

Nº 188  
Junio 2016  
Publicación  
trimestral

# SEBBM

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

## LA REVOLUCIÓN VERDE ¡EN MARCHA!



SEBBM  
SEBBM

# La **SEBBM** contribuye al progreso de la Ciencia

Con un crecimiento continuado neto de 50 socios al año, que se traduce en más de 3.500 socios actuales, 20 grupos científicos y 1.000 inscritos a cada uno de nuestros congresos, promovemos la sociedad basada en el conocimiento

*Pero no estamos solos...*

## LOS SOCIOS PROTECTORES CONTRIBUYEN AL PROGRESO DE LA **SEBBM**

asebio

BIO-RAD

CONTROLTECNICA

ependorf

Fisher Scientific  
Part of Thermo Fisher Scientific

MEDINA

gsk  
GlaxoSmithKline

M  
MERCK MILLIPORE

PanReac  
AppliChem  
ITW Reagents

Promega

Roche

SIGMA  
Life Science

VIAJES  
El Corte Inglés

WALDNER

*Porque son de los nuestros\**

\* "Serán socios protectores aquellas entidades que quieran contribuir al sostenimiento y desarrollo de la SEBBM y sean aceptadas como tales. Tendrán categoría de socios, podrán participar y votar en las asambleas generales y recibir la misma información y publicaciones que los socios ordinarios (...)"

Más información sobre la figura de socio protector en:  
[sebbm@sebbm.es](mailto:sebbm@sebbm.es) o llamando al 91 561 33 81

SEBBM  
SEBBM

Sociedad Española  
de Bioquímica  
y Biología Molecular



Número 188 – JUNIO 2016

SEBBM es una publicación periódica de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular

© SEBBM. Los artículos y colaboraciones reflejan la opinión de sus autores y no necesariamente la opinión de la SEBBM. Se autoriza la reproducción del contenido, siempre que se cite la procedencia.

**Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular**

Rodríguez San Pedro, 2 - 2ª pl.

Dpcho. 210 – 28015 Madrid

Tel.: 91 561 33 81 – Fax: 91 561 32 99

e-mail: [sebbm@sebbm.es](mailto:sebbm@sebbm.es)

<http://www.sebbm.es>

**Editor:** Miguel Ángel de la Rosa

**Editor honorario:** Joan J. Guinovart

**Editor adjunto:** Joaquim Ros

**Consejo editorial:** Félix Goñi, Joan J. Guinovart, Federico Mayor-Menéndez, Xavier Pujol, Joaquim Ros, Miguel Ángel de la Rosa, Vicente Rubio

**Director:** Xavier Pujol Gebellí.

**Secciones:**

**Investigación:** Joaquim Ros

**Educación Universitaria:** Ángel Herráez

**Crítica de libros:** Juli Peretó

**Ciencia en Autonomías:** José María Vega

**Sociedad:** César de Haro

**Empresas:** Itziar Alkorta

**Coordinación del número 188:**

José Pío Beltrán Porter

**Redactor jefe:** José M. Valdés

[chema@grupoicm.es](mailto:chema@grupoicm.es)

**Publicidad:** Sonia Bautista

[sonia@grupoicm.es](mailto:sonia@grupoicm.es)

**Publica:**



**Grupo ICM Comunicación S.L.**

Avda. de San Luis, 47

28033 Madrid

Tel.: 91 766 99 34 – Fax: 91 766 32 65

[www.grupoicm.es](http://www.grupoicm.es)

e-mail: [sebbm@grupoicm.es](mailto:sebbm@grupoicm.es)

ISSN: 1696-473X

Depósito legal: B-2470-99

Impreso en España

Edición digital: [www.sebbm.es/revista](http://www.sebbm.es/revista)

## SUMARIO

### TRIBUNA

Informes para la reflexión.....	4
Federico Mayor Menéndez	

### EDITORIAL

La tercera rama .....	5
Miguel Ángel de la Rosa	

### DOSSIER CIENTÍFICO

La revolución verde ¡en marcha!.....	6
José Pío Beltrán Porter	

Las nuevas herramientas de edición genómica y la mejora genética de plantas .....	8
Josep M. Casacuberta y Pere Puigdomènech	

La heterosis, esa importante desconocida .....	13
José Luis Micol	

Plantas que producen más con menos .....	17
Javier Paz-Ares y Juan Carlos del Pozo	

Biotecnología agrícola para mejorar la tolerancia a sequía y salinidad .....	21
Pedro L. Rodríguez y José Manuel Pardo	

Estrategias biotecnológicas para el control del Huanglongbing .....	25
Berta Alquézar y Leandro Peña	

### ENTREVISTA

Avelino Corma .....	28
"El éxito nos da mayor capacidad de elección"	

Xavier Pujol Gebellí

### POLÍTICA CIENTÍFICA

La crisis entra en crisis .....	32
Xavier Pujol Gebellí	

### RESEÑA

En busca de nuestros orígenes .....	35
Enrique Viguera Mínguez	

### EDUCACIÓN UNIVERSITARIA

Métete a Michaelis en el bolsillo .....	36
Ángel Herráez	

### ENTIDADES COLABORADORAS

Fundación MEDINA, modelo singular de investigación público-privada para el descubrimiento de nuevos fármacos .....	39
Itziar Alkorta	

### REFERENCIAS

.....	40
Joaquim Ros	

### SOCIEDAD

Reconocimientos.....	43
Robert Huber, académico de honor de la Real Academia Sevillana de Ciencias .....	44
Grupo del Metabolismo del Nitrógeno: 30 años de actividad.....	45
Menciones especiales del concurso "Cuéntaselo a tus padres" .....	46

### IN MEMORIAM

Prof. Giorgio Semenza (1928-2016) .....	47
José Emilio Mesonero Gutiérrez	
María de la Luz Cárdenas	

AGENDA Y CATABOLITOS.....	50
---------------------------	----

# INFORMES PARA LA REFLEXIÓN

En las últimas semanas se han conocido distintos manifiestos e informes que invitan a reflexionar sobre la mejor manera de priorizar y organizar la investigación científica. En una carta publicada en *Science* el 25 de marzo, un grupo de reconocidos líderes de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) de los Estados Unidos, encabezado por su Director, Francis Collins, recordaba que la ciencia básica era la base esencial (“bedrock”) del progreso científico, y que muchos de los principales avances médicos se fundamentaban en investigaciones que en su origen no se dirigían a ninguna patología en particular. El requisito de un apartado específico sobre “relevancia para la salud pública” en cada solicitud de proyecto del NIH podría generar en los científicos la percepción de que su investigación debe tener relaciones directas con enfermedades concretas para incrementar sus posibilidades de financiación, lo que estaba disminuyendo la proporción de solicitudes de proyectos básicos en algunas áreas. Ante esa situación, los firmantes de la mencionada carta afirman que “los investigadores deben perseguir lo que les apasiona, sea en relación a temas básicos o en aquellos enfocados a patologías concretas”, y que es esta mezcla enriquecedora la que mejor garantiza cumplir los objetivos del NIH.

Este debate no es nuevo, pero sigue siendo pertinente a la hora de diseñar las políticas científicas que permitan conciliar investigaciones de riesgo y de verdadera frontera con plataformas de cooperación básico-clínica que aceleren la traslación del conocimiento a un mejor diagnóstico y tratamiento de las enfermedades. La definición del nuevo instrumento que tome el relevo del actual Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2013-2016 será un momento adecuado para plantear con claridad y actuar sobre estas y otras cuestiones. En este sentido, el reciente Informe Cotec ha puesto de manifiesto el preocupante aumento de la brecha en inversión en I+D en España respecto a los países más avanzados de Europa desde 2009, así como una notable



**Federico Mayor Menéndez**

Presidente SEBBM

disminución del empleo público relacionado con la I+D. Invertir esas tendencias y planificar adecuadamente el gran relevo generacional que tiene que producirse en los próximos años en los OPIs y en las Universidades es un reto de primer orden para el futuro de nuestro país.

Aprovecho esta oportunidad para animaros a acudir al XXXIX Congreso de la SEBBM que se celebrará en Salamanca del 5 al 8 de septiembre. El comité organizador ha trabajado mucho para configurar un programa científico y unas actividades complementarias de gran interés en el marco de una ciudad incomparable. La SEBBM otorgará 100 bolsas de viaje

destinadas a facilitar la asistencia de jóvenes investigadores, a los que invitamos especialmente a inscribirse, ya que son parte esencial para el éxito del congreso. ¡Os esperamos a todos en Salamanca!

**FIRMANTES DE LA CARTA PUBLICADA EN MARZO EN SCIENCE AFIRMAN QUE “LOS INVESTIGADORES DEBEN PERSEGUIR LO QUE LES APASIONA, SEA EN RELACIÓN A TEMAS BÁSICOS O EN AQUELLOS ENFOCADOS A PATOLOGÍAS CONCRETAS”, Y QUE ES ESTA MEZCLA ENRIQUECEDORA LA QUE MEJOR GARANTIZA CUMPLIR LOS DISTINTOS OBJETIVOS DEL NIH.**

# LA TERCERA RAMA

La ciencia de siempre se caracteriza, en esencia, por la búsqueda de la verdad y el saber. La ciencia de hoy demanda, sobre todo, soluciones a los retos sociales. Es la evolución entre dos formas de hacer ciencia, en la que el afán de descubrir propio del *Homo sapiens* de Linneo da paso al impaciente sentir práctico del *Homo faber* de Benjamin Franklin, en la que los científicos (del inglés *scientist*, término acuñado por William Whewell en 1834, por analogía con *artist*, para resaltar la creatividad como elemento clave en común) pasan a ser “trabajadores de la ciencia”.

Atrás quedan, pues, los tiempos y modos de hacer ciencia de nuestros sabios más ilustres, tiempos y modos en que el objetivo era el conocimiento de la naturaleza y del hombre como tales, el descubrimiento del entramado íntimo del universo todo, en el que el hombre es ni más ni menos que su pieza dovela. Esta manera de aproximación a la esencia misma del hombre y su entorno, de escudriñar en el interior más íntimo del ser, representaba una envidiable sinergia entre ciencia (del latín *scientia*, conocimiento) y filosofía (del griego *philos* y *sophia*, apatencia por el saber), que venían a ser una misma cosa. De hecho, la ciencia fue filosofía antes que ciencia, con los pensadores griegos, y pasó a ser filosofía de la naturaleza, con los primeros fundadores de la ciencia moderna.

En Descartes encontramos una confianza plena en la ciencia, en el progreso ilimitado del saber humano, que debe hacernos «dueños y señores de la naturaleza». La filosofía cartesiana es «un árbol, cuya raíz es la metafísica, cuyo tronco es la física, y las ramas que salen de ese tronco todas las demás ciencias que, en lo esencial, se reducen a tres: medicina, artes mecánicas y moral». En su origen vemos que ciencia, técnica y moral conforman las tres caras del conocimiento, del desarrollo de la personalidad del hombre como método y procedimiento de su existencia, los tres pilares sobre los que se sustenta su íntima razón de ser. El hombre es más, mucho más, que ciencia y tecnología. Y no debemos olvidar, por tanto, la vertiente humanística de la investigación, del conocimiento, de la verdad buscada.



**Miguel Ángel de la Rosa**

Editor de SEBBM

El árbol cartesiano ha crecido a lo largo de los siglos gracias al trabajo y esfuerzo continuo del hombre, pero su crecimiento no ha sido armónico ni equilibrado; antes al contrario, sus tres ramas, la ciencia, la técnica y la moral, han experimentado un avance desigual, acentuado con el paso del tiempo, hasta el punto que las dos primeras (y sobre todo la técnica) están hoy próximas a provocar la práctica desaparición y extinción de la tercera al absorber la casi totalidad de la savia que les llega desde la raíz. La rama de la moral se debilita y pierde en el momento en que la ciencia se contempla

solo en su sentido utilitario, para ayudar al técnico y al ingeniero, y no como herramienta esencial para el desarrollo y realización del individuo como hombre pensante. «Cogito ergo sum».

«El hombre no sabe, escribía Einstein, para qué fin se halla como huésped sobre la Tierra; sin embargo, a veces cree entenderlo, y entonces ve con claridad que es para el prójimo.» En nuestras manos queda la responsabilidad de salvar la tercera rama del árbol renacentista, la moral, y no ya tanto por su relevancia intrínseca en nuestros esquemas del saber, sino por su papel preponderante en la vida individual y, por ende, colectiva del hombre, en las relaciones internas de nuestras sociedades y pueblos, en el entendimiento y discurrir en libertad de las próximas generaciones. Se trata del diseño y construcción del hombre del nuevo milenio, en los que la investigación científico-técnica debe desempeñar, con responsabilidad y criterio, un papel decisivo. Para ello debemos recuperar el carácter original de la “teoría” de la ciencia y acomodar a ésta una nueva “práctica”.

**EN NUESTRAS MANOS QUEDA LA RESPONSABILIDAD DE SALVAR LA TERCERA RAMA DEL ÁRBOL RENACENTISTA, LA MORAL, Y NO TANTO POR SU RELEVANCIA INTRÍNSECA EN NUESTROS ESQUEMAS DEL SABER, SINO POR SU PAPEL PREPONDERANTE EN LA VIDA INDIVIDUAL Y COLECTIVA DEL HOMBRE.**

# La revolución verde en marcha

José Pío Beltrán Porter

Presidente de la *European Plant Science Organization*  
Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas (CSIC-UPV)

Uno de los grandes desafíos a los que la humanidad tiene que encontrar soluciones es el de la seguridad alimentaria. La Organización Mundial para la Agricultura y la Alimentación (FAO) nos dice que conseguiremos la “Seguridad Alimentaria” cuando todas las personas tengan, en todo momento, acceso físico y económico a alimentos nutritivos e inoocuos que sean suficientes para satisfacer sus necesidades alimenticias, con el objetivo de llevar una vida activa y sana. Aunque el término “sostenibilidad” no está incluido en la definición de la FAO, es claro que la producción de alimentos, se haga de forma sostenible o no, se conseguirá (Beltrán, 2012). Sin embargo, la propia FAO, en su informe sobre “inseguridad alimentaria”, reconoce que en 2015 había 793 millones de personas que pasaban hambre o estaban malnutridas, mientras que la Organización Mundial de la Salud paradójicamente nos informa de que, en el mismo año, había unos 800 millones de personas obesas con riesgo alto de padecer diabetes y enfermedades cardiovasculares; dos de las enfermedades crónicas responsables del mayor número de muertes en los países desarrollados.

El horizonte de la población mundial, según distintos demógrafos, establece que hacia el año 2050 la población mundial alcanzará unos 9.000 millones de personas, cuya alimentación requerirá, con las tecnologías de producción actuales, según del director general de la FAO José Graciano da Silva, unos aumentos de la producción de alimentos del 60%, del consumo de energía del 50% y del consumo de agua del 40%, frente a la producción necesaria para los 7.300 millones de personas de la actualidad. Todo ello nos parece insostenible para nuestro planeta.

Parece claro que necesitamos estrategias diferentes a las actuales para alcanzar el objetivo de la “Seguridad Alimentaria”. Entre dichas estrategias debemos desarrollar nuevas capacidades tecnológicas basadas en los avances que se producen a diario en disciplinas como la bioquímica, la genética molecular o la ingeniería genética. Debemos encontrar nuevos caminos para la Revolución Verde que la humanidad puso en marcha hace unos doce mil años. Iniciamos el camino en el neolítico, domesticando las especies vegetales mediante procedimientos de mejora genética empíricos que cambiaron profundamente la dieta humana y su organización social. La genética se hizo ciencia a lo largo del siglo XX y permitió un gran avance en las técnicas usadas por

los mejoradores, basadas en la mutagénesis al azar y la hibridación. Se produjo un salto cualitativo y cuantitativo en la producción de alimentos durante el último tercio de siglo con la obtención, de la mano de Norman Borlaug entre otros, de los maíces híbridos, los trigos enanos y los arroces de ciclo corto. En definitiva, el descubrimiento del aumento de la productividad, ligado al vigor híbrido o heterosis, junto con la mecanización y el uso de fertilizantes, constituyeron las bases de lo que ha venido en llamarse la Segunda Revolución Verde. Los avances en la genética molecular y las técnicas de la ingeniería genética desarrollados en las últimas décadas del siglo pasado han permitido la obtención y comercialización de la primera generación de cosechas de plantas transgénicas, de las cuales se cultivaron en 2014 más de 180 millones de hectáreas (ISAAA, 2014). Ahora es posible incorporar una característica nueva mediada por la expresión de uno o varios genes a una planta de cosecha de elite que fue obtenida mediante técnicas de mejora clásica y obviando la barrera del cruce sexual; es decir, el gen introducido se puede haber aislado de cualquier otro organismo vivo. La tecnología utilizada para obtener las cosechas transgénicas en una superficie acumulada de más de mil millones de hectáreas durante los últimos 20 años es la tecnología adoptada con mayor rapidez en la historia de la agricultura. Las cosechas mayoritarias consisten en cultivos de maíz, soja, colza y algodón, y los caracteres incorporados en mayor medida, la tolerancia a herbicidas y la resistencia frente al ataque de insectos permiten una disminución en el uso de productos fitosanitarios, prácticas sostenibles como la siembra directa sin necesidad de labrar la tierra y un aumento de la productividad. Estos avances han permitieron entrar en una nueva fase denominada Tercera Revolución Verde (García Olmedo, 1998). Los cultivos transgénicos se han extendido por los cinco continentes aunque, en mayor medida, en el continente americano. En la Unión Europea persisten problemas de tipo regulatorio y de percepción ciudadana que han hecho que el desarrollo de los cultivos transgénicos haya sido lento.

En la actualidad se están desarrollando nuevas tecnologías en el ámbito de la ingeniería genética, como la mutagénesis dirigida por oligonucleótidos mediada por nucleasas con dedo de zinc (ZFN) o el sistema CRISPR/Cas, entre otras, que permiten la edición de geno-



mas, de manera que las modificaciones introducidas en la planta de cosecha son indistinguibles de las que se producen en la naturaleza.

La comunidad científica europea agrupada en EPSO (*European Plant Science Organization*, [www.epsoweb.org](http://www.epsoweb.org)) forma parte de la Plataforma Tecnológica *Plants for the Future* junto con asociaciones de empresas de mejora de semillas y organizaciones de agricultores ([www.plantetp.org](http://www.plantetp.org)). Desde esta plataforma tecnológica se han propuesto los siguientes objetivos de investigación inmediatos para contribuir a alcanzar la “Seguridad Alimentaria”: 1) mejorar la eficacia del uso de recursos limitados como el agua o fertilizantes como el fosfato; 2) aumentar los rendimientos de las cosechas y conseguir una mayor resiliencia de las cosechas en condiciones de cambio global; 3) conseguir plantas con mayor resistencia a enfermedades con especial atención a las enfermedades emergentes; 4) modificar la composición de las plantas para una mejor nutrición y salud del hombre y los animales; 5) mejorar la composición

y el comportamiento de las plantas como biofactorías de productos no alimentarios y 6) fomentar la investigación de nuevas tecnologías de mejora de las plantas y, en el caso concreto del uso de las técnicas de la ingeniería genética, defender una legislación basada en las características y propiedades del producto obtenido a diferencia de la actual, que centra la atención en la técnica utilizada para su obtención.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Beltrán JP (2012). El desafío global de la producción de alimentos y l’Horta de Valencia. pp.159-172. En *La huerta de Valencia. Un paisaje cultural con futuro incierto*. J. Romero y M. Francés (eds.) Publicacions de la Universitat de València. ISBN: 978-84-370-9002-3.
- García Olmedo F (1998). *La tercera revolución verde. Plantas con luz propia*. Editorial Debate: Madrid. ISBN: 84-8306-083-3.
- ISAAA (2014). *Global status of commercialized Biotech/GM crops*, by Clive James. [www.isaaa.org](http://www.isaaa.org).
- Plants for the Future (2014). *Boosting Research for a Sustainable Bioeconomy. A Research Action Plan to 2020*. [www.plantetp.org](http://www.plantetp.org).



# Las nuevas herramientas de edición genómica y la mejora genética de plantas

Josep M. Casacuberta y Pere Puigdomènech

CRAG (CSIC-IRTA-UAB-UB), Barcelona

## MUTACIÓN, SELECCIÓN Y MEJORA GENÉTICA

La mejora genética se ha realizado a través de la historia utilizando el conocimiento científico disponible en cada momento. Así, mientras que durante una buena parte de su historia se realizó de manera empírica, el redescubrimiento de las leyes de la herencia de Mendel y la difusión de las ideas de Darwin sobre la evolución de las especies a principios del siglo XX, dotó de una base teórica suficiente para que la mejora de plantas y animales sufriera una transformación importante. El reconocimiento del valor de la variabilidad genética, la capacidad de predecir el resultado fenotípico de cruzar variedades distintas y la conciencia de la posibilidad de una transformación continua de los fenotipos, supusieron una auténtica revolución que llevó en pocos años a convertir la mejora genética en una disciplina con fuerte carga científica.

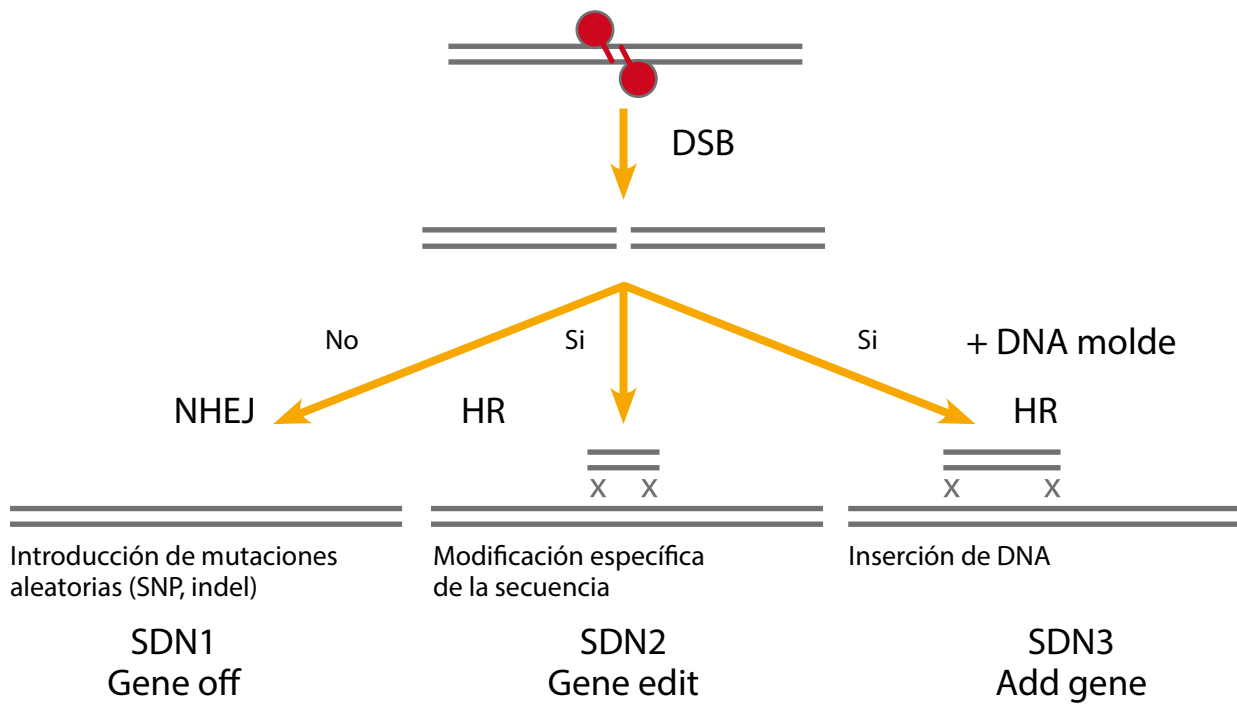
Además de utilizar la variabilidad genética existente, a partir de la segunda mitad del siglo XX la mejora genética de plantas ha utilizado la mutagénesis, química o por radiación, para generar mutaciones nuevas que pudieran dar lugar a nuevos alelos interesantes. De hecho, estas técnicas han tenido un éxito importante y durante los últimos 70 años se han obtenido por mutagénesis más de 3.200 variedades de más de 200 especies (base de datos de la IAEA/FAO, <http://www-infocris.iaea.org/MVD/>). El tipo de mutaciones introducidas por estas técnicas no difiere de las mutaciones espontáneas, puesto que se basan en roturas de la doble cadena de ADN que son reparadas por los mecanismos celulares de la misma forma que se reparan las mutaciones espon-

táneas. De esta manera, aunque un porcentaje elevado de mutaciones son cambios simples de nucleótidos (*single nucleotide polymorphisms*, SNPs), también se dan duplicaciones génicas, o reorganizaciones cromosómicas más importantes. Todas estas modificaciones se dan de forma esencialmente aleatoria en el genoma y el trabajo de la mejora genética es identificar los caracteres de interés y transferirlos a las variedades que pueden cultivarse.

## NUEVAS TÉCNICAS DE MEJORA GENÉTICA: LA REVOLUCIÓN CONTINÚA

El éxito de la mejora genética de plantas durante el siglo XX ha sido indudable. Además de permitir alimentar una población mundial en continuo crecimiento, ha hecho posible que dispongamos de una variedad de productos con una calidad sin precedentes en la historia de la humanidad. La mejora genética de plantas tiene que seguir incorporando la mejor ciencia disponible para poder obtener plantas más adaptadas a nuestras necesidades. En este sentido, el uso de plantas transgénicas puede dar respuesta a algunos problemas concretos. El cultivo de plantas transgénicas tolerantes a herbicidas o resistentes a plagas ha mostrado hasta qué punto estas técnicas pueden ser útiles. En la actualidad estas plantas representan más del tercio del valor total del mercado de semillas a nivel mundial. Su aplicación en Europa ha chocado con la aprobación de un marco regulatorio complejo que limita su uso.

Durante los casi 20 años transcurridos desde la comercialización del primer producto obtenido de una planta transgénica, la biología, y muy particularmente la genómica vegetal, ha experimentado un avance espectacular. La secuenciación de los genomas de dis-



**Figura 1**

Distintos resultados del uso de SDNs. Después del corte de doble cadena (double strand break, DSB) realizado por un complejo de SDNs (en rojo), en ausencia de un DNA que sirva de molde para la reparación, esta se realizará por “non-homologous end joining” (NHEJ) y se introducirán frecuentemente cambios aleatorios en el sitio de corte (en rojo en el esquema). Esta utilización de las SDNs se conoce como SDN1. Si la reparación se produce en presencia de un DNA molde, la reparación podrá hacerse por recombinación homóloga (HR). En el caso que el DNA molde contenga cambios específicos en la secuencia (en verde en el esquema), éstos se introducirán en el producto final. Esta utilización de las SDNs se conoce como SDN2. Si el DNA molde está formado por una secuencia externa (e.g. un transgén) (en azul en el esquema), flanqueada por secuencias homólogas al sitio de inserción, el resultado de la reparación será la introducción de la secuencia externa en el sitio de corte. Esta utilización de las SDNs se conoce como SDN3.

tintas plantas y la reselección de un buen número de variedades de cada una de ellas está permitiendo obtener una información muy valiosa sobre los alelos que se han seleccionado a lo largo de la historia y que explican algunas de las características de las plantas cultivadas actuales. Pero por otro lado, el avance científico ha permitido desarrollar tecnologías que pueden tener aplicaciones importantes en la mejora genética de plantas. Por todo ello nos encontramos en un momento en el que la mejora genética de plantas puede experimentar un salto cualitativo.

El impacto que estas nuevas tecnologías puede tener en la agricultura ya era evidente hace diez años cuando la Comisión Europea creó un grupo de trabajo para analizar las aplicaciones comerciales de estas nuevas técnicas, sus posibles riesgos para la salud y el medio ambiente y definir un marco regulatorio adecuado. Este grupo de trabajo analizó un conjunto de técnicas diversas que incluían la mutagénesis dirigida por nucleasas específicas (*SiteDirected Nucleases*, SDNs) y que desde entonces se han venido llamando colectivamente como *New Plant Breeding Techniques* (NPBT). Desde entonces se han creado grupos de trabajo en distintos Estados Miembros de la Unión Europea y se han publicado diversos artículos donde se discuten el potencial de estas técnicas y los problemas que pueden plantear su regulación.

### LAS NUEVAS TÉCNICAS DE EDICIÓN GENÓMICA: LA NUEVA FRONTERA

Entre las NPBT destacan por su potencial las nuevas técnicas de mutagénesis y, en particular, las técnicas de edición genómica basadas en nucleasas específicas o SDNs. Las SDNs son nucleasas capaces de cortar la doble cadena del DNA de manera específica en un sitio predefinido del genoma gracias a su capacidad de reconocer secuencias específicas. La reparación del sitio de inserción por los mecanismos celulares resulta frecuentemente en la incorporación de mutaciones en el sitio de corte. De esta manera se pueden obtener mutaciones en sitios específicos del genoma. En presencia de un DNA homólogo que pueda servir de molde, las roturas del DNA se reparan frecuentemente por recombinación homóloga (HR). Por ello si además de la SDN se suministra un DNA molde que incorpore cambios específicos, se incorporarán estos cambios en el sitio de corte y se habrá podido introducir mutaciones bien definidas en sitios específicos del genoma. De la misma forma, se pueden introducir secuencias largas de DNA, por ejemplo un transgén, en el sitio de corte de la SDN si se añaden a ambos lados de la secuencia de interés, secuencias homólogas al sitio de corte. Estas aplicaciones han venido en llamarse SDN1 (mutación aleatoria en un sitio predefinido), SDN2 (mutación específica en un sitio predefinido) y SDN3 (incorporación de una secuencia en un sitio predefinido) (ver *Figura 1*). >>>



»» Las primeras SDNs que se utilizaron fueron las meganucleasas, un tipo particular de nucleasas naturales codificadas por ciertos intrones móviles que poseen un sitio de reconocimiento de 20-30 bp. Sin embargo, la poca flexibilidad de estas proteínas y la dificultad de modificarlas para reconocer sitios distintos a los naturales ha limitado su aplicación. Esta limitación ha quedado

efectores TAL de *Xantomonas*, unos factores de transcripción que permiten a la bacteria reprogramar específicamente la transcripción de las células de una planta infectada. Estas proteínas reconocen el DNA mediante unos dominios que siguen un código simple entre tres residuos proteicos específicos para cada nucleótido. Es por lo tanto relativamente sencillo construir múltimes

ros de los dominios proteicos para reconocer virtualmente cualquier secuencia. Sin embargo todas estas SDNs se han visto superadas rápidamente por las CRISPR/Cas. Se trata en este caso de un proceso usado por algunas bacterias para eliminar virus o plásmidos invasivos. El dominio de unión al DNA que dirige a la nucleasa no es en este caso un dominio proteico sino que es un RNA (RNA guía). Esto convierte al sistema CRISPR/Cas en un método altamente flexible y fácil de adaptar con el que se puede cortar específicamente cualquier secuencia sintetizando

un RNA guía complementario. El enorme potencial de las técnicas de edición genómica basadas en el uso de CRISPR/Cas ha llevado a la revista *Science* a elegirla como el principal avance del año 2015.

En el caso de la mejora genética de plantas, la gran cantidad de nuevos genotipos de plantas de interés agronómico publicados en revistas científicas en los últimos años (*Tabla 1*) muestra el enorme impacto que esta tecnología puede tener en un futuro próximo en el desarrollo de plantas comerciales. Pero además de permitir la obtención de mutantes de una manera dirigida y permitir generar de manera específica nuevos alelos de genes que son responsables de fenotipos conocidos, estas técnicas se pueden usar también para explorar nuevos alelos o nuevas combinaciones de alelos no conocidos. Para que puedan llegar al campo es necesario que estas nuevas metodologías encuentren un marco

**EN LA UNIÓN EUROPEA, existe un sistema específico de aprobación de organismos modificados genéticamente, ya sean plantas o animales, que ha ido incrementando los distintos requerimientos solicitados para su aprobación de forma que cada uno de los eventos aprobados implica gastos de millones de euros.**

superada sucesivamente por nuevos tipos de SDNs, en primer lugar por las *Zinc-Finger Nucleases* (ZFNs), que son proteínas quiméricas compuestas por un dominio de unión al DNA de tipo dedo de zinc y una nucleasa convencional (frecuentemente FokI). Los dominios dedos de zinc interactúan específicamente con un triplete de bases del DNA y su especificidad es conocida, por lo que se pueden diseñar múltimes de dedos de zinc que reconozcan secuencias específicas. Pero la plasticidad de las ZFNs, aun siendo mucho mayor que la de las meganucleasas, es relativamente limitada y la obtención de ZFNs específicas es costosa, por lo que estas proteínas se vieron rápidamente superadas por un nuevo tipo de SDN, las TALENs. Las *transcription-activator-like* (TAL) *effector nucleases* son proteínas quiméricas entre un dominio nucleasa (de nuevo, frecuentemente FokI) y un dominio de unión al DNA derivado de los

**Tabla 1**

**Nuevos genotipos de plantas de interés agronómico publicados en revistas científicas en los últimos años.**

Especies	Modificaciones ADN	Nucleasas	Targets	Referencias
Arroz ( <i>Oryza sativa</i> L.)	Mutación (SDN-1)	TALEN	OsBRI1, OsDEP1	Chen et al., <i>Methods</i> . 69:2-8, 2014
	Mutación (SDN-1)	TALEN	Gen OsSWEET14	Li et al., <i>Nat. Biotechnol.</i> 30, 390–392, 2012
	Mutación (SDN-1)	TALEN	Genes OsDEP1, OsBADH2, OsCCK2, OsSD1	Shan et al., <i>Mol. Plant</i> 6, 1365–1368, 2013
	Mutación (SDN-1)	CRISPR/Cas	Os MPK5	Xie & Yang, <i>Mol. Plant</i> 6, 1975–1983, 2013
	Mutación (SDN-1)	CRISPR/Cas	Genes OsCAO1, OsLAZY1	Miao et al., <i>Cell Res.</i> 23, 1233–1236, 2013
	Mutación (SDN-1)	CRISPR/Cas	Familia de genes OsCDK	Endo et al. <i>in Rice</i> . 1, 1–7, 2014
	Mutación (SDN-1)	CRISPR/Cas	Genes OsSWEET11/14	Jiang et al. <i>Nucleic Acids Res.</i> 41, e188–e188, 2013
	Mutación (SDN-1)	CRISPR/Cas	Genes OsPDS, OsBADH2, Os02g23823, OsMPK2	Shan et al. <i>Nat. Biotechnol.</i> 31, 686–688, 2013
	Mutación (SDN-1)	CRISPR/Cas	Genes OsROC5, OsSPP, OsYSA	Feng et al. <i>Cell Res.</i> 23, 1229–1232, 2013
	Mutación (SDN-1)	CRISPR/Cas	Genes OsPDS, PMS3, EPSPS, DERF1, SH1, MYB5, MYB1, ROC5, SPP, YSA	Zhang et al. <i>Plant Biotechnol. J.</i> 1–11., 2014
	Mutación (SDN-1)	CRISPR/Cas	Genes OsSWEET11/13/1a/1b	Zhou et al. <i>Nucleic Acids Res.</i> 42, 10903–10914, 2014.
	Gran deleción (SDN-1)	CRISPR/Cas	Clusters de genes relacionados con diterpenos de labdano. On Chr 2, 4, 6	Zhou et al. <i>Nucleic Acids Res.</i> 42, 10903–10914, 2014
	Sustitución de genes (SDN-2)	ZFN	Gen IPK1	Shukla et al. <i>Nature</i> 459, 437–441, 2009
	Sustitución de genes (SDN-2)	CRISPR/Cas	Gen PDS	Shan et al. <i>Nat. Biotechnol.</i> 31, 686–688, 2013
Maíz ( <i>Zea mays</i> L.)	Mutación (SDN-1)	Meganucleasa (I-SceI)	Transgén	Yang et al., 2009
	Mutación (SDN-1)	Meganucleasa (I-CreI*)	Secuencia intergénica (adyacente al promotor del gen <i>liguleless 1</i> )	Gao et al. <i>Plant J.</i> 61, 176–187, 2010
	Mutación (SDN-1)	Meganucleasa (I-CreI*)	Gen ZmMS26	Djukanovic et al. <i>Plant J.</i> 76, 888–899, 2010
	Mutación (SDN-1)	TALEN	Genes ZmPDS, ZmIPK1A, ZmIPK, Zm MRP4	Liang et al. <i>J. Genet. Genomics</i> 41, 63–68, 2014
	Mutación (SDN-1)	CRISPR/Cas	Gen ZmIPK	Liang et al. <i>J. Genet. Genomics</i> 41, 63–68, 2014
	Mutación (SDN-1)	CRISPR/Cas	Gen ZmHKT1	Xing et al., 2014
	Inserción gen (SDN-3)	ZFN	TLPs (inserción de tolerancia a los herbicidas AAD1 y genes PAT).	Ainley et al. <i>Plant Biotechnol. J.</i> 11, 1126–1134, 2013

Especies	Modificaciones ADN	Nucleasas	Targets	Referencias
Sorgo ( <i>Sorghum bicolor</i> L.)	Mutación (SDN-1)	CRISPR/Cas	Transgén (DsRED2)	Jiang et al. <i>Nucleic Acids Res.</i> 41, e188–e188, 2013
Trigo ( <i>Triticum aestivum</i> L.)	Mutación (SDN-1)	TALEN	Gen TaMLO	Wang et al. <i>Nat. Biotechnol.</i> 1–6, 2014
	Mutación (SDN-1)	CRISPR/Cas	Gen TaMLO	Shan et al. <i>Nat. Biotechnol.</i> 31, 686–688, 2013
Cebada ( <i>Hordeum vulgare</i> L.)	Mutación (SDN-1)	TALEN	Gen PAPHy_a	Wendt et al. <i>Plant Mol. Biol.</i> 83, 279–285, 2013
	Mutación (SDN-1)	TALEN	Transgén	Gurushidze et al. <i>PLoS One</i> 9, 1–9, 2014
Brachypodium distachyon L.	Mutación (SDN-1)	TALEN	Genes BdABA1, CKX2, SMC6, SPL, SBP, COI1, RHT, HTA1	Shan et al. <i>Mol. Plant</i> 6, 1365–1368, 2013
Haba de soja ( <i>Glycine max</i> L.)	Mutación (SDN-1)	ZFN	Genes GmDCL1a/b, DCL4a/b, RDR6a, HEN1a, transgén	Curtin et al. <i>Plant Physiol.</i> 156, 466–473, 2011
	Mutación (SDN-1)	TALEN	Genes GmFAD2-1A/B	Haun et al. <i>Plant Biotechnol. J.</i> 1–7., 2014
Algodón ( <i>Gossypium</i> sp.)	Inserción gen (SDN-3)	Meganucleasa (I-CreI*)	Secuencia intergénica, junto a un locus Bt pre-existente (inserción de hppd, epsps)	D'Halluin & Ruiters, <i>Int. J. Dev. Biol.</i> 57, 621–627, 2013
Colza ( <i>Brassica napus</i> L.)	Regulación de expresión génica	Activador viral ZF-VP16	Gen BnKasII	Gupta et al. <i>Plant Biotechnol. J.</i> 10, 783–791, 2012
Tabaco ( <i>Nicotiana tabacum</i> L.)	Reemplazo gen (SDN-2)	ZFN	Genes NtSuRA/B (inserción de alelos mutados confiriendo tolerancia a herbicida)	Townsend et al. <i>Nature</i> 459, 442–445, 2009
	Reemplazo gen (SDN-2)	TALEN	Genes NtSuRA/B (inserción de alelos mutados confiriendo tolerancia a herbicida)	Zhang et al. <i>Plant Physiol.</i> 161, 20–27, 2013
Petunia ( <i>Petunia hybrida</i> Hook.)	Mutación (SDN-1)	ZFN	Transgén	Marton et al. <i>Plant Physiol.</i> 154, 1079–1087, 2010
Manzana ( <i>Malus x domestica</i> Borkh.)	Mutación (SDN-1)	ZFN	Transgén	Peer et al., 2014
Higuera ( <i>Ficus carica</i> L.)	Mutación (SDN-1)	ZFN	Transgén	Peer et al. <i>Planta.</i> 241:941–51, 2015
Naranja dulce ( <i>Citrus sinensis</i> L.)	Mutación (SDN-1)	CRISPR/Cas	Gen CsPDS	Jia et al. <i>PLoS One</i> 9, e93806, 2014

regulatorio apropiado lo que en Europa es ciertamente problemático. Existe en la Unión Europea un sistema de aprobación de organismos modificados genéticamente, ya sean plantas o animales, que ha ido incrementando los requerimientos solicitados para su aprobación de forma que cada uno de los eventos aprobados implica gastos de millones de euros. Este hecho limita de forma radical las solicitudes para la importación o cultivo de organismos modificados. La edición de genomas puede dar lugar a plantas que sean indistinguibles de aquellas que contiene variantes génicas aparecidas de forma espontánea. No parece razonable que los requerimientos exigidos sean los mismos que para las modificaciones que se realizan con construcciones génicas que incluyen nuevas secuencias de origen a veces lejano de la especie transformada. Sin embargo las

regulaciones existentes en Europa se basan en definiciones rígidas, lejanas de consideraciones científicas, algo que ha venido siendo discutido desde diversos foros. La inclusión de todos los tipos de edición genómica dentro de la clasificación GMO puede hacer difícil su uso en Europa.

### BIBLIOGRAFÍA

- Podevin N, Davies HV, Hartung F, Nogué F, and Casacuberta JM, 2013 Site-directed nucleases: a paradigm shift in predictable, knowledge-based plant breeding. *Trends Biotechnol.* 31: 375–83.
- European Academies Science Advisory Council. EASAC (2013). Planting the future: opportunities and challenges for using crop genetic improvement technologies for sustainable agriculture. [http://www.easac.eu/fileadmin/Reports/Planting\\_the\\_Future/EASAC\\_Planting\\_the\\_Future\\_FULL\\_REPORT.pdf](http://www.easac.eu/fileadmin/Reports/Planting_the_Future/EASAC_Planting_the_Future_FULL_REPORT.pdf)

# La heterosis, esa importante desconocida

José Luis Micol

Instituto de Bioingeniería, Universidad Miguel Hernández, Campus de Elche

La agricultura es una industria necesaria y milenaria que experimentó en el siglo XX grandes cambios, uno de los cuales fue la introducción en el mercado de las semillas híbridas F1, que los agricultores compran cada año en lugar de usar las obtenidas en una de sus propias cosechas anteriores. Las semillas híbridas F1 comerciales rinden plantas que manifiestan vigor híbrido, un fenómeno de gran relevancia económica cuya base molecular aún no se comprende bien.

El maíz es uno de los mejores ejemplos del éxito de la mejora genética. Domesticado hace unos 9.000 años en Méjico, es la planta con mayor rendimiento de grano por hectárea, ha superado en producción a otros cereales como el trigo y el arroz, se cultiva en latitudes y alturas sobre el nivel del mar muy dispares y genera más de mil productos distintos para alimentación humana o animal, además de bebidas alcohólicas y biocombustibles. El cultivo del maíz se basó exclusivamente en la polinización abierta hasta el siglo XX. Durante el siglo XIX se obtuvieron mediante selección masal centenares de nuevas variedades, mejorándose rasgos como la tolerancia a algunas plagas y enfermedades, el tamaño del grano y el número de sus filas en la mazorca. Sin embargo, el rendimiento del maíz estadounidense apenas varió desde 1866 hasta 1940 (*Figura 1*).

Nueve de cada diez bocados que tomamos tienen su origen directo o indirecto en la siembra de semillas, que los agricultores han obtenido tradicionalmente de una de

sus propias cosechas anteriores. Esta afirmación es válida para muchas especies cultivadas, que son anuales y de propagación sexual. Entre 1915 y 1930 los productores de maíz estadounidenses empezaron a renunciar a sus propias semillas y a comprar las que les ofrecían empresas especializadas, una industria entonces recién nacida y ahora poderosa, cuyo volumen de negocio superará los 50.000 millones de dólares en 2018. La gran mayoría de las semillas que produce esta industria son híbridas F1 y han causado el espectacular incremento del rendimiento del maíz estadounidense en la segunda mitad del siglo XX, que se ha multiplicado por seis (*Figura 1*). El valor comercial de las semillas híbridas F1 se debe a que manifiestan heterosis.

Cuando el fenotipo de la descendencia de un cruceamiento entre especies distintas aunque cercanas o entre individuos de escaso parentesco de una misma especie es superior al de los progenitores se habla de heterosis o vigor híbrido. La superioridad del fenotipo heterótico frente a

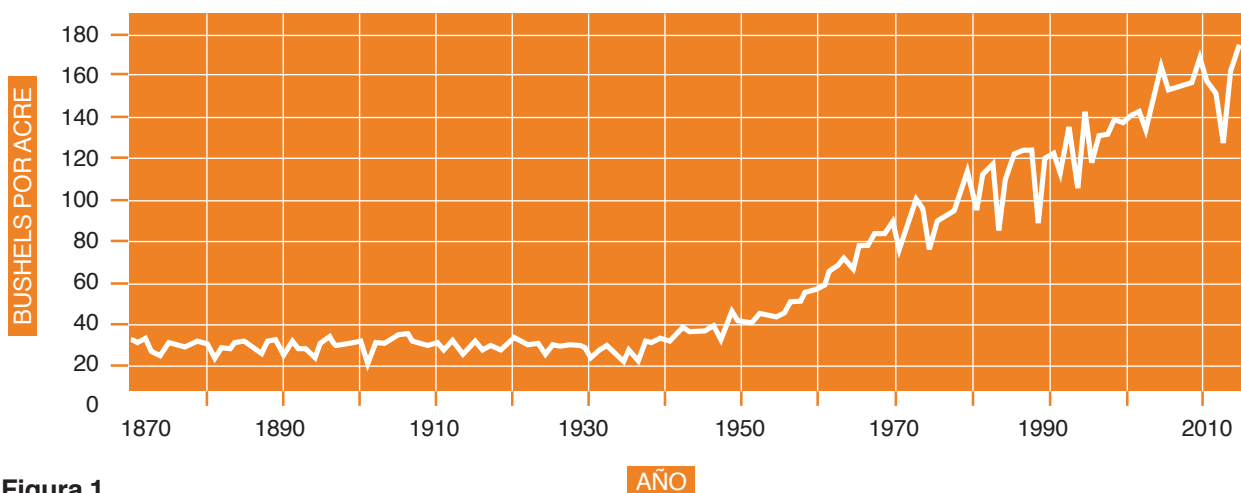


Figura 1

Variación con el tiempo del rendimiento del maíz cultivado en Estados Unidos. Las unidades de medida son el bushel ( $\approx 35,2$  litros de grano) y el acre ( $\approx 4.046,8$  m<sup>2</sup>). Datos obtenidos de *Crop Production Historical Track Records, April 2015. National Agricultural Statistics Service. United States Department of Agriculture.*

los parentales se manifiesta en rasgos de interés biotecnológico prioritario, que no están necesariamente relacionados entre sí, que pueden no aparecer conjuntamente y que contribuyen al ritmo de crecimiento, al tamaño y la biomasa, a la adaptabilidad al estrés abiótico y biótico, y al rendimiento. Tanto la hibridación intraespecífica como la interespecífica son fenómenos naturales que han ocurrido numerosas veces a lo largo de la evolución, especialmente en la de las plantas. Un 30% de las angiospermas son alopoliploides: híbridos que han surgido espontáneamente, que contienen todos los cromosomas de al menos dos especies preexistentes y que en consecuencia son permanentemente heterocigóticos y establemente heteróticos. No comentaré aquí los numerosos estudios sobre el vigor híbrido en especies cultivadas alopoliploides, como el trigo.

Para producir semillas híbridas F1 se cruzan dos líneas parentales adecuadamente elegidas, altamente homocigóticas, cada una de las cuales es el resultado de varias generaciones sucesivas de autofecundación. El proceso no es trivial, ya que solo algunos cruzamientos entre líneas puras producen híbridos F1 heteróticos. Además, la heterosis de los híbridos F1 que la manifiestan no se transmite a sus descendientes; de ahí el interés por desentrañar las bases moleculares de este fenómeno, a fin de manipularlo. Comprender la heterosis permitiría optimizar la selección de parejas de líneas parentales, incrementar el vigor de los híbridos F1 comerciales y su transmisión estable a sus descendientes, así como lograr que lo manifiesten plantas no híbridas<sup>1</sup>. Aparte del maíz, también el arroz, el sorgo, la colza y el girasol han recibido mucha atención en el ámbito de la producción y comercialización de semillas híbridas F1.

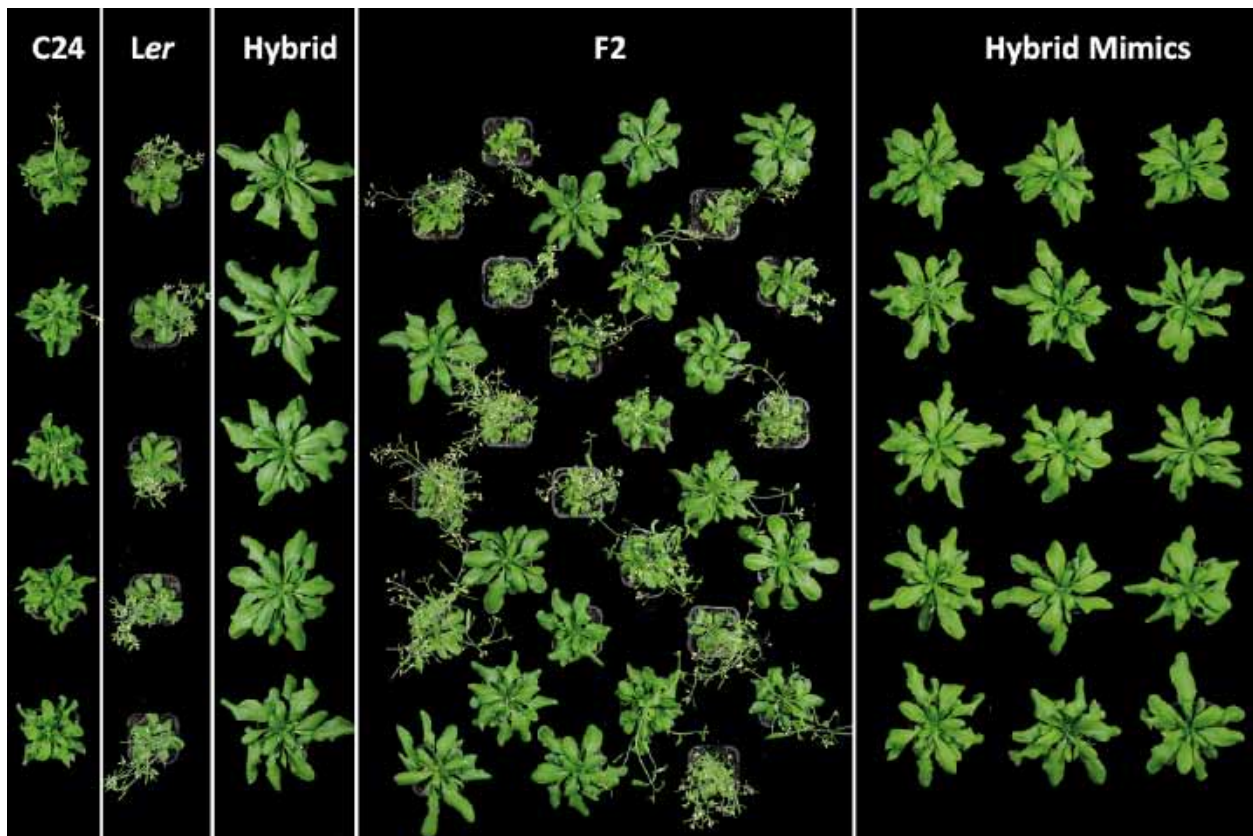
Joseph G. Kölreuter constató en 1763 que un híbrido entre dos variedades de tabaco crecía más que sus progenitores<sup>2</sup>, fenómeno que Charles R. Darwin también observó un siglo después en más de 60 especies de plantas, en las que la estatura de los híbridos intraespecíficos era superior a la de sus líneas parentales, que se habían obtenido mediante autofecundaciones sucesivas<sup>3</sup>. George H. Shull, primer editor de la revista *Genetics*, que publica la *Genetics Society of America*, acuñó en 1914 el término heterosis, a la que consideró un fenómeno no mendeliano. Durante más de cien años se han discutido varios modelos genéticos para explicar el vigor híbrido, todos los cuales asumen que las líneas parentales de un híbrido heterótico son homocigóticas para diferentes alelos de determinados genes, cuya heterocigosis causa un fenotipo superior a los de los progenitores. Una de estas hipótesis, la de la dominancia, propone que las líneas puras son homocigóticas para alelos recesivos y ligeramente deletéreos de muchos genes que modulan el crecimiento, que son suprimidos (complementados) en el híbrido por los correspondientes dominantes. Según la hipótesis de la sobredominancia los dos alelos de un heterocigoto se expresan más que en cualquiera de los dos homocigotos parentales.

Considerados en conjunto, los numerosos estudios realizados hasta ahora indican que ni la dominancia ni la sobredominancia (ni otras hipótesis como las de la epistasia y la pseudodominancia), explican por sí solas la heterosis, que parece más bien deberse a distintos fenómenos, que se combinan de modos diversos en diferentes cruzamientos entre líneas puras, especies cultivadas y rasgos de interés económico<sup>4,5</sup>. Algunos autores incluso han llegado a proponer que se abandonen la terminología y las hipótesis clásicas con las que se ha intentado sin éxito explicar formalmente la heterosis<sup>6</sup>. Existen, no obstante, algunos casos de heterosis monogénica o ventaja del heterocigoto que constituyen un ejemplo de sobredominancia de fácil explicación; este es el caso de ciertos heterocigotos para el gen de la deshidrogenasa del alcohol rinden péptidos que forman un heterodímero más estable que cualquiera de los dos homodímeros<sup>7</sup>.

Los análisis genómicos, transcriptómicos, proteómicos y metabolómicos, que permiten una mejor comprensión de la variación molecular intraespecífica, se han usado para comparar a los híbridos F1 heteróticos con sus líneas puras parentales. Una de las conclusiones de estos estudios es que las diferencias estructurales entre los genomas parentales no son únicamente de alelismo, ya que a veces se observa la presencia o ausencia de genes que podrían ser relevantes para explicar la heterosis. De hecho, un 10% del genoma de referencia del maíz, el de B73, falta en alguna otra línea<sup>5</sup>. Por otra parte, la mayoría de los genes con distintos niveles de transcritos en las líneas parentales de un híbrido F1 se expresan aditivamente (a un nivel intermedio) en este último; otros, sin embargo, se expresan más en el híbrido que en sus progenitores y casi todos pertenecen a determinadas clases funcionales o redes de regulación, como las de las respuestas al estrés, la producción de energía y el metabolismo del carbono y de las proteínas. Estas observaciones son coherentes con la fotosíntesis y actividad metabólica acrecentadas que caracterizan al fenotipo heterótico. Las diferencias no aditivas entre un híbrido F1 y sus progenitores no siempre coinciden a niveles transcriptómico y proteómico, lo que indica que también subyacen a la heterosis modificaciones de la regulación post-transcripcional y traduccional<sup>8</sup>.

Se está investigando también la heterosis desde una perspectiva epigenética. Se han constatado en la planta modelo *Arabidopsis* incrementos en los niveles de metilación del genoma de híbridos intraespecíficos con respecto a sus progenitores, así como en los niveles de pequeños ARN interferentes, algunos de los cuales participan en la metilación del ADN dirigida por ARN<sup>9</sup>.

Los resultados de los análisis genómicos de diferentes híbridos, de loci de caracteres cuantitativos (*Quantitative Trait Loci*; QTL) del rendimiento y de algunos rasgos distintivos de la domesticación en ciertas plantas cultivadas han identificado variaciones coincidentes en va- >>>



**Figura 2**

Híbridos de imitación obtenidos por selección recurrente a partir de la descendencia F2 de la autofecundación de un híbrido F1 de C24 × Ler. Reproducido de un comentario de L. Wang<sup>11</sup> en <http://atlasofscience.org/hybrid-mimics-a-new-strategy/>, con permiso de los autores y de la revista.

rias facetas del desarrollo floral y del fruto, las respuestas al estrés, la señalización hormonal y el metabolismo de los carbohidratos, procesos que están relacionados con el reloj circadiano. Se ha propuesto que los genes del reloj circadiano *CIRCADIAN CLOCK ASSOCIATED 1 (CCA1)* y *LATE ELONGATED HYPOCOTYL (LHY)* contribuyen al crecimiento de los híbridos de *Arabidopsis*. La represión epigenética de *CCA1* y *LHY* durante el día incrementa en los híbridos la producción de clorofila y almidón con respecto a sus progenitores, observación que confirman los fenotipos de la insuficiencia o el exceso de función de estos genes en plantas mutantes o transgénicas<sup>10</sup>. El conocido antagonismo entre la defensa y el crecimiento vegetal se hace también patente en la heterosis, ya que algunos híbridos F1 heteróticos de *Arabidopsis* muestran niveles basales de expresión de genes de defensa y de respuesta al estrés inferiores a los de sus progenitores, mientras que sucede lo contrario con los de respuesta a la auxina. Los híbridos más vigorosos muestran una actividad basal menor de los genes relacionados con el ácido salicílico y mayor de los de respuesta a la auxina<sup>1</sup>.

Muchos análisis de QTL sugieren que son centenares los segmentos del genoma que contribuyen al fenotipo

heterótico en el maíz y el arroz<sup>5</sup>. Por el contrario, al menos en determinados casos la heterosis parece depender de solo unos pocos loci. En efecto, algunos intentos de estabilizar los rasgos de interés de los híbridos F1 tuvieron éxito en el tomate (1959), el trigo (1971) y el guisante (1994): se obtuvieron líneas puras tras solo cuatro o cinco generaciones de selección recurrente, que manifestaban y transmitían establemente los rasgos del híbrido F1 del que derivaban. Este abordaje ha sido retomado recientemente en *Arabidopsis*, cuyos híbridos F1 C24/*Ler* muestran mayor biomasa y producción de semillas que sus progenitores C24 y *Ler* (*Landsberg erecta*). En la descendencia F2 de la autofecundación de C24/*Ler* se seleccionaron las plantas más grandes, para someterlas a varias generaciones de selección recurrente por tamaño. Se obtuvieron así líneas puras F6 (híbridos de imitación; *hybrid mimics*) que mostraban buena parte del fenotipo heterótico del híbrido F1 del que derivaban y lo transmitían establemente a sus descendientes (Figura 2). Tal como cabía esperar, las plantas F6 resultaron ser homocigóticas para muchos de sus genes. Sorprendentemente, los niveles de expresión de dichos genes eran distintos de los de C24 o *Ler* pero similares a los del híbrido F1 C24/*Ler*<sup>11</sup>.

Las semillas híbridas F1 comerciales producen plantas muy uniformes, fértiles y de gran rendimiento, rasgos que no hereda su descendencia. En consecuencia, los agricultores tienen que comprarlas año tras año, opción que les resulta rentable aunque no por ello está exenta de la crítica por parte de algunos sectores de opinión. Unas líneas puras de plantas cultivadas similares a las obtenidas<sup>11</sup> podrían ser de extraordinaria utilidad, ya que se comportan como híbridos F1 sin serlo. Estos híbridos de imitación podrían ser complementarios a los híbridos F1 o convertirse en alternativas de bajo coste y especial interés para la agricultura de los países pobres.

### BIBLIOGRAFÍA

- Groszmann M, *et al.* (2015). Hormone-regulated defense and stress response networks contribute to heterosis in Arabidopsis F1 hybrids. *Proc Natl Acad Sci USA* **112**, 6397-406.
- Kölreuter JG (1761-1766). *Vorläufige Nachricht von einigen das Geschlecht der Pflanzen betreffenden Versuchen und Beobachtungen, nebst Fortsetzungen 1, 2 und 3*. Leipzig: in der Gleditschischen Handlung.
- Darwin CR (1876). *The Effects of Cross and Self-fertilisation in the Vegetable Kingdom*. John Murray, London.
- Fu D, *et al.* (2015). What is crop heterosis: new insights into an old topic. *J Appl Genet* **56**, 1-13.
- Schnable PS y Springer NM (2013). Progress toward understanding heterosis in crop plants. *Annu Rev Plant Biol* **64**, 71-88.
- Birchler JA, *et al.* (2010). Heterosis. *Plant Cell* **22**, 2105-12.
- Schwartz D (1973). Single gene heterosis for alcohol dehydrogenase in maize: the nature of the subunit interaction. *Theor Appl Genet* **43**, 117-20.
- Chen ZJ (2013). Genomic and epigenetic insights into the molecular bases of heterosis. *Nat Rev Genet* **14**, 471-82.
- Groszmann M, *et al.* (2013). The role of epigenetics in hybrid vigour. *Trends Genet* **29**, 684-90.
- Ni Z, *et al.* (2009). Altered circadian rhythms regulate growth vigour in hybrids and allopolyploids. *Nature* **457**, 327-31.
- Wang L, *et al.* (2015). Hybrid mimics and hybrid vigor in Arabidopsis. *Proc Natl Acad Sci USA* **112**, 4959-67.

# Plantas que producen más con menos

Javier Paz-Ares<sup>1</sup> y Juan Carlos del Pozo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centro Nacional de Biotecnología (CSIC)

<sup>2</sup> Centro de Biotecnología y Genómica de Plantas (UPM-INIA).

Uno de los retos de la agricultura del presente siglo es seguir aumentando la producción agrícola pero reduciendo drásticamente las necesidades de fertilizantes; es decir, se necesita producir más con menos.

Las plantas necesitan extraer nutrientes del suelo para su crecimiento y desarrollo. Los nutrientes requeridos son de naturaleza inorgánica, siendo los más importantes cuantitativamente el nitrógeno, el fósforo y el potasio. La nutrición vegetal es uno de los determinantes clave de la producción agrícola y en este sentido no resulta extraño que la segunda revolución verde haya conllevado la duplicación de la cantidad de fertilizantes utilizada. Además del coste económico, la utilización de grandes cantidades de nutrientes tiene implicaciones medioambientales, ya que un porcentaje elevado de los nutrientes aportados al suelo son lixiviados por el agua de regadío o la lluvia y acaba depositándose en los acuíferos, que se deterioran por producirse la eutrofización.

Otro aspecto relevante en relación al empleo de fertilizantes es su disponibilidad. Así, mientras que para el nitrógeno, la atmósfera supone una reserva inagotable, para el fósforo las reservas disponibles son finitas, y el uso continuado a los niveles actuales llevará a su agotamiento en el futuro; estimándose que las fuentes de fósforo se agotarán en 50-200 años. Por ello, es necesario reducir las necesidades y la dependencia de fertilizantes para hacer de la agricultura una práctica sostenible.

Para reducir la aportación de fertilizantes, se puede incidir en el desarrollo de productos que liberen los nutrientes de forma controlada y en la mejora de los esquemas de fertilización, es decir, en avanzar hacia una fertilización a la carta que no solo dependa del cultivo, sino también del terreno, condiciones ambientales, etc. La estrategia de adaptar la nutrición a las plantas ha sido hasta ahora muy útil, aunque conlleva altos costes. Una estrategia complementaria consiste en adaptar las plantas a las diferentes condiciones ambientales, incluidas las nutricionales. En este sentido han despertado gran interés los mecanismos adaptativos que las plantas han desarrollado en la evolución para adecuar su crecimiento a concentraciones bajas de nutrientes. De hecho, se ha producido recientemente un enorme aumento del conocimiento sobre los mecanismos de señalización de nutrientes en plantas. Nos referiremos a los descubrimientos recientes sobre señalización de la escasez de fósforo (Pi), así como a los éxitos que se empiezan a tener con la

utilización de los mismos, y también a los avances en la mejora de fertilizantes.

## RESPUESTAS ADAPTATIVAS AL AYUNO DE FOSFATO

Las respuestas adaptativas de las plantas que les permiten crecer en suelos con bajo fósforo (la forma en la que las plantas toman el fósforo) implican alteraciones en el desarrollo y bioquímicas/metabólicas. Los cambios en el desarrollo afectan a la arquitectura de las raíces, que incrementan la capacidad de exploración del suelo en búsqueda de fósforo. Incluyen una mayor tasa de crecimiento relativa de raíz *versus* parte aérea debida a un aumento del número de raíces laterales; así como a un aumento en el número y longitud de los pelos radiculares. Además, algunas plantas pueden mejorar aún más su capacidad de exploración del suelo mediante la formación de agrupamientos de raíces laterales (raíces proteoides) o mediante el establecimiento de asociaciones simbióticas con hongos micorrizas. Otra respuesta adaptativa de desarrollo es el aumento de la dominancia apical, con lo que se consigue concentrar los pocos recursos disponibles en el tallo principal y así asegurar que se produzcan semillas.

Las respuestas bioquímicas/metabólicas tienen tres funciones principales. Una de ellas es mejorar la capacidad de captación y de movilización del fósforo del suelo y el reciclado del endógeno. Para ello, se aumenta la actividad de los transportadores de fósforo de alta afinidad, de fosfatasa y de RNasas, y la secreción de protones y ácidos orgánicos al medio externo. La segunda respuesta está orientada a mejorar la eficiencia en el uso del escaso fósforo disponible, por ejemplo sustituyendo los fosfolípidos por lípidos polares, tales como sulfolípidos y galactolípidos. También tiene lugar una adaptación metabólica que incluye la utilización de vías glicolíticas o respiratorias alternativas que eluden etapas que requieren Pi o ATP, cuyas concentraciones caen en situaciones de estrés prolongado de Pi, y que canalizan el exceso de NADH. Una última función de las respuestas bioquímicas es la de proteger a la planta del estrés provocado por el ayuno de fósforo mediante la acumulación de antocianinas, que actúan como protectores frente a la fotoinhibición. >>>

## SEÑALIZACIÓN DEL AYUNO DE FOSFATO

Desde principios del siglo XXI se ha realizado un gran esfuerzo en el estudio de la regulación de las respuestas al ayuno de fosfato que ha permitido establecer la importancia del control transcripcional en dicha regulación. Así, por ejemplo, se ha comprobado que, tanto en la planta modelo *Arabidopsis* como en arroz, más de un 20% de sus genes responden al ayuno de fosfato.

La importancia de la regulación transcripcional en el control de las respuestas al ayuno de fosfato se ha confirmado con la identificación y caracterización del factor

**UN ASPECTO RELEVANTE** en relación al empleo de fertilizantes es su disponibilidad. Mientras que para el nitrógeno, la atmósfera supone una reserva inagotable, para el fósforo las reservas disponibles son finitas y el uso continuado a los niveles actuales llevará a su agotamiento en el futuro; estimándose que las fuentes se agotarán en 50-200 años.

transcripcional (FT) *PHR1* y otros miembros de su familia, como *PHL1* (Figuras 1 y 2). Se ha demostrado que estos FTs controlan de manera directa (a través de la caja P1BS en sus promotores) o indirecta al menos un 70% de los genes que responden al ayuno de fosfato. Este efecto transcripcional, se manifiesta a nivel fisiológico y bioquímico, de forma que todas las respuestas analizadas están afectadas en el doble mutante *phr1phl1*. Concomitantemente, las plantas en las que se anula la función del gen *PHR1* se ven severamente afectadas cuando se cultivan en medios pobres en Pi.

Además de *PHR1*, se han descrito otros factores transcripcionales implicados en el control de la respuesta al ayuno de fosfato, pero su papel es más subsidiario. Otros componentes conocidos de esta ruta de señalización incluyen *SPX1* y proteínas relacionadas, que hemos demostrado que actúan como inhibidores de *PHR1* de forma dependiente de fosfato (Figura 2). Ensayos *in vitro* con proteínas purificadas *PHR1* y *SPX1* mostraron que la interacción entre ambas es dependiente de Pi, lo que cualifica a *SPX1* como un componente del sistema sensor de fosfato. Además, se ha identificado la proteína *PHF1*, que actúa como cofactor esencial para el tráfico de los transportadores de fosfato de alta afinidad desde su sitio de síntesis (retículo endoplásmico) al sitio donde actúan (membrana plasmática). El gen *PHF1* está controlado transcripcionalmente por *PHR1*. Se ha demostrado que la salida del retículo endoplásmico de los transportadores de fosfato está controlada negativamente por una caseína quinasa, *CK2*, que fosforila estos

transportadores, inhibiendo su interacción con *PHF1*. Otros componentes de la ruta de señalización de fosfato son una serie de proteínas relacionadas con el sistema de ubiquitinación, *PHO2* y *NLA*. Estas proteínas controlan negativamente la actividad de transportadores de fosfato tipo *PHT1* y de *PHO1* implicado en la carga de Pi al xilema (primer paso para su translocación al tallo y hojas). Si bien los genes de estas proteínas del sistema de ubiquitinación no están controlados transcripcionalmente por *PHR1*, éste los controla posttranscripcionalmente a través de su efecto en la expresión de microRNAs (*mir399* y *mir827*, respectivamente, Figura 2). También, entre los componentes conocidos de esta ruta de señalización merece mención especial *IPS1*, que se transcribe en un RNA no codificante con papel regulador. El RNA de *IPS1* inhibe la acción del microRNA *miR399* por un mecanismo que hemos denominado “imitación de diana” (*target mimicry*). Este tipo de regulación es de especial importancia en el ámbito de vertebrados. *IPS1* representa el primer caso descrito de un regulador que controla la actividad de un miRNA maduro en plantas.

Por último, la ruta de señalización al ayuno de fosfato está altamente imbricada en la red general de regulación transcripcional de plantas. Así se han descrito interacciones con rutas de señalización de varias hormonas, de sacarosa, nitrógeno, y zinc, y de sequía, lo que indica una posición jerárquicamente alta de la ruta de señalización de fosfato en el contexto del sistema regulador del desarrollo y metabolismo de plantas, que subraya la importancia capital del Pi para éstas y para cualquier otro organismo. En relación a la sequía, se ha identificado una quinasa, *PSTOL1*, con un papel esencial en el crecimiento de las plantas en condiciones de baja disponibilidad de fosfato y agua.

## PLANTAS QUE PRODUCEN MÁS CON MENOS: AVANCES EN LA MEJORA DE PLANTAS Y DE FERTILIZANTES DE PI

Los avances biotecnológicos generados por la modificación de genes de señalización de la ruta del fosfato han sido limitados. Sin embargo, gracias al conocimiento ganado sobre cómo las plantas regulan la absorción y señalización de Pi, se empiezan a tener resultados esperanzadores. Como se ha mencionado, *PHF1* es un regulador positivo del transportador de fosfato y la quinasa *CK2* es un regulador negativo (Figura 2). Se ha comprobado que la sobreexpresión del gen *PHF1* en arroz, provoca incrementos en la captación de fosfato en suelos. Un fenotipo similar se ha observado cuando se transforman plantas de arroz con un gen del transportador de fosfato en el que se ha mutado la serina fosforilada por *CK2*; el efecto positivo se debe a que tiene lugar un incremento

Figura 1

**Alto valor adaptativo de las respuestas al ayuno de fosfato de plantas.** Comparación del crecimiento de plantas silvestres y del doble mutante *phr1 phl1* cuando se cultivan en medios con alto y bajo P. El doble mutante, que es incapaz de activar las respuestas al ayuno de fosfato, tiene muy afectado su crecimiento en bajo P.

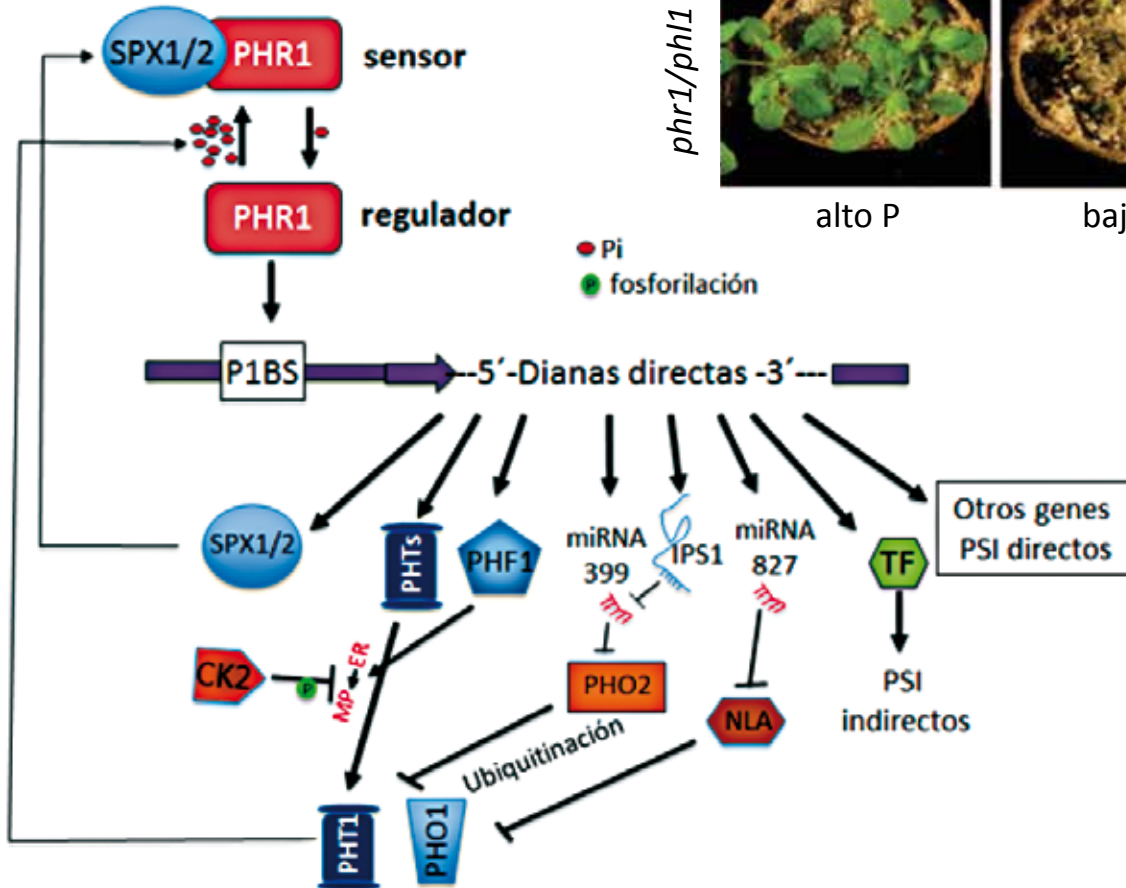
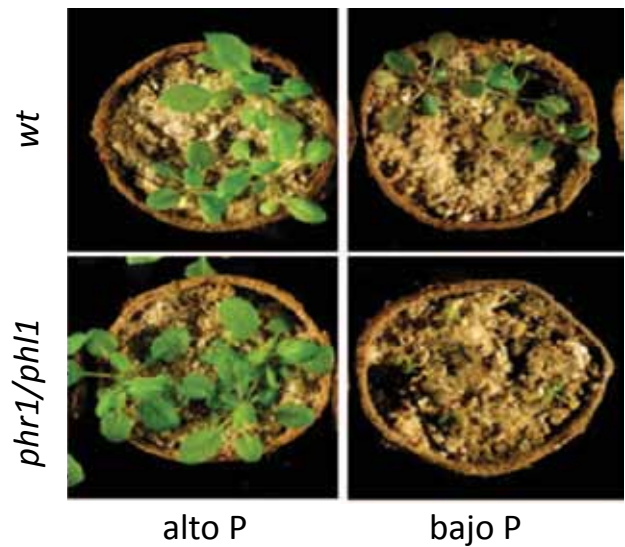


Figura 2

**Modelo esquemático representando los componentes importantes de la ruta de señalización de ayuno (Pi).** PHR1 induce genes que contienen la caja P1BS en su promotor en respuesta a bajo Pi (genes PSI). Algunos de estos genes son otros FT que regulan otros genes PSI de forma indirecta. SPX1 es un sensor de Pi que inhibe la actividad de PHR1 cuando la planta tiene suficiente fosfato. PHR1 regula positivamente la expresión de dos miRNA y un RNA no codificante IPS1, que modulan la amplitud de la respuesta. Estos miRNAs regulan los niveles de dos enzimas implicadas en la ubiquitinación y degradación de PHO1 y PHT1, uno de los transportadores de Pi. PHF1 actúa como facilitador del tráfico de los transportadores de Pi, PHT1, desde el retículo endoplasmático (ER) hacia la membrana plasmática (MP). De forma contraria, la quinasa CK2 fosforila PHT1 e inhibe este movimiento entre sistemas de membranas, bloqueando la actividad de los transportadores.

de la cantidad de transportador de Pi localizado en la membrana plasmática. También hemos demostrado que plantas de *Arabidopsis* en las que se sobreexpresa el gen *PHR1* tienen hiperactivada la respuesta al ayuno de fosfato, produciéndose un mayor número de frutos en medios pobres en Pi. Otro resultado importante ha sido la introgresión de un alelo hiperactivo del gen *PSTOL1*

en variedades elite no tolerantes de arroz, que ha permitido incrementar la producción en suelos pobres en fosfato, especialmente en regiones con escasez de agua. Recientemente se han realizado avances importantes en la mejora de fertilizantes de Pi. Así el grupo de José María García-Mina, en la empresa TIMAC agro, ha desarrollado nuevas formulaciones de fertilizantes- >>>

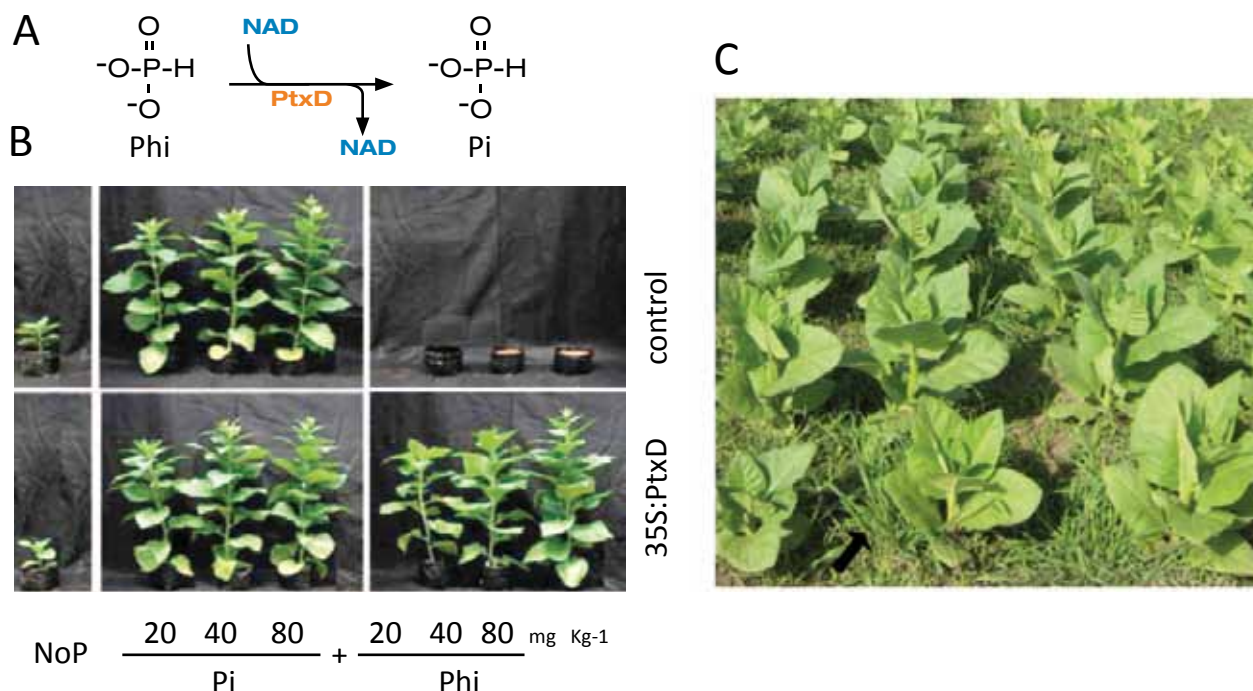


Figura 3

**El sistema de fertilización basado en la utilización de fosfito.** A) La enzima bacteriana PtxD transforma Phi en Pi. B) Plantas transgénicas que sobreexpresan la enzima bacteriana PtxD, que oxida el Phi a Pi son capaces de metabolizar y usar el phi como fuente de fósforo. C) Las plantas sobreexpresoras de PtxD crecen eficientemente con fertilización de Phi, mientras que el crecimiento de las malas hierbas se limita mucho pero no completamente, lo que genera un manto verde que ayuda a minimizar la erosión y la pérdida de humedad por evaporación. (Fotos Cortesía de Stella Genomics, México).

>>> tes de Pi, como por ejemplo el RCF (*rhizosphere controlled fertilizer*), un fertilizante fundamentado en la formación de complejos estables fosfato-calcio-acido húmico que no son solubles en agua pero están en forma disponible para las plantas, lo que permite minimizar las pérdidas de los nutrientes añadidos en el suelo por lixiviación y por formación de complejos insolubles en el suelo con calcio, hierro y aluminio, entre otros elementos.

Por último, otro avance de gran interés, debido al grupo de Luis Herrera Estrella, combina mejora biotecnológica y desarrollo de nuevas formulaciones. Está basado en la utilización de fosfito (Phi) como fertilizante de Pi. El Phi tiene mejores propiedades fisicoquímicas y de solubilidad que el fosfato y es inocuo para animales. Sin embargo, el Phi no se puede utilizar como fertilizante porque las plantas, y la mayoría de los organismos, no son capaces de metabolizar esta forma reducida de Pi. De hecho, aportaciones de Phi causan una reducción en el crecimiento de las plantas. La existencia de una bacteria que sí puede usar el Phi como fuente de Pi (Figura 3A), permitió generar plantas transgénicas que sobreexpresan la enzima bacteriana que oxida al fosfito a fosfato, consiguiéndose así plantas capaces de metabolizar fosfito (Figura 3B). Esto ofrece varias ventajas: a) el uso de Phi como fertilizante es

un 30% más eficiente que el de P y b) al no poder ser utilizado por otras plantas, el Phi actúa como un controlador de malas hierbas (Figura 3C). Así, con el desarrollo de esta tecnología se consiguen dos grandes objetivos de la mejora agrícola: ahorro en fertilización y reducción en el uso de herbicidas.

En suma, la posibilidad de implementar una agricultura que utilice menos fertilizantes comienza a hacerse verosímil, más allá de la retórica.

### BIBLIOGRAFÍA

- Rubio V, *et al.* A conserved MYB transcription factor involved in phosphate starvation signaling both in vascular plants and in unicellular algae. *Genes Dev* **15**, 2122 (2001).
- Franco-Zorrilla JM, *et al.* Target mimicry provides a new mechanism for regulation of microRNA activity. *Nat Genet* **39**, 1033 (Aug, 2007).
- López-Arredondo DL, Herrera-Estrella L. Engineering phosphorus metabolism in plants to produce a dual fertilization and weed control system. *Nat Biotechnol* **30**, 889 (Sep, 2012).
- López-Arredondo DL, *et al.* (2014). Phosphate nutrition: improving low-phosphate tolerance in crops. *Annu Rev Plant Biol*, **65**, 95-123.
- Liu TY, Lin WY, Huang TK, Chiou TJ. MicroRNA-mediated surveillance of phosphate transporters on the move. *Trends Plant Sci* **19**, 647 (2014).
- Puga MI, *et al.* SPX1 is a phosphate-dependent inhibitor of Phosphate Starvation Response 1 in Arabidopsis. *Proc Natl Acad Sci U S A* **111**, 14947 (Oct 14, 2014).

# Biotecnología agrícola para mejorar la tolerancia a sequía y salinidad

Pedro L. Rodríguez<sup>1</sup> y José Manuel Pardo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas (CSIC-UPV), Valencia.

<sup>2</sup> Instituto de Recursos Naturales y Agrobiología del CSIC, Sevilla.

*Y llamé a la sequía sobre la tierra, sobre los montes, sobre el trigo, sobre el mosto, sobre el aceite, sobre lo que produce la tierra. (Hageo 1:11).*

Efectivamente, y sin necesidad de intervención de la ira divina, la aparición de episodios de sequía es inevitable. Por ejemplo, en 2012 Estados Unidos sufrió una sequía grave que redujo notablemente la producción agrícola, causando pérdidas superiores a 20.000 millones de dólares. En general, diferentes tipos de estrés ambiental (sequía, salinidad, fluctuaciones de temperatura) pueden llegar a disminuir la productividad de las cosechas entre un 50-80%. Estas pérdidas son particularmente graves en el actual contexto de población mundial creciente, cambio climático, escasez de agua en amplias zonas del planeta y alto consumo de agua por la actividad agrícola. La salinidad y la sequía representan graves limitaciones ambientales para la agricultura y se requiere un esfuerzo vigoroso para generar nuevas variedades vegetales con mayor eficiencia en el uso del agua y tolerancia a salinidad.

## RESPUESTA VEGETAL A LA SEQUÍA Y EL PAPEL DE LA HORMONA ABA

Las plantas son organismos sésiles por lo que han desarrollado sofisticados mecanismos fisiológicos para responder al estrés ambiental. En condiciones de sequía se disparan los niveles de la hormona ácido abscísico (ABA), que juega un papel crucial en la regulación del consumo de agua y en la fisiología vegetal de respuesta al estrés hídrico. La aparición de esta molécula durante la evolución fue decisiva para que las primeras plantas no acuáticas pudieran colonizar el medio terrestre hace ahora 450 millones de años. El ABA es un compuesto orgánico sintetizado por la planta, transportado a otras regiones de la misma, con potentes efectos fisiológicos a muy baja dosis y que desempeña un papel determinante en la coordinación de la respuesta vegetal a la sequía. Químicamente, el ABA ( $C_{15}H_{20}O_4$ ) es un sesquiterpenoide (*Figura 1*) derivado de la unidad isopentenil pirofosfato sintetizada en el cloroplasto a través de la ruta 2C-metil-D-eritritol-4-fosfato >>>



»» (MEP). El ABA contiene un átomo de carbono asimétrico en C1 y el enantiómero natural es S (+) ABA. La existencia de este carbono asimétrico implica que la síntesis química en laboratorio produce una mezcla racémica y son necesarios métodos quirales para separar la forma activa. Además, la estructura del ABA es sensible a la acción del UV, lo que limita su aplicación de forma exógena como agroquímico. No obstante, avances recientes en la investigación básica sobre el ABA permiten plantear abordajes biotecnológicos para aprovechar el papel de esta hormona en mejorar la resistencia de las plantas a la sequía.

En situaciones de estrés hídrico, las plantas orquestan una red compleja de respuestas coordinadas por el ABA que tienen por objeto limitar la pérdida de agua mediante transpiración, mantener el crecimiento de la raíz, evitar la deshidratación de los tejidos y proteger las estructuras y componentes de las células vegetales (*Figura 1*). El mecanismo de acción del ABA conlleva cambios en la membrana de las células para modificar el transporte iónico y de agua así como en la transcripción del genoma vegetal para adaptar la célula a la situación de estrés. Por ejemplo, el ABA es capaz de regular la pérdida de agua que ocurre a través de los estomas, unos poros de la superficie vegetal que regulan el intercambio de gases ( $\text{CO}_2$ ,  $\text{O}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ) con el entorno. Los estomas se cierran en respuesta al ABA cuando la planta sufre un estrés hídrico, reduciendo la pérdida de agua por transpiración. El ABA también es necesario para mantener el crecimiento de la raíz principal cuando la capa freática desciende o para percibir en qué zonas del suelo sigue existiendo humedad.

### LA RUTA DE SEÑALIZACIÓN DEL ABA Y SU APLICACIÓN BIOTECNOLÓGICA

Un avance decisivo en la ruta de señalización fue el descubrimiento en 2009 de los receptores de la hormona, una familia de 14 genes que se denominaron PYR/PYL/RCAR (*Cutler et al., 2010*). Tras percibir la hormona, estos sensores son capaces de inhibir específicamente la actividad de proteínas fosfatasa de tipo 2C (PP2Cs) del grupo A, que desempeñan un papel fundamental como reguladores negativos de la señalización del ABA. Sólo 4-5 meses tras el descubrimiento de los receptores de ABA, hasta cinco grupos independientes publicaron las estructuras de tres miembros de esta familia, PYR1, PYL1 y PYL2, e incluso sus complejos ternarios con la parte catalítica de las PP2Cs, concretamente con ABI1 y HAB1. Ello permitió establecer que el mecanismo estructural y funcional por el cual el ABA es percibido, conduce a la inhibición de las PP2Cs y de ese modo se des-reprime la función de las quinasas SnRK2s (*Figura 1*). El módulo PYR/PYL/RCAR-ABA-PP2C, más las SnRK2s, ofrece un mecanismo elegante para el control de cascadas de señalización mediadas por fosforilación de una manera dependiente de ligando. En resumen, la percepción del ABA



por sus receptores conduce a la eliminación del freno fisiológico a la respuesta hormonal, el cual es necesario en condiciones de ausencia de estrés, donde no se necesita desplegar el costoso arsenal descrito anteriormente.

El conocimiento estructural de la ruta de ABA ha allanado el camino para el diseño de agonistas de ABA capaces de modular la respuesta al estrés hídrico, o bien para el diseño de receptores modificados capaces de activarse en respuesta a agroquímicos ya en uso. Entre los primeros podemos citar la quinabactina, un derivado de las sulfonamidas que es capaz de activar ciertos receptores de ABA y aumentar así la resistencia a sequía. No obstante, esta molécula deberá demostrar todavía su efectividad en campo y superar los estrictos controles de seguridad ambiental y alimentaria. Alternativamente, podríamos aprovechar ciertos agroquímicos ya en uso para dotarlos de nuevas propiedades, por ejemplo la activación de los receptores de ABA (*Park et al., 2015*). Obviamente, estas moléculas no fueron diseñadas para ocupar el bolsillo específico de unión del ABA, pero con el conocimiento estructural de los receptores y tras una mutagénesis dirigida, se ha conseguido generar un receptor modificado que posee sensibilidad nanomolar para la percepción de un agroquímico llamado mandipropamid. Finalmente, también podríamos sobreexpresar (de modo constitutivo o inducible por estrés) los receptores o versiones sensibilizadas de los mismos para reforzar la respuesta de la planta y conseguir de este modo una respuesta adaptativa más rápida y eficaz, lo cual no requiere la adición de compuestos químicos (*Pizzio et al., 2013*).

### OTRAS ESTRATEGIAS: LA RUTA DE SEÑALIZACIÓN MEDIADA POR FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN DREB1/CBF, DREB2 Y CHAPERONINAS BACTERIANAS DE RNA

Además de la ruta dependiente de ABA, existen otras respuestas al estrés ambiental que son aparente- >>>



mente independientes de la hormona, aunque también se han descrito ejemplos de su cooperación con ABA. Entre ellas cabe destacar la señalización inducida por las proteínas DREB2, miembros de la familia de factores de transcripción (TFs) AP2/ERF. Existen 8 DREB2s en *Arabidopsis*, de los cuales DREB2A y DREB2B son muy inducidos por sequía, salinidad y calor, y funcionan como activadores transcripcionales de numerosos genes de respuesta al estrés, que también suelen presentar en sus promotores secuencias de unión para los TFs de respuesta a ABA. Puesto que las respuestas a diferentes tipos de estrés ambiental convergen en una respuesta celular común, es fácil encontrar que algunas rutas sirven para generar tolerancia simultánea ante situaciones de frío, sequía y salinidad. Un buen ejemplo de ello son los TFs DREB1/CBFs, que desempeñan un papel crucial en la respuesta al estrés por frío, pero que también mejoran tolerancia a sequía y salinidad en plantas transgénicas. De hecho, se han generado diferentes plantas de cosecha con mayor tolerancia a sequía mediante la sobreexpresión de los DREB1/CBFs. También se ha demostrado que proteínas del mundo bacteriano pueden ser útiles para conferir tolerancia a varios estreses ambientales (*Castiglioni et al., 2008*). En particular, las proteínas Csp, que son sintetizadas en *E. coli* en respuesta al frío y desempeñan una función crucial como chaperoninas de RNA, han servido para desarrollar la primera generación de plantas de cosecha con mayor tolerancia a sequía (maíz *DroughtGard*). Varias formas de estrés convergen en un daño celular común e inducen que el RNA sea atrapado en formas mal plegadas y las chaperoninas de RNA son cruciales para proteger el metabolismo del RNA durante un estrés celular. *DroughtGard* se introdujo en 2013 en USA y ya se han plantado más de 300.000 Has. A destacar que Monsanto ha donado *DroughtGard* al proyecto WEMA (*Water Efficient Maize for Africa*) y

que en 2017 se plantarán ocho millones de Has. en Sudáfrica, Kenia, Uganda, Tanzania y Mozambique.

### ESTRATEGIAS PARA AUMENTAR LA TOLERANCIA A LA SALINIDAD

La salinidad, definida como el exceso de sales en el suelo, limita el crecimiento vegetal porque dificulta la captación de agua desde un medio más hipertónico y porque inhibe la entrada de nutrientes esenciales que están diluidos en una combinación de sales heterogénea que incluye otros minerales no deseados o directamente tóxicos para la planta. Por tanto, la respuesta adaptativa de la planta tiene elementos comunes con la sequía, y otros específicos más relacionados con la homeostásis iónica, fundamentalmente del sodio, que es tóxico a altas concentraciones, y del potasio, un nutriente esencial cuya captación se ve afectada por los iones sodio. Las plantas utilizan, en proporción variable, tres mecanismos esenciales para prevenir el envenenamiento sódico: 1) la restricción de la entrada indeseada de sodio; 2) su retirada activa del citosol, ya sea mediante su expulsión al exterior celular (apoplasto y suelo) o su secuestro en la vacuola; y 3) la redistribución de Na entre los distintos tejidos de la planta, de manera que el contenido de sodio en las raíces no sobrepasa el umbral de toxicidad y el exceso de sodio es transportado vía xilema para su acumulación preferente en tallos y en las hojas más viejas. La combinación de estas estrategias permite el mantenimiento de una adecuada relación K/Na en el citosol y la acumulación vacuolar de osmolitos que contribuyen a disminuir el potencial hídrico de la planta y aumentar la turgencia celular. La mejora convencional mediante la explotación de la variabilidad natural por genética cuantitativa asistida por marcadores moleculares de alta densidad ha permitido la selección de trigo más tolerante a la salinidad (*Munns et al., 2012*). El mecanismo subyacente es una mayor >>>



retirada del sodio en el flujo xilemático mediada por proteínas de tipo HKT que actúan como canales de sodio. Se han identificado procesos similares en arroz y tomate, y anticipan un margen razonable de mejora, pero la variabilidad natural disponible en especies cultivadas es claramente insuficiente para satisfacer la demanda tecnológica.

Por otro lado, a pesar de la identificación de un altísimo número de genes implicados en la respuesta a la salinidad el éxito en la traslación de los resultados de laboratorio al campo ha sido muy limitado, debido a que la tolerancia a la salinidad es muy poligénica en las condiciones de cultivo. La planta debe controlar su homeostasis iónica y el balance hídrico, reducir el estrés oxidativo, reajustar su metabolismo y reprogramar su desarrollo vegetativo y reproductivo. La activación ectópica de rutas enteras o de procesos metabólicos relacionados con el estrés celular mediante la expresión de proteínas reguladoras, principalmente TFs, han producido los fenotipos más tolerantes pero frecuentemente conllevan una penalización en el crecimiento y producción del cultivo en condiciones no estresantes. Aquellos casos en los que ha obtenido un fenotipo interesante (eficacia, estabilidad, sin penalización) se han visto obstaculizados por el exceso regulatorio que dificulta la comercialización de un cultivo transgénico.

No obstante, el formidable desarrollo que están suponiendo las nuevas técnicas de edición génica (nucleasas TALEN y el sistema CRISPR/Cas) anticipan una oleada de nuevos productos biotecnológicos con distintas modificaciones poligénicas diseñadas *ad-hoc*. Entre todos los avances recientes en este campo, quisiéramos destacar la demostración práctica de la edición génica dirigida directamente por un comple-

jo ribonucleico de RNA guía y nucleasa Cas9, sin la transferencia de DNA recombinante a la planta (Woo *et al.*, 2015).

### CULTIVOS BIOTECNOLÓGICOS CON MAYOR RESISTENCIA A SEQUÍA Y SALINIDAD

Puesto que la ruta de señalización del ABA y los factores de transcripción DREB1 y DREB2 están conservados en todo el universo vegetal, el conocimiento generado en la planta modelo *Arabidopsis* puede ser implementado en plantas de cosecha según avanza nuestro conocimiento genómico. Alternativamente, los microorganismos pueden aportar soluciones como ocurre con las proteínas Csp. Esta vía y otras nos permitirán generar cultivos biotecnológicos que aprovechan los avances de la ciencia básica para mejorar significativamente la resistencia a sequía y salinidad de cereales que sirven de sustento básico a la población del planeta.

### BIBLIOGRAFÍA

- Castiglioni P, et al. (2008). Bacterial RNA chaperones confer abiotic stress tolerance in plants and improved grain yield in maize under water-limited conditions. *Plant Physiol* **147**, 446-55.
- Cutler SR, et al. (2010). Abscisic acid: emergence of a core signaling network. *Annu. Rev. Plant Biol.* **61**, 651-79.
- Munns R, et al. (2012). Wheat grain yield on saline soils is improved by an ancestral Na(+) transporter gene. *Nat Biotechnol* **30**, 360-64.
- Park SY, et al. (2015). Agrochemical control of plant water use using engineered abscisic acid receptors. *Nature* **520**, 545-48.
- Pizzio GA, et al. (2013). The PYL4 A194T mutant uncovers a key role of PYR1-LIKE4/PROTEIN PHOSPHATASE 2CA interaction for abscisic acid signaling and plant drought resistance. *Plant Physiol* **163**, 441-55.
- Woo JW, et al. (2015). DNA-free genome editing in plants with preassembled CRISPR-Cas9 ribonucleoproteins. *Nat Biotechnol* **33**, 1162-64.

# Estrategias biotecnológicas para el control del Huanglongbing

Berta Alquézar<sup>1</sup> y Leandro Peña<sup>1,2</sup>

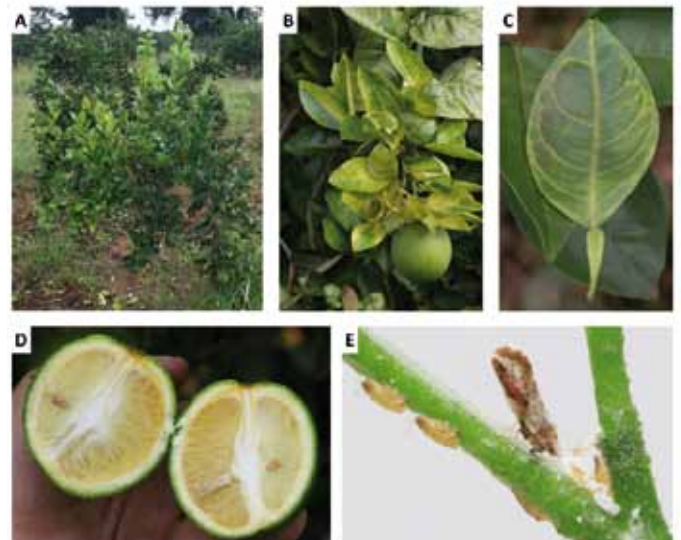
<sup>1</sup>Laboratorio de Biotecnología de Cítricos (IBMCP; CSIC-UPV), Valencia

<sup>2</sup>Laboratorio de Biotecnología Vegetal, Pesquisa & Desenvolvimento (Fundecitrus), Araraquara, São Paulo, Brasil

Muchos norteamericanos conocen Florida como el *Orange State* y es común ver en las matrículas de los coches dibujadas un par de naranjas con flores de azahar. Orlando es la capital del *Orange County* y su estadio de fútbol americano es el *citrus bowl*. En el siglo XVI el español Ponce de León plantó los primeros cítricos en San Agustín, desde donde los naranjos se extendieron por casi todo el centro y sur del estado, primero de manera silvestre y luego en huertos comerciales. Durante el siglo XX, con la invención del zumo de naranja industrializado y el desarrollo variedades más productivas, la producción se incrementó exponencialmente generándose una industria billonaria que en 2003/04 implicaba a más de 8.000 productores cultivando unas 225.000 Ha, producía 244 millones de cajas de fruta (de 40,8 kg, estándar de la industria) y daba trabajo a más de 76.000 personas. Lamentablemente, desde la llegada en 2005 de una enfermedad letal para los árboles, esas cifras se han desmoronado produciéndose en 2014/15 96,7 millones de cajas y con previsiones de 69 millones de cajas para 2015/16.

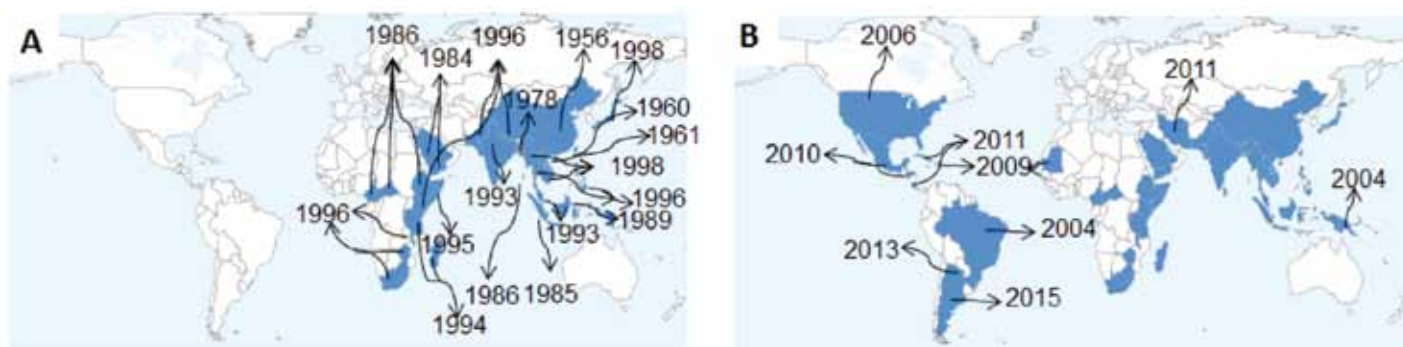
Esta enfermedad recibe el nombre de “Huanglongbing” (HLB; dragón amarillo en chino), se conoce desde hace más de un siglo en China y ha imposibilitado el desarrollo de industrias cítricas competitivas en el sur de China y en el sudeste asiático, donde se encuentra ampliamente diseminada. Se atribuye a una serie de especies de  $\alpha$ -proteobacterias gram negativas que reciben los nombres de *Candidatus Liberibacter asiaticus*, *Ca. L. americanus* y *Ca. L. africanus*, según el continente donde primero se detectaron. Viven como parásitos obligados en el floema de las plantas huésped y aún no se han podido cultivar *in vitro*. La transmisión de la enfermedad se transmite a través de insectos chupadores de savia de las especies *Trypza erythrae* (Hemiptera: Trioizidae) en África, y *Diaphorina citri* (Hemiptera: Liviidae) en Asia y América. El primero se encuentra también en Canarias desde hace años y en 2015 se ha encontrado en Galicia y el norte de Portugal. Afortunadamente, aún no se ha detectado la presencia de la bacteria ni en Canarias ni en la Península Ibérica. En la naturaleza *T. erythrae* transmite *Ca. L. africanus* y *D. citri* transmite *Ca. L. americanus* y *Ca. L. asiaticus*, aunque experimentalmente ambos insectos son capaces de transmitir las especies bacterianas asiática y africana, y es posible que en el nordeste de África *Ca. L. asiaticus* esté siendo trans-

mitida por *T. erythrae*. El HLB se manifiesta inicialmente con brotaciones amarillas y clorosis asimétrica en las hojas. Las ramas se van secando progresivamente y la producción de frutos se reduce. Los frutos son pequeños, asimétricos, presentan inversión de color al madurar (la desverdización comienza por el pedúnculo; por eso la enfermedad también se conoce como *greening*) y sabor amargo, con lo que pierden valor comercial (*Figura 1*). La bacteria africana es mucho menos agresiva que la asiática, debido a su bajo título y mala distribución en los árboles infectados, de manera que, si se detecta pronto, puede ser eliminada con poda. La especie americana se encuentra solo en el estado de Sao Paulo (Brasil) pero ha sido prácticamente extinguida por la presencia y expansión de la especie asiática, que es la >>>



**Figura 1**

**A)** Naranjo con síntomas de infección por HLB **B)** Rama de árbol infectado en la que se aprecia el amarilleo de las hojas y la inversión de la desverdización del fruto **C)** Detalle de hoja con moteado amarillo asimétrico **D)** Fruto deformado de árbol infectado por HLB en el que se aprecia aborto de semillas y engrosamiento de la columela **E)** Insectos inmaduros de *D. citri* (amarillo, a la izquierda, en la parte inferior del tallo) e insecto adulto de *D. citri* (marrón, a la derecha, en la parte superior del tallo). Se aprecia también en la parte de bifurcación del tallo los túbulos cerosos secretados por los insectos. Fuente: Fundecitrus.

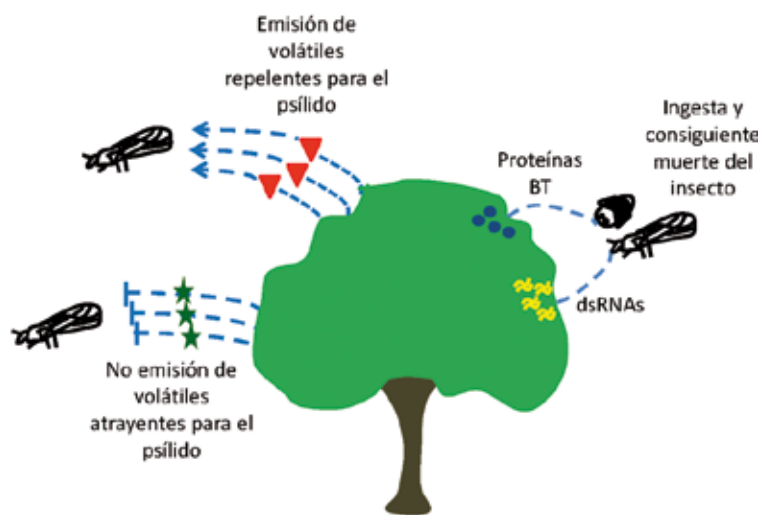


**Figura 2**

Países en los que se detectó la infección por HLB antes (A) y después (B) del año 2000. Se detalla la fecha en la que se publicó la presencia de la enfermedad en cada uno de los países.

>>> misma presente en Florida, Centroamérica y el Caribe. En Florida se ha intentado curar los árboles infectados con cócteles nutricionales y/o termoterapia y más recientemente con antibióticos, entre otros métodos. Hasta la fecha, estos tratamientos no han tenido éxito y el HLB se ha expandido hasta infectar a más del 80% de los árboles. En cambio en São Paulo (la región citrícola más importante del mundo y que también se encuentra seriamente amenazada por el HLB) el sistema de control está basado en tres acciones combinadas: inspección de los árboles y eliminación de cualquier individuo sintomático, replantación con material vegetal sano (procedente de viveros certificados) y, sobre todo, agresivos tratamientos insecticidas para limitar la expansión de *D. citri*. Con ello, se ha conseguido mantener la productividad de los huertos, con una incidencia en 2015 de “solo” un 18% de los árboles infectados, es decir, “solo” 35 millones de naranjos. En resumen, no existe ningún mecanismo eficaz de control del HLB a medio y largo plazo, por lo que esta enfermedad, que se expande rápidamente (Figura 2), está amenazando seriamente a la citricultura mundial.

En la naturaleza, la gama de huéspedes de la bacteria y del vector se encuentra restringida a cítricos y especies relacionadas de la familia Rutaceae, subfamilia Aurantoideae. No se ha encontrado en el germoplasma de cítricos ni en afines sexualmente compatibles ninguna fuente de resistencia genética a HLB. Por tanto, la única opción en el medio plazo para asegurar una citricultura rentable y respetuosa con el ambiente es el desarrollo de plantas genéticamente modificadas (GM) resistentes a la bacteria y/o a su insecto vector. Debido a las dificultades para trabajar con el patógeno, la interacción bacteria-huésped no se comprende suficientemente, lo que hace muy complicado diseñar estrategias eficaces para controlar las infecciones. Tampoco la secuenciación del genoma de todas las especies bacterianas ha permitido entender sus mecanismos de patogenicidad. Es pues, en la actuali-

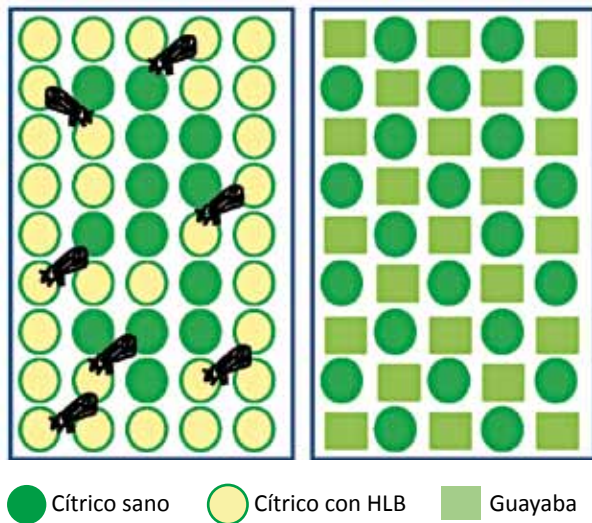


**Figura 3**

Posibles estrategias biotecnológicas encaminadas a controlar la infección por HLB reduciendo la población de *D. citri* así como su atracción por los cítricos.

dad, el control de la transmisión mediada por insectos el mejor punto sobre el que actuar. A este nivel podrían desarrollarse distintas estrategias para hacer frente al vector, reduciendo su población y/o limitando su predilección por los cítricos (Figura 3).

En la década de 1990 se desarrolló la tecnología Bt, basada en la generación de cultivos GM expresando una proteína (Cry) de *Bacillus thuringiensis*. Cuando los insectos se alimentan de cultivos Bt ingieren esta proteína que, procesada por el insecto, se une a receptores específicos situados en el intestino y conduce a su muerte. Esta dependencia de receptores específicos permite la utilización de distintas cepas de Bt para el control efectivo de distintas plagas. Además, ya que los humanos y la mayoría de los insectos beneficiosos carecen de estos receptores, la tecnología Bt es inocua para ellos. En condiciones de laboratorio se ha encontrado



**Figura 4**

*D. citri* se siente fuertemente atraído por los volátiles de cítricos. En campos con monocultivo de cítricos (izquierda) la población de insecto es abundante y, en consecuencia, el número de árboles infectados por HLB. En campos donde los cítricos se encuentran plantados intercalados con guayabas (derecha) los volátiles de éstas repelen al insecto y limitan su presencia en la parcela, y, en consecuencia, la infección por HLB.

que 3 cepas Bt son capaces de matar a las ninfas de *D. citri*. Por tanto, la sobreexpresión en cítricos de los genes precursores de sus proteínas Cry podría generar plantas resistentes al insecto.

Otra técnica efectiva para el manejo de plagas es inducir, mediante interferencia de RNA (RNAi), el silenciamiento de genes esenciales para la vida del insecto (desarrollo, vuelo, reproducción, etc.) o que jueguen un papel fundamental en su interacción con el patógeno. Su efectividad para matar a *D. citri* se ha demostrado mediante la aplicación exógena de dsRNA específicos<sup>1</sup>. Los conocimientos del genoma y del transcriptoma del insecto están permitiendo identificar diversos genes apropiados sobre los que inducir silenciamiento. El desarrollo de plantas transgénicas capaces de inducir RNAi frente a uno o más de estos genes diana supondrá una forma eficaz de limitar la supervivencia del insecto y, por tanto, la transmisión del HLB.

En los últimos años se ha dedicado mucha atención a los compuestos orgánicos volátiles (VOC) que juegan un papel importante en la defensa de las plantas, en la comunicación planta-otros organismos (beneficiosos o no), planta-planta e incluso entre distintas partes de una misma planta. *D. citri* es atraída por el aroma de las hojas de los cítricos y repelida por los compuestos sulfurados emitidos transitoriamente por las hojas de la guayaba en respuesta a herida<sup>2</sup>. En Vietnam la presencia de guayabas junto a los cítricos en cultivos mixtos protegen a estos de la infección por HLB durante años (Figura 4), indicando que otros VOCs están implicados en la repelencia. Análisis de emisión de VOC de distintas variedades de cítricos y guayabas permitió identificar otros compuestos de guayaba que en ensayos olfatométricos repelen a *D. citri* a bajas dosis, como por ejemplo el  $\beta$ -cariofileno. Por tanto, la sobreexpresión de genes  $\beta$ -cariofileno sintasa en cítricos conduciría a la obtención de variedades super-emisoras de este compuesto y que resultarían repelentes (o al menos no atrayentes) para el insecto. La modificación de la emisión de volátiles mediante sobreexpresión de este tipo de genes y su uso potencial para controlar distintas plagas ya se ha demostrado eficaz en otras plantas. Otra alternativa para limitar la atracción del vector por los cítricos sería determinar qué compuesto/s volátiles son responsables de esta atracción y limitar su síntesis mediante RNAi o edición genómica con CRISPR/Cas9 en las hojas, o preferiblemente en los brotes, que son los que tienen un mayor poder de atracción. En ambos casos se usarían secuencias del propio genoma de los cítricos para realizar las modificaciones, facilitando probablemente su regulación y aceptación por el consumidor.

Aunque los primeros ensayos de campo con naranjos GM usando alguna de estas estrategias ya se están realizando en 2016, habrá que esperar al menos cinco años más para ver si estas estrategias (u otras desarrolladas por otros investigadores) pueden representar una posibilidad real para que podamos seguir bebiendo zumo de naranja barato y de buena calidad en el futuro.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Killiny, et al. (2014). Double-stranded RNA uptake through topical application, mediates silencing of five CYP4 genes and suppresses insecticide resistance in *Diaphorina citri*. *PLoS one* 9 (10): e110536.
2. Rouseff, et al. (2008). Sulfur volatiles in guava (*Psidium guajava* L.) leaves: Possible defense mechanism; *JAFAC* 56: 8905.



## Avelino Corma

Investigador del Instituto de Tecnología Química CSIC-UPV

### *“El éxito nos da mayor capacidad de elección”*

La catálisis, sea del tipo que sea, es clave en la reactividad química: interviene en el 90% de las reacciones. Y dado que todo es química, incluida la vida, es poco menos que un elemento esencial sobre el que se asienta la existencia de cualquier ser vivo. Así lo entiende Avelino Corma, investigador del Instituto de Tecnología Química CSIC-UPV y del que fue su primer director. Corma, que cuenta en su haber su participación en más de un centenar de patentes y artículos publicados en revistas de alto impacto, defiende con éxito lo que para él es un círculo virtuoso: generación de conocimiento, transferencia y aplicación industrial.

Xavier Pujol Gebelli

#### **Todo el mundo aspira a su propio círculo virtuoso.**

En ciencia eso significa generación de conocimiento, publicación, transferencia, escalado, ingeniería, producción, comercialización...

#### **¿Llegan a todo?**

En el Instituto de Tecnología Química CSIC-UPV [centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y la Universidad Politécnica de Valencia] decidimos desde un principio que nos centrábamos en nuestra parte, que es generar y probar el concepto, comprobar que se puede utilizar para una determinada aplicación, patentarla y transferirla. Las etapas posteriores las dejamos en manos de las empresas.

#### **¿Y eso?**

Hay que ser realistas. Si tuviéramos que llegar hasta el final igual nos pasamos toda la vida en un único proceso. No seríamos competitivos, como tampoco lo seríamos si quisiéramos abrir líneas de investigación en mil y una áreas distintas.

#### **Su firma consta en un centenar de patentes y un montón de artículos en revistas de alto impacto. Son números de éxito. ¿Le dan para investigar con libertad?**

Sí. Nos da libertad en el sentido de que podemos administrar nuestros propios recursos, apostar internamente por determinadas líneas de investigación, algunas de las cuales son de alto riesgo en nuestro campo. Las líneas de

## AMBICIÓN INTELLECTUAL

Un centenar de patentes y numerosos artículos publicados en revistas de alto impacto, tanto generalistas como *Science* y *Nature*, como focalizadas en química y en aplicaciones industriales, avalan la carrera profesional de Avelino Corma (Moncófar, Castellón, 1951), uno de los científicos españoles más citados y sin duda uno de los químicos más relevantes del mundo.

Sus investigaciones en catálisis heterogénea; es decir, en catalizadores sólidos, así como el desarrollo de aplicaciones industriales son los responsables, en buena medida, del lugar que ocupa y de las múltiples menciones recibidas, entre ellas el Premio Príncipe de Asturias, el premio Jaime I y la acreditación del centro que ha dirigido hasta tiempos recientes con la marca Severo Ochoa.

Aunque su carrera está marcada por sus investigaciones en hidrocarburos, otros campos ocupan su interés. El más llamativo de ellos, y por el que recibe financiación del *European Research Council*, persigue la síntesis de catalizadores sólidos basados en el reconocimiento molecular. Siempre, por supuesto, con la mirada puesta en su posible aplicación. Se trata de un proyecto calificado por el ERC como "de alto riesgo" por las dificultades que entraña, pero que genera unas enormes expectativas. "Cuanto mayor es el riesgo, mayor el beneficio, pero también mayor el batacazo si no sale bien", defiende Corma.

"INVESTIGAMOS EN CATALIZADORES QUE HACEN LOS PROCESOS MUCHO MÁS EFICIENTES, DE TAL MANERA QUE PRODUCEN MENOS SUBPRODUCTOS O NO REQUIEREN EL USO DE MATERIAS PELIGROSAS"

Este gran proyecto, como otros que se han puesto en marcha bajo su dirección en el centro valenciano, se inscribe en su definición de "química sostenible" o, lo que es lo mismo, lo que se conoce como química verde. "Investigamos en catalizadores que hacen los procesos mucho más eficientes, de tal manera que producen menos subproductos o no requieren el uso de materias peligrosas". Una traducción práctica de este compromiso es con respecto al modelo energético. "A corto y medio plazo consideramos que energéticamente vamos a ir aumentando en fuentes renovables pero vamos a seguir manteniendo los hidrocarburos fósiles". En este supuesto plantea "utilizarlos mejor", de manera que con menor cantidad, y por tanto menos emisiones, se pueda conseguir la misma cantidad de energía.

Diseño de materiales fototransformadores, células de combustible, conversión del CO<sub>2</sub> en hidrocarburos, reconocimiento molecular por biomimesis y nanotecnología, entre otras, componen un abanico de líneas de investigación abiertas que ya no tienen como elemento central el mundo del petróleo. Química fina, industrial alimentaria, cosmética y biomedicina, forman parte del destino del Instituto de Tecnología Química de Valencia.

alto riesgo son las que al final te van a conducir al fracaso o a grandes recompensas, ya sea en forma de nuevos conceptos y su publicación en revistas de alto impacto o en procesos con un impacto social y económico directo.

### Hoy, esta forma de gestión empieza a ser común. Nada que ver con los inicios de su Instituto...

Nacimos como centro mixto del CSIC y la Universidad Politécnica de Valencia en los primeros años noventa con un presupuesto equivalente a unos 60.000 euros. Con eso digo todo. Pero ya de entrada planteamos las condiciones suficientes para conseguir una gestión adecuada y la colaboración con empresas.

### ¿Cuáles eran esas condiciones?

La idea primordial es que en realidad lo que debía funcionar muy bien, y además de forma coordinada, eran los equipos de investigación. Dado que nuestra masa crítica iba a ser pequeña de entrada, por lo menos durante un periodo de tiempo, el primer objetivo fue aprovechar sinergias y formar un equipo multidisciplinar. Lo que perseguíamos era no solamente generar conocimiento en la interfase entre disciplinas, sino además transferirlo al sector productivo.

### Es decir, un centro de investigación orientada.

Yo no diría eso. Lo primero era la generación de conocimiento. Sin investigación fundamental no hay tecnología y cuando uno genera conocimiento puede detenerse ahí o ir un poco más lejos en sus planteamientos. Puede pensar en la posibilidad de nuevos dispositivos, métodos o procesos. Investigando en catálisis es posible. Pero siempre, y



ante todo, generación de conocimiento. Sin él difícilmente podríamos llegar a ningún tipo de aplicación.

#### **Con lo poco que tenían, costaría arrancar.**

Como no teníamos medios tuvimos que salir fuera a buscar recursos económicos, una filosofía que ya había puesto en marcha en mi anterior etapa en Madrid con un cierto éxito.

#### **O sea, que ya venía con la lección aprendida.**

Aceptamos la dirección del Instituto juntos con el vicedirector Jaime Primo con tres condiciones: la primera es que me pudiera traer a mi gente de Madrid; la segunda es que no quería hacer trabajo administrativo, y podría elegir a un gerente con el perfil adecuado, y la tercera fue que podríamos elegir a los investigadores de la UPV que entrarían en el instituto. Con distintas alternativas, finalmente se aceptó y arrancamos.

#### **Como decíamos, estas condiciones representan un modelo pionero en España.**

Sin duda, pero de no ser así no habríamos aceptado. Al mismo tiempo arrancábamos con una fuerte limitación: apenas había fondos públicos por lo que la alternativa era la colaboración con el sector privado.

#### **Cuenta la historia que el modelo fructificó.**

Nuestro primer gran proyecto fue con CEPSA. Trabajábamos con ellos en el desarrollo de un catalizador para aumentar el octanaje de una de las corrientes de gasolina

que tenían. La dirección de I+D de CEPSA confió en nosotros. Trabajando conjuntamente, obtuvimos resultados y después la compañía fue capaz de ir a un proceso comercial. Hizo la inversión y corrió el riesgo. Fue un gran éxito que se tradujo en una patente y una aplicación industrial con más de 22 unidades operativas en todo el mundo. Son unidades que procesan del orden de 30 toneladas de hidrocarburos por hora de reactivos.

#### **Viene a ser como la historia perfecta con final feliz.**

Algo así como el modelo clásico: generación de conocimiento, diseño de un catalizador, del que saldría una aplicación transferible y su patente. A partir de este punto, CEPSA llevó a cabo el escalamiento, ingeniería y comercialización.

#### **Si es un modelo, es reproducible.**

Y en efecto lo hemos reproducido

varias veces. Este ha sido siempre nuestro gran objetivo, pero las cosas no se nos ponen fáciles porque lo que más prima y en lo que más se insiste, sobre todo a los jóvenes investigadores, es que tienen que tener publicaciones, que tienen que ser independientes, además de procurar resultados inmediatos de cualquier inversión. Con esa mentalidad, los proyectos sólo quedan en publicaciones, es decir, en la primera parte de la cadena.

#### **Ese es uno de los grandes males en España: pese a haber investigación de calidad su transferencia es escasa.**

Muchos jóvenes, objetan que trabajar en colaboración con la industria exige mucho y limita las posibilidades de

*En la actualidad ya hay muchos colegas que, además de contestar a las preguntas científicas, piensan también que su respuesta podría tener una trascendencia a nivel industrial.*

publicar, con lo que su currículum se resiente. Este es uno de los males a corregir.

### **Eso igual provoca sentimiento de islote, incluso entre sus colegas académicos.**

Hubo una época en la que mis colegas más puros decían que lo que nosotros hacíamos era muy aplicado. Eso ya ha cambiado. Ahora ya hay muchos que además de contestar a las preguntas científicas piensan también que su respuesta podría tener una trascendencia a nivel industrial.

### **Diríamos que la comprensión de este planteamiento ha ido a mejor con el tiempo.**

En efecto. No diré que me sentía incomprendido, pero sí que eran muchos los que no tenían esta visión de incorporar un paso más en el círculo virtuoso. Con el tiempo nuestros trabajos pasaron a publicarse en revistas generalistas de alto impacto como *Science* y *Nature*, mostrando que no estaba reñida la investigación fundamental con la generación de tecnología.

### **¿También en España?**

Se ha progresado mucho en investigación; hay grupos muy competitivos internacionalmente en los más diversos ámbitos. Diría que estamos donde nos corresponde



por números en investigación. El problema es que crecemos a golpes, con un período de financiación favorable que se alterna con otro de sequía. Esto es lo que nos impide crecer todo lo que se debería.

### **Falta de estabilidad, en definitiva.**

Que produce evoluciones negativas y dificulta la recuperación. Falta una política planificada y continuada en el tiempo, tanto en recursos humanos como en recursos materiales.

## INNOVANDO EN ESTRATEGIA

### **Hablemos de catálisis. ¿Siempre orientada a un sector en particular?**

Siempre he apostado por un diseño racional de catalizadores. Sabiendo qué reacción quiero catalizar, intentar entender el mecanismo, determinar qué centros activos debería tener y a continuación ver cómo tenía que sintetizar este sólido para introducir los centros activos. Este planteamiento permite desarrollar catalizadores para cualquier campo de la química.

### **¿Por qué?**

Trabajando de entrada con zeolitas, unos silicoaluminatos cristalinos con estructuras y poros muy bien definidos, la idea que perseguimos es generar los centros activos bien definidos en estas cavidades que se van a convertir de esta manera en nanoreactores. Controlando el tamaño y la forma de estos poros conseguiremos seleccionar la molécula mediante un tamizado molecular. Una segunda selección molecular se basará en las características de adsorción y los centros activos que hayamos colocado. De este modo se puede racionalizar aún más el diseño de un catalizador en lugar de trabajar según el método de prueba y error.

### **Con este concepto entró de lleno en el mundo del petróleo.**

Con esta aproximación primero tienes que lograr el diámetro de poro adecuado para que tu molécula entre, y además lo haga de una determinada manera, porque esto ya va a determinar cómo tu molécula va a interaccionar con los centros activos. Después hay que diseñar la composición de las paredes del poro. También hay que diseñar los centros activos que colocas, que naturaleza van a tener, la distancia entre ellos, definir si los centros son de distinta naturaleza porque en la

reacción hay más de una etapa y cada una se corresponde con un centro distinto.

### **Obviamente apostó por la innovación.**

En el fondo lo que estaba tratando de hacer, y sigo haciéndolo, es racionalizar la información y luego sintetizar. A veces con más fortuna que otras. Pero de eso va la investigación.

### **Por tanto, innovando en materiales y en diseño para el campo de los hidrocarburos.**

No sólo en ese campo. Lo que yo observé en un momento dado es que los precios del petróleo, y por tanto la actividad inversora de las compañías, seguían ciclos. En esos ciclos, en oposición de fase, iba la industria química, de modo que cuando los precios del petróleo eran elevados, las compañías petrolíferas aumentaban su actividad, mientras que la química sufría. Y al revés.

### **¿Entonces?**

Si hubiéramos trabajado únicamente en el campo de los combustibles, hubiéramos dependido totalmente de esos ciclos, sufriendo altibajos en nuestra financiación. Por ello derivé una parte de mis esfuerzos a la catálisis en química fina en donde los valores añadidos son superiores y dan mejor margen para intentar diseños más arriesgados.

### **Es decir, cambió de estrategia y diversificó sus investigaciones.**

Nos centramos en lo que sabíamos hacer. La química y la química fina nos permitía llegar a grados de sofisticación mayor en el diseño de los catalizadores, lo cual conlleva también un valor añadido mucho mayor que el de los productos derivados de los hidrocarburos. El cambio de orientación acabó dando resultados.

# LA CRISIS ENTRA EN CRISIS

Pocos previeron la llegada de la crisis financiera en 2008. Menos aún fueron capaces de predecir su evolución a una crisis económica global. La Teoría Neoclásica de la Economía, sobre la que se asientan la mayor parte de escuelas de pensamiento económico desde la Segunda Guerra Mundial, también parece haber entrado en crisis, incapaz como ha sido de predecir los seísmos que la han sacudido y sobre todo de anticipar vías de escape. Los efectos se están dejando notar también en la generación de conocimiento y su transformación económica.

Xavier Pujol Gebelli

Para un profano, o incluso para un conocedor limitado de las leyes que gobiernan la economía global, dar con una razón que aporte luz a algo tan terrenal como la crisis endémica por la que suele navegar la política científica española, se circunscribe a los problemas de siempre. Esto es, financiación limitada o escasa, una organización poco eficiente, unos recursos humanos poco considerados, incapacidad para transformar conocimiento en economía y una paupérrima cultura científica entre políticos, empresarios y sociedad general.

Para un observador avanzado, progresar por esas y cualquier otra línea de análisis en busca de detalles, objetivos y estrategias a mejorar o incluso a replantear, sería relativamente simple. No en vano, en los últimos años, sobre todo desde que arreciara la crisis a partir de 2008 y se tradujera en recortes a partir de 2010, no han faltado personas e instituciones de prestigio que han efectuado un diagnóstico pormenorizado que, con sus lógicas variaciones, han conducido a propuestas de distinto calado.

No obstante, hay una parte del análisis que, por más que se haya diagnosticado el sistema una y mil veces, acostumbra a quedar siempre al margen. El largo período de crisis ha hecho aflorar puntos de vista que cuestionan el actual modelo económico y, en especial, una doctrina que lo fía todo a los principios de la estabilidad y equilibrio de los mercados. Es la llamada doctrina neoclásica económica, hegemónica entre las escuelas de pensamiento más avanzadas, ninguna de las cuales, sin embargo, supo predecir el seísmo de 2008 ni mucho menos sus consecuencias.

## MEDIO SIGLO DE DOCTRINA

La doctrina económica neoclásica presupone la tendencia a la estabilidad basada en el equilibrio. Cualquier perturbación del sistema, según la misma, es corregida desde la perspectiva macroeconómica hasta alcanzar nuevamente el equilibrio.

Las tendencias de corte neoliberal que han dominado el escenario occidental estas últimas décadas no han hecho sino acentuar lo que ha sido considerado casi un paradigma inalterable desde el fin de la Segunda Guerra Mundial.

Dicho de otro modo, el mercado tiende a autorregularse con mayor o menor intervención del sector privado, sostiene la doctrina. Así, el Estado puede ser más o menos intervencionista favoreciendo algún vector económico como lo serían algún sector productivo o algún área de conocimiento. La dinámica del mercado sería la encargada de compensar la perturbación hasta dar nuevamente con el equilibrio.

Con el paso de los años, la teoría neoclásica ha acabado siendo hegemónica y ha relegado otras teorías al ostracismo, especialmente tras la caída del muro de Berlín. La competitividad, apoyada en la productividad y el conocimiento como clave del valor añadido, ha sido la regla imperante. El liberalismo, entendido como la desregularización de los mercados y

la tendencia a la privatización de bienes y servicios otrora públicos, representa un paso más en la misma dirección.

A toro pasado (o a medio pasar, puesto que la crisis no puede darse aún por concluida) el análisis de los expertos, entre los que se cuentan prestigiosos premios Nobel como Paul Krugman, coincide en señalar que no todas las perturbaciones pueden equilibrarse por sí solas, que el intervencionismo del sector público en forma de agente regulador sigue teniendo sentido y que pueden darse efectos no previstos que rompan literalmente el sistema.

De esta forma, relata Francesco Sylos Labini en su libro "Science and the Economic Crisis", publicado por Springer, puede entenderse qué falló en 2008 cuando las hipotecas *subprime* estadounidenses fueron la espoleta que puso a

EL LARGO PERÍODO DE CRISIS HA HECHO AFLORAR PUNTOS DE VISTA QUE CUESTIONAN EL ACTUAL MODELO ECONÓMICO Y, EN ESPECIAL, UNA DOCTRINA QUE LO FÍA TODO A LOS PRINCIPIOS DE LA ESTABILIDAD Y EQUILIBRIO DE LOS MERCADOS



todo el mundo en crisis. “Si el equilibrio se basa en la relación consumo-producción”, describe, “deben existir las correspondientes compensaciones”. Lo que ocurrió con las hipotecas estadounidenses es que se fió su comercialización al crédito. Es decir, a “dinero que no existía”. Los bancos se quedaron, en definitiva, con el ladrillo pero sin caja. Los rescates a la banca norteamericana y europea y las políticas de austeridad emprendidas, lamenta el autor, no han hecho otra cosa que detener el ciclo consumo-producción.

### CIENTÍFICOS AL RESCATE

No es cierto, en cualquier caso, que nadie fuera capaz de anticipar la crisis en la que todavía está sumido el mundo occidental. Mike Brown, alto directivo de Microsoft en 2007, reunió a un grupo de notables científicos de muy diversos ámbitos entre los que destacaba la práctica ausencia de economistas clásicos. Físicos, matemáticos y expertos en *Teoría de la Complejidad*, accedieron a la petición de Brown con la finalidad, obviamente no lograda, de encontrar una salida a lo que algunos avecinaban.

Lee Smolin, miembro fundador del *Perimeter Institute for Theoretical Physics*, recuerda como su primera lección le mostraba el sistema bancario como un queso lleno de agujeros. Era el signo de que el sistema iba “a colapsar” y que su progresión avanzaba “como un cáncer”. Stuart Kauffman, también en el grupo de expertos, resolvió a partir de la teoría de la complejidad que no había un único equilibrio sino múltiples y que en todos ellos sus historias particulares tienen un peso relevante. De los modelos planteados, asimismo, se llegó a la conclusión, de que el “equilibrio propiamente no existe”. Al menos no en términos físicos. En economía,

según este físico, el equilibrio solo se lograría en espacios estancos y bien definidos, pero no en un sistema completo y complejo como es el macroeconómico. “Se tiende a los equilibrios” de forma interrelacionada, defiende Smolin.

Sylos Labini, en la misma línea argumental, sostiene que las soluciones basadas en la austeridad “han impactado negativamente” tanto en la generación de conocimiento como en la puesta en marcha o la continuidad de infraestructuras consideradas de alto nivel. El “acento neoliberal” se expresa en forma de rentabilidad, agrega, lo cual ha propiciado que se hayan tomado medidas políticas “alejadas del riesgo” y en busca de “retornos de la inversión” en el menor tiempo posible.

### DE LA ECONOMÍA A LA POLÍTICA CIENTÍFICA

El colectivo ROAR (*Return on Academic Research*), en el que se cuentan unos 200 científicos participantes procedentes de las llamadas ciencias duras así como también de Humanidades, es uno de los que ha correlacionado el análisis del modelo neoclásico con las políticas científicas que se han desarrollado estos últimos años en Europa. Algunas de sus conclusiones llaman poderosamente la atención.

La primera y probablemente más llamativa de esas conclusiones es que la crisis y sus efectos se han dejado notar en Europa en forma de caída de los sistemas científicos de aquellos países incapaces de sostener el ritmo exigible para su progreso. La traducción práctica de esta aseveración sería la llamada Europa de las “cuatro velocidades”, que no es otra cosa que la división del continente en cuatro grandes bloques según >>>

»» su inversión con respecto al PIB. Los países que ocupan los dos primeros bloques son de sobra conocidos. Quien está en el último, lamentablemente también.

Si la división se ha transformado o no en decisión política y definición de estrategias sería tal vez demasiado aventurado asegurarlo. No obstante, que la división trae consecuencias es más que evidente. La principal es que, como ocurre en otros muchos ámbitos, es que los ricos (en este caso los países con sistemas avanzados) son cada vez más ricos, mientras que los pobres son cada vez más pobres. La clase media de la ciencia, según ROAR, se estaría desmoronando, a la par que la base de la pirámide se estaría deteriorando gravemente.

La traducción de esta aseveración se podría resumir en cuatro grandes fenómenos. El primero es un número creciente de publicaciones científicas, pero también de retracciones, lo cual da muestra de una menor calidad global; a este fenómeno le sigue el de una evaluación que tiende más a criterios técnicos y de rentabilidad probable, que no de creatividad científica; asimismo, cada vez hay un mayor número de científicos con alto nivel de formación y menor salario y posiciones poco estables; como contrapartida, crece el apoyo a lo que se viene llamando “científicos de élite” o, lo que es lo mismo, la ciencia de calidad y competitiva tiende a concentrarse en unas pocas instituciones. La fenomenología se da a escala local y parece reproducir un modelo a escala europea. La biomedicina y las ingenierías, por este orden, serían las grandes beneficiadas.

Siguiendo esta tesis, ¿cuál sería la fórmula de éxito? No habría una sola, según ROAR, aunque el “modelo Harvard”, denuncia en uno de sus documentos de trabajo, sería el anhelado. En esencia, promover las “world class universities”, esto es, universidades aupadas a lo más alto de cualquier ranking siguiendo criterios de productividad, transferencia y una elevadísima asignación de recursos por alumno, la concentración de la investigación en los llamados centros de excelencia y una política claramente enfocada al mercado.

Esta visión crítica tiene su reflejo en el reparto de fondos europeos y en la orientación de buena parte de los programas marco que han dominado la ciencia hasta tiempos recientes. La constitución del *European Research Council*, en el que se aboga por “la investigación libre”, en palabras del Nobel Albert Fert, y en dar oportunidades al talento, como defiende el que fuera su primer secretario general, Fotis Kafatos, es el contrapunto más relevante.

Un segundo contrapunto es la testarudez de la realidad. Si la concentración y la excelencia en términos de investigación, desarrollo, formación y liderazgo tecnológico aporta grandes resultados en un plazo relativamente corto de tiempo, las series históricas evidencian que los países que han dado apoyo a la diversificación son los que mejor han resistido el embate de la crisis. Aunque, todo sea dicho, ni que sea de paso, con la calidad y los recursos adecuados.



### CIENCIA CONTRA CRISIS

La diversificación no es un concepto contrario a la especialización, aunque sí pudiera serlo con respecto a la concentración. La clave, de acuerdo con el criterio de ROAR, y parcialmente con el de ERC, estaría en favorecer la diversidad en las universidades y los centros de investigación. Solo así, destacan, son posibles desarrollos del nivel del grafeno, la superconductividad o el microscopio de efecto túnel, por citar unos pocos ejemplos.

A pesar de ello, un simple vistazo puede dar al traste con los contrapuntos. Es lo que algunos autores llaman “el efecto Robin Hood inverso”. Pretendiendo captar talento y darle oportunidades de acuerdo con el criterio del investigador, nuevamente la realidad choca contra los deseos: casi dos tercios de la financiación vehiculada a través de ERC se concentran en países como Reino Unido, Alemania, Israel, Francia, Holanda y Suiza. Un efecto no buscado pero previsible entre todos los posibles.

Llegados a este punto, la opinión de los analistas se hace evidente. En términos generales, diversificación, adaptabilidad, cooperación y el largo plazo deberían ser las palabras clave de cualquier política científica. En esa política, la libertad de cátedra y de investigación resultan elementos innegociables. El papel del sector público, entendido como Estado o como Unión Europea, debiera ser el de facilitador, esa “mano invisible” a la que aluden algunas fuentes que posibilita las condiciones para que la ciencia sea motor de progreso. ■

# EN BUSCA DE NUESTROS ORÍGENES

Si algo ha llamado la atención a la humanidad son las cuestiones relativas al origen del universo, a la aparición de la vida y al origen de los humanos. Unas preguntas cruciales que van mucho más allá del ámbito de la ciencia. ¿Cómo surgió el universo a partir del vacío dando lugar al espacio, al tiempo, a la energía y a la propia materia? ¿Qué tipo de reacciones tuvieron lugar en la Tierra primitiva para que la vida emergiera a partir de compuestos químicos sencillos? ¿Ha podido emerger la vida en otros lugares del universo? ¿Cómo se produjo ese aumento de la complejidad para dar lugar a la aparición de organismos pluricelulares? Y, por supuesto, ¿cómo surgimos nosotros? La única especie que es capaz de utilizar el método científico para intentar responder a estas preguntas por medio del análisis y de la experimentación.

*Orígenes* es una acertada obra que viene a suplir la carencia de estos temas en los libros de texto. En realidad, se trata de tres libros en uno, obra de tres autores cada cual con un estilo propio. El cosmólogo Alberto Fernández Soto escribe sobre el *Origen y evolución del universo*. Carlos Briones Llorente es químico y nos habla sobre *La química prebiótica y la emergencia de la vida*. El paleoantropólogo José María Bermúdez de Castro Risueño diserta acerca de *La aparición de la especie humana*. Los tres son investigadores del CSIC, especialistas en sus disciplinas y con amplia trayectoria en el acercamiento de la ciencia a la sociedad. El libro viene prologado por Ricard Solé e incluye una generosa introducción y un estimulante epílogo.

El primer bloque, *El universo*, comienza con toda una cura de humildad: el 69% del universo se compone de una energía desconocida que llamamos “energía oscura”. De la materia restante, sólo comprendemos el 5%, el resto es “materia oscura”. Este inicio de la obra explica, a modo de recorrido histórico, los principios físicos que rigen el modelo de la Gran Explosión: expansión del universo, formación de partículas elementales, disminución de la temperatura, aparición de la gravedad y el eco de las ondas gravitacionales.

“La vida es química capaz de evolucionar”, así comienza el segundo bloque *La vida*. Hace 3.850 millones de años (Ma) acabó el bombardeo masivo de meteoritos y cometas en nuestro planeta. En sólo unos 400 Ma ya existía vida en la Tierra como indican algunos microfósiles de bacterias descubiertas en Australia o Sudáfrica. La química prebiótica intenta comprender estos primeros instantes en el que a partir de moléculas inorgánicas sencillas pudieron formarse los biopolímeros de los cuales surgirían los seres vivos. Carlos Briones explica con todo lujo de detalles las aproximaciones experimentales que llevan a cabo numerosos grupos de



## Orígenes. El universo, la vida, los humanos.

Carlos Briones, Alberto Fernández Soto, José María Bermúdez de Castro  
Editorial Crítica, Barcelona  
(2015), 520 p.

investigación para comprender cómo se produjo esta formación y selección de moléculas complejas, precursoras de las moléculas biológicas que conocemos hoy día. De “La química prebiótica” pasamos a “El modelo del Mundo RNA” y a continuación directamente a “Virus y viroides” y su consiguiente discusión acerca de qué es y qué no es un ser vivo. La comparación de los organismos actuales entre sí y con los fósiles de especies extintas constituye una aproximación complementaria al estudio del origen de la vida, del presente al pasado. El gran logro de este estudio fue la inferencia de que todos los organismos provenimos de un antepasado común, un organismo ancestral conocido como último ancestro común universal (LUCA). “La evolución de la vida” nos habla de los últimos 3.500 Ma de la historia de la Tierra, de la selección natural y

del azar y el determinismo. De cómo a partir de LUCA aparecerían los tres grandes linajes celulares (Bacteria, Archaea y Eucarya) y cómo se generaría la biodiversidad que observamos hoy día. Un texto ameno y riguroso en el que el autor realiza un esfuerzo sintético para explicar el tránsito desde la aparición de moléculas complejas hasta la formación de organismos pluricelulares.

El tercer bloque de esta obra lo culmina José María Bermúdez de Castro, Premio Príncipe de Asturias 1997. Los humanos modernos formamos parte de esta diversidad y solo nosotros nos hacemos preguntas acerca del origen del universo, de la vida y de nosotros mismos. Comienza con el origen de los primates, de los primeros homínidos y la bipedación y continúa con la primera migración de los homínidos fuera del continente africano a través del corredor levantino. Acaba con el origen de *Homo sapiens* y cómo tuvo lugar su crecimiento y desarrollo cerebral y una profusa descripción de todas las especies de homínidos que se extinguieron en el camino. Las más de 125 páginas dedicadas a comprender por qué somos la última especie de la genealogía humana denota la enorme capacidad divulgativa de Bermúdez de Castro.

*Orígenes* se complementa con ilustraciones originales para acabar con una bibliografía muy extensa y detallada. El *Epílogo* pone el broche de oro al viaje que hemos realizado de la mano de estos tres autores; desde los inicios, hace unos 13.800 Ma hasta la aparición de la mente humana.

**Enrique Viguera Mínguez**

Área de Genética, Facultad de Ciencias  
Universidad de Málaga

## Métete a Michaelis en el bolsillo

Estimados compañeros bioquímicos:

En esta ocasión os traigo una propuesta para actualizar una práctica clásica en el laboratorio docente, como es la dedicada a obtener los parámetros cinéticos de una enzima, mediante la incorporación de un método robusto de regresión no lineal que proporciona la estimación de dichos parámetros así como su imprecisión.

Probablemente muchos de nosotros estamos acostumbrados a realizar con nuestros alumnos una práctica en la que se determinan los parámetros cinéticos de una enzima siguiendo el diseño de la curva de Michaelis y Menten. El experimento incluye un extracto biológico que contiene la enzima a caracterizar, un sustrato o un producto que puedan medirse empleando un método sencillo, y la preparación de una serie de tubos con concentraciones crecientes del sustrato. A continuación se suelen representar los valores obtenidos a partir de las medidas en una gráfica con velocidad de reacción frente a concentración del sustrato. Seguidamente, se prepara una segunda gráfica con alguna transformación matemática de los datos, tal como la de dobles recíprocos, con el objeto de conseguir una línea recta que permita estimar los valores de la constante de Michaelis y de la velocidad máxima.

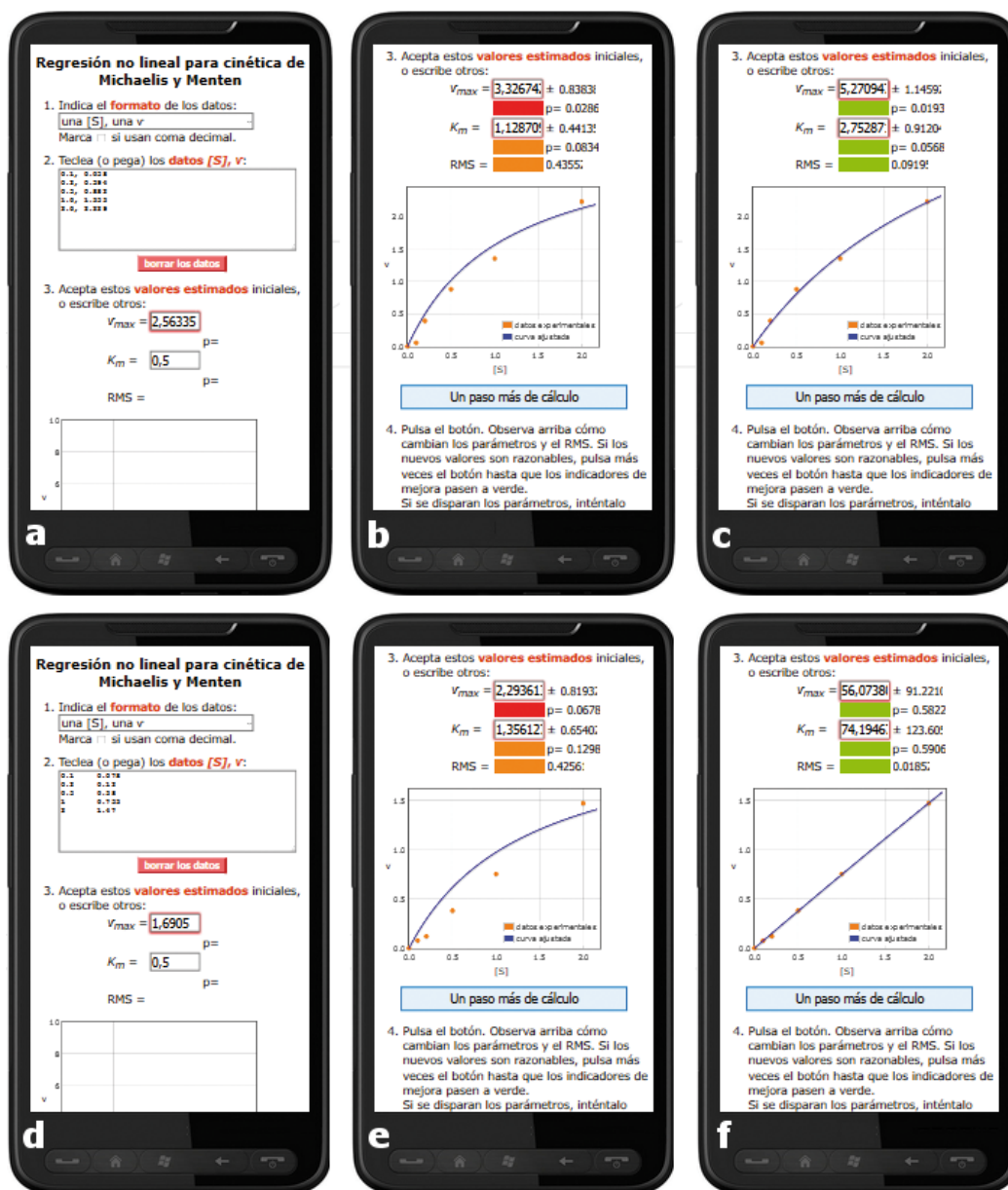
La experiencia vivida a lo largo de los años con esta práctica indica que con este planteamiento cubrimos adecuadamente algunos objetivos formativos y que sirve de refuerzo para lo que enseñamos en las clases “teóricas” en el aula. Sin embargo, la fiabilidad de los valores estimados con este método es muy baja, en las circunstancias realistas de nuestros laboratorios docentes. Se suma a ello el hecho de que existe amplia y ya antigua bibliografía sobre lo inadecuado estadísticamente de las representaciones linealizadas: al calcular el inverso, los datos experimentales de valor más bajo, sometidos a un notable error experimental, se convierten en los que más afectan al resultado; presentado de forma más general, debemos decir que se está alterando la uniformidad del error entre las diferentes medidas (en vocabulario técnico, se altera la homocedasticidad de los datos). La respuesta tradicional a este cuestionamiento era que es la única aproximación viable en la práctica, con

estudiantes inexpertos y con medios de cálculo limitados. Hoy en día este argumento ya no es defendible, por lo cual me he planteado la propuesta que os lanzo en este artículo: formar a nuestros estudiantes en el procesamiento de los datos con un abordaje propio de los tiempos que vivimos.

**DEBERÍAMOS FORMAR a nuestros estudiantes en el procesamiento de los datos con un abordaje propio de los tiempos en los que vivimos.**

A partir de un algoritmo preexistente para calcular regresión no lineal a cualquier ecuación mediante *JavaScript*<sup>1</sup> se ha preparado una aplicación en línea que lo adapta para la cinética enzimática. El usuario introduce datos experimentales de velocidad y concentración, y la aplicación calcula el mejor ajuste a la ecuación de Michaelis y Menten, directamente sin ninguna transformación matemática de los datos. En una segunda etapa, se ha adaptado la aplicación para adecuarla a dispositivos móviles, como el teléfono. Esto abre la posibilidad de que los estudiantes obtengan el resultado final de su trabajo experimental mientras están en el laboratorio, sin necesidad de equipo informático. El único requisito es una conexión a internet en el teléfono o tableta (asequible bien con su tarifa de datos o a través de la red inalámbrica del centro), dado que no se trata, por ahora, de una aplicación nativa que se pueda instalar (las ya famosas *app*).

En el congreso SEBBM de 2013 ya presenté una comunicación (*Cien años de Michaelis y Menten*<sup>2</sup>) con algunas inquietudes sobre la cuestión de la enseñanza de la cinética enzimática, y de entonces procede el desarrollo y la progresiva mejora de esta aplicación. Este curso hemos tenido la oportunidad de llevarla al laboratorio de prácticas y, a modo de experiencia piloto, olvidar la representación de dobles recíprocos y, en su lugar, inducir a nuestros alumnos a que usaran la aplicación para completar su sesión de trabajo experimental.



**Dos ejemplos de ajuste de datos.** En la fila superior, a partir de unos pocos datos (a) se obtiene una estimación inicial (b) de los parámetros que rápidamente se consigue ajustar (c, indicadores en color verde). Las desviaciones de los puntos experimentales se traducen en una imprecisión notable, con un 22% de error típico en  $v_{máx}$  y un 33% en  $K_m$ . En el caso de unos datos de peor calidad (d), que no muestran la tendencia hiperbólica hacia la saturación (e), la regresión igualmente conduce a un resultado (f), pero puede apreciarse que no es en absoluto fiable, con errores de 165% tanto en  $v_{máx}$  como en  $K_m$  (Véase la tabla para más detalle de los resultados).

La experiencia ha funcionado de forma eficaz tanto en el formato de página web como en el diseñado para el teléfono. El primero es más descriptivo y adecuado para un ordenador; el segundo, más sencillo en su diseño y más compacto. En ambos, el uso de la aplicación es sencillo, sin entrenamiento previo, y el cálculo ha demostrado ser robusto, capaz de proporcionar resultados incluso a partir de datos de poca calidad.

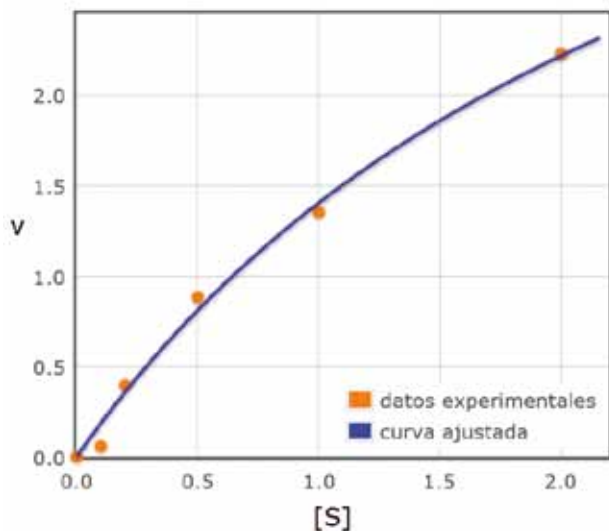
Se consiguen buenos resultados con datos reales obtenidos por los alumnos. El diseño de la práctica no incluye réplicas, los alumnos son inexpertos en el manejo de las pipetas y, en consecuencia, es común la presencia de errores experimentales sustanciales; por último, no es infrecuente que los resultados no se aproximen a las condiciones de saturación de la enzima. Todas estas situaciones hacen difícil el ajuste fiable de una recta >>>

DETALLE DE LOS EJEMPLOS DE AJUSTE DE DATOS

0	0
0.1	0.058
0.2	0.394
0.5	0.882
1.0	1.353
2.0	2.229

0	0
0.1	0.078
0.2	0.120
0.5	0.380
1.0	0.753
2.0	1.470

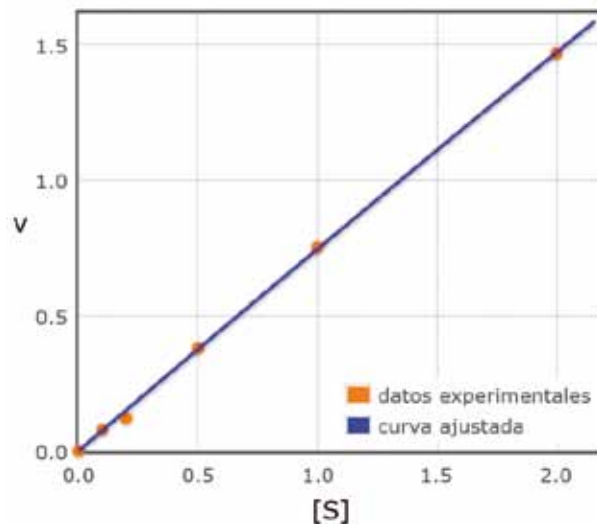
Gráfica y línea ajustada



Resultado

$$v_{m\acute{a}x} = 5.3 \pm 1.1$$

$$K_m = 2.8 \pm 0.9$$



Resultado

$$v_{m\acute{a}x} = 56 \pm 91$$

$$K_m = 74 \pm 123$$

en la gráfica de dobles recíprocos; sin embargo, con este método de regresión no lineal el ajuste a la curva de Michaelis y Menten se realiza de un modo semiautomático, que permite ir verificando su progreso tanto visualmente como mediante indicadores calculados, y termina con éxito a pesar de las limitaciones de calidad de los datos de partida.

Otro elemento muy positivo es que los valores obtenidos para  $K_m$  y  $v_{m\acute{a}x}$  vienen acompañados de una cifra de error típico. Esto permite validar de forma crítica la fiabilidad de estos valores estimados y no asumir “a ciegas” el resultado numérico obtenido.

La principal ventaja de este procedimiento radica en usar un método moderno, estadísticamente sólido, para la regresión y, en consonancia con ello, entrenar a los alumnos en buenas prácticas para el procesamiento y análisis de datos experimentales.

Sin duda algunos de vosotros habréis desarrollado o utilizado metodologías similares donde se realiza un tratamiento correcto de los datos, pero creo que esta es la primera vez que se ofrece un método muy sencillo de im-

plementar y accesible para cualquier laboratorio docente. En todo caso, será un recurso más a disposición de todos.

La aplicación está disponible de forma gratuita; si estáis interesados en llevarla a la práctica con vuestros alumnos, os agradeceré un mensaje y cualquier informe sobre vuestra experiencia con ella.

**Angel Herréz**

Bioquímica y Biología Molecular  
Dept. de Biología de Sistemas  
Universidad de Alcalá

REFERENCIAS

1. Pezzullo JC (s/f). *Nonlinear least squares regression (curve fitter)*. Disponible en <http://statpages.info/nonlin.html> (Acceso 10 mayo 2016).
2. Herréz A (2013). *Cien años de Michaelis y Menten: ¿qué podemos enseñar a nuestros alumnos?* Ponencia invitada nº R00-01, XXXVI Congreso de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular. Madrid, 3-6 septiembre 2013. Resumen disponible en <http://hdl.handle.net/10017/19767> (Acceso 10 mayo 2016).

## Fundación MEDINA, modelo singular de Investigación público-privada para el descubrimiento de nuevos fármacos



MEDINA es un centro de investigación enfocado en el descubrimiento de nuevos candidatos a fármacos a partir de productos naturales. Son líderes en la identificación de fármacos de origen microbiano y una referencia internacional en investigación y desarrollo de productos naturales.

MEDINA se establece en 2008 como consorcio público-privado a partir de la alianza de Merck Sharp & Dohme de España S.A. (MSD), con la Junta de Andalucía y la Universidad de Granada, y desde entonces desarrollamos nuestra actividad en el Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud de Granada, gracias a la experiencia de más de 50 años en el descubrimiento de fármacos a partir de productos naturales que heredamos del antiguo Centro de Investigación Básica de MSD (CIBE).

MEDINA está formada por un equipo multidisciplinar de investigadores con una larga trayectoria en la industria farmacéutica y el ámbito académico, capacidades y experiencia que se ha complementado desde sus inicios con el establecimiento de colaboraciones con la industria y con grupos académicos y clínicos a nivel internacional. Este modelo ha permitido el desarrollo de programas propios de descubrimiento de fármacos a través de proyectos y consorcios europeos competitivos. Los contratos con empresas a nivel internacional son esenciales en la actividad de MEDINA como *partner* para la industria, y en su modelo de sostenibilidad.

MEDINA centra sus programas de investigación en nuevos fármacos principalmente en cuatro áreas te-

rapéuticas: enfermedades infecciosas y enfermedades parasitarias tropicales, oncología, y neurodegeneración. Dispone de una de las mayores colecciones de cultivos (120.000 cepas) de bacterias y hongos productores de metabolitos secundarios procedentes de la mayor diversidad geográfica y de ecosistemas, y una librería de productos naturales (130.000 extractos) que alimentan las plataformas de cribado de alto rendimiento, química analítica y de aislamiento de productos naturales, metabólica y de evaluación de seguridad preclínica.

**LOS PRODUCTOS NATURALES** representan un espacio químico único para la búsqueda de nuevos fármacos. MEDINA dispone de una de las mayores colecciones de cultivos (120.000 cepas) de bacterias y hongos productores de metabolitos secundarios.

MEDINA ofrece el acceso a los diferentes módulos de su librería de productos naturales que representan un espacio químico único para la búsqueda de nuevos compuestos capaces de interactuar con nuevas dianas biológicas. Esta experiencia en la identificación de compuestos producidos por microorganismos ofrece oportunidades únicas para el descubrimiento de nuevas estructuras no descritas a partir de librerías de compuestos de síntesis.

En la actualidad, MEDINA está interesada en identificar nuevas oportunidades de colaboración que puedan traducirse en el descubrimiento de nuevos candidatos a fármacos y biomarcadores en las líneas estratégicas que desarrollamos en el centro. ■

## RASTREOS GENÓMICOS CON CRISPR/CAS9 IDENTIFICAN UN NUEVO MECANISMO DE RESISTENCIA A LA QUIMIOTERAPIA

El estrés replicativo (ER) es una característica frecuente en las células cancerosas y responsable de gran parte de su inestabilidad genómica. En mamíferos, la quinasa ATR es la encargada de detectar, señalar y suprimir el ER. Así, inhibidores de ATR (ATRi) como los previamente desarrollados por el grupo de Óscar Fernández-Capetillo en el CNIO se han mostrado especialmente tóxicos en tumores con niveles elevados de ER. Ahora, el grupo ha explorado los posibles mecanismos de resistencia a estos compuestos. Utilizando la tecnología CRISPR/Cas9 se generó una colección genómica de mutantes en células madre

embrionarias de ratón. Esta colección fue tratada con dosis letales de ATRi, permitiendo aislar clones resistentes al tratamiento. Una fracción importante de los mismos portaba mutaciones en el gen *Cdc25A*, fosfatasa

que provoca la fragmentación del genoma y posterior muerte celular. Esta entrada prematura no ocurre en células sin *CDC25A*, lo que explica su resistencia a los ATRi. Consecuentemente, forzar la entrada en mitosis mediante inhibidores de WEE1, supera esta resistencia. Si bien la deficiencia en *CD-C25A* confiere resistencia a los ATRi, su sobreexpresión (frecuente en tumores) aumenta la sensibilidad al tratamiento.

La deficiencia en el gen *Cdc25A* confiere resistencia a los ATRi, su sobreexpresión (frecuente en tumores) aumenta la sensibilidad al tratamiento.

involucrada en la entrada en mitosis. El estudio permitió además clarificar el mecanismo de acción de los ATRi. Estos compuestos promueven la entrada en mitosis en células que aún no han completado la replicación, lo

Con los ATRi entrando en la clínica, este trabajo identifica a *CDC25A* como un biomarcador para optimizar su eficiencia y revela combinaciones terapéuticas que permitirían superar posibles resistencias.

Ruiz S\*, Mayor-Ruiz C\*, Lafarga V, Murga M, Vega-Sendino M, Ortega S, Fernández-Capetillo O. A Genome-wide CRISPR Screen Identifies *Cdc25A* as a Determinant of Sensitivity to ATR Inhibitors. *Molecular Cell* (2016) 62, 307-313. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2016.03.006>. \*Igual contribución.

## UNA NUEVA MOLÉCULA PARA EL TRATAMIENTO DE LA AMILOIDOSIS FAMILIAR

Mutaciones en la proteína Transtiretina (TTR) dan lugar a la Amiloidosis Familiar (ATTR). En esta enfermedad, la proteína TTR forma agregados tóxicos que se depositan en órganos como el cerebro, el riñón, los nervios, el ojo y el miocardio. La ATTR se transmite como un rasgo autosómico dominante y se considera que la disociación del tetrámero de TTR en monómeros es el paso determinante de la patogenia. Las opciones terapéuticas para paliar el progreso de la enfermedad son el trasplante de hígado o el trasplante combinado de hígado y corazón. El uso de agentes estabilizantes de la estructura de TTR está emergiendo como un nuevo método terapéutico

no invasivo para detener el curso de la enfermedad. Así, el equipo liderado por Salvador Ventura de la Universidad Autónoma de Barcelona, en colaboración con la empresa SOM Biotech, ha descrito cómo la aplicación de una estrategia de reposicio-

hormona tiroxina, uniéndose fuertemente a la proteína, conectando sus subunidades proteicas, de modo que funciona como un inhibidor del inicio del proceso de agregación. Estudios in vitro con variantes de TTR implicadas en polineuropatía, cardiomiopatía y amiloidosis sistémica senil han demostrado que tolcapone es hasta cuatro veces más potente que el único fármaco disponible para tratar ATTR. Además, puesto que es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica podría suponer el primer tratamiento para las variantes de TTR que afectan al sistema nervioso central. El compuesto se ha testado ya con éxito en ensayos clínicos con personas afectadas por la variante neuropática de TTR.

Estudios in vitro de TTRs implicadas en polineuropatía, cardiomiopatía y amiloidosis sistémica senil han demostrado la efectividad de tolcapone.

namiento de fármacos ha culminado en el descubrimiento de tolcapone, un fármaco utilizado en la enfermedad de Parkinson, como una potente molécula para tratamiento farmacológico de la ATTR. Tolcapone imita el ligando natural de TTR, la

Sant'Anna R, Gallego P, Robinson RL, Pereira-Henriques A, Ferreira N, Pinheiro F, Esperante S, Pallares I, Huertas O, Almeida MR, Reixach N, Insa R, Velazquez-Campoy A, Reverter D, Reig N and Ventura S. Repositioning Tolcapone as a Potent Inhibitor of Transthyretin Amyloidogenesis and Associated Cellular Toxicity. *Nature Communications* (2016) 7:10787.



Investigadores de la Universidad Pompeu Fabra, responsables del estudio.

## LAS PROTEÍNAS UNIDAS AL ADN AFECTAN LA EFICIENCIA DE LA REPARACIÓN DE LESIONES MUTAGÉNICAS

Las mutaciones son cambios en la secuencia del ADN que causan errores en las funciones celulares y en los peores casos, su acumulación provoca enfermedades graves, como el cáncer. Para evitarlas, las células tienen mecanismos que detectan y reparan continuamente el daño producido al ADN por factores internos o externos. Los fallos eventuales de estos sistemas provocan la acumulación de mutaciones y la aparición de tumores. Investigadores liderados por Núria López-Bigas, investigadora ICREA en el Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud (DCEXS) de la Universidad Pompeu Fabra (UPF), han encontrado por primera vez la razón por la que

estos errores tienden a acumularse en ciertas regiones del genoma en las células de los melanomas y algunos tumores de pulmón. Los resultados de este estudio aparecen publicados en el número de abril de la revista *Nature*. El grupo de López-Bigas demostró

Los investigadores demostraron que aparecen muchas más mutaciones en las regiones del ADN a las que se unen los factores de transcripción.

que aparecen muchas más mutaciones en las regiones del ADN a las que se unen proteínas reguladoras, llamadas factores de transcripción. Los resultados del estudio indican que la

unión de estas proteínas al ADN interfiere con el acceso al ADN de la maquinaria de reparación de lesiones, lo cual en última instancia provoca la acumulación de mutaciones en estas áreas. Específicamente, el análisis de los genomas de 38 melanomas secuenciados por el Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA por sus siglas en inglés), del que forma parte el grupo de Núria López-Bigas, demuestra que la frecuencia de mutaciones en estas regiones es una cinco veces superior a la de las regiones vecinas del genoma. Similares resultados se obtienen al analizar los genomas de dos tipos de cáncer de pulmón.

Sabarínathan R, Mularoni L, Deu-Pons J, González-Pérez A, López-Bigas N. Increased Somatic Mutation Rates in Transcription Factor Binding Sites Caused by Impaired Access of Repair Machinery. *Nature* (2016) 532, 264-267.

## LA NECESIDAD DE LÍPIDOS EXTRACELULARES PARA LA PROLIFERACIÓN DE CÁNCER MAMARIO

La reprogramación metabólica en células cancerígenas es un mecanismo clave para la proliferación y el desarrollo tumoral. Incorporación de glucosa y/o glutamina, glucólisis aeróbica y la síntesis *de-novo* de ácidos grasos son vías metabólicas inducidas para la creación de precursores biosintéticos como lípidos, nucleótidos, aminoácidos y ATP. Estos últimos son necesarios para mantener la energía y substratos para la proliferación. La investigación centrada en el descubrimiento de nuevas vías y moduladores que soporten dichos cambios metabólicos confiere oportunidades para desarrollar nuevos tratamientos.

Científicos del IRB Barcelona en colaboración con Investigadores del Hospital del Mar de Barcelona, Hospital Clínico de Valencia y el Centro de Ciencias Omicas de la URV en Reus han encontrado que las células

Las células cancerígenas de mama dependen de lípidos extracelulares para generar precursores lipídicos intracelulares.

cancerígenas de mama dependen de lípidos extracelulares para generar precursores lipídicos intracelulares indispensables para su proliferación. Esta función esta desarrollada por la actividad catalítica de la enzima

Lipasa Endotelial (LIPG), la cual se encuentra controlada por la familia de factores de transcripción FoxA. LIPG se encuentra sobreexpresada en un 83,8% en muestras de pacientes de cáncer mamario y no así en el epitelio de la glándula mamaria. La reducción en los niveles de LIPG en células cancerígenas de mama disminuye la capacidad proliferativa de éstas, en combinación con la reducción masiva de los intermediarios en la síntesis de lípidos tales como fosfolípidos y sus derivados. En resumen la enzima LIPG regula la adicción lipídica de células cancerígenas y su inhibición impide el crecimiento tumoral.

Slebe F, Rojo F, Vinaixa M, García-Rocha M, Testoni G, Guiu M, Planet E, Samino S, Arenas EJ, Beltrán A, Rovira A, Lluch A, Salvatella X, Yanes O, Albanell J, Guinovart JJ, Gomis RR. FoxA and LIPG Endothelial Lipase Control the Uptake of Extracellular Lipids for Breast Cancer Growth. *Nature Communications* (2016) 7:11199. doi: 10.1038/ncomms11199.

## PAPEL CRUCIAL DEL HIERRO EN EL CONTROL DE LA CADENA DE TRANSPORTE DE ELECTRONES EN CIANOBACTERIAS

Las cianobacterias son uno de los grupos de organismos más importantes en la historia evolutiva de la vida, e incluso del planeta. Fueron responsables del origen de la actual atmósfera, al desarrollar la fotosíntesis oxigénica, y tienen una gran trascendencia tanto ecológica como económica debido, entre otros factores, a su capacidad para fijar el CO<sub>2</sub> y el N<sub>2</sub> presentes en la atmósfera, condicionar la productividad de los océanos y ser potenciales factorías de biodiesel y de metabolitos secundarios con interesantes propiedades farmacológicas. La abundancia y diversidad de ferroproteínas presentes en las cianobacterias las hace altamente

dependientes de hierro, elemento cuyos requerimientos exceden un orden de magnitud a los de las bacterias heterótrofas. Paradójicamente, el hierro también es capaz de catalizar la formación de radicales libres, que

El artículo describe el papel fundamental del hierro en el metabolismo de la cianobacteria, destacando las estrategias de adaptación a su deficiencia.

afectan especialmente a las ferroproteínas implicadas en rutas metabólicas cruciales como la fotosíntesis y la fijación de nitrógeno, por lo que su homeostasis está estrictamente regulada, siendo la proteína Fur (*ferric uptake regulator*) la principal

responsable del control de los niveles de hierro. En el artículo publicado por el grupo de M. Fillat de la Universidad de Zaragoza, se pone de manifiesto el papel fundamental del hierro en el metabolismo de la cianobacteria, poniendo especial énfasis en las estrategias de adaptación a la deficiencia de este nutriente, así como en los mecanismos de control de su homeostasis. Además de formar parte de numerosos cofactores, el hierro, ya sea en forma ferrosa, como parte del grupo hemo o en tandem con Fur actúa como señalizador del estado redox de la cianobacteria y, directa o indirectamente, modula la composición y eficiencia de sus cadenas de transporte electrónico.

González A, Sevilla E, Bes MT, Peleato ML, Fillat MF. Pivotal Role of Iron in the Regulation of Cyanobacterial Electron Transport. *Advances in Microbial Physiology* (2016) 68, 169-217.

## R E C O N O C I M I E N T O S



## Carlos López Otín, Premio Aragón 2016

Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular en la Universidad de Oviedo, Carlos López Otín ha recibido el pasado 23 de abril de 2016 el Premio Aragón 2016, que concede el Gobierno de Aragón, la máxima distinción que concede la comunidad de manos del presidente de la región, Javier Lambán. El jurado quiso reconocer al Prof. López Otín por su labor científica en campos diversos como

el cáncer, la artritis o las enfermedades raras y porque “encarna los valores humanísticos de Ramón y Cajal”. A lo largo de su carrera científica ha recibido numerosas distinciones, entre ellas, el *Premio Carmen y Severo Ochoa*, el *Premio Rey Jaime I de Investigación*, el *Premio México de Ciencia y Tecnología* y el *Premio Nacional de Investigación “Santiago Ramón y Cajal”*.

## Joan Massagué, ACCR International Award For Cancer Research

Director del Sloan-Kettering Institute de Nueva York, Joan Massagué Solé ha obtenido el *American Association for Cancer Research (ACCR) International Award for Cancer Research* que otorga la Fundación Pezcoller, por sus aportaciones pioneras en el estudio de la metástasis del cáncer y los factores de crecimiento que regulan el comportamiento celular. El Prof. Massagué ha

recibido el premio el pasado 17 de Abril de 2016 durante el *ACCR Annual Meeting 2016* celebrado en New Orleans, Louisiana, tras impartir una conferencia titulada *Latent Metastasis*. En los últimos años, este prestigioso premio ha recaído en científicos de la talla de James P. Allison, Elaine Fuchs, Peter K. Vogt, Robert A. Weinberg, Pier Paolo Pandolfi y Joseph Schlessinger.

## Joan Massagué, Mosso del Año 2016

Joan Massagué Solé, director del *Sloan-Kettering Institute* de Nueva York ha recibido el 23 de abril de 2016 la distinción de *Mosso del Año 2016* durante la III Cena de Gala de los Mossos d'Esquadra en Barcelona. El Prof. Massagué,

reconocido mundialmente por su investigación sobre el cáncer, es para los mossos un referente al entender que su trabajo “es un ejemplo de compromiso y dedicación en beneficio de la salud de todas las personas”.

## El alemán Robert Huber, Premio Nobel de Química, ingresa como académico de honor en la Real Academia Sevillana de Ciencias

Uno de los químicos más influyentes de las últimas décadas y socio de honor de la SEBBM, el alemán Robert Huber, fue nombrado recientemente académico de honor por la Real Academia Sevillana de Ciencias (RASC). La institución hispalense, presidida por José Luis de Justo Alpañés, reconoce de esta manera el estrecho vínculo establecido por este investigador con la capital andaluza, a donde acude con frecuencia para pronunciar conferencias, impartir clases o monitorizar a jóvenes estudiantes de doctorado, entre ellos a los del Centro de Investigaciones Científicas Isla de la Cartuja (cicCartuja), centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), la Junta de Andalucía y la Universidad de Sevilla.



y realizó numerosos análisis de la estructura de los anticuerpos y los receptores celulares, con el objetivo de descubrir el origen de enfermedades autoinmunes.

A pesar de la relevancia de estas investigaciones, el mayor impulso a su carrera no le llegaría hasta la década de los ochenta. En esta época se afianzó como uno de los grandes expertos internacionales en la técnica de difracción de

rayos X. Huber se centró en la fotosíntesis biológica y logró determinar la estructura tridimensional de las proteínas esenciales en dicho proceso; de gran importancia para descifrar la reacción por la que las plantas y algunas bacterias aprovechan el agua y la luz del sol para formar el oxígeno.

Por este hallazgo, Robert Huber recibió el Premio Nobel de Química en 1988, junto a sus compañeros Johann Deisenhofer y Hartmut Michel. El máximo galardón a escala científica le permitió ampliar las áreas de investigación de su laboratorio y, a su vez, promover iniciativas privadas dedicadas a ofrecer servicios en el análisis de las estructuras de las proteínas, algunas de ellas presentes en enfermedades autoinmunes. Entre las empresas cofundadas por Huber se hallan *Proteros* y *SuppreMol*, una *spin-off* que fue adquirida por la farmacéutica estadounidense *Baxter* y que está obteniendo resultados positivos en la búsqueda de tratamientos farmacológicos contra la esclerosis múltiple o la artritis reumatoide.

Acérrimo defensor de la investigación básica y del apoyo institucional a las carreras de los científicos noveles, cuestiones que ya apoyó en anteriores citas celebradas en Sevilla, como el Congreso Internacional de Bioquímica de 2012, Robert Huber trabaja actualmente en el Instituto Max-Planck I de Bioquímica, con sede en Múnich, donde continúa con su labor en torno a la descripción y el análisis de proteínas. Precisamente, como especialista en esta materia, el Premio Nobel alemán fue invitado también a Sevilla con el fin de participar como ponente en el *FEBS-IUBMB Workshop on Biointeractomics*, un curso avanzado de índole internacional, que se celebró en cicCartuja entre el 17 y el 20 de mayo.

Robert Huber tomó posesión como académico de honor de la RASC en un acto público que tuvo lugar en el Paraninfo de la Universidad de Sevilla el pasado 19 de mayo. Su discurso, *El papel de las proteasas en el control de la salud y la enfermedad, y mi experiencia en la medicina translacional*, giró en torno a una de las líneas de estudio que han jalonado su trayectoria: el conocimiento de las proteínas y las posibilidades que ofrecen en el tratamiento de diversas enfermedades. Dicha intervención estuvo precedida por una *laudatio* a cargo de Miguel Ángel de la Rosa, académico y director del cicCartuja.

A este reconocimiento como académico, Robert Huber suma ya dos distinciones anteriores en la ciudad, pues fue nombrado profesor honorario y visitante de la Universidad de Sevilla en 2006 y 2008, respectivamente. Nacido en Múnich en 1937, Robert Huber ha desarrollado una brillante trayectoria desde que comenzara su formación en la Escuela Técnica Superior de Múnich en 1956. Tras licenciarse y doctorarse en Química, colaboró en el laboratorio de W. Hoppe, iniciándose en el análisis cristalográfico de la metamorfosis en la hormona ecdisona, clave en la muda de los insectos. En los años setenta, comenzó sus investigaciones sobre el inhibidor de la tripsina, enzima producida en el páncreas, esencial para la digestión;

# Grupo de Metabolismo del Nitrógeno: 30 años de actividad

Del pasado 4 al 6 de febrero de 2016 se ha celebrado en Villanueva de la Serena la XIII Reunión Nacional de Metabolismo del Nitrógeno, que forma parte de la serie de reuniones bianuales conjuntas del grupo de Metabolismo del Nitrógeno de la SEBBM y de la SEFV.

Como todas las anteriores, esta nueva reunión también ha sido todo un éxito con más de 100 inscritos y un total de 76 comunicaciones presentadas, que incluyeron las conferencias de apertura y clausura, 39 ponencias orales y 35 pósteres. La conferencia de apertura estuvo a cargo del Prof. René H. Wijffels, de la Universidad de Wageningen (Holanda), que disertó sobre el enorme potencial de las microalgas en la actualidad en diferentes bioprocesos industriales que constituyen una aplicación inmediata de los distintos conocimientos que se tienen sobre las mismas y sus procesos metabólicos. La conferencia de clausura estuvo a cargo del Prof. Emilio Fernández Reyes, de la Universidad de Córdoba quien, en una magnífica conferencia, ilustró a los asistentes sobre aspectos muy novedosos del papel central de la nitrato reductasa (NR) en la biología de las plantas y su interconexión con nuevos procesos como la producción de óxido nítrico en un sistema dual en asociación con el sistema ARC (Amidoxime Reducing Component). Los trabajos presentados incluyen toda clase de organismos, incluyendo haloarqueas, bacterias termófilas y otras bacterias fotosintéticas o no fotosintéticas, desnitrificantes, nitrificantes o fijadoras de nitrógeno, levaduras, microalgas y plantas superiores.

El acto de apertura del congreso contó con la presencia y afectuosas palabras de la Excm. Sra. Consejera de Educación y Empleo de la Junta de Extremadura, María Esther Gutiérrez Morán, así como del Excm. Sr. Alcalde de la localidad, Miguel Ángel Gallardo. Por otra parte, la celebración de este congreso ha estado enmarcada además en Villanueva de la Serena, por ser la tierra natal del Prof. José M. Vega Piqueres, uno de los miembros más veteranos del grupo de Metabolismo del Nitrógeno, ya en fecha próxima a su edad de jubilación, lo que ha propiciado también un reconocimiento especial hacia su persona y dedicación siendo Presidente de Honor del Congreso, y que ha estado acompañado por su nombramiento por parte del Excm. Ayuntamiento de Villanueva de la Serena como Hijo Predilecto de la Villa.

Se cumplen así 30 años de andadura del grupo español del metabolismo del nitrógeno desde que arrancara en 1986 la idea de su creación a raíz del *First advanced course on inorganic nitrogen metabolism*, celebrado en Jarandilla de la Vera, y donde Juan Luis Serra (Bilbao), Jacobo Cárdenas (Córdoba) y José M. Vega (Sevilla), conjuntamente con



Nombramiento por parte del Excm. Ayuntamiento de Villanueva de la Serena de José M. Vega Piqueres como Hijo Predilecto de la Villa.

los organizadores Pedro J. Aparicio Alonso (Madrid) y Francisco Castillo (Córdoba), acordaron su creación. En el marco de esta última reunión celebrada, el Ayuntamiento de Villanueva de la Serena tuvo también un reconocimiento especial hacia los 30 años de singladura del grupo español de metabolismo del nitrógeno, otorgando una estatuilla a los distintos coordinadores del grupo que se han ido sucediendo a lo largo del tiempo, Juan Luis Serra (Universidad del País Vasco, 1986-1989), José M. Vega (Universidad de Sevilla, 1990-1993), Francisco Castillo (Universidad de Córdoba, 1994-1997), Francisco M. Cánovas (Universidad de Málaga, 1998-2001), María Jesús Llama (Universidad del País Vasco, 2002-2005), Pedro M. Aparicio Tejo (Universidad Pública de Navarra, 2006-2009), María José Bonete (Universidad de Alicante, 2010-2013) y Antonio J. Márquez (Universidad de Sevilla), que es su actual coordinador, así como al presidente del Comité Organizador de la XIII Reunión, Prof. Francisco Galván Cejudo (Universidad de Sevilla). A lo largo de estos 30 años de actividad se han celebrado reuniones específicas en Málaga (1992), San Sebastián (1993), Estoril (1995), Marbella (1997), Torremolinos (1999), Pamplona (2001), Almonte (2004), Lanzarote (2006), Alicante (2008), Benalauría (2010), Cáceres (2012), Bilbao (2014) y Villanueva de la Serena (2016), además de las reuniones habituales del grupo dentro de los congresos anuales de la SEBBM. Por otra parte, los diferentes miembros del grupo se han implicado en otros congresos internacionales, que se han sucedido a raíz de aquel primer congreso en Jarandilla de la Vera, tales como los del *European Nitrate and Ammonium Assimilation Group* (ENAAG), *Nitrate Assimilation: Molecular and Genetic Aspects* (NAMGA), *International Symposium on the Nitrogen Nutrition of Plants*, *European Nitrogen Cycle Meeting*, *European Nitrogen Fixation Conference* y muchos otros congresos y reuniones científicas especializadas. ■

**Antonio J. Márquez Cabeza**  
Coordinador del Grupo

# Menciones especiales del concurso "Cuéntaselo a tus padres"

Este año, la SEBBM ha querido impulsar la participación de los estudiantes universitarios en sus actividades organizando el concurso de divulgación

científica *Cuéntaselo a tus padres* creando la figura de SEBBM-estudiante, que cuenta ya con más de 500 inscritos. En el anterior número de

la revista os presentábamos a los ganadores del concurso. En este, hemos reunido las reseñas de los premiados con menciones especiales.

## MENCIONES ESPECIALES DE LA CATEGORÍA INDIVIDUAL



### "La resaca y sus movidas bioquímicas"

**Arturo Mombiedro**

Joven conquense. Comenzó audiovisuales en la UCM y en 2012 empezó a estudiar Farmacia en USP-CEU. Realiza desde 2007 proyectos audiovisuales en su asociación Mombi-Entretiéneme. En 2015 fue premiado por divulgar "El mecanismo del botijo" y lo quiere intentar de nuevo con "La Resaca".



### "Ingeniería Genética"

**Elsa Velasco**

Elsa Velasco es recién graduada en Ciencias Biomédicas por la Universidad de Barcelona. Cursa el Máster en Comunicación Científica, Médica y Ambiental de la Universidad Pompeu Fabra-BSM. Colabora desde hace un año con un grupo de investigación en el que se estudian mecanismos de regulación de la expresión génica en bacterias patógenas.



### "Proteínas, más allá del gimnasio"

**Irene Herranz**

Estudiante de Bioquímica de la Universidad Autónoma de Madrid. Está deseando cumplir su sueño de ser investigadora en biología molecular. Ha realizado prácticas tanto en España como en el extranjero y colaborado con la Olimpiada de Biología. Ahora continúa avanzando tanto en este campo como en otros de su interés.



### "La oveja Dolly"

**Helena Ariño**

Reside en Caldes de Montbui (Barcelona). Estudia Ciencias Biomédicas en la Universitat de Barcelona a la espera de hacer una estancia Erasmus. Le interesa especialmente la biología molecular y celular así como la fisiología y la microbiología. Es una apasionada de las ciencias y el arte, por lo que le gustaría dedicarse a la divulgación científica.



### "La mitocondria"

**Jose Antonio Valdés**

Jose Antonio Valdés estudió Periodismo y Lingüística y ahora, a sus 30 años, está en 2º de Farmacia. Empezar esta carrera le ha cambiado la vida: está descubriendo distintas disciplinas como la Bioquímica, a la que no descarta dedicarse en un futuro. Un futuro vinculado siempre a la divulgación, como buen periodista.

## MENCIONES ESPECIALES DE LA MODALIDAD EN GRUPO



### "Diferenciación celular"

**Isabel López-Neira y Marina Gonzalo Soares**

Estudian 3º de Bioquímica en la Universidad Autónoma de Madrid. A nivel profesional, Isabel ha realizado prácticas en el Instituto Pasteur (París) con el programa Amgen Scholars 2015, supervisada por el Dr. Martial Rey y la Dra. Julia Chamot-Rooke, en Proteómica y Espectrometría de Masas. Marina representó a España en la *European Union Science*

*Olympiad* 2012 y ha realizado prácticas en el CBMSO con Ernesto Sánchez-Herero, investigando en *Drosophila melanogaster*. Ambas colaboran divulgando ciencia en el blog *Alfa Hélice*. Y, mientras que Marina se interesa más por la biomedicina, genética molecular y biología del desarrollo, Isabel prefiere la biología estructural.



### "¿Qué es un transgénico?"

**Álvaro Andrades Delgado, Laura Sabio Rodríguez y Marta González Requena**

Alumnos de cuarto de Bioquímica de la Universidad de Granada (UGR). Álvaro ha tenido una beca por la AECC en el centro GENYO y actualmente disfruta de una beca de iniciación en dicho centro. Tiene gran interés en bioinformática y biología de sistemas.

Laura tiene una beca de

colaboración en el Departamento de Química Inorgánica de la UGR y desea combinar arte y ciencia.

Marta aspira a desarrollar prácticas de empresa para ampliar su experiencia en laboratorio y a elaborar escritos divulgativos. Todos pretenden continuar con su formación profesio-

# PROFESOR GIORGIO SEMENZA (1928-2016)

José Emilio Mesonero Gutiérrez

Profesor Titular de Fisiología.

Departamento de Farmacología y Fisiología. Universidad de Zaragoza



El pasado 8 de enero falleció en Zúrich (Suiza) a los 88 años de edad Giorgio Semenza. El “Profesor” Semenza. Así le conocí en el año

1994 cuando me acogió en su laboratorio de Bioquímica II del *Eidgenössische Technische Hochschule* (ETH) de Zúrich, para realizar mi segundo post-doc. Después pasó a ser Giorgio Semenza, Giorgio, un maestro y un colega en el laboratorio. En aquel momento compartía una de las tres cátedras de bioquímica en el ETH con los profesores Winterhalter y Carafoli. Era una época en la que se dejaba intuir que muchas cosas en la ciencia, y en la bioquímica en particular, estaban cambiando muy deprisa.

En 1955 Giorgio Semenza realizó su post-doc en Uppsala, con el profesor Arne Tiselius. Allí llegó después de terminar sus estudios de Medicina en Milán, su ciudad natal, sin duda animado y empujado por su familia y, sobre todo, por su padre. Ya al final de sus estudios y durante su doctorado había decidido que quería dedicarse a la bioquímica, disciplina incipiente en aquellos momentos. Pero fue su estancia en Suecia la que le impulsó definitivamente. En 1956 obtuvo una plaza de profesor asociado en la Universidad de Zúrich, para trasladarse después en 1961 al laboratorio de bioquímica del ETH, donde obtuvo la cátedra de bioquímica en 1969, que ejerció hasta su jubilación. Entre 1995 y 2003 fue profesor emérito de Bioquímica en la Facultad de Medicina en la Universidad de Milán.

No sería muy justo por mi parte extenderme en el resumen de su trayectoria

académica y científica, así como en sus ideas y concepto de la ciencia, cuando él mismo los expresó con toda claridad en dos pequeños artículos, los cuales recomiendo su lectura para aquellos que no le conocieran. En el primero de ellos, *How I became a biochemist* (*IUBMB Life*. 2002; 54(5):309-12) Giorgio hace un repaso a su vida y formación como científico y bioquímico; en el segundo, más reciente, *Spotlight on... Giorgio Semenza. Interview by Daniela Ruffell* (*FEBS Lett*. 2010; 584(3):467-8) se extiende más en su trabajo dentro de la FEBS.

Sí quiero reseñar que además de los diferentes puestos académicos y de gestión, también fue investido doctor “honoris causa” por diferentes universidades. En 1999 por la Universidad de Copenhague y por la Universidad de Niza; y en 1985 por la Universidad Autónoma de Madrid, junto con Severo Ochoa. En aquel acto, Alberto Sols dijo “ha sido un pionero en la bioquímica de las membranas biológicas”. Realmente las membranas celulares y las proteínas de membrana fueron sus grandes pasiones en el laboratorio y a las que dedicó la mayor parte de su actividad investigadora. La otra pasión, y en la que se volcó en sus últimos años, fue la microscopía de fuerza atómica. Recuerdo la vehemencia con la que me hablaba de esta técnica, buscando poder observar los pequeños cambios que se producen en las proteínas cuando estas interactúan con un sustrato o simplemente se alteran las condiciones de la disolución en la cual son mantenidas.

Giorgio era además un políglota. Le gustaba hablar con sus colegas en sus lenguas maternas, lo que pocos pueden

hacer. Recuerdo algunas reuniones de trabajo en las que Giorgio iba cambiando del inglés al alemán, italiano, francés o español, creo que sin percatarse que el resto de los colegas no podríamos comprender lo que decía en algunos momentos, o quizás sí, y por eso lo hacía. Decía que fueron sus padres los que pusieron empeño especial en los idiomas. El francés animado por su madre, y contaba que aprendió español durante una estancia de verano en España a la que le envió su padre. Posteriormente aprendió sueco durante su estancia en Uppsala, seguro que en parte incentivado por la que luego sería su mujer, Berit Anderson, y por proximidad, también aprendió noruego y finlandés. Por supuesto, él hizo lo mismo con sus tres hijos, Christina, Jan y André.

Cuando en 1994 recalé en su laboratorio, su jubilación estaba ya próxima y aunque se produjo en 1995, se mantuvo como profesor en el ETH hasta 1997, momento en el que Ari Helenius fue nombrado su sucesor en la cátedra. Giorgio era una persona sensata y razonable, que estaba siempre abierto a las inquietudes de los estudiantes y de sus colegas. Con el apoyo de Giorgio, muchos de ellos hicieron su camino en el mundo académico, en diferentes países del mundo. Le gustaba transmitir su pasión por la ciencia, porque como él decía, se hizo bioquímico porque le gustaba trabajar en el laboratorio y reflexionar sobre los grandes enigmas de la biología.

Sus intereses personales iban más allá de la investigación en el laboratorio, y se extendían a literatura y las artes, y le encantaba contar historias y anécdotas. Siempre recordaré las frecuentes discusiones de laboratorio que tuve con él y su actitud proactiva: “no meetings in his office, but Giorgio in the lab”.

*Querido Giorgio, profesor,  
descansa en paz. ■*

**EL PROF. GIORGIO SEMENZA** catedrático de  
Bioquímica del *Eidgenössische Technische Hochschule* (ETH),  
falleció en Zurich (Suiza) a los 88 años de edad.

## María de la Luz Cárdenas

Laboratoire de Bioénergétique et Ingénierie des Protéines  
Institut de Microbiologie de la Méditerranée - CNRS Aix Marseille Université

El Profesor Giorgio Semenza era un hombre singular, de gran inteligencia y un fino sentido del humor. Un prodigio de la naturaleza, como lo dijera un día un distinguido miembro de FEBS. Dado que en este número de la revista *SEBBM* viene un obituario escrito por el Profesor José Emilio Mesonero, que hace referencia a la vertiente más científica de Giorgio, yo daré aquí, a través de algunas pinceladas, una visión del hombre que fue miembro honorario de SEBBM, editor en jefe de la revista *FEBS Letters* durante 14 años y luego su *Honorary Chairman*, presidente del Comité Ciencia y Sociedad de FEBS, y que el tiempo transformaría en un amigo querido.

Conocí a Giorgio Semenza primero a través de la literatura, pues su investigación tocaba la enzimología, pero no lo conocería personalmente hasta septiembre de 1997, en la Reunión de la SEBBM en Madrid organizada por María Teresa Miras Portugal, en donde había sido invitado a dar la conferencia plenaria *Alberto Sols*. A mí me había invitado el grupo del nitrógeno. En esa reunión se habló del acercamiento de SEBBM a sociedades europeas y en la cena final me sentaron entre Jorge Allende y Giorgio Semenza, lo que hizo pensar a la esposa de Giorgio que yo era la esposa de Jorge, lo que Giorgio que conocía a Athel Cornish-Bowden, mi marido, se apresuró a corregir.

En 1997, Giorgio había dejado ya el laboratorio pues se había jubilado del Departamento de Bioquímica del ETH en Zurich, pero seguía implicado en la enseñanza y tenía una cátedra en la Universidad de Milán. No sabría decir cuál fue el tema de la conferencia plenaria de Giorgio, pero sí recuerdo lo que dijo de Alberto Sols pues su percepción coincidía con la mía. Para él, Sols había jugado un papel crucial en el desarrollo de la bioquímica y biología molecular española, y si Severo Ochoa había podido regresar era porque Sols se quedó. Yo compartía y comparto esa visión. Hablo de “percepción” porque para mí la reali-



dad en términos absolutos no existe. El descubrir que Giorgio y yo compartíamos el mismo prisma produjo un gran acercamiento.

Giorgio se interesaba por la historia de la generación de ideas y de los descubrimientos científicos, y el desarrollo explosivo de la bioquímica y biología molecular que él había presenciado en el siglo XX, y que lo había impactado, lo llevó a editar una serie de libros a partir de 1983, en la cual destacados investigadores europeos, pero también de otros lugares, como Luis Leloir (Argentina), Bob Crane (EEUU) y Chen-Lu Tsou (China) contaban su vida científica (*A History of Biochemistry. Personal Recollections. Comprehensive Biochemistry*, Elsevier). Giorgio me obsequiaría con varios de estos libros, que leí con gran fascinación, pues la mayor parte de las historias eran apasionantes. Giorgio quería mostrar cómo algunos científicos habían sufrido lo indecible entre la guerra y las persecuciones políticas, como el caso trágico de Nicolai Vavilov, biólogo que murió en prisión (*affaire Lysenko*), y dar cuenta de la persecución que habían sufrido científicos judíos, lo que apesadumbraba mucho el alma de Giorgio. En este contexto, recuerdo una brillantísima presentación que hizo en el FEBS 2010 en Gotemburgo de la conferencia *Krebs*. Se implicó en FEBS porque él se sentía muy europeo y quería contribuir a ayudar

a los científicos detrás de “la cortina de hierro”. En consecuencia, es fácil de entender que cuando FEBS creó el comité Ciencia y Sociedad, Giorgio formara parte de él y fuera luego su presidente, cargo que dejaría al final del 2010 al no querer ir a una reelección. Al preguntarle ese año el por qué, me dijo: “tengo 82 años y tengo dudas si voy a poder seguir estando a la altura. Un día pienso que sí, otro que no”.

En diciembre de 2008 había fallecido Henri-Géry Hers (Université Catholique de Louvain) y yo había escrito un obituario para *Regards sur la Biochimie*, la revista de la SFBBM, que envié a Giorgio en 2010, al enterarme que él había invitado a Hers a escribir un capítulo en *Personal Recollections*. En ese momento descubrí que el prisma con el cual yo veía a Hers era compartido por Giorgio; ambos teníamos la misma visión. En mayo de 2010 falleció Prakash Datta, quien jugó un papel clave en el desarrollo de FEBS y por quien Giorgio tenía una gran admiración. Datta había fundado *FEBS Letters*. Giorgio escribió un obituario de Datta para el *FEBS Letters* que me envió. Después, me diría algo que me impactó y conmovió: “Cuando yo me muera yo quiero que tú escribas mi obituario”. Nunca nadie me había dicho algo semejante. Sus palabras me quedaron grabadas y un día se las comenté a Felix Goñi en San Sebastián, en la reunión del Comité de Publicaciones de FEBS. Giorgio, no había podido asistir por razones de salud, y yo me asusté, pero luego supe por él que el problema no era grave.

Giorgio apreciaba a toda la comunidad de la SEBBM. En septiembre de 2010, al saber que yo iba a Córdoba a la reunión anual, me dijo: “Por favor dale mis saludos a mis amigos españoles; es decir a toda la SEBBM, de la que soy socio honorario”. Poco después me diría (en castellano): “mi vinculación con España viene de antiguo (1952 y antes)”, y me expresaría nuevamente su gran admiración por Alberto Sols, que hacía extensiva a otros científicos españoles de esa época. En esa

ocasión me diría (en castellano): “yo no fui un héroe como mis amigos españoles, no tenía bastante intrepidez”. Sentía que él había huido de las dificultades al realizar su carrera fuera de Italia.

Haber nacido en Milán y haber pasado en Italia los primeros 27 años de su vida, le daban profundas raíces culturales y un gran amor por Dante y la *Divina Comedia*, pero él había hecho su carrera en Zurich y en muchos aspectos se sentía también suizo. En Suiza habían nacido y crecido sus hijos, por lo que es comprensible que se hiciera suizo en los años 70, pero su corazón estaba en Suecia, para él el lugar perfecto; en una entrevista diría que el verano en Helsingland, estaba cerca de lo que podría ser el Paraíso. El año en Upsala (1955-1956), en el Laboratorio del Prof Arne Tiselius, marcó su vida. Su admiración por Tiselius era enorme. Además su esposa, que él adoraba y que desgraciadamente partió mucho antes que él, era sueca y el idioma familiar era el sueco, que era la lengua materna de sus hijos, Jan, André y Christina, aunque en el último tiempo el inglés había empezado a predominar. Este problema de pertenencia múltiple, sumamente complejo, Giorgio sentía que Athel y yo lo compartíamos, sobre todo yo, y que lo podíamos comprender.

Giorgio sabía hablar varios idiomas. Su madre lo estimuló a aprender otro idioma en secundaria y había aprendido francés, pero luego se agregarían el inglés, castellano, sueco y alemán. Su castellano era bastante bueno y siempre me ponía en sus mensajes alguna frase en ese idioma. En 2011 me dijo que iba a empezar a aprender “brasileño”, porque la esposa de su hijo André era de Brasil, pero temía que fuera tarde en su vida para emprender esta tarea y que finalmente terminase ¡hablando portuñol! La cultura italiana, y en particular Dante, estaba muy anclada en él, lo que hacía muy interesante su conversación. Era un hombre *avec beaucoup d'esprit* como dicen los franceses. La última vez que hablamos varias horas fue en la primavera del 2013 yendo del aeropuerto Heathrow a Cambridge y al regreso, con motivo de la reunión del Comité

de Publicaciones de FEBS. Conversamos mucho de todo: FEBS, IUBMB, evaluación de la ciencia, índices de impacto y de Dante y la *Divina Comedia* que era un tema recurrente. Aunque yo le dije donde me envía Dante a mí (a un círculo del purgatorio), no logré saber a dónde lo envía Dante a él; quizás porque había miembros del Comité de Publicaciones que podían escuchar. Lo volvería a ver en 2014 en París, durante el FEBS-EMBO, pero pudimos hablar poco y sentí con pesar que Giorgio comenzaba a apagarse. En 2015, en uno de sus últimos *emails*, al enterarse que yo iba ser abuela por primera vez, biológicamente hablando, me diría: *Being grandparents is just GREAT! Every day brings lovely pieces of news, and I do not care becoming older a bit every day*. El tenía cuatro nietos: dos de su hija Christina (niño y niña) cerca de su casa en Zurich, y dos más chiquitos de Jan, en Estocolmo: Pelle y Nina, la menor.

El 27 de febrero del 2010 sucedió un cataclismo en Chile, un temblor de grado 9 cuya intensidad fue tal que cambió el eje de la tierra e indujo a FEBS a flexibilizar el reglamento y ver como podía ayudar a la comunidad científica chilena, a través de acciones diversas. La SBBM chilena me había nombrado *good will ambassador* y en esa calidad yo había emprendido varias acciones apoyada por Athel Cornish-Bowden y Miguel Ángel de la Rosa, presidente de SEBBM. Giorgio, que formaba parte del comité ejecutivo de FEBS, apoyó la iniciativa de ayudar a Chile y el 20 de mayo me enviaría un mensaje formal diciendo que él ya no tenía laboratorio, pues hacía mucho tiempo que se había jubilado y no podía dar equipo ni acoger estudiantes, pero que tenía muchos libros que podía obsequiar a la comunidad chilena y que su institución, ETH, podía pagar el transporte. Ese sería el primer *email* de una larga serie de más de cien que Giorgio me enviaría entre 2010 y 2015. Elegimos

en conjunto el tipo de libro a enviar y yo decidí donde enviarlos, y me preocupé de obtener toda la información necesaria a fin de preparar adecuadamente los documentos requeridos para hacer frente a la estricta aduana chilena. Pese a sus 82 años, Giorgio preparó cuatro paquetes de libros de más de 10 kg cada uno y los llevó personalmente al correo, así como los documentos necesarios sobre la base de borradores que yo le había enviado. La dificultad para preparar los documentos hizo que en ese periodo Giorgio me escribiera varias veces al día, me llamara por teléfono y me enviara mensajes por correo. En una carta enviada el 20 de agosto de 2010, me informó que había enviado 57 libros con un peso total de 59,5 kg y me agradeció por haberle dado la oportunidad de ayudar a colegas en dificultad. Todo este esfuerzo suyo valió la pena, pues los cuatro paquetes salvaron sin dificultad las barreras de aduana y fueron recibidos por el Instituto de Biología y Biotecnología de la Universidad de Talca, en Chile, constituido por un grupo de jóvenes investigadores interesados en los procesos de maduración de la fruta. Siendo Chile un país que trata de imponerse como exportador frutícola, me había parecido importante darles apoyo. Los libros del Profesor Semenza constituyeron la primera ayuda que recibieron; después tendrían ayuda de FEBS en equipo y becas, pero estos libros jugaron un papel crucial, pues estos jóvenes sintieron que no estaban solos, que había alguien en Europa que pensaba en ellos y que merecía un infinito agradecimiento y reconocimiento. Los libros fueron una mano tendida que los ayudó a levantarse y a seguir adelante. Por eso, la partida del Profesor Giorgio Semenza enluta no solo a la comunidad de la SEBBM y de FEBS, sino también a la ciencia chilena y en particular al Instituto de Ciencias Biológicas y Biotecnología de la Universidad de Talca, y deja en mi corazón el vacío de haber perdido a un amigo muy próximo.

**EL PROF. SEMENZA** nació en Milán y pasó en Italia los primeros 27 años de su vida, pero él había hecho su carrera en Zurich y en muchos aspectos se sentía también suizo.

## Próximos eventos internacionales en Bioquímica y Biología Molecular

### 41 FEBS Congress

Éfeso, Turquía  
3-8 de septiembre de 2016.

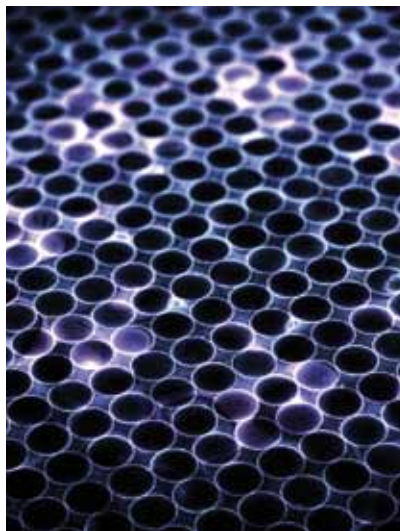
Organiza: Turkish Biochemical Society  
Web: <https://www.febs2016.org>  
Secretaría del congreso:  
Kenes Turkey  
Sirin Sk. N°:58 Emirgan  
34467 Sariyer, Estambul, Turquía  
Telf.: +90 212 299 9984  
Fax: +90 212 299 9977  
E-mail: [febs2016@kenes.com](mailto:febs2016@kenes.com)

### FEBS Interacciones lípido-proteína y la función de orgánulos

Spetses, Grecia  
1-8 de septiembre de 2016.

Secretaria: Ms Petra Boon  
Telf.: +31 (0)30 - 253 5389  
Fax: +31 (0)30 - 253 5492  
E-mail: [info@febs-lipids.org](mailto:info@febs-lipids.org)

Este curso avanzado ha reunido una combinación absolutamente única de retos científicos que se centran en el papel de las interacciones de proteínas y lípidos de membrana en el tráfico intracelular y la función de orgánulos. Además, el campo de lípidos es técnicamente complejo y se abordarán los últimos avances tecnológicos en este ámbito científico-tecnológico.



### 16th IUBMB Conference

Vancouver, Canadá  
17 -21 de julio de 2016

Organiza: International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB), the Canadian Society for Molecular Biosciences (CSMB) and the Pan-American Association for Biochemistry and Molecular Biology (PABMB).  
Web: [iubmb.org](http://iubmb.org)

El tema de la Conferencia 2016 "Vías de señalización en el desarrollo, enfermedades y el envejecimiento" será la base de las necesidades de colaboración de los individuos a partir de una amplia gama de antecedentes profesionales.

### Curso de biotecnología elemental "Biotechnology Explorer"

Madrid / 5-7 de julio 2016.

Organiza: CBM Severo Ochoa  
Telf.: 91 196 46 95  
E-mail: [ccientifica@cbm.uam.es](mailto:ccientifica@cbm.uam.es)

El curso pretende acercar a los formadores de los futuros universitarios algunas de las técnicas y conceptos más elementales en esta área. Se pretende mostrar algunos de los procedimientos para purificar, caracterizar, clonar y expresar genes específicos, mediante clases teórico-prácticas. Dichas prácticas se desarrollarán en laboratorios del Departamento de Biología Molecular de la UAM.

### Auditory Neuroscience. Summer School 2016

Madrid/ 6-8 de julio de 2016.  
Lugar: Facultad de Medicina UAM

Organiza: TARGEAR.  
Web: <http://targear.eu/events/auditory-neuroscience-summer-school-2016>

Durante el curso se tratarán temas de actualidad en relación a la investigación en Neurociencia Auditiva. La inscripción incluye los materiales del taller, todos los días coffee-break y almuerzo y cena de clausura.

## CATABOLITOS

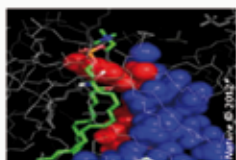




# FEBS ADVANCED COURSES 2016

FEBS Advanced Courses (lecture courses, practical courses and workshops) are particularly valuable for early-career scientists looking to improve their understanding of a focused research area. The relaxed settings of the meetings, the encouragement of interaction of senior scientists with more junior participants, and the attendance of scientists from many countries together create excellent

opportunities to discuss findings and ideas with researchers focused on similar problems, questions and approaches. To assist participation of junior postdoctoral scientists and PhD students in the events, a limited number of FEBS Youth Travel Fund (YTF) grants are available for each course; see the individual course websites and the YTF section of the FEBS website ([www.febs.org](http://www.febs.org)) for more details.

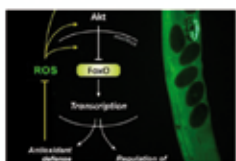


**FEBS Advanced Lecture Course**  
**[Lipid-protein interactions and organelle function](#)**  
Spetses, Greece  
September 1–8, 2016  
Application deadline: June 15, 2016

\* Image adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: *Nature* 481, 525–529, © 2012



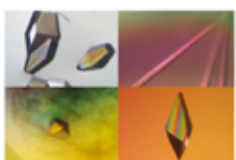
**FEBS Workshop**  
**[Coenzyme A and its derivatives in health and disease](#)**  
Marseille, France  
August 23–27, 2016  
Application deadline: June 23, 2016



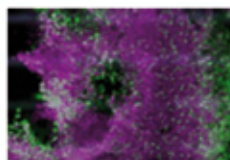
**FEBS Advanced Lecture Course**  
**[Redox regulation of metabolic processes](#)**  
Spetses, Greece  
September 19–25, 2016  
Application deadline: May 15, 2016



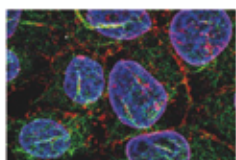
**FEBS Workshop**  
**[Chromatin proteomics](#)**  
Crete, Greece  
October 3–8, 2016  
Application deadline: August 21, 2016



**FEBS Practical Course**  
**[Advanced methods in macromolecular crystallization VII](#)**  
Nove Hradý, Czech Republic  
June 27 – July 2, 2016  
Application deadline: March 30, 2016



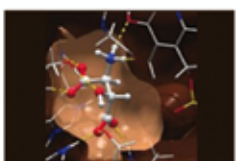
**FEBS/EMBO Lecture Course**  
**[Chromatin and the environment](#)**  
Spetses, Greece  
August 8–14, 2016  
Application deadline: March 31, 2016



**FEBS Practical Course**  
**[Microspectroscopy: functional imaging of biological systems](#)**  
Wageningen, The Netherlands  
September 6–15, 2016  
Application deadline: June 1, 2016



**FEBS/EMBO Lecture Course**  
**[The new microbiology](#)**  
Spetses, Greece  
August 24 – September 1, 2016  
Application deadline: March 18, 2016



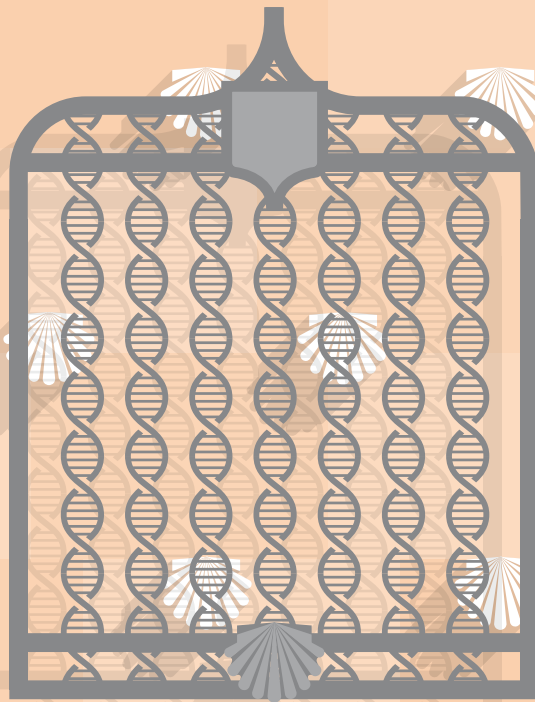
**FEBS Practical and Lecture Course**  
**[Ligand-binding theory and practice](#)**  
Nove Hradý, Czech Republic  
July 3–10, 2016  
Application deadline: April 1, 2016

**Other events with FEBS YTF (Youth Travel Fund) support:**  
**[Imaging the immune system](#)**  
Rehovot, Israel; September 20–21, 2016  
Application deadline: June 15, 2016  
**[Pseudoenzymes 2016: from signalling mechanisms to disease](#)**  
Liverpool, United Kingdom; September 11–14, 2016  
Abstract deadline: July 11, 2016

# SEBBM

## Salamanca 2016

XXXIX Congreso de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular  
Del 5 al 8 de septiembre



[www.sebbm.es/xxxixcongreso](http://www.sebbm.es/xxxixcongreso)

