertido en un fenómeno muy importante en los mecanismos de control de tamaño y fitness de tejidos es el fenómeno de competición celular. La observación consistió (Morata y Ripoll, 1975) en que células viables pero de bajo ritmo de división son eliminadas de los discos imaginarios por la presencia de células hermanas con mayor ritmo proliferativo. Posteriormente se demostró que la eliminación de las células de bajo ritmo de división se realiza por apoptosis mediada por la vía de la JNK (Jun-N-terminal Kinase). En la actualidad se considera que el fenómeno de competición celular juega un papel fundamental en la eliminación de las células anormales de un tejido. Se piensa además que la colonización de los tejidos por las células tumorales se verifica mediante la inducción de competición celular en las células normales por las tumorales.

Por último, también se inició en este periodo el estudio de los genes del complejo AC-SC, aunque entonces no se les denominaba así. El estudio de (García-Bellido y Santamaría, 1978), marcó el comienzo del análisis del desarrollo de los elementos neurosensoriales de *Drosophila* y en conjunto del Sistema Nervioso de *Drosophila*. Esta fue la línea de trabajo que años más tarde el grupo de Juan Mordell utilizó para llevar a cabo uno de los primeros análisis moleculares del desarrollo.

3. EXPANSIÓN A OTROS CENTROS Y A OTROS ORGANISMOS

Una consecuencia del éxito del grupo inicial del CIB fue la creación de nuevos grupos de trabajo en la especialidad. Una parte de estos grupos se generó por linaje del grupo inicial, Ginés Morata y Pedro Ripoll iniciaron su trabajo como jefes de grupo independientes después de sus estancias postdoctorales en Cam-

bridge y en San Diego respectivamente. Estos grupos junto con el de García-Bellido se incorporaron al recién creado Centro de Biología Molecular (CBM) y formaron a un grupo considerable de nuevos científicos en la disciplina. Sucesivas ampliaciones han hecho que en la actualidad existan en el CBM 12 grupos de investigación en el área de *Drosophila*.

Otro mecanismo interesante de crecimiento de la especialidad en España ha sido lo que hemos llamado crecimiento por inducción: el éxito de los primeros investigadores hizo que personas formadas inicialmente en otras áreas fueron atraídas hacia la Biología del Desarrollo de *Drosophila*. Estos grupos frecuentemente aportaban una experiencia y unas metodologías nuevas que fueron importantes para el propio desarrollo de la disciplina. Los grupos de *Drosophila* se enriquecieron con la incorporación de investigadores como Juan Modolell y Lucas Sánchez que venían del área de la síntesis de proteínas, Fernando Jiménez (desgraciadamente fallecido) que provenía del estudio molecular de fagos, Jaume Baguñá un experto en regeneración en *Planaria*, etc. El caso de Juan Modolell ha sido particularmente interesante ya que introdujo el análisis molecular, uno de los puntos más débiles de los grupos españoles.

El aumento de los grupos de investigación ha ido también acompañado por una expansión a nuevas temáticas de desarrollo como el estudio del Sistema Nervioso, el desarrollo del mesodermo, musculatura, etc. Además, se iniciaron líneas de investigación con otros organismos experimentales, en muchos casos realizados por los investigadores formados en *Drosophila*. Así se han formados grupos muy potentes en desarrollo de ratón, pollo, *Xenopus*, pez cebra, plantas, etc.

En la actualidad se pueden identificar 40 grupos en el área de Biología del Desarrollo ya establecidos y distribuidos por la geografía española (véase la figura incluida). Muchos de estos grupos (20) residen en varios centros de Madrid, pero en Barcelona existen al menos 10 grupos así como 5 grupos en Sevilla y otros distribuidos por Alicante, Bilbao, Santander y Valencia. La población de científicos que actualmente trabajan en Biología del Desarrollo en nuestro país se puede cifrar conservadoramente en unos 250.

La Biología del Desarrollo en España ha producido resultados de gran interés y con importante repercusión internacional, hallazgos como el descubrimiento de los compartimentos, de la competición celular, el análisis molecular del complejo AC-SC, la estructura genética del complejo bithorax, el papel del gen *snail* en los procesos de movimiento celular y sus implicaciones patológicas, por solamente



nombrar unos pocos, son ejemplos de la calidad de esta disciplina en España. Se ha creado una tradición científica de excelencia que es muy importante conservar. Todo ello se inició en el Centro de Investigaciones Biológicas a comienzos de los años setenta del pasado siglo.

REFERENCIAS

- García-Bellido, A. (1963). Fenogenética del locus «furrowed» (*Fw*) de *Drosophilamelanogaster*. I. Especificidad del síndrome pleitrópico. *Genética Ibérica*, 15: 1-74.
- García-Bellido, A. y Merriam, J. R. (1969). Cellline age of the Imaginal Discs in *Drosophila Gynandromorphs*. *J. Exp. Zool.*, 170: 61-76.
- García-Bellido, A. y Merriam, J. R. (1971). Parameters of the Wing Imaginal Disc Development of *Drosophilamelanogaster*. *Develop. Biol.*, 24: 61-87.
- García-Bellido, A. y Santamaría, P. (1972). Developmental analysis of the wing disc in the mutant engrailed of *Drosophilamelanogaster*. *Genetics*, 72: 87-104.

- García-Bellido, A., Ripoll, P. y Morata, G. (1973). «Developmental compartmentalization of the wing disc of *Drosophila*». *Nature New Biology* 245, 251-253.
- Morata, G. y Lawrence, P. A. «Control of compartment development by the engrailed gene of *Drosophila*». *Nature* 265, 614-617 (1975).
- Morata, G. y Ripoll, P. (1975). «Minutes: Mutants of *Drosophila* autonomously affecting celldivisionrate». *Devel. Biol.* 42, 211-221.
- Crick, F. H. C. y P. A. Lawrence (1975). Compartments and Polyclones in Insect Development Clones made in early development keep within certain fixed boundaries in the insectepithelium. *Science*, 189: 340-347.
- García-Bellido, A. y Santamaría, P. (1978). Developmental analysis of the achaete-scute system of *Drosophilamelanogaster*. *Genetics*, 88: 469-486.

Capítulo 18

LA ENDOCRINOLOGÍA TIROIDEA: UNA CIENCIA QUE INICIÓ LA TRANSVERSALIDAD HACIA LA CLÍNICA EN LOS AÑOS 70. EL IMPULSO DE GABRIELLA MORREALE DE ESCOBAR Y FRANCISCO ESCOBAR

Emilio Herrera

LOS INICIOS

Como alumno perteneciente al «Club Edafos» dirigido por Don José María Alvareda, a primeros del año 1962, correspondiente al último año de mi Licenciatura en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, tomé la decisión de «hacer investigación». Asesorado por mi querido y muy añorado amigo Avelino Pérez Geijo, consideré que debía hacer la tesis doctoral, y que el mejor sitio sería el CSIC. Para ello contacté con Manuel Ruiz Amil, quien me presentó al matrimonio Gabriella Morreale de Escobar y Francisco Escobar del Rey (Figura 1, desde ahora, en este texto, «los Escobar»), los cuales me acogieron para que en los meses que me quedaban para terminar la carrera, me iniciara en las técnicas más usuales del laboratorio.



Figura 1. Gabriella Morreale de Escobar y Francisco Escobar del Rey, en su laboratorio.

Desde el primer momento quedé cautivado por su dedicación y entusiasmo por la investigación, y al poco tiempo no sólo había aprendido a manipular el material del laboratorio y a manejar las ratas del animalario, sino que gracias a su asesoramiento, me fui introduciendo en los problemas científicos que tenían planteados. Al año siguiente, en 1963, se leyeron dos tesis doctorales dirigidas por los Escobar, la de M^a Dolores García (22) y la de Pilar Llorente (39), y precisamente como consecuencia de los temas de esas tesis, me involucré en el estudio del papel de la desyodación periférica de las hormonas tiroideas como mecanismo de control de las relaciones hipófisis-tiroides. El tema era ciertamente apasionante, ya que hasta entonces se pensaba que la secreción de la «hormona hipofisaria estimuladora del tiroides» (tirotropina o TSH) y del «factor hipotálamo de liberación de TSH» (TRH), era controlada mediante un mecanismo «feedback», dependiente de la concentración circulante de las hormonas tiroideas. Sin embargo, gracias a los trabajos de los Escobar utilizando fármacos bociogénicos como el propil-tiuracilo (PTU) y el mercaptoimidazol, se llegó a la conclusión de que ese control se ejercía no por acción de cambios en la concentración plasmática de estas hormonas, sino como consecuencia de su metabolización (desyodación) en los tejidos extratiroideos. De hecho, como se muestra en la Figura 2, el tratamiento con dosis bajas de PTU a ratas, que no modifican la

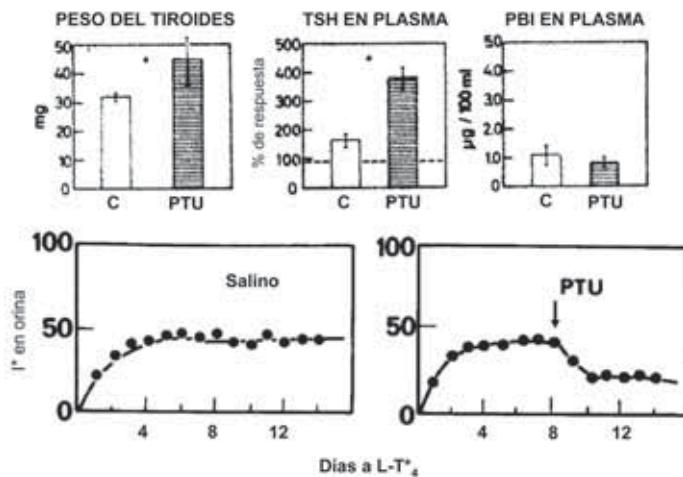


Figura 2. Parte superior: Efectos del tratamiento con dosis bajas (6 µg/rata/día) de propiltiouracilo (PTU) durante 14 días a ratas alimentadas con una dieta pobre en yodo. Parte inferior: Efecto del tratamiento con dosis diarias de 50 µg de PTU a ratas equilibradas isotópicamente con 1.5 µg de L-tiroxina marcada con I131/rata/día. Datos tomados de: Herrera, E., Morreale de Escobar, G. y Escobar del Rey, F., *Endocrinology* 83, 671-677, 1968 y Herrera, E., Escobar del Rey, F. y Morreale de Escobar, *Acta Endocrinol.* 59, 529-544, 1968.

concentración de hormonas tiroideas circulantes unidas a proteínas (el denominado PBI), produce un aumento del peso del tiroides como consecuencia de un incremento en los niveles circulantes de TSH.

Sin embargo, como también se muestra en la parte inferior de dicha figura 2, el PTU reduce la eliminación de yodo radiactivo por orina en ratas equilibradas isotópicamente con tiroxina (T_4) radiactiva, lo que indica que produce una disminución de la desyodación de la hormona.

En esos años aún se desconocía que las hormonas tiroideas, y en particular la triyodotironina (T_3) formada por la desyodación de la T_4 , tenían que entrar dentro de sus células diana para ejercer sus efectos metabólicos. Por ello, estos trabajos dirigidos por los Escobar, y que constituyeron la parte experimental no sólo de mi tesis doctoral (23) sino también de varias publicaciones (24-27) y de las tesis doctorales de otros doctorandos que pasaron como becarios en esa época (1963-1969) por la «Sección de Estudios Tiroideos», como Fernando Losada (40) y Luis Lamas (32), constituyeron una base fundamental para entender el mecanismo de acción de estas hormonas.

Durante esa etapa tuvimos la oportunidad de recibir en el Instituto Gregorio Marañón la visita de científicos verdaderamente relevantes, como la de los profesores B. A. Houssay, de Buenos Aires, H.A. Krebs, de Oxford, B.L. Horecker, de Nueva York, H. Niemeyer, de Santiago de Chile, N. Baker, de Los Ángeles, W. Pigman, de Nueva York, y otros, y concretamente en la Sección de Estudios Tiroideos nos visitó Leslie de Groot, de Boston, R. Greif, de Nueva York, T. Kono, de Kyoto (Japón), L. Van Middlesworth, de Tennessee y N. Freinkel de Boston, entre otros.

Esta intensa interacción con científicos relevantes supuso para nosotros, los becarios, un enorme incentivo, y nos permitió establecer los contactos necesarios para llevar a cabo nuestras respectivas estancias postdoctorales. Precisamente esta fue la vía por la que yo fui aceptado por el profesor N. Freinkel para realizar mi estancia postdoctoral en su laboratorio, permaneciendo con él tres años, el primero en la Harvard University Medical School de Boston, y los dos siguientes en la Northwestern University Medical School, de Chicago. Esta experiencia nos permitió abrir considerablemente el área de investigación, como fue precisamente mi caso, al lograr familiarizarme con distintos aspectos del metabolismo intermediario en la respuesta al ayuno, la gestación y la diabetes experimental. Ello llevó a que a mi vuelta al grupo de los Escobar, dirigiera tesis como las de Mario Castro (12), Eladio Montoya (42) y Ana Aranda (1), en las que se com-

binaban aspectos de la función tiroidea con el metabolismo intermedio de carbohidratos y lípidos. De hecho, al pasar a la Universidad en 1970, el impacto ejercido por mi experiencia en el grupo de los Escobar hizo que un importante número de mis publicaciones estuvieran dedicadas a temas relacionados con las hormonas tiroideas y sus efectos metabólicos (2; 9; 10; 13-15; 29; 30; 35-38; 41; 43), y que algunos de estos trabajos estuvieran dedicados al papel de la deficiencia de las hormonas tiroideas en el metabolismo en la gestación (9; 10). Precisamente este tema ha sido muy próximo al que han estado dedicados los trabajos de los Escobar desde principios de los años 80 (18; 44; 54) hasta prácticamente hoy (6; 51). De hecho, una excelente recopilación de sus trabajos relacionados con el papel de las hormonas tiroideas en la gestación y desarrollo perinatal la han publicado recientemente (46).

TRANSVERSALIDAD A LA CLÍNICA

Uno de los aspectos más relevantes y trascendentales de la labor científica de los Escobar, con implicaciones fundamentales en la clínica, han sido sus estudios sobre el bocio endémico en España. Aunque se ha venido a reconocer la relevancia de estos estudios de los Escobar desde los años 1987 hasta la actualidad (56), realmente ellos los iniciaron en los años 50, trabajando en Granada con Ortiz de Landázuri (47; 53), y ya en el CIB a partir del 1962, con el desarrollo de un método para la valoración del yodo en muestras casuales de orina (28), la tesis de Luis Ferreiro (20) dirigida por ellos y con una serie de trabajos posteriores. En aquella época no se fabricaba en España la sal yodada, y los Escobar fueron incluso responsables de la yodación de la sal, que entonces se realizaba a mano. Con ello, fueron el germe para el desarrollo de una serie de trabajos que culminaron con la creación del «Grupo de Trastornos por Déficit de Yodo, de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (TDY-SEEN)» (21). Cabe citar entre esos trabajos la puesta a punto de un método de detección de TSH en muestra seca de sangre, que fue utilizado para desarrollar el programa de detección precoz del hipotiroidismo congénito. A su vez, estos esfuerzos llevaron a sistematizar los estudios que se estaban llevando a cabo sobre el tema, lo cual permitió la elaboración del primer protocolo para el estudio del bocio endémico realizado en España (16). Este protocolo definía lo que es el bocio y su clasificación, establecía el método para medir el yodo en orina, aconsejaba la cuantificación de la TSH como medio para el diagnóstico del hipotiroidismo congénito, e incluso proponía una forma estandarizada de recogida de la información. Este protocolo ha servido de referencia prácticamente para todos los estudios clínicos

relacionados con la endocrinología tiroidea realizados en nuestro país durante los años ochenta y noventa, y constituyó la base para la elaboración en 2004 de un nuevo protocolo por el propio grupo de trabajo TDY-SEEN (57), el cual se encuentra vigente en la actualidad.

Las investigaciones clínicas y epidemiológicas sobre el hipotiroidismo congénito y sus consecuencias en el desarrollo postnatal fueron coadyuvadas y sustanciadas por las aportaciones experimentales, las cuales han sido también protagonizadas por los Escobar y su grupo (17; 19; 48; 49; 55). De una forma global, el conjunto de estos estudios han llevado a diferenciar las mujeres embarazadas con hipotiroidismo clínico, que cursa con aumento de la TSH en plasma, de las que padecen hipotiroidismo subclínico, que presentan valores reducidos de T_4 circulante pero con niveles normales de TSH, y que se asocia frecuentemente a una deficiente ingesta en yodo. Esta situación da lugar a una inadecuada concentración de T_4 libre durante el embarazo, lo cual, como se comentará más adelante en este capítulo, puede ser perjudicial para el desarrollo del cerebro del feto.

NECESIDAD DE MANTENER UNA ADECUADA INGESTA DE YODO

El yodo es un micronutriente esencial para nuestro organismo, ya que sin él no se pueden sintetizar las hormonas tiroideas, la T_3 y la T_4 , que contienen 3 y 4 átomos de yodo, respectivamente. Nosotros adquirimos el yodo de los alimentos y el agua, cuyo contenido en este elemento depende de factores geológicos ligados a la geografía. En la geografía española, las cantidades de yodo son relativamente bajas, y actualmente se siguen produciendo alimentos con bajo contenido en yodo.

La carencia de yodo en el mundo ha sido tan evidente y amplia, que en 1986 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que «la deficiencia en yodo es, mundialmente y después de la inanición extrema, la causa nutricional más frecuente de retraso mental prevenible». La importancia a nivel mundial de este problema, ha llevado a incluirse en los «Derechos de la Infancia», dentro de los Derechos Humanos Básicos (33), la ingestión de las cantidades necesarias de yodo para un buen estado de salud, y en particular para un adecuado desarrollo neurológico. Este planteamiento ha llevado a que desde 1990 se pueda proclamar que: 1) Todo niño(a) tiene derecho a un aporte adecuado de yodo, y 2) Toda madre gestante tiene derecho a una ingestión adecuada de yodo, para garantizar que sus hijos(as) alcancen un desarrollo mental óptimo.

METABOLISMO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

En condiciones fisiológicas y de adecuado aporte de yodo, el tiroides secreta cantidades más altas de T_4 que de T_3 , y ello hace que las concentraciones totales de T_4 en sangre sean muy superiores a las de T_3 . Sin embargo, en sangre ambas hormonas tiroideas son transportadas asociadas a determinadas proteínas (globulina o TBG, transtiretina o TTR y albúmina), pero debido a la mayor unión de la T_4 a dichas proteínas, las concentraciones de sus respectivas formas «libre» (T_4L y T_3L) son semejantes. Son precisamente estas formas libres las que entran en las células, en las que son metabolizadas a través de diversas vías, y en particular de su desyodación catalizada por las desyodadas (D) (Figura 3).

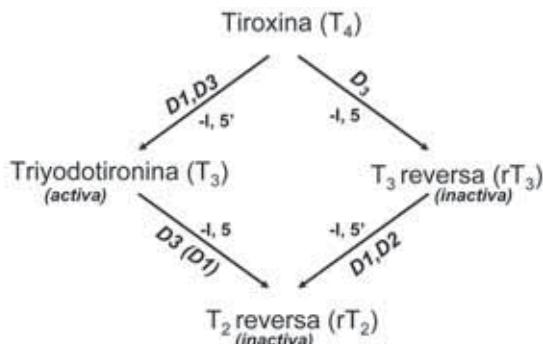


Figura 3. Metabolismo extratiroideo de las hormonas tiroideas por acción de las desyodadas (D1, D2 y D3), con indicación de la posición de los átomos de yodo (I) en las correspondientes moléculas, que se eliminan en cada reacción.

Dos de estas desyodadas, la D_1 y la D_2 , generan T_3 a partir de la T_4 , y es precisamente la T_3 que entra directamente a la célula de la circulación o la que es formada en el interior celular de la desyodación de la T_4 , la que llega al núcleo para unirse a sus receptores y así ejercer su acción biológica (ver más adelante en este capítulo). Existe también otra desyodasa, la D_3 , que por la posición del yodo de las moléculas de T_4 y de T_3 sobre las que actúa, las transforma en metabolitos inactivos (T_3 reversa o rT_3 , a partir de la T_4 , y T_2 reversa o rT_2 , a partir de la T_3) (8).

HORMONAS TIROIDEAS EN LA GESTACIÓN

Una de las líneas de investigación más relevantes y con mayor impacto tanto en el mundo científico como clínico de los Escobar ha sido la dedicada a la transferencia materno-fetal de las hormonas tiroideas en condiciones de normalidad y

en la deficiencia de yodo, así como sus implicaciones en el cretinismo neurológico (3; 5; 44; 45; 49-51; 54; 55).

Mediante sus estudios en ratas preñadas, demostraron que todos los tejidos embrionarios contienen hormonas tiroideas de procedencia materna, incluso antes del comienzo de la función tiroidea fetal, que en la rata ocurre los días 17.5-18 de vida intrauterina, mientras que el nacimiento tiene lugar el día 21.5. A su vez, combinando técnicas de radioinmunonálisis con las de equilibración isotópica, demostraron también la transferencia placentaria de T_4 de la madre al feto (11), la cual es cuantitativamente más importante que la de T_3 (Figura 4). De hecho, se estima que una quinta parte de la tiroxina que se encuentra en los tejidos de un feto a término no procede de su propio tiroides, sino de la madre, y estos hallazgos han sido posteriormente demostrados también en el hombre (52).

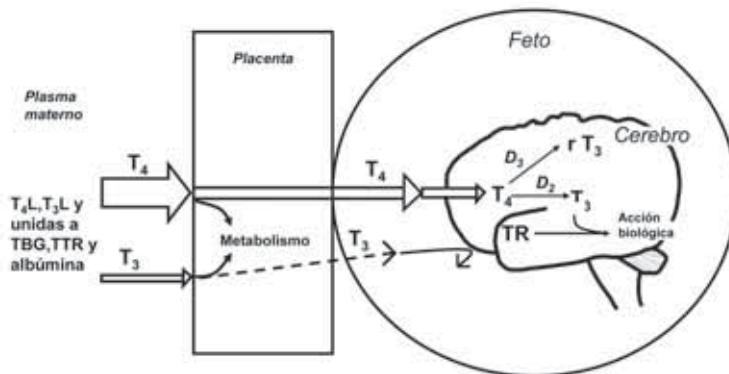


Figura 4. Llegada de las hormonas tiroideas maternas al cerebro fetal, antes de que se inicie la actividad del tiroides del feto. La llegada de las hormonas tiroideas a la placenta depende de sus niveles en la circulación materna, bien en forma libre (T_4L y T_3L) o bien unidas a proteínas plasmáticas (TBG = globulinas que unen a las hormonas tiroideas, TTR = transtiretina, y albúmina). A su vez, la cantidad de T_4 que atraviesa la placenta es superior que la de la T_3 , y una determinada proporción de ellas se metaboliza en la propia placenta. Todo esto hace que la principal hormona tiroidea que llega al cerebro fetal sea la T_4 , y dentro del propio cerebro se transforma en la T_3 por acción de la desyodasa 2 (D_2). Esta T_3 se une a sus receptores (TR) para llevar a cabo su acción biológica. A su vez, la presencia de desyodasa D_3 en cerebro hace que una parte de la T_4 que le llega sea inactivada, al convertirse en T_3 reversa (rT_3).

El cerebro en desarrollo es un tejido especialmente vulnerable a la deficiencia de hormonas tiroideas, con consecuencias que resultan irreversibles. A su vez, la forma en que durante la etapa perinatal se lleva a cabo el metabolismo de las hormonas tiroideas en cerebro difiere de la de otros tejidos.

A diferencia de lo que ocurre normalmente, que en el citoplasma celular existen las tres isoenzimas de las desyodadas y que la T_3 que llega al núcleo para ejercer su acción biológica procede de la que circula libre en sangre y así entra al interior celular, en el cerebro del feto y del neonato, las dos desyodadas que predominan son la D_2 y la D_3 , y prácticamente no hay actividad apreciable de la isoenzima D_1 . Ello hace que en este periodo crítico del desarrollo cerebral, la T_3 intracelular no proceda de la circulante, sino que se genera localmente y de forma exclusiva de la T_4 por acción de la D_2 , la cual puede ser también inactivada por acción de la D_3 , que la transforma en la rT_3 (Figura 4).

La actividad respectiva de esas desyodadas varía de unas estructuras cerebrales a otras y, por ejemplo, en cerebro del feto humano, la actividad de la D_3 es baja en la corteza cerebral y muy elevada en cerebelo, donde disminuye al final de la gestación, cuando esta estructura necesita para su diferenciación de la T_3 generada localmente (31).

La dependencia de T_4 para el desarrollo del cerebro durante la primera mitad de la gestación, cuando el tiroides del feto no ha comenzado aún a secretar sus propias hormonas yodadas, hace que la madre tenga que mantener unos niveles de T_4 total y libre por encima de la normalidad. Ello se debe a que la llegada de T_4 a los tejidos fetales (cerebro incluido) depende directamente de sus niveles en la circulación materna. Para conseguir esto, el tiroides materno deja de estar bajo el control directo de la TSH derivada de la hipófisis, como ocurre normalmente. La presencia de la placenta hace que durante la primera mitad de la gestación, y en particular en el primer trimestre, aumenten enormemente las concentraciones circulantes de la gonadotropina coriónica humana (hCG), de origen placentario. Aunque con menor efectividad que la TSH, la hCG tiene efectos tirotrópicos, incrementando la producción y secreción de hormonas tiroideas. Así, las elevadas concentraciones de hCG en la circulación materna hacen que se incremente la actividad del tiroides y que, consecuentemente, las concentraciones de T_4 y T_3 alcancen valores que llegan a inhibir completamente la secreción hipofisaria de TSH, suprimiéndola de la circulación.

Durante la segunda mitad del embarazo, en que el tiroides del feto comienza a secretar sus propias hormonas yodadas, no se interrumpe el aporte materno, que llega a participar en un 20-50% del total de las hormonas tiroideas presentes en el feto, a fin de garantizar la adecuada disponibilidad de T_4 al cerebro fetal y de esta forma facilitar la generación intracelular de T_3 (3; 4; 50).

Estos cambios en la fisiología tiroidea de la madre podrían considerarse que son impuestos por el feto, en su propio beneficio. Realmente, durante el emba-

razo, los niveles de hormonas tiroideas en la circulación materna deben encontrarse por encima de los valores considerados como normales en la población adulta sana. Además, para alcanzar las altas concentraciones de T_4 libre impuestas por la presencia del feto, el aporte de yodo debe prácticamente duplicarse al necesitado antes del embarazo. Como enfatizan los Escobar en su reciente revisión sobre el tema (46), es fundamental tener en cuenta que el aumento de las necesidades de yodo durante el embarazo es consecuencia directa de la presencia del embrión y del feto. Es especialmente interesante la Figura 5, correspondiente a datos obtenidos por los Escobar (45), que muestra los niveles de T_4 libre en suero de mujeres embarazadas de la Comunidad de Madrid, que es considerada una zona con yododeficiencia leve.

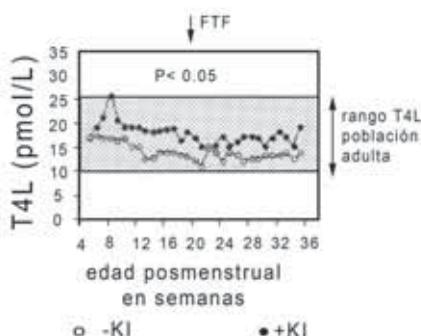


Figura 5. Concentraciones séricas de T_4 libre (T_4L) en mujeres embarazadas sanas (-KI) de la Comunidad de Madrid y en un grupo que recibió suplementos de yodo (+KI) desde la primera visita, a las 8-12 semanas de embarazo aproximadamente. FTA: comienzo de la función tiroidea fetal. Figura obtenida de: Morreale de Escobar, G. y Escobar del Rey, F., *Endocrinol. Nutr.* 55 (supl. 1): 7-17, 2008, reproducida aquí con permiso del editor.

La mitad de estas mujeres recibieron suplementos de yodo desde las 10-12 semanas de embarazo, mientras que la otra mitad no recibió tratamiento. El «pico de T_4 libre», correspondiente al estímulo de la función tiroidea ejercido por el aumento de la hCG comentado arriba, se observa claramente en las mujeres que recibieron suplementos de yodo desde las primeras semanas de embarazo, con una ingestión media de 250-300 mg de yodo/día. Sin embargo, dicho pico no se observa en las mujeres que no recibían el suplemento con yodo, las cuales tenían una ingestión media de 125-135 mg de yodo/día. De hecho, como también se observa en la Figura 5, las concentraciones séricas de T_4 libre eran superiores a lo largo de los 3 meses de embarazo en las mujeres que recibieron suplementos de yodo con relación a las no suplementadas. Realmente estas mujeres embarazadas

que no recibieron el suplemento de yodo, mostraban claramente una reducción de los valores de T_4 libre a medida que avanza el tiempo de gestación, alcanzando valores que se encuentran por debajo de la mitad más baja de los de referencia para la población adulta.

Durante la lactancia, aunque el lactante ya no controla la función tiroidea de la madre, como ocurría durante el embarazo, continúan siendo necesarios esos suplementos de yodo para la madre. La leche materna no contiene hormonas tiroideas en cantidades relevantes, pero sí yodo, que es concentrado en la glándula mamaria incluso en detrimento de las reservas tiroideas de la madre. Este yodo presente en la leche materna es la única fuente de este micronutriente para el lactante, cuyo tiroides lo transforma en T_4 , que es esencial en esta etapa de la vida para garantizar un adecuado desarrollo cerebral.

RELEVANCIA DE UNA INGESTA ADECUADA DE YODO EN LA GESTACIÓN PARA EL DESARROLLO CEREBRAL DE LA DESCENDENCIA

Mediante estudios epidemiológicos se ha demostrado la asociación de la yododeficiencia materna con alteraciones en el desarrollo neurológico de la prole, puesto de manifiesto por una disminución del cociente cognitivo, y en casos de deficiencias graves de yodo con el nacimiento de individuos cretinos (neurológicos o mixematosos). Se ha demostrado incluso que un alto porcentaje (del orden del 70%) de los hijos de madres con una deficiencia de yodo leve, presenta el denominado «déficit de atención con hiperactividad», que es un claro reflejo de alteración neuronal (58).

Con el propósito de lograr una evidencia directa de la relación causal entre la hipotiroxemia materna durante la primera mitad de la gestación y las alteraciones del desarrollo de la corteza cerebral, los Escobar han investigado dos modelos experimentales en la rata (5; 34). Ellos han demostrado que la hipotiroxinemia materna causa alteraciones de la migración radial de neuronas hacia las diferentes capas de la corteza cerebral, de su citoarquitectura y la del hipocampo. A su vez, pusieron de manifiesto que estas alteraciones eran irreversibles y sólo podían prevenirse evitando la hipotiroxinemia materna (5; 30).

Así pues, estos estudios llevados a cabo por los Escobar han corroborado y aportado una base experimental a las evidencias epidemiológicas, poniendo de manifiesto que cualquier situación que dificulte el aumento en la síntesis y secreción de T_4 materna durante el embarazo, como es el caso de la yododeficien-

cia, en las cantidades que requiere el feto, pone en peligro su normal desarrollo cerebral, exponiéndolo al riesgo de sufrir un daño neurológico irreversible.

La importancia de estos hallazgos han llevado incluso a que en una reunión de expertos convocada por la OMS en Ginebra, en enero de 2005, se haya acordado modificar las recomendaciones anteriores sobre las necesidades de yodo durante el embarazo y la lactancia, en el sentido de que la ingesta mínima diaria de yodo en estas circunstancias debe ser de 250 mg, pudiéndose llegar hasta los 500 mg/día.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Aparte de la vertiente aplicada de las investigaciones llevadas a cabo por los Escobar, con repercusión en los aspectos clínicos relacionados con las consecuencias de la deficiencia de yodo en el desarrollo del bocio endémico y sobre el metabolismo de las hormonas tiroideas durante la gestación y la etapa perinatal, que se han comentado en los apartados anteriores, sus aportaciones han tenido una importancia grande en la dilucidación de los aspectos básicos de la forma en que actúan las hormonas tiroideas. Esas aportaciones, junto a las de otros autores, han llevado a entender aspectos fundamentales del mecanismo de acción de estas hormonas. No podemos hacer aquí una descripción detallada del tema, para lo que existen excelentes revisiones recientes (7), pero sí un breve resumen de los aspectos más relevantes de lo que se conoce en la actualidad sobre dicho mecanismo de acción. De una forma simplificada este mecanismo de acción se resume en la Figura 6, aunque es necesario añadir algunos detalles para entender la complejidad del proceso.

Los receptores de las hormonas tiroideas, y específicamente de la T₃, son nucleares y miembros de una gran familia de receptores nucleares, donde se incluyen también los de las hormonas esteroideas y de otros ligandos. Estos receptores actúan como factores de transcripción, cuya actividad es modulada por sus correspondientes ligandos, y controlan la expresión de determinados genes. En ausencia de la T₃, el receptor nuclear de las hormonas tiroideas (TR) se encuentra normalmente formando un heterodímero con el receptor del retinoide X (RXR, cuyo ligando es el ácido 9-*cis*-retinoico), asociado a proteínas reguladoras denominadas «correpresores», que en su conjunto forman un gran complejo correpresor que contiene actividad desacetilasa de histonas. Dicho heterodímero se encuentra unido al DNA en el sitio denominado «elemento respuesta de la T_{3»} (TRE), y las histonas desacetiladas mantienen a la cromatina en forma compac-

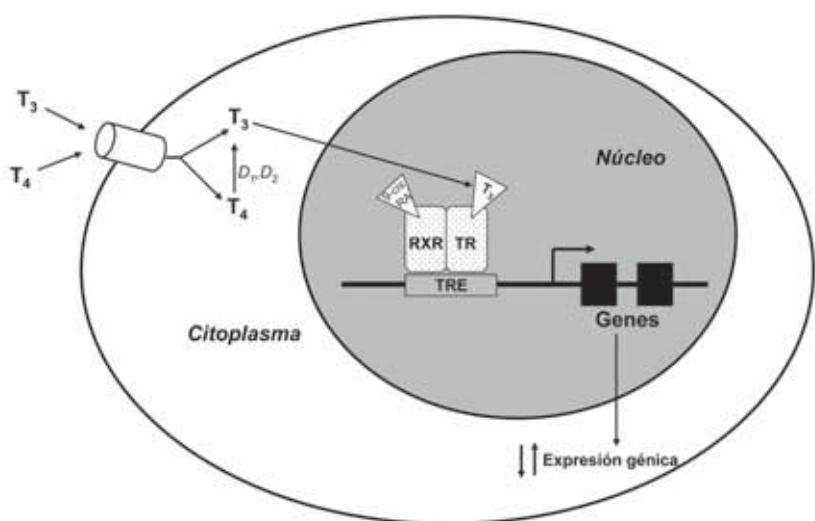


Figura 6. Esquema simplificado del principal mecanismo de acción de las hormonas tiroideas. Las hormonas tiroideas atraviesan la membrana plasmática a través de transportadores de naturaleza proteica. La T_3 , que entra al citoplasma celular directamente de la circulación sanguínea o la que se forma ahí a partir de la T_4 por acción de las desyodasas D_1 y D_2 , es transferida al núcleo, donde se une a su receptor (TR), que formando un heterodímero con el receptor de retinoides X (RXR) unido a su correspondiente ligando, el ácido 9-cis-retinoico (9-cisRA), es reconocido por el «elemento respuesta de la T_3 » (TRE). Todo ello da lugar a la liberación de correpresores y la incorporación de coactivadores, activándose el proceso transcripcional, con lo que se induce positiva o negativamente la expresión de los genes diana correspondientes. Otros detalles se resumen en el texto.

ta, que tiene su transcripción reprimida. La unión de T_3 al TR da lugar a un cambio conformacional del receptor, lo que supone la liberación de los correpresores y la incorporación de coactivadores, entre los que se encuentran las formas activas de la acetilasa de histonas y otros mediadores. La acetilación de las histonas modifica la estructura de la cromatina y facilita el acceso de la maquinaria basal de transcripción a los promotores génicos, en la que se incluye la RNA polimerasa II. De esta forma se activa el proceso transcripcional, facilitándose la expresión de los correspondientes genes diana.

Hasta ahora se ha reconocido la existencia de tres receptores nucleares de hormonas tiroideas: $\alpha 1$, $\beta 1$ y $\beta 2$, que tienen diferentes estructuras y su expresión difiere de unos tejidos a otros, así como en función de la etapa de desarrollo. A su vez, los receptores nucleares de la T_3 se pueden unir al TRE como mo-

nómeros, homodímeros o formando heterodímeros con el RXR. Esta configuración heterodimérica formada por el TR unido a su ligando (la T₃) y el RXR unido al suyo (el ácido 9-*cis*-retinoico) es precisamente la que presenta una mayor afinidad al TRE, y se piensa que es precisamente la principal forma funcional del receptor (en la Figura 6 se representan de una forma muy simplificada estos componentes).

Actualmente se sigue describiendo un elevado número de proteínas que actúan específicamente como correpresores y coactivadores de los factores de transcripción formados por la T₃ y sus receptores nucleares, lo que unido a las diferentes formas de estos, su diferente distribución en los distintos tejidos y las diferencias en función de las etapas del desarrollo, pone de manifiesto la extraordinaria complejidad de los efectos de estas hormonas. De cualquier forma, se conocen ya sujetos con mutaciones en los genes que expresan estos receptores nucleares, los cuales presentan un síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas, con un importante cuadro de hipotiroidismo congénito que en la etapa infantil llegan a manifestar alteraciones neurológicas, lo cual es especialmente relevante dado el papel de las hormonas tiroideas en el desarrollo cerebral.

También se ha descrito que una parte de las acciones rápidas que ejercen las hormonas tiroideas tienen lugar interaccionando con una proteína dimérica de la membrana plasmática, la integrina, formada por las subunidades V y 3 (integrina V 3). Esta integrina es una proteína de transducción que conecta las señales desde proteínas de la matriz extracelular con el entorno intracelular o desde el citoplasma con los organelos intracelulares. La interacción de las hormonas tiroideas con la integrina participa en los efectos de estas hormonas sobre las bombas de iones de membrana, como es el antiporte de Na⁺/H⁺ y también actúa como interfase entre el receptor de membrana de estas hormonas y los acontecimientos que tienen lugar en el núcleo. Así, la unión de la T₄ o la T₃ a la integrina da lugar a la activación de una proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK). Esta MAPK activa se transloca al núcleo celular, donde fosforila a proteínas transactivadoras, entre las que se encuentra el receptor-1 de la hormona tiroidea (TR 1). Como se ha comentado, este receptor es un factor de transcripción que permite la expresión de determinados genes, que en última instancia son los responsables de la mayor parte de los efectos de las hormonas tiroideas. La fosforilación del receptor representa su activación de forma independiente de la unión del ligando. Mecanismos similares se han descrito también para otras hormonas, como los estrógenos.

CONSIDERACIONES FINALES

La estancia de los Escobar en el CIB desde el año 1958 al 1974 supuso el desarrollo de una línea propia de investigación, con aportaciones muy importantes en el campo del metabolismo de las hormonas tiroideas. Durante este periodo demostraron la relación directa entre la actividad biológica de la T_4 y su metabolismo extratiroideo por desyodación. Lograron aplicar por primera vez técnicas de equilibración isotópica en ratas tiroidectomizadas, consiguiendo así cuantificar las concentraciones de hormonas tiroideas en tejidos extrahepáticos. Demostraron que la efectividad de una determinada dosis de tiroxina, medida por cambios en la secreción hipofisaria de TSH y/o en la síntesis de hormona del crecimiento, se relaciona directamente con la cantidad de T_3 que se encuentra en la adenohipófisis. Estos trabajos fueron complementados con otros estudios que contribuyeron eficazmente a la comprensión de los mecanismos negativos de servorregulación del eje hipotálamo - hipófisis - tiroides. Demostraron también que las hormonas tiroideas, y especialmente la T_3 y no la T_4 , son indispensables para la síntesis de la hormona del crecimiento.

En su vertiente clínica, los Escobar contribuyeron activamente a la prevención de la deficiencia de yodo en España, a establecer un eficaz protocolo para la detección del bocio endémico, y a la puesta a punto de la metodología para la determinación de TSH en muestras de sangre seca en papel de filtro, para el screening y detección precoz de hipotiroidismo congénito en España.

El enorme interés científico de todas estas aportaciones realizadas por los Escobar durante su estancia en el CIB ha sido evidente. Establecieron los cimientos para numerosos estudios posteriores, tanto en su proyección clínica como en el conocimiento de la transferencia placentaria de las hormonas tiroideas y su impacto en el desarrollo del cerebro fetal. Todo ello ha dado lugar a numerosos trabajos de gran impacto sobre el cretinismo neurológico e hipotiroidismo congénito, y más recientemente sobre el problema de los prematuros.

Otro aspecto importante y también fundamental de la labor realizada por los Escobar ha sido la formación de numerosos investigadores. A todos los que realizamos la tesis bajo su dirección nos han transmitido no sólo los conocimientos científicos correspondientes, sino el sentido crítico, el rigor en la elaboración y desarrollo de proyectos de investigación y una enorme inquietud por la ciencia básica o aplicada. Ello ha permitido desarrollarnos en líneas propias de investigación y la creación de nuestros propios grupos independientes, que en muchos casos han sido a su vez el embrión de otros muchos grupos. Mi propio caso es un

simple ejemplo de esta expansión derivada de los fundamentos recibidos de los Escobar durante mi estancia con ellos en el CIB de 1962 a 1969 (incluidos los 3 años de formación postdoctoral en USA). Muestra de los cimientos científicos que me aportaron los Escobar y su repercusión en otros investigadores están, aparte de las publicaciones realizadas, las 49 tesis doctorales que he dirigido. De entre los autores de estas tesis, actualmente hay ya 9 que son catedráticos de Universidad, 19 Profesores Titulares o Adjuntos de Universidad, y 10 Investigadores del CSIC o de otras Instituciones de investigación, con una alta productividad científica. Todo ello no es más que una muestra del fruto recogido de la semilla implantada por los Escobar en todos los que hemos tenido la enorme suerte de trabajar bajo su dirección y de intentar seguir su trayectoria en distintas parcelas de la Endocrinología y la Bioquímica.

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más sincero y efusivo agradecimiento a los Escobar por todo lo que me han enseñado gracias a su intachable ejemplo personal y científico. Agradezco también a los Dres. Vicente Larraga, M.^a Jesús Obregón, Juan Bernal, Ana Aranda y Lucinda Ciacedo, así como a Gely Murua su asesoramiento y ayuda en la preparación de este texto.

REFERENCIAS

1. Aranda, A. *Modelos experimentales para el estudio de las interrelaciones de hidratos de carbono y grasas: lactancia, ayuno, hipotiroidismo e hipertiroidismo* (Dissertation). Universidad Complutense de Madrid, 1973.
2. Aranda, A., Blázquez, E. y Herrera, E. Effects of hypo and hyperthyroidism on liver composition, blood glucose, ketone bodies and insulin in the male rat. *Biochem J* 128: 597-604, 1972.
3. Ares, S., Escobar-Morreale H., Quero, J., Durán, S., Presas, M.J., Herruzo, R. y et al. Thyroid hormone metabolism in premature infants and their neurodevelopment. In: The thyroid and the brain, edited by De Vijlder JMM and Morreale de Escobar G. Stuttgart: Schattauer, 2003, p. 85-96.
4. Ares, S., Escobar-Morreale, H. F., Quero, J., Durán, S., Presas, M. J. y et al. Neonatal hypothyroxinemia: Effects of iodine intake and premature birth. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 1704-1712, 1997.

5. Ausó E., Escobar del Rey F., Morreale de Escobar G., and Berbel P. A moderate and transient deficiency of maternal thyroid function at the beginning of fetal neocortical genesis alters neuronal migration. *Endocrinology* 145: 4037-4047, 2004.
6. Berbel, P., Obregón, M. J., Bernal, J., Escobar del Rey, F. y Morreale de Escobar, G. Iodine supplementation during pregnancy: a public health challenge. *Trends Endocrinol Metab* 18: 334-343, 2007.
7. Bernal, J. Thyroide hormone receptors in brain development and function. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* 3: 249-259, 2007.
8. Bianco, A. C., Salvatore, D., Gereben, B., Berry, M. J. y Larsen, P. R. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev* 23: 38-89, 2002.
9. Bonet, B. y Herrera, E. Different response to maternal hypothyroidism during the first and second half of gestation in the rat. *Endocrinology* 122: 450-455, 1988.
10. Bonet, B. y Herrera, E. Maternal hypothyroidism during the first half of gestation compromises normal catabolic adaptations of late gestation in the rat. *Endocrinology* 129: 210-216, 1991.
11. Calvo, R., Obregón, M. J., Escobar del Rey, F. y Morreale de Escobar, G. The rat placenta and the transfer of thyroid hormones from the mother to the fetus. Effects of maternal thyroid status. *Endocrinology* 131: 357-365, 1992.
12. Castro, M. *Efectos de las hormonas tiroideas sobre el metabolismo intermediario en la rata* (Dissertation). Universidad Complutense de Madrid, 1972.
13. Castro, M., García, M. D. y Herrera, E. Effect of thyroidectomy on the in vitro utilization of glucose by hypophysis and hypothalamus in the rat. *Steroids Lipids Res* 5: 276-281, 1974.
14. Castro, M. y Herrera, E. Effect of thyroidectomy on circulating components and liver metabolism in fed and fasted rats. *Horm Res* 4: 357-366, 1973.
15. Castro, M., Lamas, L. y Herrera, E. Thyroid function, plasma insulin, glucose and ketones and in vitro hepatic gluconeogenesis in rats under chronic low iodine intake. *Acta Endocrinol (Copenh)* 69: 1-12, 1972.
16. Escobar del Rey, F., Mallol, J. y Gómez-Pan, A. Protocolo para el estudio del bocio endémico. *Endocrinología* 28: 43-48, 1981.

17. Escobar del Rey, F., Obregón, M. J. y Morreale de Escobar, G. Field and experimental studies of iodine deficiency in Spain. In: Iodine and the brain, edited by DeLong GR, Robbins J and Condliffe PG. New York: Plenum Press, 1989, p. 303-315.
18. Escobar del Rey, F., Pastor, R. M., Mallo, J. y Morreale de Escobar, G. Effects of maternal iodine deficiency on the L-thyroxine and 3,5,3'-triiodo-L-thyroxine contents of the rat embryonic tissues before and after onset of fetal thyroid function. *Endocrinology* 118: 1259-1265, 1986.
19. Escobar del Rey, F., Ruiz de Oña, C., Bernal, J., Obregón, M. J. y Morreale de Escobar, G. Generalized deficiency of 3,5,3'-triiodo-L-thyronine (T_3) in tissues from rats on a low iodine intake, despite normal circulating T_3 levels. *Acta Endocrinol (København)* 120: 490-498, 1989.
20. Ferreiro Aláez, L. *Contribución al estudio de la endemia bociosa de las Hurdes: desarrollo y bocio en escolares hurdanos* (Dissertation). Universidad Complutense de Madrid, 1969.
21. Ferreiro Aláez, L. y Escobar del Rey, F. 100 años de literatura sobre el bocio endémico en España. *Endocrinología* 34 (supl. 2): 10-24, 1987.
22. García García, M. D. *Aportación experimental al estudio de las interrelaciones hipófisis-tiorides* (Dissertation). Universidad Complutense de Madrid, 1963.
23. Herrera, E. *Interferencias en el catabolismo periférico de las hormonas tiroideas y sus consecuencias metabólicas* (Dissertation). Universidad Complutense de Madrid, 1965.
24. Herrera, E., Escobar del Rey, F. y Morreale de Escobar, G. Effect of propylthiouracil on the in vivo deiodination of thyroxine labeled with I^{131} in different positions. *Endocrinology* 73: 744-747, 1963.
25. Herrera, E., Escobar del Rey, F. y Morreale de Escobar, G. Mechanism of goitrogenesis by very low propylthiouracil doses and the role of iodine intake. In: Current topics in thyroid research, edited by Intern.Thyroid Conference. New York: Academic Press, 1965, p. 259-270.
26. Herrera, E., Escobar del Rey, F. y Morreale de Escobar, G. Mechanism of goitrogenesis by very low doses of propylthiouracil and the role of iodine intake. *Acta Endocrinol (Copenh)* 59: 529-544, 1968.
27. Herrera, E., Morreale de Escobar, G. y Escobar del Rey, F. Different effect of methylmercaptoimidazole and propylthiouracil on thyroidal I^{131} release in rats on ClO_4^- . *Endocrinology* 83: 671-677, 1968.

28. Jolín, T. y Escobar del Rey, F. Evaluation of iodine/creatinine ratios of casual urine samples as indices of daily urinary iodineoutput during field studies. *J Clin Endocrinol Metab* 25: 540-542, 1965.
29. Jolín, T., Gonzalez, C. y Herrera, E. Effects of streptozotocin-diabetes and L-thyroxine treatment on TSH and GH, and circulating glucose and glycerol in thyroidectomized rats. *Comp Biochem Physiol* 76: 265-269, 1983.
30. Jolín, T. y Herrera, E. Effects of streptozotocin-diabetes and L-thyroxine treatment on plasma amino acid levels in thyroidectomized rats. *Horm Metabol Res* 14: 398-404, 1982.
31. Kester, M. H., Martínez de Mena, R., Obregón, M. J., Marinkovic, D., Howatson, A., Visser, T. J. y et al. Iodotironine levels in the human developing brain: major regulatory roles of iodothyronine deiodinases in different areas. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 3117-3128, 2004.
32. Lamas, L. *Influencia de la ingesta de yodo sobre la síntesis y secreción de hormonas tiroideas* (Dissertation). Universidad Complutense de Madrid, 1969.
33. Langer, P. Histoire du goitre. In: Série de Monographies, n.º 44, edited by Clements FW, De Moerloose DS and et al. Geneva: OMS, 1962, p. 9-26.
34. Lavado-Autric, R., Ausó, E., García-Velasco, J. V., Aruife, M. C., Escobar del Rey, F., Berbel, P. y et al. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecure of the progeny. *J Clin Endocrinol Metab* 111: 1073-1082, 2003.
35. Llobera, M. y Herrera, E. Effects of starvation on in vivo gluconeogenesis in hypo and hyperthyroid rats. *Endocrinology* 106: 1628-1633, 1980.
36. Llobera, M. y Herrera, E. Metabolisme intermediari en l'hipo i hipertiroidisme experimental: efectes de temps curts de dejuni. *Bul Soc Catal Biol* 5-6: 95-113, 1981.
37. Llobera, M., Muniesa, A. y Herrera, E. Effects of hypo- and hyper-thyroidism on in vivo lipogenesis in fed and fasted rats. *Horm Metabol Res* 11: 628-634, 1979.
38. Llobera, M., Seibel, M. J. y Herrera, E. Metabolic response to short periods of starvation in hypo and hyperthyroid rats. *Horm Metabol Res* 10: 319-324, 1978.
39. Llorente, P. *Fotodesyodación de las hormonas tiroideas y su relación con la tiroxinades-yodasa muscular* (Dissertation). Universidad Complutense de Madrid, 1963.

40. Losada Villasante, F. *Aportación experimental al mecanismo de la bociogénesis* (Dissertation). Universidad Complutense de Madrid, 1968.
41. Martínez, J. M., Llobera, M., Cornella, M. y Herrera, E. Effects of hypo and hyperthyroidism on the response to glucose loading of blood glucose ketones and insulin and liver glycogen as studied in the fasted rat. *Rev Esp Fisiol* 33: 323-330, 1977.
42. Montoya, E. *Metabolismo hidrocarbonado y lipídico en hipo e hipertiroidismo y en diabetes experimentales* (Dissertation). Universidad Complutense de Madrid, 1972.
43. Montoya, E. y Herrera, E. Effect of thyroid status on glycerol metabolism in adipose tissue of fasted male rats. *Horm Res* 5: 129-140, 1974.
44. Morreale de Escobar, G. y Escobar del Rey, F. Brain damage and thyroid hormone. In: *Neonatal Thyroid Screening*, edited by Burrow GM. New York: Raven Press, 1980, p. 25-49.
45. Morreale de Escobar, G. y Escobar del Rey, F. Consequences of iodine deficiency for brain development. In: *The thyroid and the brain*, edited by Vijlder JMM and Morreale de Escobar G. Stuttgart: Schattauer, 2003, p. 33-56.
46. Morreale de Escobar, G. y Escobar del Rey, F. Metabolismo de las hormonas tiroideas y el yodo en el embarazo. Razones experimentales para mantener una ingesta de yodo adecuada en la gestación. *Endocrinol Nutr* 55 (sup.1): 7-17, 2008.
47. Morreale de Escobar, G. y Escobar del Rey, F., Mora Jara, J. R. y Ortiz de Landázuri, E. Bases científicas que aconsejan el uso de la sal yodada en la profilaxis del bocio endémico. *Rev Clin Esp* 54: 285-289, 1953.
48. Morreale de Escobar, G., Obregón, M. J., Calvo, R., Pedraza, P. E. y Escobar del Rey, F. Iodine deficiency, the hidden scourge: The rat model of human neurological cretinism. In: *Neuroendocrinology*, edited by Hendrich CH. Trivandrum: Research Signpost, 1997, p. 55-70.
49. Morreale de Escobar, G., Obregón, M. J., Calvo, R. y Escobar del Rey, F. The effects of iodine deficiency on thyroid hormone metabolism and brain in fetal rats: the role of the maternal transfer of thyroxine. *Am J Clin Nutr* 57(suppl.2): S280-S285, 1993.
50. Morreale de Escobar, G., Obregón, M. J. y Escobar del Rey, F. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 18: 225-248, 2004.

51. Morreale de Escobar, G., Obregón, M. J. y Escobar del Rey, F. Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy. *Public Health Nutrition* 10(12A): 1554-1570, 2007.
52. Mortimer, R. H., Galligan, J. P., Cannell, G. R., Addison, R. S. y Roberts, M. S. Maternal to fetal thyroxine transmission in the human term placenta is limited by inner ring deiodination. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 2247-2249, 1996.
53. Ortiz de Landázuri, E., Morreale de Escobar, G. y Escobar del Rey, F. Valor clínico de la yodemia en las alteraciones del tiroides. *Rev Clin Esp* 55: 235-247, 1954.
54. Ruiz-Marcos, A., Salas, J., Sánchez-Toscano, F., Escobar del Rey, F. y Morreale de Escobar, G. Effect of neonatal and adult-onset hypothyroidism on pyramidal cells of the rat auditory cortex. *Develop Brain Res* 9: 205-213, 1983.
55. Ruiz-Marcos, A., Sánchez Toscano, F., Escobar del Rey, F. y Morreale de Escobar, G. Reversible morphological alterations of cortical neurons in juvenile and adult-onset hypothyroidism in rat. *Brain Res* 185: 91-102, 1980.
56. Soriguer Escofet, F. J. C. y Santiago Fernández, P. Introducción al volúmen monográfico sobre «La erradicación de la deficiencia de yodo en España». *Endocrinol Nutr* 55(supl.1): 1-6, 2008.
57. Soriguer, F., García-Fuentes, E., Rojo, G., Santiago, P., Olveira, G., Garriga, M. J. y et al. Protocolo para el estudio de trastornos debidos a la deficiencia nutricional de yodo. *Endocrinol Nutr* 52: 105-124, 2005.
58. Vermiglio, F., Lo Prostti, V. P., Moleti, M., Sidoti, M., Tortorella, G., Scaffidi, G. y et al. Attention deficit and hyperactive disorders (ADHD) in the offspring of mothers exposed to iodine deficiency. A possible novel iodine deficiency disorder in developed countries? *J Clin Endocrinol Metab* 89: 6054-6060, 2004.

Capítulo 19

EL CIB, UNA MIRADA DIFERENTE: INVESTIGACIÓN BÁSICA Y TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA

Flora de Pablo y Enrique J. de la Rosa

En el capítulo *Historia e impacto del CIB* escrito por el Dr. Alberto Sols en 1988, con ocasión del XXX aniversario del Centro (*Biológicas 88*. CSIC.Madrid. Eds. Ángel G. Gancedo y M.^a Dolores G. Villalón), se recogía:

«Hay tres grandes frentes que pueden avanzar prodigiosamente en las próximas décadas:

1. El conocimiento básico de la vida a nivel molecular, incluyendo cuatro grandes facetas actualmente no más que incipientes. a) El conocimiento esencialmente completo del hombre a nivel molecular, incluida la secuenciación del genoma humano... b) El desentrañamiento básico de las bases moleculares del desarrollo, frontera en la que hay en España varios pioneros procedentes del CIB. c) La reconstrucción histórica de los grandes rasgos de la evolución molecular de la vida, durante el último millar de millones de años... d) El desarrollo a fondo de la nueva neurobiología celular y molecular integradas...
2. El progreso biotecnológico ya notorio en los países más avanzados, incipiente ya en nuestro país y con unas perspectivas ilimitadas.
3. Por último, y no lo menos importante, la conjunción de los dos frentes de avance, básico y aplicado, en el gran progreso previsible de la Medicina Molecular, en teoría y en práctica, con terapéuticas y/o prevenciones basadas en lo molecular...».

Veinte años más tarde, ciertamente podemos confirmar que la Biología y Biomedicina incluyen un conocimiento espectacular en los dos primeros frentes, con un salto en producción en el área de Biotecnología muy significativo. Además, se están sentando bases sólidas para que los avances básicos se conviertan pronto en aplicados y hagan de la Medicina Molecular, y personalizada, la predominante en el futuro próximo. En el CIB, y en los centros del área de Bio-

medicina del CSIC en su conjunto, la generación de resultados científicos valiosos y su publicación en revistas de prestigio internacional, ha sido el lógico objetivo prioritario en un primer periodo. Sólo desde principios de los años 90 del siglo XX, se ha comenzado lentamente a impulsar la actividad tecnológica y su transferencia. Esta traslación de resultados y conocimiento científico ha sido doble, por una parte al sector empresarial, con impacto económico y, por otra, a la sociedad en su conjunto, a través de la divulgación de los avances en ciencia y tecnología.

Queda pendiente aún, sin embargo, un cambio cultural en el que se pierdan completamente la distancia y desconfianza mutuas entre investigadores/as básicos y clínicos y las mismas, mayores todavía, entre miembros de la comunidad científica académica y las empresas biotecnológicas y farmacéuticas. La propia Ministra de Ciencia e Innovación, Cristina Garmendia, reconoce como algunos de los retos de la gestión de su departamento: «la eliminación de barreras que dificulten el desarrollo de la I+D+i en España, el impulso de la internacionalización del sistema de ciencia, tecnología y empresa, y la creación de nuevas estructuras que faciliten la transferencia del conocimiento entre el sector público y el privado» (www.micinn.es).

Cuando en los años 60-70, en la sede del CIB de Velázquez, se desarrollaba posiblemente la mejor ciencia experimental en Biología del país, al parecer «no se oía hablar de patentes en el CIB», según palabras de la Prof.^a Consuelo de la Torre, incorporada al centro como Científica Titular («Colaboradora», en terminología de la época), en el Instituto de Biología Celular dirigido por el Prof. David Vázquez. «Sí me llamó la atención que se abordara el tema de la protección de la propiedad industrial en reuniones científicas de la Comunidad Europea; en España hasta la década de los 80, no era algo de lo que hablásemos los investigadores básicos», continúa De la Torre, en la actualidad Prof.^a vinculada *Ad Honorem* del CIB.

Una opinión similar tiene la Prof.^a Margarita Salas, que trabajó en el CIB en la década 1967-1976 (ver su contribución en este volumen), tras volver de EE.UU. y antes de trasladarse al CBM, donde tiene su laboratorio actualmente: «los estudios de la polimerasa del fago 29, derivan de los iniciados en el CIB, pero la patente internacional no se solicitó hasta 1989. En realidad fuimos inducidos a registrarla por la empresa USB (luego sería Amersham), que conoció nuestro trabajo en una reunión científica. Ellos se encargaron de escribir y transmitir la solicitud, acordándose la licencia de explotación de la patente simultá-

neamente con la citada empresa. La publicación de los resultados fue rápida (Blanco, L., Bernad, A., Lázaro, J. M., Martín, G., Garmendia, C., Salas, M. *Highly efficient DNA synthesis by the phage phi 29 DNA polymerase. Symmetrical mode of DNA replication.* *J. Biol. Chem.* 264:8935-40, 1989) pero el rendimiento comercial tardó más de una década en llegar. ¡No imaginábamos los inventores que esta patente representaría un día el 50% de los ingresos por *royalties* del conjunto del CSIC!».

Hoy casi nadie ignora en el CSIC que los hallazgos científicos se deben transferir a la sociedad —y no sólo comunicarlos a la comunidad científica mediante publicaciones especializadas— para promover el progreso social y económico. Este conjunto de actividades de transferencia incluye la generación de patentes nacionales e internacionales, los contratos con empresas, la creación de *spin-offs* de base tecnológica y las acciones de divulgación tanto oral como escrita.

Del año 1996 al 2004, el número de solicitudes de patentes nacionales en la totalidad del CSIC fue de 772, y el de patentes internacionales 418. En ese periodo se concedieron 277 licencias de explotación que aportaron unos ingresos por *royalties* de 3.83 millones de Euros. En los últimos años (2005-2007) la Oficina de Transferencia de Tecnología (OTT) del CSIC ha tramitado 337 solicitudes de patentes españolas, 203 internacionales PCT y 99 contratos de licencia de explotación. Se han creado 37 empresas *spin-off* desde 2004.

¿Cuál ha sido la contribución del CIB? Los datos comparables con los generales de la institución, son los que figuran en la base de datos de la OTT, es decir, solicitudes tramitadas a través de esta oficina del CSIC central, que dispone de un registro sistemático solamente desde 1986. Los investigadores e investigadoras actuales del CIB pueden haber participado en otras patentes pero que son de titularidad diferente a la institución CSIC. Algunos ejemplos de esta disparidad entre datos individuales y el conjunto de los del centro obtenidos de la OTT serán citados más adelante. Las dos primeras solicitudes de patentes que constan en la base de datos de la OTT, con adscripción al CIB, son del año 1990. Los investigadores principales respectivos son el Prof. Manuel Espinosa y la Prof.^a M.^a del Carmen Risueño.

En total, entre 1990 y 2007, hay 59 solicitudes desde el centro, con un significativo incremento a partir de finales de los años 90 (Figura 1). De ellas, aproximadamente la cuarta parte son solicitudes internacionales y un 22% están licenciadas a empresas (Figura 2). Como titulares principales de la invención, fi-

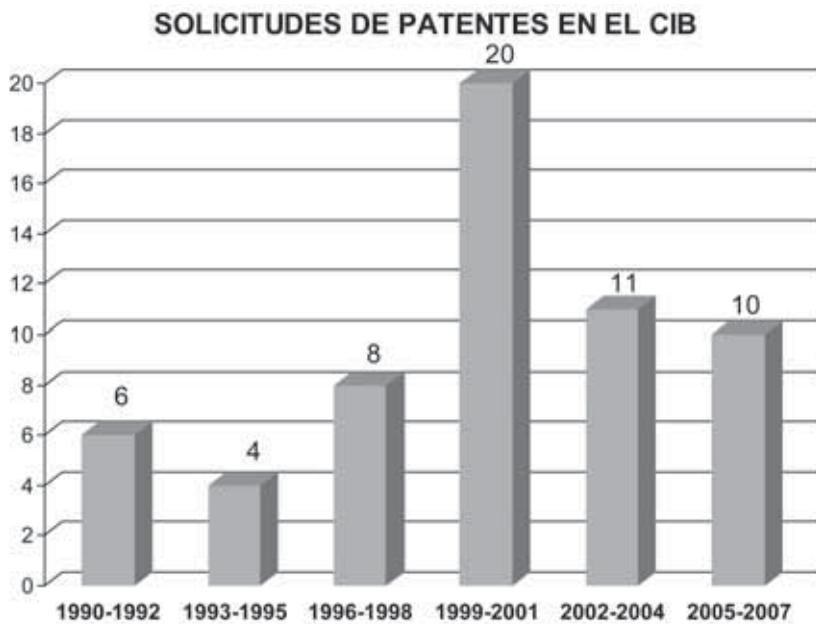


Figura 1. Las solicitudes registradas por la OTT del CSIC en el periodo 1990-2007, (59 en total, si bien los datos de 2004 son incompletos) cuyos IP titulares son miembros del CIB (26 personas distintas).

guran 26 científicos y científicas del CIB, siendo destacables por el número total de solicitudes de patentes (en paréntesis las internacionales) los siguientes: Prof. Jose Luis García con 11 solicitudes (3 i.), Prof. Vicente Larraga, con 6 solicitudes (1 i.), la Dra. Paloma López con 4 (3 i.) y el equipo del Prof. Ángel Martínez y la Dra. M.^a Jesús Martínez también con 4 (3 i.). Varios de estos científicos/as investigan en el ámbito de la microbiología, y adoptaron pronto el enfoque biotecnológico, adelantándose en percibir la importancia de la protección de la propiedad industrial.

En varios casos, el número citado de solicitudes de patentes es inferior al que los propios investigadores recogen en sus *curricula*; por ejemplo, el Prof. José Luis García (actual presidente de la Sociedad Española de Biotecnología, SEBIOT), no sólo encabeza la lista que consta a la OTT del CSIC, sino que tiene 6 solicitudes adicionales en los años comentados en este capítulo. Otro investigador, el Prof. Guillermo Giménez, (Director del CIB entre 1993-96 y 2002-04) ha participado en 12 solicitudes de patentes internacionales PCT y una española; de las primeras es titular la empresa *Action Medicines*.

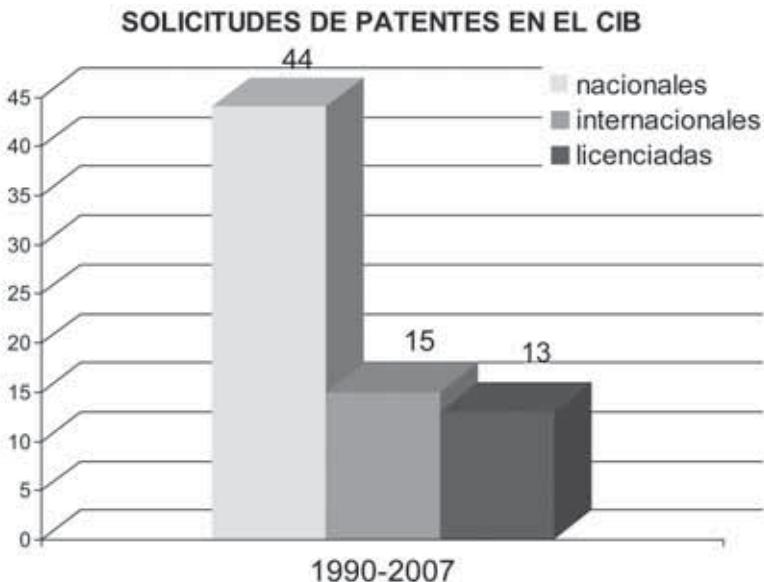


Figura 2. Distribución de las solicitudes de patentes entre nacionales e internacionales, y el número de licenciadas a empresas para su explotación en el periodo 1990-2007. Estos datos indican que el CIB se sitúa en el tercer puesto de los 24 centros del área de Biología y Biomedicina del CSIC en este indicador (comunicación personal de la OTT).

Otras personas vinculadas al CIB, han tenido mayor relación con empresas en distintas fases de sus carreras: El Dr. Ángel Cebolla, solicitó una patente desde el centro en 1999, y es actualmente Director General de la empresa de base tecnológica BIOMEDAL, S.L. El Dr. José M.^a Sánchez Puelles es autor de 13 patentes como inventor, desde varias empresas farmacéuticas, y recientemente se ha incorporado para desarrollar su grupo de investigación en el centro.

En conjunto, en cuanto al número de patentes solicitadas desde 1990, el CIB ha seguido una curva ascendente similar a la del CSIC, ocupando el tercer puesto como centro en el área de Biología y Biomedicina del CSIC. No es insignificante pero podremos mejorarlo.

Otro aspecto, de mayor dificultad y compromiso con la tarea de transferencia, es la creación de empresas de base tecnológica surgidas en el CIB. Se han constituido dos: *SECUGEN*, en 2005, y *ProRetina Therapeutics S.L.* en 2007. El resumen de la creación de SECUGEN y sus actividades, se reflejan en las Figuras 3 y 4. Sus impulsores han sido los Profs. Santiago Rodríguez de Córdoba (Departamento de Biología Molecular) y Francisco J. Martínez (Departamento de Biología Celular y Molecular).



Figura 3. Los orígenes de la empresa biotecnológica SECUGEN.



Figura 4. Tipos de análisis y clientes de SECUGEN.

tamento de Fisiopatología Molecular y Celular) y José Luis García (Departamento de Microbiología Molecular).

ProRetina Therapeutics S.L. ha sido creada como *spin-off* basada en conocimiento generado en nuestro grupo de investigación (Figuras 5 y 6) a lo largo de más de una década (C. Hernández-Sánchez, A. López-Carranza, C. Alarcón , E.J. de la Rosa, F. de Pablo. *Autocrine/paracrine role of insulin-related growth factors in neurogenesis: Local expression and effects on cell proliferation and differentiation in the chicken retina. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92: 9834-9838,1995; C. Hernández-Sánchez, A. Mansilla, E. J. de la Rosa, F. de Pablo. *Proinsulin in development:*

The poster is titled 'Flora de Pablo y Enrique J. de la Rosa (1991-2008)' and 'Desarrollo, Diferenciación y Degeneración'. It features the CSIC logo and a stylized '3D' logo. The research highlights include:

- Catalina Hernández-Sánchez**: Desarrollo cardíaco y páncreas (patente solicitada 2008). Includes an image of a heart and a mouse.
- Teresa Suárez**: Diferenciación en Dictyostelium (patente solicitada 2007). Includes an image of a Dictyostelium cell.
- Regulación Génica y función de Proinsulina en desarrollo**. Includes an image of a DNA helix.
- Patricia Boya**: Degeneración/Autofagia (patente solicitada 2008). Includes an image of a cell undergoing autophagy.
- Muerte celular en retina en desarrollo y en retinosis pigmentaria** (patente solicitada 2006). Includes an image of a retina.

At the bottom, it says 'Los procesos del desarrollo ilustran sobre mecanismos de enfermedad'.

Figura 5. El laboratorio fue creado en 1991 por Flora de Pablo, con el nombre de «Factores de Crecimiento en el desarrollo de vertebrados». En 1992 se incorporó Enrique J. de la Rosa y en años recientes dos Científicos Titulares, Catalina Hernández Sánchez y Teresa Suárez, y una investigadora del programa Ramón y Cajal, Patricia Boya, cambiando el nombre al «3D» actual. De las patentes señaladas, la solicitada en 2007 tiene por título «Dispositivo intracelular para el estudio de parámetros intracelulares en células, órganos y tejidos» y son co-inventores Esteve J, Plaza JA, Gómez R, de la Rosa EJ, Suárez T, Vázquez P, Boya P, Nogués C, Barrios L, Ibáñez ME, Llobera M, Rosas E, Sánchez FJ, Marco MP, González D, Muriano A. La primera patente solicitada en 2008 ha sido para el «Uso de Catecolamina para la diferenciación de Células madre a Cardiomiocitos» por los inventores/as Catalina Hernández Sánchez, Oscar Bártulos, Flora de Pablo y Amelia Aránega. Recientemente, se ha solicitado la patente sobre el «Uso de una secuencia protéica de localización y degradación endo-lisosomal», por Dolores Pérez Sala y Patricia Boya Tremoleda.



Figura 6. Orígenes y socios promotores de *ProRetina Therapeutics S.L.*

new roles for an ancient prohormone. *Diabetología* 49, 1142-50, 2006). De las cuatro patentes solicitadas por el laboratorio desde 2006, una de ellas ha sido licenciada a la empresa para explotación (Figura 7). El Plan de Desarrollo incluye ampliar la prueba de concepto hasta poder iniciar una fase Preclínica sólida para la posible utilización de la Proinsulina en la terapia de la Retinosis Pigmentaria. Además, nos planteamos poder completar la Fase Clínica I. Para ello, la empresa tendrá que lograr inversores adicionales que aporten, junto a las ayudas públicas competitivas, el capital necesario para su desarrollo.

La transferencia de tecnología mediante contratos con empresas para la ejecución de tareas especializadas o el diseño de moléculas innovadoras, no es posible recapitularla exhaustivamente en este breve relato, si bien ha sido relativamente frecuente en la última década desde grupos del CIB. Algunos ejemplos recientes son:

- Aislamiento por microdissección de distintos tipos celulares de *Ecteinascidia turbinata*. Investigador Principal: Pedro Esponda. Financiado por PharmaMar (2003-2004).

- Diseño de drogas antibacterianas basadas en estructuras genéticas.
IP: Paloma López. Financiado por SALVAT S.A. y el CDTI (2006-2009).
Parte de Proyecto EUREKA DEADBUGS de la UE.
- *Drug Delivery* para antitumoriales y heparinas de bajo peso molecular.
IP: Santiago Lamas. Financiados por FAES FARMA y Laboratorios ROVI.
Parte del proyecto CENIT sobre «*Nanopharma*» (2007-2009).

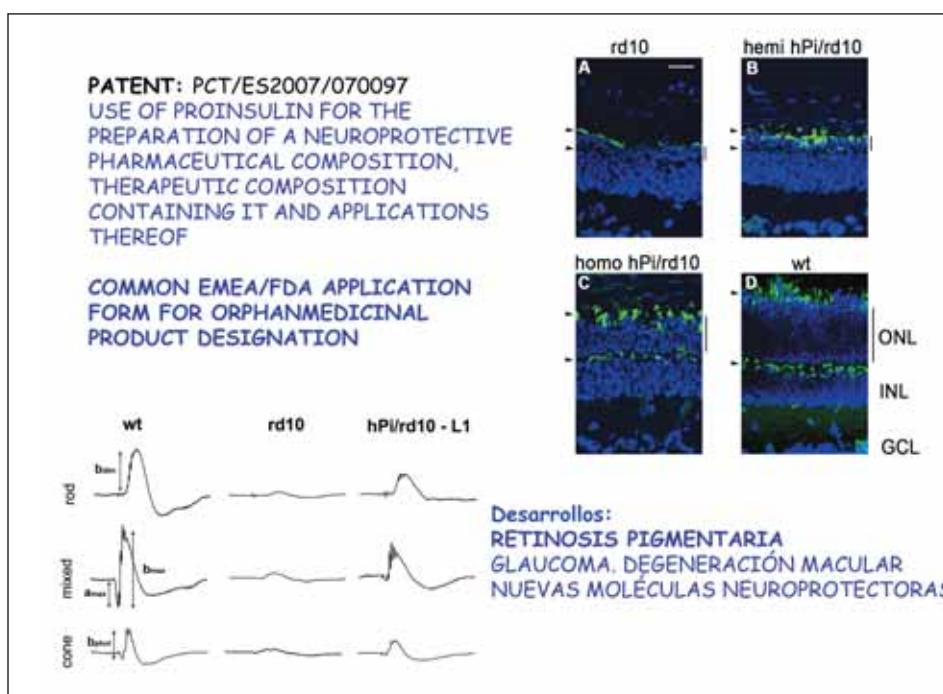


Figura 7. Patente licenciada para explotación a *ProRetina Therapeutics S.L.* Se recoge el título de la extensión PCT de la patente y los dos resultados esenciales como prueba de concepto. El modelo de ratón de Retinosis Pigmentaria rd10 (panel A) pierde por degeneración la capa de fotorreceptores en la retina (capa situada entre las cabezas de flecha; fotorreceptores tipo cono inmunoteñidos en verde en todos los paneles), comparado con los animales silvestres (panel D). Al cruzarlo con el ratón transgénico hiperproductor de Proinsulina, se retraza la neurodegeneración de una forma dependiente de la dosis génica (paneles B y C). Se muestran también a la izquierda los electroretinogramas con la correspondiente actividad electrofisiológica de las estirpes silvestre (wt), mutante rd10 y rd10 con producción de Proinsulina (hPI/rd10-L1). (S. Corrochano, R. Barhoum, P. Boya, A. I. Arroba, N. Rodríguez-Muela, V. Gómez-Vicente, F. Bosch, F. de Pablo, P. de la Villa, E. J. de la Rosa. *Attenuation of vision loss and delay in apoptosis of photoreceptors induced by proinsulin in a mouse model of retinitis pigmentosa*. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 49:4188-94, 2008).

La esperada «Ley de la Ciencia y la Tecnología», en cuya elaboración está en la actualidad trabajando activamente el Ministerio de Ciencia e Innovación, debe facilitar todas las actividades de transferencia y de colaboración público-privada por parte de investigadores e investigadoras. La legislación actual vigente está claramente obsoleta en muchos aspectos y desmotiva a la gente más emprendedora por las dificultades de compatibilizar fácilmente el trabajo dentro de organismos públicos y la transferencia de tecnología vía «*spin-offs*». Son también insuficientes los recursos económicos y humanos de los que dispone la Oficina de Transferencia de Tecnología del CSIC para brindar la ayuda especializada que necesitan los investigadores para registrar patentes. Confiamos en que también mejore la dotación de la OTT dentro de la Agencia Estatal que es el CSIC actualmente.

Hay otras formas de transferir conocimiento y «*know-how*» fuera del ámbito empresarial biotecnológico. El CIB tiene una especial vinculación con la Real Academia Nacional de Farmacia, en parte quizá fruto de la larga conexión del Prof. Julio Rodríguez Villanueva (medalla 24, ingresó como Académico de Número en 1986) con ambas instituciones. De las Reales Academias Nacionales, la RANF ha sido un entorno más estimulante para los miembros del CIB que otras Academias de disciplinas afines. De los miembros actuales del CIB, son Académicos de número el Prof. Guillermo Giménez y el Prof. Gonzalo Giménez. Además, son Académicos/as correspondientes los Dres. y Dras. Concepción G. Mendoza, José M.^a Rojo, Flora de Pablo, Consuelo de la Torre y Vicente Larraga.

En cuanto a dedicación a cargos relevantes de gestión en el ámbito de la Ciencia y la Biomedicina, de los actuales miembros del CIB, han ocupado u ocupan en la actualidad distintos puestos dependientes de varios Ministerios las siguientes personas: Prof. Vicente Larraga (ExVicepresidente del CSIC), Dra. Matilde Sánchez Ayuso (ExDirectora General de Investigación), Prof.^a Flora de Pablo (ExDirectora General del Instituto de Salud Carlos III), Prof. Pedro Castañera (Director General del INIA) y Dr. Augusto Silva (Director General de Terapias Avanzadas y Transplantes).

De los primeros 50 años de actividad del Centro de Investigaciones Biológicas, que ahora celebramos, podemos concluir que es un referente en la investigación biomédica en España, pero no es un centro anclado en el pasado. Ha iniciado un camino fructífero, diferente al tradicional, en el área de transferencia de tecnología. Es pues un centro vivo, que se reinventa a sí mismo, como un cerebro en evolución constante aunque, como este, lo hace lentamente. El CIB investigará, innovará y transferirá conocimiento en los siguientes 50 años, no lo dudemos. Esperamos seguir contribuyendo a estas importantes tareas.

Capítulo 20

EL DESARROLLO CIENTÍFICO ESPAÑOL EN LA DÉCADA DE LOS SESENTA Y AÑOS POSTERIORES

Emilio Muñoz Ruiz

REFLEXIONES INTRODUCTORIAS

Entiendo que el tema que se me ha asignado en este importante y emotivo acto en conmemoración de los 50 años de existencia del Centro de Investigaciones Biológicas, no tiene tanto que ver con mi condición de investigador experimental en Bioquímica y Biología Celular que desarrolló una parte esencial de su carrera científica en dicho centro, sino fundamentalmente con las tareas de gestor de la política científica española que desempeñé en diferentes puestos y responsabilidades a lo largo de doce años de mi trayectoria profesional.

Es indudable que el Centro de Investigaciones Biológicas supuso un hecho de relevancia en el ámbito de la ciencia española en atención a su concepción, creación y puesta en marcha de una iniciativa de política científica, aunque esta iniciativa estuviera basada esencialmente en una acción de «abajo-arriba» («bottom-up») gracias al efecto motor y conjuntado de personalidades científicas con cierto peso político. En todo caso, hay que reconocer que tales procesos coincidieron con los momentos en que el gobierno español, movilizado por la pulsión tecnocrática del régimen, empezaba a reconocer la ineeficacia de la opción autárquica.

Desde hace una larga década, vengo insistiendo en la importancia del contexto para entender o justificar los textos, discursos y acciones que discurren por el curso político. En esta línea me parece de interés situar el nacimiento del CIB en la calle de Velázquez de Madrid dentro del contexto comparativo de las políticas científicas de aquel momento. Para ello me permito rescatar algunos elementos de un texto que preparé para un Curso de Verano en julio de 1988, curso de la Comunidad de Madrid, organizado por el Instituto Universitario Ortega y Gasset.

Puede chocar en primera instancia que recurra a una referencia analítica retrospectiva de hace veinte años, pero esta sorpresa puede diluirse con rapidez si

nos atenemos al argumento que aporto en la mayoría de mis análisis, tras esos veinte años de experiencias académicas y políticas, y que se puede resumir en lo siguiente: hay muy limitadas novedades en los campos de las Ciencias Sociales y Políticas relacionadas con la decisión en materias de análisis y propuestas sobre gestión de la ciencia y la tecnología, se cumple con creces el aforismo «*nihil novum sub sole*». Puedo hacer esta afirmación desde el observatorio que me han ofrecido tres décadas de experiencias en las que se han combinado gestión y reflexión desde una posición de completa independencia, ya que mi adscripción a estos ámbitos del conocimiento ha sido fruto de una lógica de interés personal por explorar sus potencialidades para comprender las dinámicas de las políticas de ciencia y tecnología, así como su posible incidencia en el diseño y evaluación de tales políticas, pero al mismo tiempo, y es lo importante, libre de cualquier contaminación corporativa.

En el trabajo preparado para ese Curso en julio de 1988, precisamente cuando, sin saberlo, estaba en mis últimas etapas en el desempeño de la Secretaría General del Plan Nacional de I+D , afrontaba el tema de la «organización y gestión de la investigación como instrumento para el desarrollo» y para ello se planteó el análisis desde dos planos: en el primero se presentaban una serie de definiciones relacionadas con la política científica y los principales modelos en los que esa política se había fundamentado junto con el protagonismo ejercido por los organismos internacionales. En el segundo, se abordaban los aspectos descriptivos recurriendo a dos ejes: el geográfico con la referencia a los tres grandes bloques o entornos: Europa, Estados Unidos y Japón, y el temporal, dividiendo el análisis en tres períodos: el primero desde la Segunda Guerra Mundial hasta 1965; el segundo abarcando desde 1965 a 1980; el tercero, correspondiente a la década de 1980.

Para contextualizar el nacimiento del CIB se recogen a continuación las definiciones sobre política científica y el papel de los grandes organismos internacionales, a lo que se suma una breve síntesis de los aspectos descriptivos relativos al primer periodo.

LAS DEFINICIONES EN POLÍTICA CIENTÍFICA Y EL PAPEL DE LAS ORGANIZACIONES INTERNACIONALES

La política científica se puede definir como el conjunto de decisiones que llevan a atribuir recursos —en su más amplio sentido— en función de unos objetivos, para el fomento de la I+D. Esta política científica se apoya, por tanto, en dos grandes líneas de actuación por objetivos: *la programación* que actúa a plazo

corto y conduce a la acción por medio de proyectos, y *la planificación* que se orienta a medio plazo, —pretende desarrollar campos de actuación—, lo que, conjuntamente, permite contemplar actuaciones a más largo plazo, en función de los grandes objetivos de política general. Toda esta actuación debe encontrar su reflejo en un presupuesto en cuya elaboración deben influir los aportes de las dos grandes líneas citadas: la programación y la planificación.

En el diseño de las grandes líneas de la política científica ha sido decisiva la intervención de organismos como la UNESCO, afrontando la política científica como instrumento de una acción cultural y educativa y la OCDE, al considerar esa política como fuente de una orientación económica.

Fruto de esta actividad ha sido la elaboración de una normativa, ya clásica en su utilización, como es el Manual de Frascati, y el establecimiento de un sistema de clasificación —como es la nomenclatura UNESCO— que han jugado un papel decisivo en el desarrollo de bancos de datos relacionados con la I+D, así como la presentación de iniciativas desde la OCDE que postulaban diferentes mecanismos de articulación para la política científica y que, a través del empirismo, suministraban indicaciones a los gobiernos acerca de cómo debían organizar sus esfuerzos para fomentar la investigación y el desarrollo.

Ya en 1949, el predecesor de la OCDE, la OCEE (Organización para la Cooperación Económica Europea), consciente del desfase europeo ante el reto americano, comisionó a Dana Wilgress para preparar un informe que fue el primero de los muchos que iba a elaborar la OCDE sobre política científica y tecnológica. Las dos recomendaciones más importantes del informe Wilgress eran que los países de la OCDE debían elaborar políticas para provocar y promover el balance adecuado entre ciencia pura y ciencia aplicada y que debían concentrarse en la ciencia y la tecnología como pilares del crecimiento económico.

La OCDE ha jugado un papel decisivo en la institucionalización de la política científica y a lo largo del proceso de análisis y reflexión ha contribuido a la definición de cuatro grandes modelos de organización estatal para el desarrollo de la investigación científica y técnica. Estos modelos son: espontáneo (también llamado pluralista), coordinado, concertado y centralizado, con las características que se detallan seguidamente.

El modelo espontáneo —o sistema pluralista— recoge las actividades de cada Departamento que opera independientemente y establece sus propias prioridades. El arbitraje queda en manos del Ministerio de Economía y Hacienda. La

política científica en este modelo sólo tiene en cuenta la programación de acuerdo con definiciones expuestas y refleja la suma total de actividades de los diferentes Ministerios (política sectorial). Este sistema, como indica Ronayne (J.Ronayne, *Science in Government*, Arnold, Caulfield East, Vic, Baltimore, MD, USA) solo puede ser operativo en un país muy próspero o en situaciones de emergencia nacional.

En el modelo coordinado, los deseos y políticas sectoriales se coordinan para evitar duplicaciones y para la mejor aplicación de los resultados. Esta coordinación se suele llevar a cabo por órganos asesores que, en general, están compuestos por personalidades eminentes, bien ajenas al gobierno, bien por altos cargos de la administración, o por una mezcla de ambos.

El modelo concertado plantea la coordinación a través de un Ministerio –generalmente un Ministro para la Ciencia-. Este Ministro actúa en concurrencia con los otros Ministros que tienen competencias en I+D. Se apoya en unidades administrativas. Un comité Interministerial toma las decisiones que han sido preparadas en el Ministerio de Ciencia.

El sistema centralizado presenta mayores dificultades de definición. En general se asume que para este modelo es necesaria la existencia de un Ministerio, pero esta característica no es suficiente. Se requeriría, además, la necesidad de un plan plurianual en el que las actividades de los diferentes Departamentos se armonicen con los objetivos globales.

SÍNTESIS SOBRE EL PRIMER PERIODO

a) Francia

Durante los años 1945-1965, la situación de la Europa occidental, lo que fue la base de la Comunidad Europea, era muy diversa.

Francia mantuvo alto el pabellón, profundizando en los esfuerzos, tras la Segunda Guerra Mundial, encaminados a establecer mecanismos de coordinación y gestión de los recursos destinados a la promoción de la investigación científica y técnica. Se persiguió la consolidación de una autoridad responsable tratando de promover una Comisaría y un Comité permanente.

Estos esfuerzos no cuajaron por falta de definición estratégica hasta que en 1953 se pusieron las bases de un sistema de coordinación con dos Comités, uno a nivel de gobierno y otro consultivo formado por expertos. Estos dos Comités se

apoyaban en un organismo de estudio y síntesis: la Delegación General de la Investigación Científica y Técnica que dependía directamente del Primer Ministro y a cuyo frente estaba la alta autoridad del Delegado General.

b) Reino Unido

En contra de la idea existente de que el Reino Unido deja la investigación al libre juego de los científicos y técnicos, en el periodo que examinamos, Gran Bretaña disponía del sistema más avanzado en la organización de la investigación científica y técnica. Desde 1959 y durante varios años, existió incluso un Ministerio de Ciencia para la coordinación de la I+D en el sector civil para cuyas tareas contaba con el apoyo de un conjunto de comités específicos: los Privy Council Comités, el Advisory Council on Scientific Policy (ACSP), los Comités sobre Política de Investigación (Research Councils), en aquellos momentos: el de Investigación Científica e Industrial, el de Investigación Agrícola, el de Protección de la Naturaleza y el de Investigación de Ultramar. Esta organización es un reflejo fiel de la preocupación británica por la gobernanza de la ciencia y la tecnología.

c) República Federal Alemana (RFA)

En aquellos momentos, la RFA emprendía un esfuerzo de organización de la investigación con el fin de progresar en su fomento. Estos esfuerzos estaban marcados por dos factores diferenciales: el carácter federal del país y el interés de la industria hacia la investigación. El empeño era necesario para superar la precaria situación existente tras la guerra y que había colocado a la nación alemana alejada de lo que había sido y quería ser en I+D. En cualquier caso, existía en la RFA en aquellos momentos una organización de carácter privado sin parangón en Europa, la Deutsche Forschung Gemeinschaft (DFG) con la misión de fomentar la investigación de acuerdo con pautas innovadoras que aún hoy suscitan envidia en otros países, como el nuestro.

d) Bélgica

Este país prestó especial atención a la I+D en el periodo de postguerra, constituyendo unos Comités a nivel ministerial e interministerial para la coordinación y el diseño de las políticas y un Consejo Nacional, de carácter consultivo, para las funciones de prospectiva y análisis.

Bélgica puso en marcha unas grandes instituciones para el fomento como el Fondo Nacional de la Investigación Científica (FNRS de su nombre francés) y el

Instituto para la Promoción de la Investigación Científica en la Industria y la Agricultura (IRSIA del nombre en francés), separando claramente las funciones de esos organismos de las que corresponden a los organismos ejecutores. EL IRSIA estableció la dinámica para que el dinero privado financiara la investigación pública.

e) Resto de Europa

En el resto de Europa, la situación era mucho más confusa. En los Países Bajos se apostaba por la promoción de la I+D, aunque se dejaba, de acuerdo con un modelo espontáneo, a la iniciativa de las dos grandes organizaciones, ZWO y TNO, responsables del fomento y también de la ejecución de la investigación básica y aplicada, respectivamente. Sin embargo, con ese tipo de organización surgieron dificultades ante la difícil problemática de delimitar los campos básicos y aplicados de la investigación, y por otro lado ante la ausencia de ciertas áreas, como la investigación médica, en los marcos de actuación de ambas organizaciones.

Italia se caracterizaba por una falta de organización con solapamiento de funciones entre la coordinación, la gestión y la ejecución del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) y las misiones y actuaciones de los diferentes ministerios sobre los que el CNR carecía de jurisdicción. Los esfuerzos orientados por la voluntad de combinar, no disociar, la investigación fundamentalmente básica de sus aplicaciones, estaban marcados por esa tensión voluntarista con la consiguiente dificultad que esa dinámica entraña para llevar a cabo iniciativas con visión estratégica.

f) Estados Unidos

En esta gran potencia, el ámbito de la investigación científica y técnica se caracterizaba por un gran dinamismo con notables crecimientos de la financiación gubernamental, un aumento considerable de la importancia del sector privado y que era guiado por la excepcionalidad vitalidad de las grandes instituciones gubernamentales.

Bajo este prisma, no es sorprendente que encontrara su máxima expresión el modelo espontáneo de organización de la ciencia y la tecnología, aunque se fijaron objetivos y primeros diseños de coordinación a partir de 1947. La opción escogida que ha demostrado su vigor y permitido su vigencia, pasó a dotar a los Consejeros Científicos del Presidente de una posición muy sólida en la admi-

nistración gubernamental, a la vez que se utilizaba la autoridad de la Casa Blanca para fomentar las tareas de coordinación. Se creó el «Office of Science and Technology» (OST) que fue ubicado en el edificio de la Oficina Ejecutiva del Presidente y colocado al mismo nivel que el influyente «Bureau of Budget» Oficina del Presupuesto).

Japón era en ese periodo un completo desconocido.

LA CREACIÓN DEL CIB Y LA SITUACIÓN DE LA POLÍTICA CIENTÍFICA EN ESPAÑA

La situación de la política científica en España en ese periodo mostraba unas grandes semejanzas con la confusa situación diagnosticada para el caso de Italia. En casi perfecto mimetismo con la situación del CNR, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), concebido en su decreto fundacional tras la Guerra Civil española como una agencia polifuncional, responsabilizada del fomento, la coordinación y la ejecución de la actividad científica y del desarrollo tecnológico, no pudo cumplir con las dos primeras funciones al enfrentarse a las dinámicas específicas de los diferentes ministerios con intereses en el desarrollo científico y tecnológico, como era el caso de agricultura industrial, obras públicas, las cuáles desarrollaban o establecían sus organismos sectoriales con la voluntad de fomentar y de ejecutar I+D en sus ámbitos competenciales.

El modelo operativo en España para la gestión de la ciencia y la tecnología era esencialmente espontáneo y, en todo caso, el diseño de una eventual estrategia respondía a fórmulas de programación, sin ningún atisbo de planificación.

La creación del CIB estuvo por lo tanto enmarcada dentro de esa línea de actuación, apoyándose en la influencia de personalidades científicas y políticas como ya se habrá comentado profusamente en estas jornadas conmemorativas. Nombres como Albareda, García Orcoyen, Marañón, Rodríguez Candela y Alberto Sols con sus diversas y ricas capacidades actuaron como motores para la génesis del Centro de Investigaciones Biológicas.

Fundamental para el desarrollo del proyecto científico del CIB fue la positiva evolución de la Bioquímica, en estrecha conexión con la Biología Molecular. En el libro editado por la Fundación Ramón Areces, titulado *Establecimiento de la bioquímica y la biología molecular en España* (Santesteban y Muñoz, 1997 a), en el que presté ayuda a María Jesús Santesteban para que realizara un excelente trabajo socio-histórico respecto a la génesis de estas disciplinas sobre la base del aná-

lisis de los currículos de los científicos implicados en esos orígenes, análisis completado con un gran número de entrevistas personales, se pone de manifiesto que, a consecuencia de las acciones personales del que fuera Secretario General del CSIC, el Profesor José María Albareda y del esfuerzo de un grupo de científicos vocacionales y voluntaristas que establecieron importantes conexiones internacionales en búsqueda de un espacio académico (e investigador) propio, se origina el establecimiento de la Bioquímica en España en la década de 1950. La década siguiente será testigo de una época floreciente para esta disciplina en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, proceso en el que el CIB jugará un papel fundamental. Una de las importantes revistas internacionales en Sociología de la Ciencia a juzgar por el criterio del factor de impacto, *Social Studies of Science*, publicó una versión abreviada de un capítulo del libro citado, en particular del que hace referencia a la internacionalización de la Bioquímica española (Santesmases y Muñoz, 1997 b) y otra revista también de peso internacional, la revista *Minerva*, una versión relacionada con el establecimiento de la Bioquímica en el CIB (Santesmases y Muñoz, 1997 c).

En el libro editado por la Fundación Areces se reconoce el elemento positivo que para la instalación de esta emergente disciplina biomédica, supuso la recuperación parcial, tras la Guerra Civil, de la tradición médica española así como el papel motor que para la consolidación de los investigadores bioquímicos, y para los pioneros de la Biología Molecular, representó Severo Ochoa y la concesión del Premio Nobel al gran asturiano en 1959 (Santesmases 2005).

PROYECTO PARA EL DESARROLLO DEL CIB EN EL PERIODO 1988-1991

Me refiero de modo específico al proyecto de desarrollo, incluyendo el cambio de la sede el Centro, que se planteó en el periodo en que estuve ocupando la Presidencia del CSIC (1988-1991).

Fue una de las iniciativas estratégicas del área de Biología y Biomedicina del CSIC para cuya coordinación conté durante ese periodo con las importantes contribuciones de Jaime Renart y Jesús Ávila. En aquellos momentos la dirección del CIB estaba a cargo de mi buen amigo, aunque nunca dejó de ser agudo crítico de mis iniciativas en política científica, José Gómez-Acebo. Menciono lo de las críticas porque, desde mi óptica personal, creo que tuvo una fijación en contra de mis propuestas a favor del desarrollo de la biotecnología, y en este texto, según se demuestra en el ANEXO que lo acompaña, ofreceré una pequeña prueba

sobre ello. En cualquier caso, nunca pude contrastar personalmente esa posición pues desgraciadamente Pepe Gómez Acebo desapareció prematuramente y en circunstancias dolorosas.

Como ya he señalado, la decisión de establecer una nueva sede para el CIB en un campus universitario fue una prioridad y otra decisión inmediata fue la elección del campus de la Universidad Complutense. A pesar de la excelente relación institucional existente entre el CSIC y la Universidad Autónoma y de la magnífica relación personal que mantenía con el rector de la UAM, el Prof. Cayetano López, la elección del campus de la Ciudad Universitaria en Moncloa fue una decisión estratégica, pues con ella se presentaba una excelente opción para enriquecer y dinamizar la presidencia del CSIC en ese campus que fue el del origen de la expansión universitaria del CSIC en Madrid y que languidecía desde hacía años y, por otro lado, se diversificaba la contribución de la investigación biológica del CSIC en las universidades madrileñas, modulando el excesivo protagonismo que había asumido la UAM en este terreno. La excelente disposición del rector Gustavo Villapalos y de su vicerrector de Investigación, el Prof. Arturo Romero, facilitaron la pronta firma de un convenio para la cesión de terrenos, convenio que fue planteado con una gran amplitud de miras por parte de las autoridades de la UCM.

En relación con este proyecto, me parece oportuna la glosa de los documentos que he rescatado de mi archivo personal tras unas recientes mudanzas. El primero de ellos es el documento que me remitió Gómez-Acebo titulado «Proyecto de Desarrollo del Centro de Investigaciones Biológicas (1989-1992) con fecha del 19 de mayo de 1989 y con número de registro, en la carta de remisión, 11112. En aquellos momentos no se hablaba en el CSIC de Planes Estratégicos como ocurre en la actualidad, pero el documento al que hago referencia estaba provisto de una evidente visión estratégica, planteada además desde el plano temporal por un periodo de cuatro años, como es canónico en los procesos estratégicos. Junto a esta interesante aproximación estratégica, el documento está impregnado del «utopismo» que inspiró la curiosa mezcla de orientaciones social-liberal y anárquica de Gómez-Acebo, y que presidieron sus trayectorias en el fomento de la investigación científica.

Entresaco tres párrafos de la breve pero sustanciosa introducción:

«El proyecto de desarrollo del Centro de Investigaciones Biológicas está basado en hechos fundamentales que [...] determinan todo el proceso. En primer lugar se trata de mantener el espíritu científico [...] a saber, per-

mite la máxima libertad creativa a los diversos grupos de investigación en diferentes ramas de la Biología Fundamental y precompetitiva que mantenga al Centro como un ente científico pluridisciplinar[...] Debemos aclarar también que la Biotecnología o la Ingeniería Genética sólo se aceptan como procesos técnicos al servicio del conocimiento biológico y no como especialidad de la Biología.

En segundo término [...] se acepta que el Centro de Investigaciones Biológicas va a cambiar su sede en un periodo aproximado de tres años, ubicándose en el campus de la Universidad Complutense de Madrid en un edificio de unos 20.000 m², doble que el actual, que permite la posibilidad de trabajar unos 120 investigadores de plantilla y un número de personas de aproximadamente 700.

Todo esto requiere que la infraestructura y el personal de apoyo sea planificado acorde a esas dimensiones.

Por último, también aceptamos [...] que el Consejo Superior de Investigaciones Científicas es capaz de asumir una mentalidad de cambio en su organización tanto en los temas de personal como en el conjunto de sus acciones. Sin este cambio las disfunciones actuales irán en aumento y actuuarán de freno al desarrollo científico».

El segundo documento rescatado, igualmente de gran interés y con un nivel de análisis de mayor amplitud, corresponde al «Informe sobre el Área de Biología y Biomedicina (del CSIC)» presentado en el año 1991, justo poco antes de mi abandono de la Presidencia del CSIC, por quien era el coordinador del Área en aquellos momentos, el Profesor Jesús Ávila.

En las breves líneas que preludian el estudio, el autor del Informe apunta:

«En este informe se expresa una opinión personal sobre los datos que se adjuntan. Es posible que tras la observación de dichos datos pueda haber opiniones diferentes.

La preparación del informe está basada en estudios previos de mi predecesor como Coordinador el Dr. Jaime Renart que puso en funcionamiento toda la infraestructura para un análisis detallado del área».

El documento consta de una primera parte de análisis personal, veintiséis páginas cuyos contenidos conservan una rabiosa actualidad en muchos aspectos, sobre todo en lo que concierne al apartado de sugerencias desarrollado en las pá-

ginas 19 a 26 y que por obvias limitaciones de espacio y tiempo no puedo reproducir ni siquiera comentar con el detalle que merece.

Lamentablemente estos dos relevantes documentos no debieron tener mucho seguimiento por parte de quienes nos sucedieron en los órganos de dirección del CSIC. O si contaron con su seguimiento y apoyo, no debieron ser muy afortunados en la defensa de las ideas contenidas en ellos, puesto que la consecución de los objetivos planteados o bien no se consiguieron o su consecución experimentó importantes retrasos. En el caso concreto que nos ocupa, la ejecución del proyecto de nueva sede para el CIB sufrió clamorosas demoras, que deberían ser explicadas por quienes tuvieron responsabilidades en el periodo comprendido entre 1991 y 2000. Si mis recuerdos no me traicionan, aunque puede ser que lo hagan por mor de la distancia que mantuve sobre los acontecimientos, hubo que esperar a la llegada de César Nombela a la Presidencia del CSIC para que la terminación de la nueva sede del CIB recibiera el impulso final.

EL DESARROLLO CIENTÍFICO ESPAÑOL A PARTIR DE 1980

Para tratar de cumplir con el tema que se me ha asignado y con el fin de completar el panorama del desarrollo científico español en periodos posteriores a la creación del CIB e incluso a los tiempos en que se proyectó su desarrollo, ofreceré algunas notas impresionistas sobre ese desarrollo de la ciencia en España a lo largo de los casi treinta años transcurridos desde la década de 1980 hasta la fecha, periodo que ha registrado una profunda transformación en la contribución española al desarrollo científico mundial. Para mostrar esta panorámica a través de un sucido análisis recurriré a algunas fuentes secundarias.

En primer lugar quiero hacer mención a un artículo de Eugene Garfield en ABC de la ciencia, parte del suplemento cultural de dicho periodo. El fundador y presidente del Instituto de Información Científica (ISI de su nombre inglés) analizó para ese suplemento la evolución de la producción científica española y su impacto en el ámbito universal durante los años 1981-1992. Para este estudio, Garfield se basó en el número total de publicaciones y de las citas recibidas por ellas en las casi tres mil revistas científicas especializadas de las que se nutría en aquellos momentos la base de datos ISI.

Para ser registrada una publicación como española, debía figurar en ella al menos un autor con dirección en España. La producción científica española mostraba un notable crecimiento, habiendo pasado de 3.900 artículos en 1981 a 14.000 en 1992, lo que suponía un incremento del 360%. En ese mismo perio-

do, la producción total del SCI (Science Citation Index) experimentó un incremento de 216%; por lo tanto la producción científica española había crecido a una tasa anual de un 67% superior a la media mundial en el periodo 1981-1992. Garfield argumentaba que ese notable crecimiento era un reflejo de la mayor presencia de los autores españoles en revistas internacionales.

Por otro lado, el análisis específico de los resultados de producción científica por áreas de conocimiento revelaba que el 32% de los artículos, recogidos en la base de datos ISI correspondía a las Ciencias de la Vida (biología molecular y genética, bioquímica y biofísica, microbiología y biología celular, entre las más representativas). Las ciencias químicas y físicas que incluyen las ciencias de la tierra y las matemáticas representaban el 29%. La medicina clínica daba cuenta del 24%, incluyendo todas las especialidades médicas. Las ciencias agrícolas y de la naturaleza (agronomía, ciencias medioambientales, etc) suponían el 10%.

El restante 5% correspondía a la ingeniería y tecnología, abarcando las ciencias de materiales, óptica, acústica y todas las ingenierías.

El análisis del impacto, obtenido por la división del número de citas por el número de artículos publicados, reveló un crecimiento del 48% a lo largo de los doce años analizados. En un análisis comparado para comprender el significado de este dato, se comprobaba que España figuraba en un excelente segundo lugar tras Alemania y por delante de Francia, Estados Unidos, Reino Unido e Italia. A pesar de este importante crecimiento del impacto español en la producción de conocimiento científico, es preciso señalar que el impacto medio representaba, aún y solo, el 71% de la media de los 12 países que formaban entonces la Europa comunitaria.

Los análisis de la evolución del desarrollo científico español en los períodos posteriores a 1992 han gozado de una mayor diversidad y profundidad. El desarrollo de la investigación bibliométrica ha sido espectacular desde una perspectiva global, desarrollo del que también se ha beneficiado España con grupos notables en el CSIC con el antiguo CINDOC al frente, y en otras instituciones públicas como universidades (Carlos III, Granada) y hospitales (IMIM, por ejemplo especialmente en el ámbito biomédico).

Particularmente relevante está siendo la actividad del grupo dirigido por Félix de Moya, en estrecha colaboración con la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT), contribuyendo a la actividad del Observatorio Permanente del Sistema Español de Ciencia y Tecnología de dicha fundación con la elaboración de informes de indicadores bibliométricos de la actividad científica

española por quinquenios, informes que se suelen publicar con periodicidad bienal, permitiendo así recoger la evolución en el ámbito bibliométrico y, por otro lado, comparar los datos de las dos últimos años de cada periodo, pudiendo identificarse con este ejercicio si se dan procesos de aceleración o de retardo.

Un dato muy interesante es que, en momentos de incremento y profundización de estudios bibliométricos sobre la productividad científica española, estos estudios adopten posturas de reflexiva modestia, reconociendo sus limitaciones. En la última edición de estos Indicadores Bibliométricos correspondientes al año 2008, se señala que:

«Los resultados presentados son orientativos en términos de productividad científica internacional. Los indicadores arrojan información sólo con un uso adecuado, combinando la información de cada uno de ellos y comparándola con los dominios de referencia.

Los métodos de evaluación basados en producción científica pueden traer una serie de consecuencias negativas que pervierten el sistema de generación de conocimientos. Es la denominada reflexividad de los indicadores cienciométricos, que puede inducir cambios en las pautas de comunicación científica desarrollando la capacidad de los diferentes agregados para adoptar su actuación a los requerimientos de la evaluación.

[...] Hay que utilizar una gran variedad de indicadores en la evaluación y éstos, a su vez, deben ser complementados y contrastados con otro tipo de análisis y perspectivas [...] revisión por expertos, los retornos económicos generados de la investigación, la capacidad tecnológica, etc.».

La información disponible es enorme. En cualquier caso, la conclusión más interesante para mí es la que resulta de la comparación por países en las 27 áreas temáticas tenidas en consideración: Agricultura y Ciencias Biológicas; Artes y Humanidades; Bioquímica, Genética y Biología Molecular; Negocios, Gestión y Contabilidad; Ingeniería Química; Química; Ciencia de la Computación; Ciencia de la Decisión; Odontología; Ciencias Planetarias y de la Tierra; Economía, Econometría y Finanzas; Energía; Ingeniería; Ciencias Ambientales; Profesiones Sanitarias; Inmunología y Microbiología; Ciencia de los Materiales; Matemáticas; Medicina; Multidisciplinar; Neurociencias; Enfermería; Farmacología, Toxicología y Farmacia; Física y Astronomía; Psicología; Ciencias Sociales; Veterinaria.

En esta comparación, y dejando bien claro la relatividad de los datos, España ocupa posiciones entre los 25 países con mayor producción en cada una de las te-

máticas, y que oscilan entre el lugar 8 correspondiente a Artes y Humanidades, Economía, Econometría y Finanzas; Ciencia Ambiental; Inmunología y Microbiología, y el lugar 15 que corresponde al área de las grandes revistas o ámbito Multidisciplinar. En las posiciones intermedias se encuentran tres áreas en el lugar 9: Agricultura y Ciencias Biológicas; Bioquímica, Genética y Biología Molecular; y Química; el lugar 10 es el ocupado por Ciencia de la Decisión; Matemáticas; Neurociencias; Enfermería; Farmacología, Toxicología y Farmacia; Psicología; Ciencias Sociales, es decir en siete áreas.

La posición 11 es la que ocupa España en tres áreas: Ingeniería; Química; Ciencias de la Computación; Ciencias Planetarias y de la Tierra; el lugar 12 corresponde a cuatro áreas, Odontología; Energía; Ciencia de los Materiales; y Física y Astronomía, mientras que en las áreas de Negocios, Gestión y Contabilidad; Ingeniería; y Veterinaria, España se sitúa en el lugar 13.

Estas posiciones basadas en criterios esencialmente cuantitativos se modulan cuando se cotejan con criterios de cierta índole cualitativa o relativista (especialización y visibilidad), aunque España sigue ocupando posiciones de nivel medio entre los países desarrollados.

La distribución temática en función de las bases de datos ISI según la clasificación de áreas de la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva (ANEP) muestra que las áreas con mayor grado de especialización por parte española, y que se mantienen en este nivel a lo largo de la última década, son las Ciencias Agroalimentarias, la Biología Vegetal, las Matemáticas, la Química, relación a la que se han incorporado más recientemente las Ciencias de la Computación, todas ellas con índices de visibilidad superiores a la media mundial, con la excepción de la última citada.

Si se recurre a las bases de datos Scopus y de acuerdo con la clasificación en las 27 áreas temáticas relacionadas anteriormente, España presenta un índice de especialización temática superior al mundial en 12 de ellas (Agricultura y Ciencias Biológicas; Bioquímica, Genética y Biología Molecular; Química; Ciencias de la Computación; Ciencia de la Decisión; Ciencias Planetarias y de la Tierra; Ciencia Ambiental; Inmunología y Microbiología; Matemáticas; Neurociencias; Farmacología, Toxicología y Farmacia; Física y Astronomía).

Es preocupante sin embargo notar que este grado de especialización decrece en los dos últimos años en la mayoría de las 12 áreas, particularmente en aquellas áreas relacionadas con la biomedicina y la química, aunque hay excepciones como

las áreas de Bioquímica, Genética y Biología Molecular, y de Neurociencias en el primer ámbito, y la Química y las Matemáticas, que se mantienen, mientras que sólo crecen las Ciencias Planetarias y de la Tierra y las Ciencias de la Computación.

En resumen, se puede concluir que el desarrollo científico español no parece responder a ninguna estrategia sino a la propia dinámica de las comunidades científicas; es decir, obedeciendo, en términos de política científica, a un modelo espontáneo, como repetidamente viene señalando Jesús Sebastián, investigador del CSIC en el antiguo CINDOC y coordinador de la Red CTI del CSIC.

Esta dinámica debilita a las instituciones y hace difícil la dirección de los centros e institutos. Quizá por ello sea conveniente replantearse el tema de la financiación y pensar en destinar un porcentaje de la misma a la financiación institucional para que tenga sentido la dirección estratégica a la que nos abocan las actuales modas gerenciales. Esta es una modesta conclusión ya planteada y pensada anteriormente pero que deriva claramente del análisis de la trayectoria del CIB. A lo mejor si se pusiera en práctica, los resultados no serían escasos ni irrelevantes.

REFERENCIAS

- Carta del Director del CIB, José Gómez-Acebo, acompañando Proyecto de Desarrollo del Centro de Investigaciones Biológicas (1989-1992), Documento n.º registro 11112, 19 de mayo de 1989, Presidencia del CSIC, Madrid. Se adjunta como ANEXO en el que se incluye el trabajo en *Science* citado por Gómez-Acebo en su carta.
- Ávila, J. (1991), *El Área de Biología y Biomedicina*, CSIC, Madrid.
- SISE. Observatorio del sistema español de ciencia, tecnología y sociedad (2008). *Indicadores Bibliométricos de la Actividad Científica Española 2002-2006*. FECYT, Madrid.
- Santesmases, M. J., Muñoz, E. (1997a), *Establecimiento de la bioquímica y la biología molecular en España*, Fundación Ramón Areces, Madrid.
- Santesmases, M. J., Muñoz, E. (1997b), «Scientific Organizations in Spain (1950-1970). Social Isolation and International Legitimation of Biochemists and Molecular Biologists on the Periphery», *Social Studies of Science*, 27, n.º 2, 187-219.
- Santesmases, M. J., Muñoz, E. (1997c), «The Scientific Periphery in Spain. The Establishment of a Biomedical Discipline at the Centro de Investigaciones Biológicas 1956-1967», *Minerva*, 35, n.º 1, 27-45.
- Santesmases, M. J., *Severo Ochoa. De músculos a proteínas*. Editorial Síntesis, Madrid.



CSIC

59(3)

ANEXO

• • • Cables Confidential 144
2017 RELEASE UNDER E.O. 14176

4215243-1

• 100 • 100

ENTRADA
C.G.I.C. - ESTUDOS-ICIA
[]

REFERENCES

The second stage of the project is concerned with the development of a general decision-making system for the evaluation of the quality of the environment. This will be based on the results of the first stage, and will be designed to help decision-makers to take account of the environmental implications of their decisions.

Non-vascular plants are also known to have a significant role in the development of soil. The presence of non-vascular plants in the soil is important for the formation of humus, which is a complex organic compound composed of dead plant material. Humus is a key component of soil, providing nutrients and organic matter for plant growth. The presence of non-vascular plants in the soil can also help to stabilize soil particles, prevent erosion, and improve soil structure.

Consequently, the best way to evaluate the effect of a treatment on a population is to compare the mean response of the treated group with the mean response of the control group.

1. The first step in the process of creating a new product is to identify a market need or opportunity. This can be done through market research, competitor analysis, and customer feedback. Once a need is identified, it's important to define the product's unique value proposition and target audience.



CSIC

Revista de Biología de la Universidad de Valencia



PROYECTO DE DESARROLLO DEL CENTRO DE INVESTIGACIONES
BIOLOGICAS (1989-1992)

INTRODUCCION:

El proyecto de desarrollo del Centro de Investigaciones Biológicas durante los tres próximos años, está basado en hechos fundamentales que por su esencia e importancia determinan todo el proceso. En primer lugar se trata de mantener el espíritu científico, que durante los últimos treinta años ha determinado el éxito obtenido por este Centro; a saber, permitir la máxima libertad creativa a los diversos grupos de investigación en diferentes ramas de la Biología Fundamental y precompetitiva, que mantenga al Centro como un ente científico pluridisciplinar, mecanismo que enriquece los resultados científicos a través de la interconexión posible de diversas materias y personas.

Esta raíz y las formas de actuar condicionan la parte científica de esta propuesta que manteniendo el origen solo intenta corregir el balance por exceso o defecto de algunas especialidades. Debenclarar también que la Biotecnología o la Ingeniería Genética, solo se aceptan en este documento como procesos técnicos al servicio del conocimiento biológico y no como especialidad de la Biología.

En segundo término en este documento se acepta que el Centro de Investigaciones Biológicas, va a cambiar su sede en un periodo aproximado de tres años, ubicándose en el Campus de la Universidad Complutense de Madrid, en un edificio de unos 20.000 m², doble que el actual, que permite la posibilidad de que en él trabajen unos 1200 investigadores de plantilla y un número de personas de aproximadamente 700. Todo esto requiere que la infraestructura de servicios y el personal de apoyo correspondiente sea planificado acorde con esas dimensiones.

Por último también aceptamos en la filosofía de este escrito que el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, es capaz de asumir una mentalidad de cambio en su organización tanto en los temas de personal como en el conjunto de sus acciones. Sin este cambio las distorsiones actuales irán en aumento y actuación de freno al desarrollo científico.

INFRAESTRUCTURA:

A: INMUEBLE

La estancia durante los tres próximos años, en el edificio de Velázquez 144, coincidente con el traslado del Instituto Santiago Ramón y Cajal a su nueva sede, implicará unas mínimas inversiones en infraestructura (anexo nº 1) que consisten en remodelaciones y mantenimiento de laboratorios y obras generales que hagan posible durante este intervalo que el personal del Centro realice sus funciones en unas condiciones mínimas de seguridad y dignidad lo mismo en su trabajo que en su convivencia diaria. Los presupuestos presentados coincidirán con los mínimos necesarios.

Al tiempo el Centro ha presentado un preproyecto (anexo nº 2) sobre la construcción de un edificio en la Universidad Complutense siguiendo modelo equivalente al de laboratorios internacionales similares. Para tener seguridad en su construcción opinamos que en el futuro contrato de construcción se deberían establecer posibles procedimientos que reduzcan la posición del Consejo al mínimo como controlador del proceso, hecho que daña la seguridad que su realización se lleva a cabo en plazos y calidad previstos. Se ha contemplado que un 10% del espacio de los laboratorios quede en situación de disponibilidad para grupos nacionales o extranjeros que tengan deseo de realizar sus trabajos experimentales en las nuevas instalaciones. Se considera requisito imprescindible que trabajen con financiación propia.

B: MATERIAL CIENTÍFICO

En el (anexo 3), se presentan las renovaciones y la adquisición de inversiones en el material científico necesario. Se clasifica en reposiciones, ampliaciones y en nuevas técnicas. Se distribuye por años y por orden de prioridad y se prevé que en el año 1991 debe haber un extra en las inversiones para el nuevo edificio. El conjunto de los tres años asciende a una inversión aproximada de 320 Mptas., y en el año 91 el extra corresponde a unos 250 Mptas.

También se contempla en el año 1991 una inversión de mobiliario para el nuevo Centro de entre 500 y 600 Mptas.

GESTIÓN ADMINISTRATIVA Y CONTROL PRESUPUESTARIO:

Durante los dos últimos años el Centro de Investigaciones Biológicas ha realizado un esfuerzo importante en la reorganización y control de la actividad de la entidad. Se han instalado sistemas informáticos para el control y seguimiento de presupuestos anuales referidos a proyectos y gastos de estructura del Centro, así como para el seguimiento de pedidos y control de almacén. Asimismo se han elaborado manuales operativos para normalizar y simplificar las labores administrativas que constituyen un soporte documental importante para los usuarios (anexo nº 4). Estos sistemas han permitido mantener informados permanentemente a los diferentes grupos de investigación y a la Dirección de la evaluación de los presupuestos asignados a cada uno de ellos, conocer las peticiones de trabajo solicitadas a los Servicios que estaban pendientes de realizarse, proporcionando estadísticas de plazos de respuesta y espera y controlar la cartera de pedidos pendientes de recibir y las existencias de almacén (anexo nº 5). No obstante, el desarrollo de este Centro implica también el de este proyecto requiriéndose una notable potenciación de este departamento puesto que en la actualidad solo está cubierto por tres personas, cuando en la reestructuración inicial se consideraba fuerza de cinco. Considerando además que en el corto espacio de tiempo de dos años, una de las empleadas del Servicio se jubila y aceptando el crecimiento posiblemente exponencial de los presupuestos en el futuro se considera que para el año 1992 esta Unidad debe contar con un mínimo de siete personas que esencialmente pueden ir formándose durante estos tres años. También incluimos las necesidades de desarrollo en material informático (anexo nº 6) que consisten esencialmente en un multipuesto informático y un archivador electrónico. También hay que tener en consideración que el personal de este Servicio necesita cursillos continuos de adaptación a las nuevas técnicas de contabilidad y gestión de forma que los investigadores científicos queden liberados cada vez más de tareas burocráticas.

SERVICIO DE PEDIDOS Y ALMACÉN

Este departamento, también de la máxima importancia ya a necesitar con urgencia un nuevo empleado debido a la baja de uno de ellos. Sería conveniente que parte del personal de este Servicio, siguiera cursos en marketing o logística y que se dotara de un presupuesto para almacenar "stocks" de los productos y material inventariable de uso más frecuente en el Centro.

DIRECCIÓN Y SECRETARIA

Dado el volumen del trabajo a realizar y a pesar de que este Servicio está parcialmente informatizado se va a requerir en el futuro inmediato una nueva plaza a nivel de secretaria además de un ordenador de tipo personal y un archivador electrónico tipo scanner. Para el nuevo edificio se necesitará otra tercera plaza, con su correspondiente ordenador.

SERVICIOS GENERALES Y LABORALES Y SUPALTERNOOS

Debido a problemas que en general rebasan el ámbito del CSIC, el personal laboral está claramente discriminado profesional y salarialmente y sus perspectivas son prácticamente inexistentes. Dadas las bajas recentes en el personal de limpieza, recientemente se ha aumentado ligeramente la contrata con una empresa externa a la Institución. No obstante consideramos que en el siguiente presupuesto deben aumentarse muy considerablemente las dotaciones económicas de esta contrata en el año 1990 ya que actualmente la limpieza del Centro es deficiente. La tendencia general debe de ser sustituir a este personal por contratas generalizadas de limpieza que deben de estar ultimadas el día de inauguración del nuevo edificio.

Respecto a los consejeros, la baja en este mismo mes (excedencia) de uno de los dos, obliga a que urgentemente sea sustituido por otra persona. Para el nuevo edificio se considera que todos los servicios de seguridad del mismo deben ser contratados con empresas ajenas a la Institución.

BIBLIOTECA

La biblioteca del Centro de Investigaciones Biológicas, se considera que es probablemente la mejor del Estado Español en Biología. No obstante al Consejo Superior le cuesta mucho trabajo reconocer este hecho y la importancia que los fondos bibliográficos tienen en el desarrollo científico de una nación. Los presupuestos actuales son justo los mínimos para mantenerla al actual nivel (ver memoria económica). Consideramos que se deben tomar medidas urgentes para duplicar los fondos de adquisición bibliográfica y el Centro se compromete a buscar en el exterior la misma cantidad por aportaciones privadas (sitio web Instituto Biológico). Se incluye (anexo nº 7) las necesidades de este servicio y los Congresos y Seminarios a que es conveniente que asista este personal. Todas estas peticiones son el mínimo necesario para mejorar este

Importante biblioteca al servicio público.

ENCARGADO DE PERSONAL

En la actualidad esta posición está vacante. El Centro del ramo de Biológicas requiere que con la máxima urgencia se date esta plaza.

SERVICIOS ESPECIALES

ANIMALARIO

Las actuales instalaciones presentan un tamaño reducido, pero no obstante son de una gran efectividad. En el Anexo nº 8, se presentan las futuras necesidades teniendo en cuenta que en el nuevo edificio se ha reservado una extensión de 600 m² para este Servicio, cuya montaña debe comenzar a ser prevista. También se incluye la necesidad de dos nuevos cuidadores de animales que deben estar formados para el año 1992.

CONTROL DE RADIACTIVIDAD Y PRODUCTOS TÓXICOS

Como consecuencia del Catálogo de Puestos de Trabajo este Servicio está a punto de extinguirse, justo en el momento en que al Centro de Investigaciones Biológicas le ha sido concedida la categoría "2" (Anexo nº 9), por el Consejo de Seguridad Nuclear. Es urgente volver a dotar a este Servicio con los puestos de trabajo adecuados según manda la ley, es decir, Jefe de Radiactividad y un Operador a nivel de Graduada Escalor. Si no se atienden estas necesidades con urgencia el Centro va a volver a tener problemas importantes con el Consejo de Seguridad Nuclear.

SERVICIO TÉCNICO Y DE MANTENIMIENTO

En la actualidad este Servicio está dividido en el mantenimiento de instalaciones, biinstrumentación y la jefatura y administración del Servicio. Estos servicios deben de potenciarse y mejorarse en lo que sea necesario, sobre todo teniendo en cuenta su importancia en mantenimiento preventivo y en un buen funcionamiento del Centro, siendo además generadoras de ahorro en tiempo y dinero.

**Jefe de Unidad de Servicios e Infraestructura
Administración del Servicio (2 Administrativos)**

Mantenimiento e instalaciones:

Jefe de Departamento (Ingeniero Técnico o FP2 con experiencia).
Centrales y líneas
Electricidad (dos maestros industriales o FP2)
Carpintería (un maestro industrial o FP2)
Climatización (un maestro industrial o FP2, aire acondicionado)
Varios: un motor.

Instrumentación:

Jefe de Departamento (Ingeniero Superior o Técnico con experiencia, electrónica industrial o telecomunicaciones),
Electrónica (un Ingeniero Técnico y un maestro industrial o FP2)

Diseño:

(Jefe de Departamento, Ingeniero Superior o Técnico con experiencia, mecánica, química, C.A.D.)
Mecánica (un maestro industrial)
Administración del Servicio (dos administrativos)

SERVICIO DE INFORMATICA

El Centro posee un ordenador Central donado por el Banco de España, que se pretende dar servicio a todos los grupos de investigación que lo requieren. Designadamente el operador ha pedido excedencia y el Informático que se hacía cargo (contrato no renovado) se ha colocado en la Industria. Urge poner en marcha el Servicio, contratando un Jefe Informático a nivel de Titulado Superior y un Operador.

RESTO DE LOS SERVICIOS ESPECIALES

Sus necesidades de material científico están incluidas en el EPRAE correspondiente. Se solicita una plaza de Titulado Superior para el Servicio de Química de Plantas (actualmente solo existe a nivel de contratado). Dado que en breve plazo se recibirá un aparato de síntesis de oligonucleótidos, se hace necesaria otra plaza de Ayudante de Investigación. También se precisa otra plaza de Auxiliar de Laboratorio para el Servicio de Cultivo de Tejidos Animales.

CONSIDERACIONES GENERALES QUE INCIDEN DIRECTAMENTE EN EL DESARROLLO CIENTÍFICO

A) PERSONAL

La falta de movilidad, las estructuras rígidas, los bajos salarios en relación a lo que debían de ser en una economía de mercado cuestionan muy seriamente en la posibilidad de un desarrollo científico. El Catálogo de puestos de trabajo recientemente aprobado va a acentuar lo anteriormente expuesto ya que los puestos catalogados en líneas generales no corresponden con la realidad de lo que es el funcionamiento del Centro y Servicios muy importantes quedan segregados de todo el proceso. Creemos que el Consejo Superior en esta parcela ha llegado a un punto sin retorno y debe tomar medidas urgentes que permitan a los Centros de Investigación comportarse estructuralmente como entes flexibles en donde se considere al capital humano como esencial. Sugérimos que se adapten nuevas fórmulas administrativas que por lo menos en este campo permitan las mismas capacidades de las que hoy está dotada una empresa pública, lo que implica abandonar el concepto funcionalista de la ciencia, que solo va a condicionar a grupos colectivos de personas muy escasamente motivadas y sin perspectivas. Creemos que la mayoría del personal debe de entrar en la institución a través del sistema contractual y la mayoría de los grupos de investigación consideren de la misma importancia que los jefes de Proyecto tengan la posibilidad de llevar a cabo los contratos desde los fondos de investigación. Esta forma de actuar es absolutamente consecuente con el Plan Nacional de Ciencia que acepta el Proyecto de investigación como la Unidad esencial de todo el proceso. Al mismo tiempo permitiría una mejora salarial en el conjunto de los empleados y no existiría ese desfase que impide en el momento actual cubrir muchos puntos de absoluta necesidad pero que por ser nuestros suarios muy inferiores a los ofrecidos en el mercado son muy difíciles de cubrir. Somos conscientes que estos cambios en la organización del Consejo necesitan de medidas transitorias y de acciones administrativas especiales, pero no obstante creemos que son absolutamente necesarios.

Estamos convencidos que es imprescindible tratar de hacer atractivo la profesión de investigador científico cuya remuneración comparada con la de otros colectivos equivalentes en la administración, se va desfasando cada vez más por el lado negativo (médicos, jueces, profesores de Universidad, etc), la administración del Consejo debe adquirir conciencia de que no tienen que optar indefinidamente en inferioridad manifiesta con respecto a los colectivos nacionales. Lo mismo ocurre con el resto de personal de apoyo y de servicios, sobre todo en estos

citados que cada vez van adquiriendo más importancia en el desarrollo de nuestros programas de investigación quedándose completamente desfasados. En resumen, hay que tener en cuenta que el proceso científico es caro y que lo más importante de él es el conjunto del capital humano.

PERSONAL HUMANO

Este Centro ha sido pionero en el concepto de que las inversiones en el desarrollo del conocimiento de nuestro personal deben adquirir la misma importancia que la de aparatos u otros capitales. La investigación moderna exige cada vez más grupos organizados en sistemas flexibles cuyo reciclaje es y debe de ser una constante de la vida cotidiana de los trabajadores en el campo de la Ciencia. Esto es obligado por el rápido avance tecnológico y la difusión de los conocimientos que obliga a una adaptación rápida de todos. El Consejo debe dotar al Centro de Investigaciones Biológicas de una asignación presupuestaria a determinar según proyecto presentado para su gestión en el propio Centro. Primer año aproximadamente 10 Mptas.

FORMACION DE TECNOLOGOS

El Centro de Investigaciones Biológicas en principio está dispuesto a aceptar y ofrecer sus técnicas más avanzadas para la formación de Técnicos especializados licenciados que por diversos motivos no van a desarrollar una carrera científica. Entre estas técnicas podemos citar mecanización, micromanipulación celular, química de proteínas, cultivo de tejidos, animalario, microscopio electrónico, cromatografía, etc. Todo el desarrollo deberá estudiarse y realizarse después de una discusión particular con las Autoridades del Consejo Superior, y no olvidando en ningún momento las compensaciones económicas para aquellas personas que dediquen tiempo a este tipo de formación. Al mismo tiempo el Centro puede ofrecer Masters en Tecnología Biológica.

FORMACION DE DOCTORIOS

Predoctorales: La mayoría de los grupos de investigación de este Centro están dispuestos a dictar Tesis Doctorales en la medida de sus posibilidades. La extensión a crear en el Centro verdaderos programas del doctorado con el plus de enseñanza teórica propia y su colaboración con otras instituciones, es altamente deseada y factible, pero pasa por unos requerimientos que deben de ser plenamente aceptados. Son importantes hacerme constar que se establezcan cumplimientos económicos correspondientes

de esa enseñanza (estímulos a la Universidad). También se considera importante que el CSIC debe de tener la capacidad legal de otorgar títulos de Doctores. Es importante que la Beca esté dirigida a Proyectos para que en caso de baja pueda ser rápidamente sustituida.

Postdoctorales: Se desea que este personal sea contratado directamente por los Proyectos de Investigación, lo que implica un nivel contractual a nivel de Colaborador Científico. Se admite que una vez acabada la Tesis Doctoral los Postdoctorales realicen por un período de tiempo su trabajo científico en grupos distintos a aquellos en los que han realizado la Tesis Doctoral. A todo este personal hay que buscarle la oportunidad de que si no es factible su ingreso en la Institución por limitaciones de espacio puedan desarrollar su trabajo y sus conocimientos en otros lugares. Se recomienda al Consejo Superior que realice gestiones y posibles contactos de servicios con diferentes empresas especializadas "en captación de cerebros" para que esto sea posible. Gestiones del Centro han demostrado que esto es posible, las formas de acceso a la permanencia en la Institución como miembro de la plantilla científica se describen en "Normativa".

Colaboradores Científicos: (nuevas plazas) El Centro de Investigaciones Biológicas en el próximo trimestre tiene capacidad para absorber unas 19 de estos puestos considerando las posibilidades de espacio y que se incorporen para dirigir grupos de investigación. No obstante, este número puede ser aumentado con grupos de investigación que les acepten a pesar de la limitación de espacio. En el momento actual la gran mayoría de nuestros grupos han formado personal altamente cualificado lo que impide establecer prioridades respecto a las posibles especialidades de la convocatoria. Las plazas deberán convocarse por especialidades lo más homogéneas posibles de acuerdo con la Política Científica general y penso informe razonado del propio Centro y siempre con control de este sobre los Tribunales.

Profesores e Investigadores Científicos: El desfase entre el número de plazas que ha habido en los últimos años y la cantidad de gente preparada para ocupar esas posiciones exige un trámite de urgencia que incorpore a la gran mayoría de los investigadores a la escala de Profesores de Investigación y a muchos de nuestros Colaboradores a la de Investigador Científico. Asimismo, existen Colaboradores Científicos que se encuentran capacitados para el puesto de Profesor de Investigación. Además, como se ha dicho anteriormente, urge que las remuneraciones sean consecuentes con la formación exigida y los requerimientos económicos deben adaptarse a lo que exige vivir en una gran ciudad como es Madrid. El número de

6
plazas de promoción, solo debe de estar limitado por los méritos de los solicitantes.

Técnicos Superiores y Ayudantes de Investigación:
Existe en la actualidad un déficit de unas treinta plazas en base a considerar que cada grupo de investigación debe de tener asignado por lo menos un miembro de este personal. Hay que tener en cuenta que mucho de este personal en la actualidad tiene que realizar funciones de apoyo al Centro fuera de los laboratorios de investigación, por lo que la situación es todavía más acuciante. Se recomienda como muy necesario que este personal pueda ser también contratado por los Proyectos de Investigación.

Nueva Normativa de acceso: En la actualidad los sistemas de acceso carecen de toda credibilidad, por lo que proponemos los siguientes en líneas generales: a) se acepta que en la Institución se debe de entrar por la vía contractual; b) que los concursos deben de atenderse a la valoración de los propios individuos y no todos dentro todos como en la actualidad; c) que las plazas deben ser definidas de una forma concreta ya que los concursos deben de celebrarse entre personas con una especialización lo más homogénea posible para que sean más justos; d) el personal científico contratado después de un periodo de tres años podrá presentarse a tenencia de un puesto permanente. Si Coloque Superior someterá su currículum vitae a cinco laboratorios internacionales o españoles en donde se realice un trabajo científico de las mismas características. Si las evaluaciones son negativas la persona en cuestión tendrá otro periodo durante los tres años siguientes dentro podrá presentar de nuevo sus credenciales a su libre voluntad. En caso de no obtener plaza permanente durante este segundo periodo se dan por terminadas sus opciones. En caso de duda el Presidente del Consejo Superior podrá ampliar la evaluación a otros diez nuevos laboratorios de las mismas características.

Para el resto del personal se pueden arbitrar fórmulas semejantes aunque con las matices derivados de sus características.

RECOMENDACIONES SOBRE EL RECLAMO

Eslo deseable que el nuevo Reglamento del Consejo Superior mantenga las mismas remuneraciones participativas como en la actualidad. En este sentido se recomienda que el nombramiento de Directores se haga por los mismos o parecidos procedimientos que los actuales y que los Jefes de los Institutos tengan las mismas funciones a este respecto que los actuales.

Se reclama que se conceda al Centro la autorización administrativa y de contratación de forma que una vez aceptados los presupuestos por el Consejo Superior, la inspección de la gestión se haga a posteriori y no como hasta ahora. Se reclama que los presupuestos del Consejo Superior se hagan de una manera realista y no incluyan como sucede año tras año que solo aumenta el tanto por ciento de inflación a las diferentes partidas sin estudios previos.

En resumen concebimos un Consejo Superior que abandone su actual estructura de funcionamiento como un Instituto único y acepte el funcionar como un "holding" de Centros de Investigación tipo Instituto Nacional de Industria. El Reglamento, por tanto, debe de introducir en sus artículos estos nuevos conceptos. En todo caso se requiere que las nuevas Normativas y Reglamento del Consejo Superior sean discutidos en los Centros antes de su aceptación por las autoridades.

DESARROLLO CIENTÍFICO

La organización actual científica del Centro se divide a grupos de investigación, se puede agrupar en seis grandes Áreas, que corresponden a: Genética, Fisiología y Biocíntica Animal, Virología, Microbiología, Fisiología y Patología Vegetal, Biología Celular e Inmunología (aprox 10). Su desarrollo, debe ser discutido según posibilidades futuras que requieren un estudio profundo. Es importante el tener en cuenta el desarrollo de la Biomedicina actualmente no lo suficientemente potenciada sobre todo en aspectos relacionados con la Biología Celular y Molecular de células de mamíferos.

SUMARIO

Se presentan las necesidades de Desarrollo del Centro de Investigaciones Biológicas en el próximo trienio (1989-1991) de una forma integrada, es decir, considerando que la Política Científica de un Centro de nuestras características requiere acciones en diferentes frentes que hagan posible el desarrollo científico. Se describen las necesidades de inversión en el inmueble actual y se hacen las provisiones de inversión para el próximo tránsito científico (muelles, etc.).

Se da la máxima importancia a nuevos conceptos respecto al tratamiento de personal. Lo mismo en sus retribuciones que en su promoción y se considera al Proyecto de Investigación como el eje más importante donde deben de girar todas las acciones futuras. Se concibe un nuevo Consejo Superior de Investigaciones, descentralizado en sus funciones, además de adaptarse a formas mucho más ágiles en sus acciones administrativas (formas de actuación similares a la empresa pública).

Se requiere también la participación y opinión del Centro en las próximas Normativas y Reglamento del Consejo Superior.

Harvard Tackles the Rush to Publication

New Harvard guidelines set for keeping data, supervising lab, limiting papers—preventing fraud



This is one of a series of scientific articles about science in print.

PUBLISH AND PERISH. Behind growing concern about the quality of the scientific literature lies a simple notion that if the enterprise could only put less emphasis on quantity and more on quality, embarrassing cases of fraud and error could be nearly stopped. At a recent National Institutes of Health conference on scientific authorship, Marcia Angell of *The New England Journal of Medicine* summarized this sentiment when she said that "success and success result from the pressure to publish," which can be traced to the idea that for promotion boards and grant-giving committees numbers count.

Now Harvard Medical School, beset in the past few years by its fair share of instances of research misconduct, has taken a clear, bold, and inward-looking route to combat the problem. Harvard has published guidelines that dare to suggest that someone up for promotion to full professor should be judged on no more than 10 papers. Those up for associate professor could make the grade on the basis of a mere seven papers, presuming they were pretty good ones. A person could become an assistant professor with only five good papers in the literature.

This notion is not unique to Harvard. It has been brought up by a number of scientific leaders, including DeWitt Stetten, Jr., former deputy director of NIH, who noted in a letter to *Science* in 1986 that on 12 occasions he requested in nomination for both the Nobel Prize and membership in the U.S. National Academy of Sciences. Stetten suggested that decisions on promotions, appointments, funding of research, membership in prestigious societies, and the award of medals and other honors be based on a carefully selected list of publications (Science, 4 April 1986, p. 12).

These articles on science appeared in the *Journal of Law*, p. 250, and *J. Law*, p. 16.

20 JULY 1988

SCIENCE 241

What Harvard is trying to do is institutionalize the concept through a set of guidelines on scientific research and publication that are noteworthy primarily for putting in writing what one might have thought was obvious. The primary reason for "excluding" guidelines that Harvard says are already in effect in its laboratories is to bring them to the attention of young investigators who, the Harvard guidelines state, deserve "zealous supervision" by their lab chiefs. A professor who lets his/her role to the editing of manuscripts does not provide adequate supervision.

In addition, the Harvard guidelines suggest that authors be held responsible for



Daniel Tosteson, seen here in an interview, thinks some changes in scientific practice are justified by the pressures of citation.

papers that carry their names and avers that "the only reasonable criterion for the author to make a significant contribution or practical importance" to the work is a period in which "honorary authorship" is increasingly common, a policy being adopted and done so much that it has a kind of hallowed appeal.

The medical school guidelines also specify an author's obvious nature, depending on original data: "Citation of all original primary laboratory data must be restricted to the unit in which they are generated," the Harvard guidelines say. The guidelines suggest

including data in several notebooks or transcribed pages, which should be kept as long as "colleagues or editors of published results may raise questions about the validity of reference to such data."

The Harvard committee that drafted these guidelines for considerate behavior, chaired by pathologist Shirley Dowdall, also admonished against bibliographic bombing by the method known as the free-jacketable cited. "[T]he rapid publication of data without adequate tests of reproducibility or assessments of significance, the publication of fragments of a study, and the inclusion of multiple similar abstracts or manuscripts differing only slightly in content," may not be such a great contribution to science, the group observed.

In making these guidelines widely available, medical school dean David C. Force said he anticipated their being adopted. The guidelines are "not intended to be strict," but rather as a statement of desirable practices that might be adapted to the needs of each research group, he said.

In light of the great pressure to publish in current events, long unanswered, it would be nice if they can, in fact, police themselves. It will be interesting to see how seriously Harvard researchers take the board's response to the trend change.

One other decision in tuning the rules for paper authorship sentence emerged in the NIH's armchair conference that bears consideration. It was suggested that a new category of authorship be established, primarily for those who would be responsible for those who actually contribute to the conception, generation of data, analysis, and interpretation of data. A name for it would be for those who fit the "with the assistance of" or "in collaboration with" designation, such as those often committee members, and members of a institution, like the *New England Journal of the American Medical Association*, involved in helping the author write.

The people in our setting, concluded a panel, said that would at once relieve energies from irrelevant and inappropriate findings, as well as focus on the actual role played by individual researchers in these days, with the two groups bearing up on the credit for the work. The AAAS will hold the second of three workshops on September 21 at the Institute of Medicine, with most of the meeting of October 19 part of it; no question of the widespread endorsement of the plan.

The outcome of these and similar efforts could have a major influence on Congress, which is debating the idea of amending regulations of its own to strengthen the acceptance of the research committee's recommendations that would have the force of law.

• Barbara J. Cullinan

NEW YORK CITY

