

Nº 204  
JUNIO 2020  
Publicación  
trimestral

# SEBBM

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR



## EL LEGADO DE MARGARITA SALAS

SEBBM  
SEBBM

# SARS-CoV-2 / COVID-19

## Soluciones para diagnóstico e investigación

Bio-Rad proporciona una gama completa de productos de la más alta sensibilidad y especificidad para los estudios relacionados con la COVID-19:

### CFX96 Real Time PCR System (RUO) y CFX96 Dx System (CE-IVD)



- Sistema óptico LED capaz de multiplexar hasta 5 targets.
- Gran precisión con volúmenes tan bajos como 3  $\mu$ l.
- Análisis y validación de datos de forma rápida y precisa.
- Integración con LIMS.
- Análisis estadísticos de datos de expresión génica.

### Reliance One-Step RT-qPCR Supermix

- Ideal para la detección de virus y patógenos.
- Multiplexing de 5 targets directamente del RNA.
- Estable 24h a temperatura ambiente, ideal para automatización.



### Droplet Digital PCR

- Mejor precisión, sensibilidad y resistencia a inhibidores que Real Time PCR en carga virales bajas.
- Cuantificación absoluta de ácidos nucleicos para monitorizar pequeños cambios del target objetivo.
- Kit **SARS-CoV-2 Droplet Digital PCR (ddPCR) Kit**. sensibilidad analítica muy alta: 0.260 copias /  $\mu$ l a 0.351 copias /  $\mu$ l para los marcadores genéticos, N1 y N2.



### Bio-Plex Pro Human Cytokines and Immunotherapy panels

Los ensayos multiplex más citados en el estudio de la tormenta de citoquinas.



**BIO-RAD**



### Número 204 – JUNIO 2020

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

C/ Ramiro de Maeztu, 9  
28040 Madrid  
Telf.: 679 82 60 22

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:** Miguel Ángel de la Rosa, Ismael Gaona, Félix Goñi, Joan J. Guinovart, Federico Mayor-Menéndez, Joaquim Ros, Vicente Rubio

**Director:** Ismael Gaona Pérez

#### Secciones:

**Referencias:** Joaquim Ros

**Educación Universitaria:** Ángel Herráez

**Reseñas de libros:** Juli Peretó

**Sociedad:** César de Haro

**Coordinación del número 204:**  
Jesús Ávila de Grado

**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

Telf.: 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

**Déposito legal:** M-13490-2016

Impreso en España

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

# EL LEGADO DE MARGARITA SALAS

### TRIBUNA

¡Ángela, te queremos! ..... 4  
Félix M. Goñi

### EDITORIAL

Ciencia y poesía ..... 5  
Miguel Ángel de la Rosa

### DOSIER CIENTÍFICO

El legado de Margarita Salas ..... 6  
Jesús Ávila de Grado

Margarita Salas: mucho más que una investigadora brillante ..... 9  
Cristina Garmendia

De la replicación del DNA de  $\phi 29$  a la amplificación de otros genomas ..... 12  
Luis Blanco Dávila

Margarita Salas, un día de noviembre ..... 16  
Carlos López-Otín

Mi conexión con Margarita Salas, una experiencia vital ..... 19  
Crisanto Gutiérrez

Recuerdo de Margarita Salas durante nuestra tesis doctoral ..... 22  
María A. Blasco, José A. Esteban, Juan Méndez, Manuel Serrano, María S. Soengas

### ENTREVISTA

Antonio Ferrer Montiel ..... 28  
Nuevo Editor de SEBBM

Ismael Gaona Pérez

### POLÍTICA CIENTÍFICA

El coronavirus y el *big data* ..... 32  
Ismael Gaona Pérez

### EDUCACIÓN UNIVERSITARIA

*Quo vadis, universitas?* ..... 35  
Ángel Herráez

### REFERENCIAS

..... 38  
Joaquim Ros

### IN MEMORIAM

En memoria de Carlos Alonso Bedate ..... 42  
Federico Mayor Zaragoza, Magdalena Ugarte, Fernando Valdivieso, José María Medina, Marisé García, Cecilio Giménez, Carmen Aragón y Federico Mayor Menéndez

Carlos Alonso Bedate, científico y jesuita ..... 43  
Elena Escudero Hernández

Margarita Salas vuelve al CIB ..... 44  
Enrique J. de la Rosa

### RESEÑAS

Un nacimiento todavía deseado (Ed Regis. *Golden Rice*) ..... 46  
Emilia Matallana

### SOCIEDAD

La SEBBM participa en varios actos organizados en homenaje a Margarita Salas ..... 48

### AGENDA Y CATABOLITOS

..... 50

# ¡ÁNGELA, TE QUEREMOS!

Esta *Tribuna* no es, como otras, el resultado de meditaciones largamente cocidas en el horno de la razón, o surgidas *ex abundantia cordis* ante un disparate o un atropello de los que abundan en el ruedo ibérico, barrera de ciencia. No. Estas líneas nacieron, hace ya unas semanas, al atardecer del 26 de febrero, con ocasión del ingreso de nuestra consocia la Profesora Dña. Ángela Nieto Toledano como académica de número de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Acudió allí el arriba firmante, y hete aquí que, conforme Ángela, *nuestra* Ángela, iba desgranando su discurso, según iba exponiendo, con pasión manifiesta, sus espectaculares resultados sobre la reactivación de programas embrionarios y su impacto en las patologías del adulto, algo inusual se iba removiendo en mi viejo cerebro cínico: lo que veía y oía era verdad, una verdad gloriosa. Y allí mismo decidí que mi próxima (y última) *Tribuna* iba a abandonar el tono jeremiaco habitual para celebrar que, a pesar de todo y de muchos, hay en España personas que hacen ciencia al mejor nivel mundial, y que esas personas merecen una relevancia que rara vez obtienen, ni siquiera en estos medios profesionales.

Lo de menos, a estos efectos, es el contenido científico del discurso de Ángela, que yo entendí de manera imperfecta, por mis propias limitaciones. Lo importante es hacernos conscientes de que existen hoy entre nosotros colegas que juegan en la primera clase internacional, de que esa posibilidad existe, y en ocasiones se hace realidad. La larga, ominosa década de incuria y abandono de la ciencia española nos ha desmoralizado al extremo de pensar que ya la investigación científica no existe, que eso son cosas del pasado (pasado obviamente mitificado), y que de esta sequía nunca nos vamos a recuperar. En realidad, esta visión pesimista se acerca bastante, creo yo, a la realidad. Pero por eso precisamente es bueno señalar las excepciones, los faros luminosos que pueden mantener la esperanza de los pocos esforzados navegantes que mal que bien siguen a flote. Ángela es una de esas luminarias.

Ya estoy oyendo, según esto escribo, el rumor viscoso de la envidia hispánica. “¡Pues, ni que fuera la única!” No, no es la única, naturalmente, pero es una de un grupo muy minoritario de científicos que, en las



**Félix M. Goñi**  
Presidente SEBBM

más negras circunstancias, siguen haciendo ciencia del máximo nivel. Y, por favor, no me saquen los datos (“objetivos” y “transparentes”) de esta o aquella base de datos. Ni los conozco ni me interesan. Habrá quien tenga más índice h, o i, o j, más citas (científicas e incluso amorosas), que publique más páginas por año, o por minuto. Nada de eso me importa. Ángela no es la única, y quizá tampoco es la mejor, según cómo se compare, pero la profesora Ángela Nieto Toledano es la persona que desencadenó, una tarde de febrero, el tsunami intelectual, o mejor la epifanía, en mi mente desilusionada, mostrando que hacer las cosas bien es posible. Será difícil, o quizá difícilísimo, pero posible. Dedico esta *Tribuna* a Ángela, pero detrás de este nombre está también ese ramillete de científicos, lo mejor que tiene hoy España en todos sus aspectos, que hacen cada día posible lo imposible, que hacen nacer la razón del absurdo.

Querida Ángela, uno ya está mayor para ciertas cosas, pero tu discurso en la Academia hizo brotar en mí un amor platónico y adolescente, amor que, estoy seguro, comparte conmigo la inmensa mayoría de los científicos españoles, y especialmente la totalidad de los socios de la SEBBM: ¡Ángela, te queremos!

## DESPEDIDA, PERO NO CIERRE

Para cuando se publique el próximo número de *SEBBM* habrá terminado mi período como presidente de la sociedad y, para bien de la misma, habrá asumido la presidencia la Profesora Dña. Isabel Varela Nieto. Queridos consocios, os dejo en buenas manos.

***Debemos ser conscientes de que existen hoy entre nosotros colegas que juegan en la primera clase internacional. La larga, ominosa década de incuria y abandono de la ciencia española nos ha desmoralizado al extremo de pensar que ya la investigación científica no existe. Pero por eso precisamente es bueno señalar las excepciones, los faros luminosos que mantienen la esperanza.***

# CIENCIA Y POESÍA

En estos tiempos convulsos de pandemia e incierto futuro, en los que la gestión política recurre a la ciencia como tabla de salvación tras largos años de olvido, se hace evidente la necesidad del mantenimiento continuo de un sistema científico-técnico ágil y en alerta permanente, coordinado e integrado en la estrategia de defensa nacional e internacional ante cualquier tipo de ataque imprevisto; tan enemigo y mortal es el terrorista yihadista como el SARS-Cov-2. La afirmación es obvia, pero no lo parece a ojos de nuestros responsables políticos, que solo se acuerdan de santa Bárbara cuando truena.

A pesar del recurso diario del gobierno a los expertos, frustración es el término que mejor recoge el sentir de los científicos por el papel secundario al que se les ha relegado en la gestión de la crisis. E impotencia al ver que trabas burocráticas y corporativismos arcaicos en una España de nuevo invertebrada han impedido poner de inmediato al servicio de la sociedad el enorme potencial del sistema público español de ciencia y tecnología en cuanto a infraestructuras, equipamientos y personal cualificado. Los médicos clínicos sanarán a los enfermos de coronavirus, pero serán los médicos científicos y los biólogos moleculares los que nos sacarán de nuestras casas con garantías de no volver a estar confinados.

De estos largos días de reflexión en reclusión surgen iluminadoras las palabras del etólogo y evolucionista Richard Dawkins, autor de *El gen egoísta*: «la ciencia es la poesía de la realidad». La expresión resume el interés secular del hombre por adentrarse en el estudio de su natural existencia en proyección hacia el mañana con las armas de la poesía, entendiendo esta última en su más estricto sentido etimológico y aristotélico (del griego *ποίησις*, “creación”) como transformación del pensamiento en materia. Mas es la poesía, no solo en el sentido “creativo” del término griego, sino también en el sentido “condensativo” de su etimología alemana (*Dichtung* significa “poesía”, pero la raíz es *dicht*, “denso”), la que marca la pauta de la investigación científica —y, en particular, bioquímica— tratando de desvelar los entresijos de la vida y del ser humano, así como de su conservación y mejora.

Aunando creatividad y densidad, la ciencia actual se expande en poesía y se torna más orquestal, o coral, que solitaria. La ciencia hoy no es batallar individualmente al libre albedrío, como antaño fue, sino que requiere el abordaje concertado y sinérgico desde múltiples puntos de vista para hacer frente a los retos de la sociedad a la que se debe. Es esta aproximación científico-poética y solidaria la que permite al hombre escalar montañas y cumbres elevadas, avanzar por terrenos ignotos y alcanzar cimas de otro modo inalcanzables; y, en definitiva, explorar y entender la razón de ser como persona asentada en



**Miguel Ángel de la Rosa**

Editor de SEBBM

su envolvente y siempre cambiante realidad, ya sea esta natural o imaginada.

La relatividad de nuestra percepción holística del individuo y el medio ambiente, la subjetividad de nuestro propio ser integrado en el universo quedan evocadas con asombroso acierto en un inteligente poema ancestral de los indios americanos:

*Puedo perder mis manos, y vivo.  
Puedo perder mis piernas, y vivo.  
Puedo perder mis ojos,  
el pelo, las cejas, la nariz, los brazos  
y muchas otras cosas, y todavía estoy vivo.  
Pero si pierdo el aire, muero.  
Si pierdo el sol, la tierra o el agua, muero.  
Si pierdo las plantas y los animales, también muero.  
Todas estas cosas son más parte de mí,  
más esenciales e imprescindibles cada vez  
que respiro,*

*que es lo que dicen que es mi cuerpo.  
¿Cuál es mi cuerpo real?*

La coincidente esencialidad vital de los cuatro elementos primordiales de los griegos —fuego, tierra, agua y aire— no deja de sorprender en un pueblo precolombino, de cultura mucho menos evolucionada. En todo caso refleja el innato interés científico-poético y la profunda preocupación existencial del hombre por sí mismo y la naturaleza, allá donde el hombre sea y esté, de forma tan simple y bella recogida por Ortega es su famosa expresión “yo soy yo y mis circunstancias”.

Ciencia y poesía emergen a la par, en el contexto dual de una realidad dawkiniana y un todo orteguiano, como pilares esenciales de un mundo globalizado y, por ello, como armas imbatibles en la lucha contra el coronavirus, para salir de casa y volver a vivir en sociedad, para abrazarnos unos a otros y recobrar la libertad.

*Nota: Sirva este mi último editorial como adiós y exponente de una forma de pensar y escribir la ciencia, faro y guía de estos ocho años al frente de SEBBM. Dejo el testigo en manos tan diestras como las de Antonio Ferrer, magnífico científico y brillante gestor, a quien le auguro el mayor de los éxitos. A todo el equipo editorial y colaboradores de la revista, por su continuo apoyo y desinteresada entrega en esta apasionante aventura, y a vosotros lectores, por siempre agradecido.*

**La ciencia hoy no es batallar individualmente al libre albedrío, como antaño fue, sino que requiere el abordaje concertado y sinérgico desde múltiples puntos de vista para hacer frente a los retos de la sociedad a la que se debe.**

# El legado de Margarita Salas

Jesús Ávila de Grado

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO), Madrid

En la Historia de la Ciencia podemos encontrar científicos autodidactas que parecieron surgir de la nada, pues aparecieron en un ambiente no idóneo para hacer investigación. Un ejemplo fue A. Einstein, en su oficina de patentes y otro puede ser S. Ramón y Cajal en su España vaciada de Ciencia.

Sin embargo, lo más usual es que existan escuelas científicas en donde los mentores van pasando sus conocimientos y descubrimientos a sus discípulos, que más tarde se convertirán en mentores y así sucesivamente. En este proceso, las escuelas van adquiriendo el nombre de sus mentores. Por ejemplo, Severo Ochoa, de la escuela de los Cori, creó su escuela, de la que salieron entre otros A. Kornberg y M. Salas, que a su vez han creado escuelas en diferentes localizaciones geográficas y con diferentes características. En su época de discípulos, Ochoa, Kornberg o



con no demasiada competencia foránea. El tema fue el análisis, a nivel molecular, del bacteriófago  $\phi 29$ , buscando profundizar en su conocimiento para explicar, conocidas las características estructurales del virus, cuáles eran los mecanismos de funcionamiento del fago. Para ello, había que estudiar mucho sobre los antecedentes relacionados con otros fagos, hacer los experimentos muy rigurosamente (nunca sobran controles) y analizar (discusión) con detalle los resultados obtenidos. Para tener respuestas correctas a los problemas planteados, Eladio y Margarita siempre buscaban la utilización de las técnicas de vanguardia que indicaran más claramente, sin ruidos de fondo, los resultados. Así creo que en su grupo, en nuestro país, se utilizaron por primera vez las nucleasas de restricción y con las técnicas de Maxam y Gilbert (y más tarde de la de Sanger), se realizó la primera secuenciación en España del genoma de un organismo: el fago  $\phi 29$ .

Inculcaron a sus discípulos que había que leer para estar al día y poner a punto las técnicas más novedosas.

Por otra parte, Eladio y Margarita mostraban un gran interés por el trabajo realizado cada día por cada uno de los becarios. Tras una confesión diaria, y en estéreo, Eladio y Margarita ponían al becario en medio de los dos para hacer las preguntas, se planeaba qué hacer al día siguiente. Esto era extraordinariamente formativo para el doctorado y

requería de una extraordinaria paciencia por parte de Eladio y Margarita.

Tras la muerte de Eladio, Margarita, que era ya a nivel mundial la persona que más conocía sobre  $\phi 29$  (de hecho existe una propuesta para cambiar el nombre del fago y ponerle el nombre de Margarita), fue aumentando el nivel de conocimiento de las diferentes generaciones de becarios que fueron pasando por su grupo, inculcándoles para el desarrollo de su trabajo lo que se ha denominado como las tres *Pe*: Pasión, Perseverancia y Paciencia. Gracias a ella, muchos de sus discípulos han podido desarrollar, por su cuenta, un buen trabajo científico (a >>>

**MARGARITA SALAS** aumentó significativamente el nivel de conocimiento de las diferentes generaciones de becarios que fueron pasando por su grupo, inculcándoles para el desarrollo de su trabajo lo que se ha denominado como las tres *Pe*: Pasión, Perseverancia y Paciencia.

Salas buscaron que sus mentores fueran los más sabios (siguiendo la nomenclatura de Cajal), pues la tradición indica que puede ser más eficaz educarse bien que ser un “verso libre”.

Este número especial de la revista *SEBBM* está dedicado a la escuela (legado) de Margarita Salas.

Cuando el matrimonio compuesto por Eladio Viñuela y Margarita Salas volvió de trabajar en el grupo de Severo Ochoa y fundaron su grupo, mucho de lo aprendido en Nueva York lo trasladaron a Madrid y fundaron su propia escuela. Empezaron trabajando en un tema original,

TÍTULO DE TESIS	NOMBRE	AÑO	CENTRO
Estructura y regulación de la RNA polimerasa de <i>Bacillus subtilis</i> .	Jesús Avila de Grado	1971	Universidad Complutense de Madrid
Estudio del DNA del bacteriófago $\phi$ 29.	Juan Ortín Montón	1971	Universidad Complutense de Madrid
Control de la expresión del DNA del bacteriófago $\phi$ 29.	José Miguel Hermoso Núñez	1972	Universidad Complutense de Madrid
Proteínas inducidas en <i>Bacillus subtilis</i> infectado por el bacteriófago $\phi$ 29.	José López Carrascosa	1975	Universidad Complutense de Madrid
Morfogénesis del bacteriófago $\phi$ 29 en mutantes afectados en las proteínas estructurales.	Ana Camacho Pedrero	1975	Universidad Complutense de Madrid
Morfogénesis del bacteriófago $\phi$ 29 en mutantes afectados en las proteínas no estructurales.	Fernando Jiménez González-Anleo	1976	Universidad Complutense de Madrid
Genética del bacteriófago $\phi$ 29.	Rafael Pérez Mellado	1976	Universidad Complutense de Madrid
Función de los apéndices del cuello del bacteriófago $\phi$ 29 y su ensamblaje en la partícula viral.	Nieves Villanueva Vico	1979	Universidad Complutense de Madrid
Ensamblaje de la cola del bacteriófago $\phi$ 29.	Juan Antonio García Alvarez	1982	Universidad Autónoma de Madrid
Iniciación de la replicación del DNA del bacteriófago $\phi$ 29 por la proteína terminal p3.	Miguel Angel Peñalva Soto	1982	Universidad Autónoma de Madrid
DNA polimerasa del bacteriófago $\phi$ 29.	Luis Blanco Dávila	1985	Universidad Autónoma de Madrid
Control de la transcripción del DNA del bacteriófago $\phi$ 29.	Isabel Barthelemy Paz	1987	Universidad Autónoma de Madrid
Los orígenes de la replicación del DNA de $\phi$ 29.	Julio Gutiérrez Hernández	1987	Universidad Autónoma de Madrid
Etude de la protéine p5 de bacteriophage $\phi$ 29 presentant une affinite pour l'ADN monocatenaire.	Gil Martín Estrada	1987	Universidad Paul Sabatier de Toulouse
Caracterización de dominios funcionales en la DNA polimerasa del bacteriófago $\phi$ 29.	Antonio Bernad Miana	1989	Universidad Autónoma de Madrid
Interacciones funcionales de la proteína terminal y DNA polimerasa del bacteriófago $\phi$ 29.	Cristina Garmendia Mendizábal	1989	Universidad Autónoma de Madrid
Caracterización de dominios funcionales en la proteína terminal del bacteriófago $\phi$ 29.	Angel Zaballos Sanz	1989	Universidad Autónoma de Madrid
Control de la transcripción de los genes tardíos del bacteriófago $\phi$ 29 de <i>Bacillus subtilis</i> .	Beatriz Nuez Arellano	1992	Universidad Autónoma de Madrid
Relación estructura-función en la DNA polimerasa del bacteriófago $\phi$ 29.	M <sup>a</sup> Antonia Blasco Marhuenda	1993	Universidad Autónoma de Madrid
Replicación del DNA del bacteriófago $\phi$ 29. Caracterización del mecanismo de iniciación con proteína terminal.	Juan Méndez Zunzunegui	1995	Universidad Autónoma de Madrid
Mecanismo de activación del promotor tardío A3 por la proteína p4 del bacteriófago $\phi$ 29 de <i>Bacillus subtilis</i> .	Mario Mencía Caballero	1996	Universidad Autónoma de Madrid

TÍTULO DE TESIS	NOMBRE	AÑO	CENTRO
Caracterización estructural y funcional de la proteína de unión a DNA de cadena sencilla del bacteriófago $\phi$ 29.	María Soledad Soengas González	1996	Universidad Autónoma de Madrid
Proteínas terminales como iniciadores de la replicación de genomas lineales: análisis funcional en los bacteriófagos $\phi$ 29 y GA-1 de <i>Bacillus subtilis</i> .	M <sup>a</sup> Belén Illana Calero	1997	Universidad Autónoma de Madrid
Mecanismo de represión del promotor temprano A2c por la proteína p4 del bacteriófago $\phi$ 29 de <i>B subtilis</i> .	María Monsalve Pérez	1997	Universidad Autónoma de Madrid
Análisis mutacional del centro activo de polimerización de la DNA polimerasa del bacteriofago $\phi$ 29.	Javier Saturno de la Villa	1999	Universidad Autónoma de Madrid
Control de la transcripción del bacteriófago GA-1 de <i>Bacillus subtilis</i> .	José A. Horcajadas Almansa	2000	Universidad Autónoma de Madrid
Caracterización estructural y funcional de las SSBs de los fagos Nf y GA-1. Estudio comparativo con la SSB de $\phi$ 29.	Irene Gascón Escobar	2001	Universidad Autónoma de Madrid
Regulación de la transcripción de los promotores A3 y A2c del bacteriófago $\phi$ 29 de <i>Bacillus subtilis</i> . Función de las proteínas p4 y p6.	Belén Calles Arenales	2002	Universidad Autónoma de Madrid
La DNA polimerasa del bacteriófago $\phi$ 29: análisis mutacional de la interacción con la proteína terminal. Base estructural de la capacidad de desplazamiento de banda.	Irene Rodríguez García	2006	Universidad Autónoma de Madrid
Caracterización funcional de las DNA polimerasas de los bacteriofagos Nf y GA-1. Estudio del mecanismo de iniciación de la replicación con proteína Terminal.	Elisa Longás Torné	2008	Universidad Autónoma de Madrid
Estudio funcional de las proteínas p1 y p17 del bacteriófago $\phi$ 29.	David Ballesteros Plaza	2014	Universidad Autónoma de Madrid
Estudios estructurales y funcionales de la DNA polimerasa y la proteína terminal del bacteriófago $\phi$ 29.	Alicia del Prado Díaz	2015	Universidad Autónoma de Madrid
Estudio del dominio de unión a DNA de la proteína terminal del bacteriófago $\phi$ 29 y su papel en la replicación del DNA viral.	Isabel María Holguera López	2015	Universidad Autónoma de Madrid
Optimización del sistema replicativo del bacteriófago $\phi$ 29 para aplicaciones biotecnológicas.	Pablo Gella Montero	2016	Universidad Autónoma de Madrid
Caracterización molecular del bacteriófago Bam35. Mecanismo de replicación del DNA y estudio del interactoma protéico.	Mónica Rosa Berjón Otero	2017	Universidad Autónoma de Madrid
Estudios funcionales y estructurales de la DNA polimerasa del bacteriófago $\phi$ 29.	M <sup>a</sup> Eugenia Santos del Río	2017	Universidad Autónoma de Madrid

»» veces no bien conocido fuera de sus áreas de trabajo), y quizás estos discípulos estén en el camino de crear sus propias escuelas y que busquen estar en la vanguardia de la ciencia, no solo española sino mundial.

Es por ello por lo que incluyo, como anexo de esta nota sobre el legado de Margarita, los nombres de los becarios

a los que dirigió su tesis doctoral que, en su mayoría, posiblemente en su totalidad, han realizado buenos trabajos, siguiendo en gran parte las enseñanzas de Margarita. Algunos de estos discípulos contribuyen con sus artículos en este dossier especial de la *SEBBM* y que vienen a mostrar su homenaje a Margarita Salas, la científica más relevante que ha existido en nuestro país. ■

# Margarita Salas: mucho más que una investigadora brillante

**Cristina Garmendia**

Exministra de Ciencia e Innovación  
Presidenta de la Fundación COTEC

Son muchas las veces que con inmenso placer he glosado la figura de Margarita y siempre pensando en cuál sería el siguiente logro que ensalzar. Esta vez es distinta, muy distinta, con los mismos sentimientos, pero distintas emociones. Quiero atreverme con este breve artículo a construir el relato de 34 años de estrecha relación, cariño mutuo y lecciones de vida que forman parte de mi propio bagaje.

## DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA AL CENTRO DE BIOLOGÍA MOLECULAR, 1985

Fue realmente emocionante cuando en el mes de marzo de 1985, nuestro profesor de genética, el Profesor Enrique Cerdá, nos anunció que vendría Margarita Salas a impartir una conferencia sobre el trabajo que venía desarrollando su grupo con el bacteriófago  $\phi 29$  en el Centro de Biología Molecular. Unos años en los que España no era realmente un “país de ciencia” pero contaba con un elenco de unos pocos destacados investigadores al igual que algunos pocos destacados deportistas. Y cuando pienso en la emoción que sentía, pienso en el privilegio de haber estudiado en la Universidad de Sevilla, una universidad pública con profesores como Isabel López Calderón, Manuel Losada o Enrique Cerdá que conseguían con gran dedicación y pasión por la profesión docente, motivarnos a todo el grupo de estudiantes que soñábamos con ser investigadores. No era fácil, en aquellos tiempos contar con una figura como Margarita Salas como ponente, pero Enrique y ella mantenían una relación de amistad y gran respeto profesional mutuo. Casi un hora de intervención y media hora de preguntas sin pestañear; me quedaba clarísimo, es a lo que me quería dedicar y quería intentar que mis inicios como estudiante de doctorado fueran en su laboratorio. Fruto de un instinto más que de una estrategia reflexionada, me dirigí a ella y expresé mi interés de forma directa. “Claro, ven a verme cuando quieras al CBM y charlamos”, ¡qué grande!

Tras concretar la fecha con Marga Corral, unas semanas de intensa lectura de sus *papers* y bastantes nervios preparando la entrevista me presenté en la Universidad Autónoma de Madrid. Unos minutos bastaron para entender que aquello era otra escala: un campus imponente, un movimiento de estudiantes increíble y un CBM muy parecido a los laboratorios americanos que solo había visto en las películas. En esos años en los que el organigrama y la



Cristina Garmendia y Margarita Salas durante un congreso en 1985.

jerarquía lo eran todo, fue la propia Margarita la que subió a buscarme a recepción, me dio una vuelta por el centro, me mostró algunas salas y equipamientos y me explicó los diferentes grupos que allí trabajaban. Una hora y media de entrevista fue el tiempo asignado por ella para compartir los avances y desafíos científicos sobre el potencial de  $\phi 29$ : Margarita lo tenía muy claro, la investigación básica de frontera era la mejor vía para aportar nuevo conocimiento para mejorar la vida de las personas. Y este aspecto es también uno de sus mejores atributos: querer generar cambios basados en el conocimiento que generan valor, porque eso es innovar. Tras una exposición sobre una de las líneas que llevaría a entender cómo era la unión de ADN del virus a su proteína terminal, rápidamente llegó el sí: “entonces tema decidido y lugar en el laboratorio 123 con José Miguel Hermoso. Ahora tendremos que ver a qué tipo >>>

>>> de becas puedes optar”. El tema de la beca no era una cuestión menor y aunque en ese momento no era consciente del valor de la política, si tuve la inmensa suerte de beneficiarme de una iniciativa del Gobierno Vasco con Pedro Miguel Etxenike como Consejero de Educación que financiaba la formación de estudiantes de doctorado en centros de investigación de excelencia.

Este digamos “preámbulo”, anticipaba toda una visión y dinámica de trabajo. Margarita disfrutaba realmente con los jóvenes que se interesaban por la carrera científica. Con una asombrosa capacidad para escuchar (qué gran cualidad y qué escasa resulta en muchos de los perfiles que copan los titulares de las mejores revistas!), Margarita inspiraba las discusiones científicas, sugería, desafiaba y no pocas veces “rescataba” alguno de nuestros planteamientos, aunque no fueran realmente brillantes. Sus sugerencias siempre abiertas a discusión y sus recomendaciones dirigidas a colaborar con otras personas del grupo eran la tónica habitual. Controlar los experimentos se convertía para todos nosotros en una “asignatura” que practicábamos en

**MARGARITA, CON UNA ASOMBROSA CAPACIDAD DE ESCUCHAR, disfrutaba con los jóvenes que se interesaban por la carrera científica. Inspiraba las discusiones, sugería, desafiaba y no pocas veces “rescataba” alguno de nuestros planteamientos, aunque no fueran realmente brillantes.**

todas y cada una de las discusiones con ella. Si pretendíamos dar por válido el resultado experimental nos quedaba muy claro que los controles tenían que funcionar y que éramos capaces de replicarlos: rigor, rigor y rigor. Cuando salíamos de su despacho comenzaba “la contrarreloj”, no daba igual resultados en una semana que en dos y no era lo mismo “mañana lo comentamos” que “esta noche te llamo con el resultado”, una exigencia que ella misma predicaba con el ejemplo en larguísimas jornadas presenciales en el laboratorio y con disponibilidad a cualquier hora del día los trescientos sesenta y cinco días del año.

Dicen los expertos que un liderazgo fuerte y adecuado explica aproximadamente el ochenta por ciento de las diferencias observadas entre las compañías del mismo sector para sostener un resultado excepcional a lo largo del tiempo. Y cuando se trata de medir resultados en entornos exigentes, complejos y muy competitivos no creo que disten mucho las cualidades requeridas para liderar una compañía o un grupo de investigación de frontera.

Es verdad que tres décadas atrás podíamos confiar en que la educación y la formación en un centro como el

Centro de Biología Molecular nos preparaba para el mundo al que nos teníamos que enfrentar y además sabíamos que, en alguna medida, los investigadores de un centro como el CBM seríamos responsables de diseñar y aportar conocimiento para el desarrollo del conjunto de la sociedad. Pero el contexto global se ha transformado a una velocidad sin precedentes y en un escenario donde la única constante es el cambio, cada vez hay más interdependencias disciplinares que con nuevas dinámicas de trabajo están aportando resultados que nos obligan a cuestionar muchos de los avances. Las cualidades y habilidades para el liderazgo también han cambiado: el futuro se construye en tiempo real y de manera colectiva y la ciencia tendrá que entenderse cada vez más con otras disciplinas y sistemas para abordar esta gran complejidad. Y cuando pienso en Margarita identifico adjetivos como ejemplar, brillante, rigurosa, generosa, inspiradora, flexible, coherente y exigente, y son estos rasgos o valores los que definen a muchos de los líderes que están transformando organizaciones en la actualidad. Una de las características que parece que también se identifica con muchos de los líderes de nuestro tiempo es el “liderazgo distribuido” y su tándem con Eladio fue un buen ejemplo de ello.

Margarita poseía una gran intuición para liderar equipos compuestos de perfiles bien distintos. De hecho, nuestra propia interpretación del estilo de liderazgo de Margarita no es del todo coincidente porque de alguna manera ella conseguía personalizar su dirección. En un grupo tan numeroso las personalidades eran muy diversas, con rasgos que a veces cuestionaba pero que respetaba si el trabajo se entregaba con la calidad exigida. Mi sentir dentro del grupo fue positiva, muy positiva, por tantos conocimientos adquiridos y experiencias vividas en general, como por el privilegio de trabajar con personas únicas y especiales tanto dentro del grupo como Luis Blanco o Manolo Serrano o interacciones fuera de él como con Carlos López Otín o Jesús Ávila. Margarita, Luis, Manolo, Carlos o Jesús, una escuela que suponía un acceso permanente a una fuente de conocimiento que ellos ofrecían con generosidad a cambio de nada.

Cuatro años de doctorado que pasan muy rápido o muy lento, dependiendo de la perspectiva con la que se mire y sobre todo desde la que se sienta, pero que vistos en el transcurso de varias décadas fueron claves. Las experiencias inmersivas e intensas tanto en lo profesional como en lo personal dejan una huella indeleble que marca para siempre.

### INVESTIGACIÓN Y EMPRESA, UNA DIFÍCIL ENCRUCIJADA EN LOS AÑOS 90

Es muy estimulante asistir a la evolución de nuestra cultura científica e innovadora en las últimas décadas.



Pero el tránsito no ha sido fácil. No ha sido nada fácil desarrollar el sistema muchas veces enfrentados a los que se definían “investigadores puristas” que nada querían saber de las empresas salvo su financiación y a ser posible bajo un paraguas institucional no directo. Hicieron falta altas dosis de resiliencia, la complicidad de unos pocos y buenos investigadores y valentía política para armar un ecosistema mínimo suficiente y eficiente que permitiera canalizar los avances científicos a la sociedad a través de las empresas, demostrando así que España también podía contribuir con sus resultados al desarrollo global. Y dentro de la escuela de los “Margaritos” Antonio Bernad y Luis Blanco, además de la propia Margarita Salas fueron un buen ejemplo de ello. En primer lugar, por la determinación de querer defender el binomio excelencia científica e impacto social, acompañando a la empresa licenciataria y a la OTRI del CSIC en la tarea de redactar una patente sin fisuras y la puesta a punto del abordaje experimental para una transferencia impecable, contribuyendo así a una de las mayores historias de éxito del CSIC. Muchos fueron los elementos que jugaron a favor, por supuesto la singularidad y atractivo de las características la polimerasa de  $\phi 29$ , así como el excelente trabajo de Luis Blanco y su entonces doctorando Antonio Bernad bajo la dirección de Margarita, pero no cabe duda de que el prestigio del CSIC en general y del CBM en particular como instituciones y de la propia Margarita como jefa de grupo fueron determinantes.

### DEL CENTRO DE BIOLOGÍA MOLECULAR A LA BOLSA DE FRANKFURT

Dicen que la innovación es sobre todo una cuestión de actitud. Y aunque posiblemente Margarita no era muy consciente de ello, además de líder y pionera como científica y como mujer en muchos ámbitos, fue también una innovadora nata. Ella nos contagiaba su entusiasmo y el convencimiento de que cada día de trabajo individual y colectivo importaba para el avance global del laboratorio, que nuestra investigación básica en un modelo muy bien

escogido como el bacteriófago  $\phi 29$  estaba contribuyendo al entendimiento de mecanismos moleculares esenciales para el entendimiento de la vida. Y esa búsqueda permanente del impacto social nos inspiró a alguno de nosotros a explorar canales desde la ciencia a la sociedad a través de las empresas.

El magnífico trabajo de Luis Blanco a partir del año 2000 con otras polimerasas distintas a la de  $\phi 29$ , sentó las bases de la creación en 2008, junto a Genetrix, de la startup X-Pol. Una empresa cuyo objetivo consistió en el desarrollo de nuevas herramientas biotecnológicas dirigidas al campo de la genómica. Realmente fue un auténtico privilegio invitar a nuestra mentora y gran amiga Margarita a formar parte de la iniciativa empresarial. Margarita recibió la invitación con entusiasmo y rápidamente se sumó contribuyendo con algunos de los resultados de su laboratorio. Ambos, Margarita y Luis formaron parte del consejo asesor de la compañía. X Pol se fusionó con la empresa alemana Sygnis que cotizaba en la bolsa de Frankfurt y posteriormente con la empresa inglesa Expedeon que dio nombre al grupo entero. Fue maravilloso ver a Margarita disfrutar de su faceta de empresaria: seguía con gran interés la evolución de la empresa y con gran alegría sus buenos resultados. Aunque siempre recordaré con tristeza que no pudo participar de la última noticia publicada el día 8 de noviembre ( el día siguiente a su fallecimiento) del acuerdo al que llegamos con la multinacional Abcam.

Somos varias las generaciones que hemos seguido la estela de Margarita, de Eladio y de tantas personas maravillosas que ellos formaron. Las generaciones venideras tendrán que volver a explorar los mismos caminos que recorrimos otros antes, inspirándose en algunos aciertos y repitiendo seguramente algunos de nuestros errores. Pero, en las décadas venideras, en la que contaremos con máquinas muy sofisticadas y potentes, además de contar con referentes de personas ejemplares se tendrán que apoyar en ellas para aquellas tareas en las que ya nos han superado, y se tendrán que centrar en todo aquello que nos hace distintos y mejores que ellas. En definitiva, se tendrán que centrar en ser los mejores seres humanos que puedan llegar a ser y no habrá espacio para vanidades ni egocentrismos. La era de la automatización puede ser también la era de la humanización de nuestra sociedad. Apostemos por la empatía, la creatividad, por la creación de equipos diversos con inteligencias y conocimientos complementarios. Es cierto, no somos tan buenos como las máquinas en muchos aspectos pero somos mucho mejores empleando el pensamiento crítico y cuestionando la realidad. Margarita volvería a dar buena cuenta de ello. ■

# De la replicación del DNA de ø29 a la amplificación de otros genomas

Luis Blanco Dávila

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO), Madrid

Como humilde homenaje a Margarita Salas, y con la idea de abundar en el aspecto humano de su legado, quisiera relatar brevemente algunas vivencias de los 17 años que estuve en el grupo de ø29 y, por si esto fuera poco, también de mi continuada relación profesional con Margarita a lo largo de los últimos 37 años. Pero empezaré recordando el contexto histórico que llevó a Margarita Salas a estudiar la replicación del DNA de ese pequeño fago con el que trabajó toda una vida.

Hay que remontarse 66 años para encontrar el artículo que describía por primera vez la estructura de la doble hélice del DNA, resuelta por Watson y Crick. La estructura no solo era bella y estable sino que sugería que, para perpetuarse, las dos cadenas debían abrirse, de forma que cada una pudiera regenerar la doble hélice por anexión de los nucleótidos complementarios individuales. Esto garantizaría la fidelidad de copia, y evitaría en gran medida la acumulación de mutaciones, que ahora sabemos que son la base del cáncer y del envejecimiento. Pero un enzimólogo como Arthur Kornberg, que conocía bien la química de los nucleótidos fosforilados, tuvo muy claro que esa era la labor de un enzima. Y descubrió la primera DNA polimerasa. Por ello compartió con su maestro Severo Ochoa el premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1959, “por sus descubrimientos sobre el mecanismo de la síntesis biológica del RNA y del DNA”.

Ahora sabemos que el genoma no solo es escrito, sino también reparado continuamente por una colección de DNA polimerasas especializadas, y que hacen falta otras proteínas, como la helicasa, la primasa, SSBs, y factores de procesividad, para regular y optimizar el proceso de replicación. Estas primeras lecciones sobre la maquinaria de replicación del DNA proceden de los estudios con bacteriófagos de *Escherichia coli* como øX174, T7 y T4, que fueron instrumentales debido a su simplicidad genética.

## EL BACTERIÓFAGO ø29

Tras su vuelta de EEUU en 1967, Margarita Salas y Eladio Viñuela se incorporan al Departamento de Metabolismo del Instituto Gregorio Marañón del Centro de Investigaciones Biológicas (CIB), eligiendo como modelo de estudio el fago ø29 que infecta a la bacteria *Bacillus*

*subtilis*. Sus primeros becarios predoctorales fueron Jesús Avila, Enrique Méndez, y Antonio Talavera, y los primeros objetivos del grupo, tal y como se reflejaba en la memoria anual del CIB en 1967, fueron: 1) Morfogénesis del bacteriófago ø29 de *Bacillus subtilis*, ensamblamiento de las proteínas estructurales; 2) Mapa genético del fago ø29; 3) Síntesis *in vitro* de las proteínas especificadas por el DNA del fago ø29: iniciación y fidelidad de la traducción, acoplamiento de transcripción y traducción.

El fago ø29 es como una versión “bonsai” de otros bacteriófagos y su “pequeñez” se podía extrapolar también a su material genético, que era de un tamaño ideal para llevar a cabo un mapa físico y genético. Su molécula lineal de DNA de doble cadena era pequeña (19.285 pares de bases) pero peculiar, pues como demostró por primera vez Juan Ortín en 1971, trabajando con Salas y Viñuela, el DNA de ø29 estaba asociado a proteínas. Esta asociación resultó ser además muy específica y en 1978 (ya trasladados al recién inaugurado Centro de Biología Molecular) el grupo de Salas y Viñuela demostró que la proteína era “terminal” (TP), pues estaba covalentemente unida a los extremos del DNA lineal; y algo más tarde, en 1980, que tenía un papel esencial en la iniciación de la replicación del DNA. En enero de 1982, José Manuel Sogo, utilizando la microscopía electrónica, demostró que la replicación se iniciaba desde ambos extremos del DNA viral, lo que concordaba con un modelo teórico propuesto para adenovirus en el que la TP se uniría de alguna manera al primer nucleótido y este serviría de iniciador para una DNA polimerasa replicativa. Y por fin, en septiembre de ese mismo año 1982, surge la primera pieza para el desarrollo de un sistema *in vitro* de ø29: Miguel Ángel Peñalva demostraba que utilizando extractos de *B. subtilis* infectados con ø29 era posible detectar la unión covalente de la TP y dAMP, y que esto ocurría en ambos extremos del DNA ya que los complejos de iniciación TP-dAMP podían ser elongados.

## EL DESCUBRIMIENTO DE LA DNA POLIMERASA DE ø29

Cuando uno deja una ciudad tan maravillosa como La Coruña y se aleja de una familia tan cariñosa como numerosa, tiene que merecer mucho la pena. ¡Y vaya



Margarita Salas y Luis Blanco en la reunión de la Red Consolider "Genetic Instability", en Alcalá de Henares. 14 de marzo de 2019.

si la mereció! Unirme al grupo de Margarita Salas en el Centro de Biología Molecular fundado por Severo Ochoa era mucho más que un sueño para mí, y ese sueño se convirtió en realidad.

En abril de 1982 comencé mi tesis doctoral con Margarita Salas, pero nunca podría haber imaginado que mi relación con ella sería tan intensa y cercana, y que duraría 37 años. Desde el primer día tuve la suerte de ser instruido por Juan Antonio García Álvarez (el "maestro clonador") y por Miguel Ángel Peñalva (el "oráculo de Delfos"). Como comenté anteriormente, Miguel Ángel Peñalva había desarrollado el mejor anzuelo para empezar a pescar los componentes de la maquinaria de replicación. Y a los gallegos, eso de pescar ¡se nos da muy bien! En poco tiempo, demostré la importancia de los genes 2 y 3 para la iniciación de la replicación del DNA de  $\phi 29$ , y que el producto del gen 2 era la DNA polimerasa viral. Esa DNA polimerasa se encargaba del paso de iniciación, utilizando la TP como "primer proteico" al que añadía el primer deoxinucleótido, y ella misma era responsable de completar la replicación del DNA viral. Además, descubrí que la DNA polimerasa de  $\phi 29$  tenía la capacidad de corregir los errores de inserción de nucleótidos.

Ya leída mi tesis doctoral, titulada "DNA polimerasa del bacteriófago  $\phi 29$ ", tuve una oferta posdoctoral en el EMBL, pero Margarita me convenció de que me quedara, pues "era demasiado importante lo que tenía entre manos". Y volvió a tener razón. Era 1985, y nadie en España trabajaba aún con DNA polimerasas, pero acepté el reto y me quedé en el grupo de Margarita con el objetivo de desentrañar la relación estructura-función de esta DNA polimerasa, que resultó ser extrapolable a todas las DNA polimerasas eucarióticas, incluidas las DNA

polimerasas replicativas humanas. En esta etapa posdoctoral, Margarita me ofreció la posibilidad de dirigir a mi primer estudiante de tesis: Antonio Bernad, ahora Profesor del CSIC, con quien nunca he dejado de colaborar, y con quien me une una gran amistad.

Gracias a estos trabajos iniciales sobre la DNA polimerasa de  $\phi 29$ , y muy probablemente por la generosidad de Margarita al permitirme firmar como senior en algunos artículos, pude conseguir las plazas de profesor titular de la UAM y científico titular del CSIC (que entonces se llamaba colaborador científico), optando finalmente por el CSIC, y permaneciendo en el grupo de Margarita hasta el año 1998.

### LA PATENTE

Ya como científico titular del CSIC, le propuse a Margarita evaluar la eficiencia de amplificación del DNA de  $\phi 29$  mediada por la DNA polimerasa, y estudiar si tenía capacidad intrínseca de desplazamiento de banda. La extraordinaria capacidad de amplificación, su enorme procesividad y su capacidad de emular a una helicasa fueron, junto a la caracterización de mutantes deficientes en exonucleasa, la base de la patente internacional que presentamos en 1989, justo antes de estas publicaciones, y de la que fuimos inventores Luis Blanco, Antonio Bernad y Margarita Salas.

Un aspecto crucial para que esta patente fuera posible tuvo su origen en la serie de congresos EMBO que Margarita organizaba cada cuatro años, desde 1980, en el Hotel Regio de Salamanca. Sin duda era una oportunidad única para debatir sobre ciencia a nivel internacional, y de la que todos participábamos. En el congreso de 1988 presentamos las excepcionales propiedades de la DNA polimerasa de  $\phi 29$ , y eso despertó el interés de Charles Richardson (Harvard University), que asistía al congreso y que tenía licenciado el uso en secuenciación de la DNA polimerasa >>>



Hace un par de años le traje a Margarita un pequeño regalo de La Coruña. Era una galleta (ver foto) con la imagen de una mujer científica, con su bata y su microscopio. La compré en una chocolatería de la Calle Real, en la que podían comprarse muchas galletas similares con mujeres de distintas profesiones (no solo enfermeras...). Margarita no se la comió, pero le gustó mucho y la puso en su despacho frente a sus numerosas tesis. Tras el fallecimiento de Margarita, Alicia del Prado, su última post-doc, me la hizo llegar para que no se perdiese. La guardaré como “oro en paño”, como recuerdo de una de las personas más importantes de mi vida (como una madre para mí), y que fue una gran mujer que consiguió ser una gran científica. Como le oí decir en muchas ocasiones, “la Ciencia no tiene sexo”, y así debería ser.

del fago T7 (*Sequenase*<sup>TM</sup>) a la compañía americana United States Biochemicals (USB). Unos meses más tarde, nuestro descubrimiento de un sitio activo universal para la actividad exonucleasa 3'-5' nos llevó a informar a Richardson de cómo conseguir una versión mejorada de su DNA polimerasa (por anulación selectiva de la actividad exonucleasa), y que permitió la comercialización de la *Sequenase*<sup>TM</sup> version 2. Charles Richardson “nos devolvió el favor” facilitándonos el contacto con USB, lo que supuso una rápida y robusta redacción de la patente de aplicabilidad de la DNA polimerasa de ø29, así como un acuerdo inmediato de licencia entre USB y el CSIC.

Como ya es bien conocido, esa patente se mantuvo en *standby* hasta que grandes proyectos como por ejem-

### LA AVENTURA EMPRESARIAL

A comienzos de 2008, animado por Antonio Bernad, y apoyado por Cristina Garmendia y su grupo Genetrix, decidí aventurarme en la creación de una empresa (X-Pol Biotech) que sirviera para desarrollar aplicaciones biotecnológicas de DNA polimerasas y que, a día de hoy, se ha convertido en una multinacional que cotiza en bolsa (Expedeon AG). Como no podía ser de otra manera, Margarita y yo fuimos pronto de la mano en esta aventura, que nos ha permitido descubrir nuevos caminos de investigación y, sobre todo, que nos ha dado la inmensa satisfacción de generar puestos de trabajo para nuestros discípulos. ¡Cómo no! el primer producto que lanzamos fue la DNA polimerasa de ø29, que ya había dejado de estar protegida por la vieja patente. En 2012,

nos fusionamos con Sygnis AG, y para ello fue crucial la versión mejorada de la DNA polimerasa de ø29 que desarrolló Miguel de Vega en el grupo de Salas. De nuevo, Margarita fue instrumental para que X-Pol Biotech consiguiera del CSIC la licencia de explotación de esa nueva patente, lo que posibilitó el acuerdo de fusión con Sygnis, y redefinió el modelo de negocio de la empresa.

En 2012, Margarita y yo organizamos en el CBMSO un congreso internacional sobre DNA polimerasas, financiado por la

Fundación Juan March. Este congreso fue el último de los “Cantoblanco meetings”, que sucedieron durante un tiempo a las tan reconocidas actividades del Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología (CRIB), del Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones. En ese encuentro tuvo lugar el “bautizo científico” de la PrimPol, una nueva DNA primasa/polimerasa humana que caracterizamos conjuntamente mi laboratorio del CBMSO y el de Juan Méndez en el CNIO. Ese nuevo tipo de primasa, en combinación con la DNA polimerasa de ø29, permitió el desarrollo de un nuevo método de amplificación de DNA (*TruePrime*<sup>TM</sup>) desarrollado

**EN 1985, NADIE EN ESPAÑA TRABAJABA CON DNA POLIMERASAS, pero acepté el reto de Margarita y me quedé en el grupo con el objetivo de desentrañar la relación estructura-función de esta DNA polimerasa, que luego resultó ser extrapolable a todas las DNA polimerasas eucarióticas.**

plo el del Genoma Humano necesitaron de métodos de amplificación de DNA como paso previo a la secuenciación. Fue en 2001 cuando se desarrollaron los primeros kits de amplificación de DNA basados en la DNA polimerasa de ø29, comercializados por General Electric, y que supusieron un rendimiento en royalties al CSIC de 6.674.597,22 euros, entre los años 2002 y 2011. Quiero reconocer aquí la enorme labor de Margarita y, por extensión, de la OTT del CSIC para poner en valor esta patente y para conseguir que llegara a buen término tras más de 10 años en compás de espera.



por Sygnis, y que es capaz de amplificar cantidades muy limitantes de DNA genómico o de DNA tumoral circulante obtenido mediante biopsia líquida. Esta tecnología ha hecho prosperar a la empresa, actualmente Expe-deon AG, que ya es un consorcio internacional de varias empresas radicadas en España, Reino Unido, USA, y Australia, y que tiene más de 100 empleados. Quiero expresar aquí, y hablo también en nombre de toda la empresa, que fue siempre un privilegio contar con Margarita Salas, con su investigación, con su ejemplo de rigor y austeridad, y hasta con su presencia en el lanzamiento de nuevos productos. Es importante decir que Margarita también disfrutó mucho de esta etapa más aplicada de la investigación, llevada al plano empresarial.

### EL LEGADO HUMANO Y CIENTÍFICO

En la última edición del Master en Biomoléculas y Dinámica Celular, del Programa de Doctorado en Biociencias Moleculares de la UAM, en el que Margarita y yo llevábamos coordinando la asignatura de “Replicación, Reparación e Inestabilidad de Genomas” desde su comienzo, Margarita ya no pudo dar su clase por estar muy enferma. Tan solo unos días después de su fallecimiento, y como ejemplo de su legado científico, cerramos el curso mostrando a los alumnos el elevado número de profesores del máster que habían trabajado en  $\phi 29$  (ese virus que desde noviembre de 2018 ya se llama *Salasvirus* en honor a Margarita), y una foto de Margarita recibiendo, en junio de 2019, el muy merecido premio a toda una vida de investigación, otorgado por la Oficina Europea de Patentes. El aplauso de los alumnos atronó fuerte y sincero, y eso es importante porque en estos tiempos hacen falta más que nunca modelos humanos de intachable conducta y profesionalidad. Para toda la sociedad, pero especialmente para nuestros jóvenes.

También comentamos que los royalties de la patente (esos 6,7 millones de euros), tan señalados por la prensa, son “calderilla” en comparación con el verdadero legado

de Margarita Salas: los numerosos científicos que han pasado por su laboratorio y que hoy son referentes de investigación en varios campos de la Biología y la Biomedicina. Si bien el caso de Margarita Salas es excepcional, es muy importante recalcar que a los científicos no se les debe exigir generar dinero, sino Ciencia de la mejor calidad y, en lo posible, que contribuya a resolver problemas de salud o biotecnológicos si nos referimos a nuestra área de conocimiento.

Margarita se nos ha ido, y seguir siendo un “Margarito” nunca ha sido tarea fácil. Hay que trabajar mucho y bien para dar la talla, y poner toda la pasión en ello. Esa ha sido la mayor enseñanza que nos dejó Margarita, y no la decepcionaremos.

### PARA LEER MÁS

- Bernad A, Blanco L, Lázaro JM, Martín G, Salas M. “A conserved 3’-5’ exonuclease active site in prokaryotic and eukaryotic DNA polymerases”. *Cell* 59 (1989) 219-28.
- Blanco L, Salas M. “Characterization and purification of a phage  $\phi 29$  coded DNA polymerase required for the initiation of replication”. *Proc Natl Acad Sci USA*, 81(1984) 5325-9.
- Blanco L, Bernad A, Lázaro JM, Martín G, Garmendia C, Salas M. “Highly efficient DNA synthesis by the phage  $\phi 29$  DNA polymerase. Symmetrical mode of DNA replication”. *J Biol Chem* 264 (1989) 8935-40.
- de Vega M, Lázaro JM, Mencía M, Blanco L, Salas M. “Improvement of  $\phi 29$  DNA polymerase amplification performance by fusion of DNA binding motifs”. *Proc Natl Acad Sci USA* 107 (2010) 16506-11.
- Peñalva MA, Salas M. “Initiation of phage  $\phi 29$  DNA replication *in vitro*: formation of a covalent complex between the terminal protein, p3, and 5’-dAMP”. *Proc Natl Acad Sci USA* 79 (1982) 5522-6.
- Picher AJ, Wafzig O, Krüger C, García-Gómez S, Martínez-Jiménez MI, Díaz-Talavera A, Blanco L\*, Schneider A\*. “TruePrime, a novel method for whole genome amplification from single cells based on *Tth*PrimPol”. \*co-corresponding authors. *Nature Commun* 7 (2016):13296 | DOI: 10.1038/ncomms13296.

# Margarita Salas, un día de noviembre

Carlos López-Otín  
Universidad de Oviedo

Margarita Salas, la investigadora más importante en toda la historia de España, vino al mundo un día de noviembre en un pequeño lugar de Asturias llamado Canero. Ocho décadas más tarde, otro día de noviembre, Margarita se despidió en silencio de la vida. Cerró así con curiosa precisión y con ejemplar discreción su extraordinario ciclo vital. Margarita parecía frágil, pero su fortaleza mental era colosal por lo que la noticia de su súbito viaje desde nuestro minúsculo mundo al infinito multiverso llegó como una inesperada corriente de *kogorashi*, el frío viento japonés que anuncia el invierno.

Envuelto en ese mismo viento y abrigado por el sonido de *Un día de noviembre* que fluye armónicamente desde la guitarra de Leo Brouwer, viajo atrás en el tiempo durante más de cuarenta años para recordar el momento en el que conocí a Margarita. Fue también un día de noviembre en la Universidad Complutense de Madrid, a cuya Facultad de Químicas me había incorporado para cursar la especialidad de Bioquímica y Biología Molecular. Margarita era profesora de Genética Molecular y aunque sus contribuciones científicas eran ya excepcionales, yo no sabía absolutamente nada de ella, haciendo de nuevo verdad la idea de que ignoramos hasta el nombre de quienes poseen la capacidad de cambiarnos la vida.

El día que iba a conocer a Margarita Salas llegué al aula justo a tiempo de ocupar uno de los asientos libres en la última fila. La profesora estaba ya en el estrado e iba a comenzar su clase. Sin más demora, con voz muy suave pero muy firme, ella empezó a hablar y yo me dispuse a escuchar con distraída atención, pues esos días no dejaba de dar vueltas a la cuestión de si Madrid era mi lugar en el mundo o debía regresar a mi casilla aragonesa de partida. La clase se centraba en el estudio de la naturaleza molecular del material genético, trabajo que condujo al hallazgo por parte de Oswald Avery, Colin McLeod y Maclyn McCarty del llamado *principio transformante* y a su posterior caracterización como ADN.

Sin duda, la expresión *principio transformante* evoca tiempos épicos y lejanos. Tal vez por eso, aquella primera lección que recibí de Margarita se instaló para siempre en mi memoria como uno de los viajes que en el pasado

emprendían los esforzados conquistadores de *terra incognita* o los intrépidos aromanautas buscadores de especias, con el fin de ensanchar el mundo, ampliar sus conocimientos y buscar nuevos recursos. Con absoluto rigor en el empleo del lenguaje y acompañada tan solo por la tiza y la pizarra, la profesora Salas nos fue descubriendo sin prisa, con pausa y con deleite, los detalles de los elegantes experimentos que condujeron a la sorprendente conclusión de que el *principio transformante* no era una proteína y tenía las propiedades químicas de los ácidos nucleicos. En ese momento sucedió algo extraordinario, faltaban todavía unos minutos para terminar la clase y en ellos Margarita nos enseñó algo que marcaría mi vida desde entonces. La enseñanza de la ciencia no se podía detener en la mera descripción de lo que otros habían descubierto en el pasado, era preciso mirar hacia el futuro, constatar la existencia de muchas preguntas para las que no había respuesta y aventurarse en su resolución. Al final de aquella clase, tuve la sensación de que el verdadero *principio transformante* no era la macromolécula cuyas propiedades habían descrito Avery y sus amigos, sino la propia Margarita Salas.

Desde aquel día, nunca falté a una sola de las brillantes clases en las que la profesora Salas nos iba desvelando los secretos de una joven disciplina científica llamada a cambiar los conceptos sobre nuestra vida y la de todas las criaturas con las que convivimos en el planeta de los genes. Al acabar el curso, comprendí que su entusiasmo científico y su pasión docente derivaban de un hecho muy singular. Margarita había contribuido de manera directa, con su talento y con sus propias manos, al diseño y realización de varios experimentos que representaron hitos decisivos en el progreso de la Bioquímica y de la Biología Molecular. El curso académico terminó, pero mi relación con Margarita y después con Eladio Viñuela —su compañero en la vida y en la ciencia— continuó creciendo.

Margarita fue guiándome en todos y cada uno de los pasos de mi carrera científica, y en el camino aprendí muchas lecciones de su biografía personal y profesional. Mientras escribo, me doy cuenta de que recorrer su vida es como viajar por la propia historia de nuestra disciplina. Margarita Salas estudió Ciencias Químicas en



Margarita Salas y Carlos López Otín en la Universidad Internacional Menéndez Pelayo (UIMP) en Santander.

la Universidad Complutense y realizó su tesis doctoral en el Instituto Gregorio Marañón bajo la dirección del Profesor Alberto Sols. Allí aprendió los fundamentos de la Enzimología y llevó a cabo su primera contribución científica importante, al descubrir una glucoquinasa implicada en la fosforilación de la glucosa en el hígado. En 1964, Margarita se trasladó a Nueva York al laboratorio del Profesor Severo Ochoa —que se encontraba inmerso en el desciframiento del código genético— y allí realizó varios trabajos que quedaron inscritos para siempre en los libros, en las enciclopedias y en las *wikipedias*. Así, Margarita participó en la determinación de la dirección de lectura del mensaje genético, identificó diversos factores implicados en la biosíntesis de proteínas, describió la presencia de formilmetionina como iniciador de las proteínas bacterianas y demostró que el triplete UAA da lugar a la terminación de la cadena polipeptídica.

Tras concluir esta brillante etapa de su carrera científica, y en circunstancias que no se aventuraban nada sencillas, en 1967 Margarita y Eladio decidieron regresar a España para, juntos, organizar el primer laboratorio de Biología Molecular de nuestro país. El tema de trabajo que escogieron fue el estudio del bacteriófago  $\phi 29$ . Con su elección, continuaron la tradición inaugurada por los pioneros de

esta disciplina, que intuyeron que bajo las diversas expresiones de vida debían subyacer principios biológicos comunes y utilizaron organismos sencillos en su búsqueda de las leyes que rigen el comportamiento de la materia viva. Tras abordar juntos el estudio de los mecanismos de morfogénesis del fago  $\phi 29$ , Eladio acudió a la llamada de su tierra extremeña para afrontar el problema de la peste porcina africana, mientras que Margarita comenzó el estudio de la replicación del ADN de este virus bacteriano. Su labor en este campo tuvo desde entonces una amplitud extraordinaria, revelando la existencia de un nuevo mecanismo de iniciación de la replicación mediado por la proteína terminal del fago y demostrando que se puede sintetizar

*in vitro* su ADN completo, utilizando esta proteína y la ADN polimerasa viral como únicos componentes proteicos. Asimismo, el trabajo de Margarita y sus extraordinarios discípulos y colaboradores les permitió amplificar en condiciones isotérmicas el ADN completo de  $\phi 29$  y generar una molécula plenamente infectiva.

Margarita Salas cerraba así el círculo simbólico que comenzó a trazar su maestro el Profesor Ochoa, cuando hace más de sesenta años, su descubrimiento de la polinucleótido fosforilasa abrió el camino hacia la síntesis en el laboratorio de los ácidos nucleicos. Por último, y más allá de estos estudios básicos, la labor de Margarita Salas y su grupo ha tenido una notable repercusión biotecnológica y económica. En efecto, las diversas formas recombinantes de la ADN polimerasa de  $\phi 29$  producidas en su laboratorio y en el de su brillante discípulo Luis Blanco se utilizan hoy en diversos campos, incluyendo los grandes proyectos internacionales de secuenciación de genomas del cáncer, que están mejorando nuestra comprensión de una enfermedad que hace sentir muy cercana la vulnerabilidad humana.

Durante su tiempo en el mundo, Margarita Salas publicó varios centenares de artículos científicos, >>>

Eladio Viñuela y Margarita Salas junto a otros congresistas en el VI Congreso Europeo FEBS de Bioquímica celebrado en Madrid en 1969 (Archivo SEBBM).



>>> dirigió decenas de tesis doctorales y asumió múltiples responsabilidades de gestión científica. Recibió por ello importantes galardones científicos y sociales, pero ninguno, absolutamente ninguno, es comparable a lo que en mi opinión fue su logro fundamental: la unánime admiración y el infinito cariño que generó en los que fuimos sus alumnos y sus discípulos en la vida y en la ciencia. Cuando a su debido tiempo nos llegue el momento de la introspección final antes de entrar en el Gran Mar de la nada y del silencio, muy pocas vidas podrán igualar este excepcional logro de Margarita. Ahora, en medio de la tristeza por su ausencia, su querida hija Lucía y su no menos querida hermana Marisa deberán encontrar alivio en el recuerdo de esta especial singularidad que Margarita alcanzó en su paso por la vida. Ella fue siempre un ejemplo, un modelo y un icono para muchos, incluso para los que nada sabían de la ciencia y de sus alrededores. Reflexionando sobre ello, creo que este hecho solo fue posible por su capacidad de clonar y amplificar isotérmicamente —y sin usar polimerasa alguna— estas palabras de Einstein: “*dar ejemplo no es una manera de influir sobre los demás, es la única manera*”. Ejemplo, una palabra apropiada que justifica una vida entera. Margarita dio ejemplo máximo de rigor, de honestidad y de compromiso en todas las actividades científicas y ante todas las dificultades que la vida y la entropía le fueron presentando.

Hoy, cuando todavía permanece intacto el frío que un cercano día de noviembre trajo un viento japonés a mi exilio interior, vuelvo de nuevo atrás en el tiempo invocando a la memoria y a los factores retrotemporales de Yamanaka. Llego puntual al lugar de partida y observo con sorprendente nitidez al que entonces era yo mismo —porque ahora *yo es otro*— escuchando con distraída atención las suaves y firmes palabras de una joven profesora que hablaba sobre la ciencia de la vida. Aquellas palabras cambiaron mi propia vida y también la de muchos otros que, con desigual fortuna, hemos dedicado nuestro tiempo a intentar seguir el ejemplo de Margarita. Su legado es todavía difícil de evaluar, pues los intangibles del mundo científico no contribuyen al índice de Hirsch por la complejidad de

su cuantificación, que es tanta como la de intentar medir las verdaderas emociones humanas. Pero cuando pase un tiempo y los algoritmos se perfeccionen, conviertan los datos en relatos e incluyan el valor del impacto positivo que cada ser humano deja en el alma de todos aquellos con los que ha interactuado, el mapa vital de Margarita será brillante y gigante. Allí, aparecerá dibujado en código multicolor un universo pleno de entrelazamientos cuánticos macroscópicos que mantendrá conectados para siempre a todos los que nos asombramos con sus palabras, a todos los que nos conmovimos con su ejemplo y, en definitiva, a todos los que la quisimos.

*Noli timere* Margarita, dejas atrás el ruido del mundo, pero las polimerasas que creaste seguirán tomando mil decisiones por segundo e impulsarán nuevos conocimientos que regalarán vida. *Noli timere* Margarita, los discípulos que formaste secundarán y ampliarán tus pasos, y cuando la desmotivación acuda buscarán la brecha de Cohen que hay en todo y por la que al final dicen que acaba entrando de nuevo la luz. *Noli timere* Margarita, sabemos que nunca te gustó el frío, pero estamos convencidos de que —en tu recién iniciado periplo por la espuma del tiempo hasta alcanzar la plena sabiduría— el entrañable profesor Keating ya te habrá acercado una manta de las que tapan de verdad los pies y generan calor y armonía. Y, por último, *noli timere* Margarita, porque mientras continuemos subiendo y bajando por la montaña rusa de nuestra particular existencia recordaremos tu voz, tus palabras, tu mirada, tu austeridad, tu dignidad y tu ejemplo. Y por favor, cuando un día cualquiera de un noviembre cualquiera llegues al lugar donde acaban los vientos y comienza el silencio, avísanos, enséñanos lo que has aprendido en tu largo viaje al infinito y cuéntanos si Joan Miró te ha mostrado ya cómo es la estela que deja en el aire un ave cuando vuela. ■

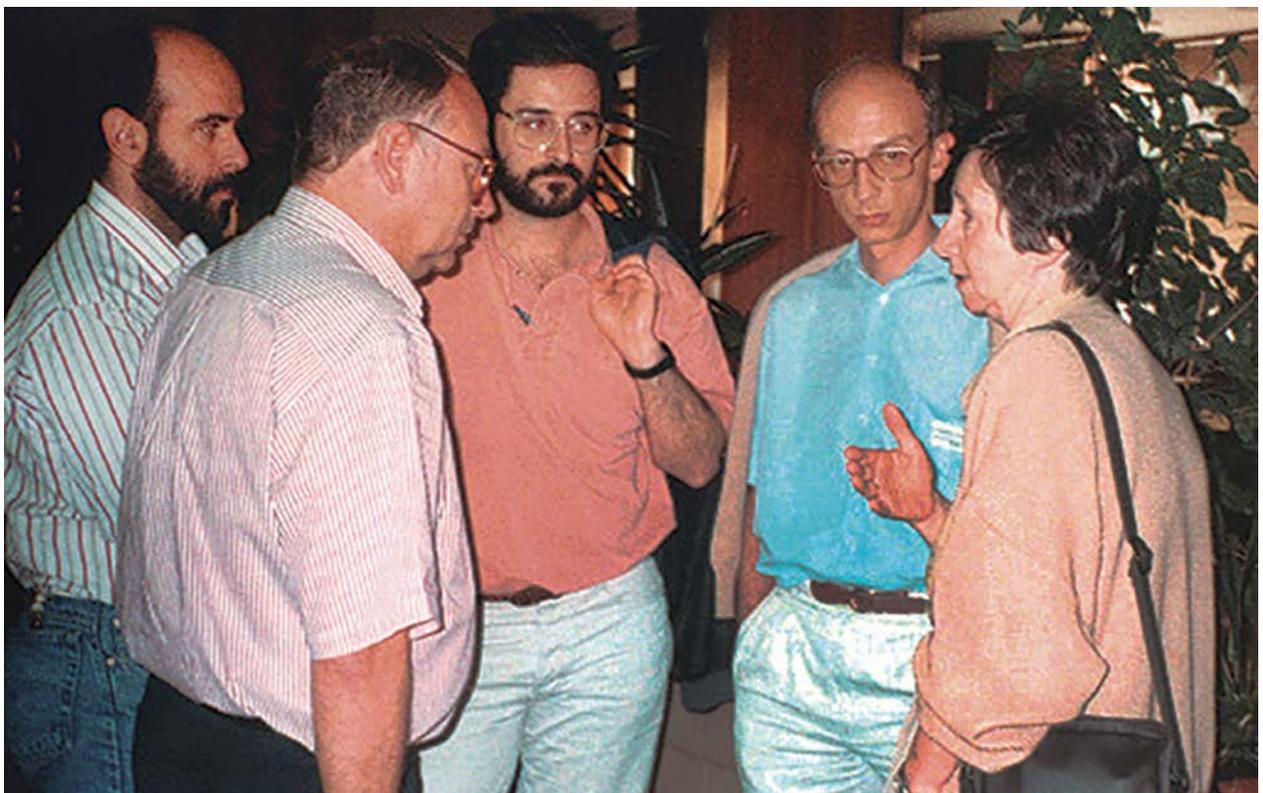
# Mi conexión con Margarita Salas, una experiencia vital

**Crisanto Gutiérrez**

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO), Madrid

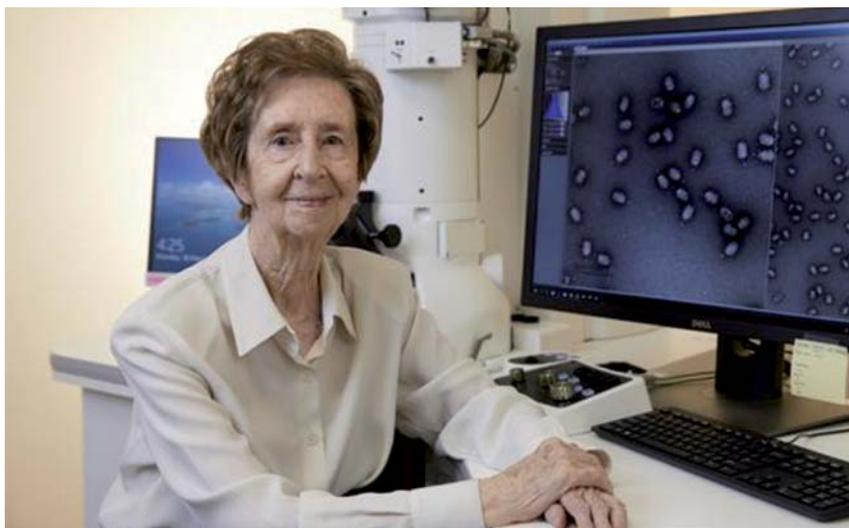
Mi incorporación al laboratorio de Margarita Salas, en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, ocurrió a finales de 1989 al regresar tras una estancia de varios años en Estados Unidos. Estuve algo más de tres años a dedicación completa en su laboratorio y luego otros casi tres más en continuo contacto mientras arrancaba mi propio laboratorio. Fueron unos años excepcionales, tanto en los aspectos profesionales como personales con el resto del personal del laboratorio y, muy especialmente, con Margarita. Podría parecer que no fue mucho tiempo, pero lo importante no es tanto la cantidad sino la intensidad y la calidad de la relación durante ese tiempo, una relación que he tenido la enorme suerte de que se haya extendido durante 30 años.

Para entender mejor mi conexión con Margarita Salas debemos remontarnos a unos años antes, concretamente a 1980, cuando yo estaba finalizando mi tesis doctoral en el Centro de Investigaciones Biológicas, un centro del CSIC que hoy lleva su nombre. Margarita fue invitada a dar uno de los seminarios del ciclo. En esa época, el nuevo mecanismo de iniciación de la replicación del fago  $\phi 29$  usando la proteína terminal p3 estaba en plena efervescencia. Era una oportunidad estupenda para conocer de primera mano esos trabajos y, además, de la mano de una figura ya establecida y muy reconocida dentro y fuera de España. Mi formación hasta entonces había sido de biología celular, por lo que tengo que reconocer que entonces los experimentos de bioquímica >>>



Margarita Salas en 1993 en un EMBO *Workshop* sobre *bacteriophages* que ella organizaba en Salamanca. En la foto, Margarita Salas, Crisanto Gutiérrez, Juan Alonso, José Miguel Hermoso y Fernando Rojo.

>>> y biología molecular que nos presentó, eran para mí poco familiares. Pero lo más importante, algo que seguramente sería crucial para el futuro, fue que el profesor Jorge F. López-Sáez insistió para que pudiera pasar un rato con ella después del seminario. Es fácil imaginar que realizar esa charla era algo que impresionaba mucho, mi primer contacto directo no solo con las proteínas del fago, sino con Margarita Salas. Pero también recuerdo que después de unos pocos minutos, la situación se relajó al hablar no solo de sus experimentos, sino también de los de mi tesis, de la situación de la investigación, de la ventajas de una formación posdoctoral y de la carrera investigadora en general. Con el paso del tiempo puedo asegurar que esa charla con Margarita fue una experiencia inolvidable para un incipiente investigador y seguramente sirvió para sentar una base sólida sobre la cual, más adelante, se construiría nuestra relación. A partir de entonces mi interés se abrió a la biología molecular y estructural, para combinarla con la biología celular y poder abordar problemas complejos, algo que ha sido fundamental, años más adelante, para desarrollar mis líneas de investigación propias.



la sensación no fue de distancia sino algo completamente diferente. Parecía como si hubiéramos estado en contacto durante todos esos años. Las ideas y los proyectos fluyeron de manera natural, las perspectivas futuras y su ofrecimiento amplio de apoyo hizo muy difícil rechazar su oferta y menos aún tras obtener una plaza de científico titular en el CSIC. Su entrañable e incondicional acogida y su apoyo, no solo en ese momento sino más adelante, cuando decidí que era momento de iniciar mi propio laboratorio, es algo que nunca podre agradecer suficientemente y algo no tan frecuente de apreciar en otros casos cercanos a mí.

Pero volvamos a 1988 mientras trabajaba en el laboratorio de Mel DePamphilis en el Roche Institute of Molecular Biology. En esa fecha, José Manuel Sogo, quien había trabajado varios años en el laboratorio con Margarita Salas y Eladio Viñuela antes de lanzar su laboratorio en el ETH de Zürich, fue a hacer un sabático al laboratorio de Mel para trabajar en la organización de la cromatina en el virus SV40, modelo experimental en el que yo trabajaba entonces. El hecho de que yo ya conociera a José Manuel, facilitó mucho el trabajo allí y fue clave para que me iniciara en las técnicas de microscopía electrónica de ácidos nucleicos y complejos nucleoproteicos. Eran momentos finales de la estancia en el laboratorio de Mel en los que estábamos considerando la posibilidad de iniciar una carrera en Estados Unidos o regresar a España. Precisamente fue a través de José Manuel Sogo que supe del interés de Margarita en incorporar a su laboratorio a un investigador senior para estudiar a nivel funcional y estructural la proteína p5 de  $\phi 29$ , la proteína que interactuaba *in vitro* con el DNA de cadena sencilla. La coincidencia hizo que pudiera concertar una entrevista con Margarita mientras ambos asistíamos a uno de los congresos en Keystone.

Desde aquella charla con Margarita en el CIB en 1980 no habíamos vuelto a coincidir. Sin embargo,

Mi aterrizaje en el laboratorio de  $\phi 29$  tras 10 años de experiencia posdoctoral ocurrió además en un momento álgido. Me unía a José Miguel Hermoso, Luis Blanco y Fernando Rojo, investigadores senior del grupo de Margarita, quienes se encargaban principalmente de proyectos relacionados con la p6, la p2 y la p4 de  $\phi 29$ , respectivamente. La actividad intelectual del laboratorio era enorme en ese tiempo. María Blasco y Manuel Serrano estaban próximos a terminar sus tesis doctorales. Otros la iniciaban, por ejemplo Juan Méndez, Mario Mencía, José Antonio Esteban y Marisol Soengas, quien inició su tesis doctoral conmigo en el proyecto de p5. Esto fue una gran suerte ya que su aportación fue clave en el éxito del mismo. En ese entorno se desarrollaron dos proyectos sobre p5 y una colaboración sobre la p6.

En un primer proyecto se analizó en detalle el mecanismo y la cinética de replicación por desplazamiento de banda mediante microscopía electrónica, que permitía realizar el estudio a nivel de moléculas individuales. Tanto en este proyecto como en otros fue clave la aplicación de los protocolos de entrecruzamiento con psoraleno y así poder distinguir toda la longitud del DNA de cadena sencilla, una técnica desarrollada por José Manuel Sogo para estudios de cromatina

eucariótica. Este singular trabajo pudo reproducir *in vitro* los mismos intermediarios replicativos observados *in vivo* y demostrar que las moléculas de  $\phi 29$  que no contienen una proteína terminal en un extremo no eran capaces de formar intermediarios de tipo II; es decir, formados por un tramo de cadena doble y el resto de la molécula de cadena sencilla. Todo ello sirvió después para concluir que los intermediarios de tipo II se forman cuando dos cadenas nacientes que avanzan desde extremos opuestos, se unen.

El conocimiento más detallado de la cinética de replicación en presencia de la proteína p5 de unión a cadena sencilla, o SSB, nos permitió estudiar su mecanismo de estimulación de la replicación de  $\phi 29$ . La actividad funcional de la SSB de  $\phi 29$  durante la replicación podía sustituirse por otras SSB procarióticas, como la gp32 del fago T4 o la SSB de *E. coli*, o eucarióticas, como la RPA humana. Se demostró que la proteína p5 interacciona con DNA de cadena sencilla (ssDNA) y forma complejos que compactan el DNA unas dos veces, menos que la SSB de *E. coli*, como revelaron los análisis de microscopía electrónica. Este dato junto con la identificación de una serie de aminoácidos aromáticos (tirosinas) que pudieran ser responsables de la formación del complejo con DNA de cadena sencilla, sirvieron de base para abordar el estudio estructural de la p5, un trabajo que fue la base de la tesis doctoral de Marisol Soengas.

La presencia de tres tirosinas confiere a la p5 una fluorescencia intrínseca que se ve disminuida cuando se acompleja con DNA. Esto permitió realizar medidas muy precisas mediante titulación directa de la interacción p5-ssDNA como por ejemplo que cada monómero de p5 ocupaba de media unos 3-4 nucleótidos de ssDNA. La cinética de interacción nos llevó a calcular las propiedades del complejo, sus constantes de asociación, etcétera, concluir que existía un solo modo de unión y poder determinar en detalle la estructura de la proteína p5 y los parámetros estructurales del complejo, un trabajo llevado a cabo en colaboración con el grupo de Ulises Acuña, del Instituto de Química Física Rocasolano. Las propiedades espectroscópicas de los residuos de tirosina de la p5 (Y50, Y57 e Y76) demostraron que dichos residuos no están muy restringidos por interacciones fuertes con residuos próximos y que se encuentran en zonas expuestas de la proteína, accesible al solvente y muy probablemente al DNA. Medidas biofísicas permitieron concluir que la p5 estaba constituida principalmente por hojas de tipo beta y que debería tener una forma de elipsoide. Hubiera sido interesante poder determinar la estructura mediante difracción de

rayos X, pero es algo que quedó pendiente. En conjunto, el estudio estructural y funcional de la proteína p5 de  $\phi 29$  permitió demostrar su actividad como proteína SSB durante la replicación del DNA de  $\phi 29$  y entender a nivel molecular su interacción con el ssDNA y las propiedades del complejo p5-ssDNA. Es interesante resaltar que también pudimos demostrar que las propiedades estructurales de las proteínas SSB de fagos relacionados, como Nf o GA-1, son bastante diferentes de las de la p5 de  $\phi 29$ .

Además del trabajo con p5, la aplicación de un abordaje de microscopía electrónica contribuyó a entender mejor la interacción de la proteína p6 de  $\phi 29$  con el DNA de cadena doble. La elevada cooperatividad de esta interacción, la abundancia de la proteína p6 y su capacidad de compactación del genoma de  $\phi 29$ , llevó a pensar que en algún momento durante la infección esta proteína podría formar algún tipo de complejo nucleoproteico compacto que pudiera contribuir a la activación de la iniciación de la replicación del DNA de  $\phi 29$ .

La relación con Margarita se fue haciendo cada vez más estrecha durante los años pasados en su laboratorio y en un proceso completamente natural y con su apoyo pude

**MI PRIMER CONTACTO DIRECTO con Margarita Salas era algo que me impresionaba mucho. Con el paso del tiempo puedo asegurar que esa charla con ella fue una experiencia inolvidable para un incipiente investigador como yo y seguramente sirvió para sentar una base sólida sobre la cual, más adelante, se construiría nuestra relación.**

iniciar mi propio proyecto que se enfocó en la replicación del DNA de unos virus que infectan plantas, los geminivirus, cuyo genoma es DNA de cadena sencilla, pasan por una fase de cadena doble en el núcleo de la célula infectada, asociándose a histonas y formando nucleosomas como los del oncovirus SV40 con el que había trabajado. Estos virus de genoma muy pequeño, necesitan una estrecha relación con la célula huésped, trabajos que finalmente nos llevaron a encontrar homólogos de supresores de tumores en plantas, como retinoblastoma, y a estudiar en detalle su interacción con los factores E2F y sus dianas celulares. En esta nueva etapa, las charlas con Margarita siguieron siendo algo habitual, y en definitiva sirvieron para consolidar esa relación, que comenzó de manera inesperada en 1980, que luego se hizo efectiva diez años después y que, afortunadamente, se incrementó posteriormente hasta el final de sus días. Una experiencia vital que permanecerá conmigo siempre. ■

# Recuerdos de Margarita Salas durante nuestra tesis doctoral

María A. Blasco<sup>1</sup>, José A. Esteban<sup>2</sup>, Juan Méndez<sup>1</sup>, Manuel Serrano<sup>3</sup>, María S. Soengas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid

<sup>2</sup>Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO), Madrid

<sup>3</sup>Instituto de Investigación Biomédica (IRB), Barcelona

La tesis doctoral es una etapa crucial en la formación científica y los cinco firmantes tuvimos la fortuna de llevarla a cabo en el laboratorio de Margarita Salas en el Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa”, con ella como supervisora directa o contando con la participación de algún miembro senior de su equipo. Los cinco solapamos en el tiempo entre finales de los años 80 y mediados de los 90, y continuamos nuestras carreras científicas de manera muy similar. Todos hicimos una estancia postdoctoral en Cold Spring Harbor Laboratory (Nueva York), para luego establecer nuestros grupos de investigación en torno al año 2000. Desde entonces hemos desarrollado toda o una gran parte de nuestra actividad investigadora en España.

A menudo hemos oído comentar a nuestros estudiantes, y a otros investigadores, que los científicos que nos hemos formado con Margarita tenemos un estilo similar de llevar el laboratorio y supervisar el trabajo. De hecho, los cinco nos damos cuenta de que, por supuesto con diferencias, compartimos muchas lecciones aprendidas de Margarita.

Una vez terminada nuestra etapa predoctoral, todos mantuvimos con Margarita una larga relación de amistad y aprecio personal que desafortunadamente se truncó con su reciente pérdida. En los siguientes párrafos presentamos algunas reflexiones en torno a Margarita a modo de tributo personal a su memoria, esperando poder transmitir sus extraordinarias cualidades como científica, mentora y amiga.

## ¿QUÉ NOS ATRAJO DE MARGARITA PARA HACER LA TESIS EN SU LABORATORIO?

### Manuel Serrano, (MS)

En mi caso, supe de Margarita a través de las conferencias que organizaba la Fundación Juan March, im-

partidas por grandes estrellas de la biología molecular, incluidos muchos Premios Nobel. Era 1983 y yo estaba en tercer curso de carrera y casi todas esas conferencias estaban por encima de mis posibilidades. Lo mismo me ocurrió con la de Margarita, pero me quedé con la idea de que ella estaba en la frontera de la investigación en biología molecular. A partir de ese día hice todo lo posible para entrar en su laboratorio... y tuve la suerte de conseguirlo bajo la dirección de José Miguel Hermoso.

### María A. Blasco, (MAB)

Conocí a Margarita en agosto de 1986 cuando viajé a Madrid para entrevistarme con distintos Jefes de Grupo del CBM. Yo estaba estudiando tercero de Biología en Valencia, pero mi objetivo era entrar en la Universidad Autónoma de Madrid y hacer la tesis en el CBM. Conocía de su existencia por Paco Rodríguez Valera, un biólogo molecular de la Universidad de Alicante que estudiaba bacterias halófilas (co-descubridor de CRISPR con Francis Mojica). Gracias a él supe que quería ser bióloga molecular. Yo quería estudiar el cáncer o el envejecimiento, pero me di cuenta de que esos temas no estaban muy representados en el CBM. José Miguel Hermoso, catedrático de la UAM, me animó a hablar con Margarita Salas, y me dijo que era el mejor grupo del CBM. Hablé con Margarita y me admitió en su grupo ese mismo día. Recuerdo que me preguntó si querría irme algún día a los EEUU, y le dije que por supuesto que sí! Por la tarde, quedé con ella en el Paseo de la Castellana y me trajo un paquete de *reprints* para leer durante el verano. Nunca olvidaré ese día, pues me permitió realizar mi sueño de ser una bióloga molecular.

### José A. Esteban, (JAE)

Sin duda, en mi caso, el prestigio científico. Yo quería hacer una tesis en biología molecular, pero no tenía mayor preferencia (o conocimiento) de unos temas u otros.



Celebración del Simposio “50 años de investigación sobre  $\phi 29$ ” en el Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa” (15 de diciembre, 2017).

Sin embargo, todos los estudiantes sabíamos que el grupo de Margarita era de los mejores. En mi último año de carrera estaba haciendo prácticas en un laboratorio cercano al suyo. Ya había decidido intentar hacer la tesis en su grupo, así que me acerqué a su laboratorio para entrevistarme con ella. En ese momento no estaba, y dejé recado de que volvería en otro momento. ¡Cuál fue mi sorpresa cuando al cabo de un rato, ella misma se acercó a buscarme! En aquellos tiempos no era frecuente que un jefe de grupo fuese a buscar a un becario, y desde luego yo no esperaba que lo hiciese alguien con el prestigio de Margarita. Pero ella era muy directa y no perdía tiempo con protocolos. A pesar de lo asustado que estaba, debí hacer una buena entrevista ¡porque me aceptó en su laboratorio!

#### Marisol Soengas, (MSS)

Hoy en día, los estudiantes disponen de muchos recursos para informarse sobre los grupos de investigación. En 1989, yo descubrí el laboratorio de Margarita por el “boca a boca”. Había trasladado mi expediente desde la Universidad de La Coruña a la Universidad Autónoma de Madrid, para especializarme en Biología Molecular. Quería hacer prácticas en un laboratorio del CBM, así que pregunté “quién era el mejor” y el grupo de Margarita estaba entre los primeros de la lista, con lo que le pedí una entrevista. Recordaré siempre aquel primer día. Me saludó cordialmente y me dejó hablar... ahora entiendo que quería saber qué me motivaba, si tenía iniciativa y hasta qué punto estaba comprometida a sacar adelante una tesis. El saber escuchar es una de las grandes lecciones que aprendí de Margarita.

#### Juan Méndez, (JM)

En mi caso, fue un consejo de Juan Valcárcel, que estaba haciendo la Tesis en el CBM. Con buen criterio, Juan me recomendó buscar el mejor laboratorio posible, y me

dió una lista de cuatro o cinco nombres. Conseguí hablar con varios de ellos y todos hubiesen sido magníficas opciones, pero me sentí atraído por la cercanía y la amabilidad de Margarita. Me explicó su trabajo en términos sencillos (no es una de sus facetas más conocidas, pero era una profesora académica notable) y luego me hizo algunas preguntas. Tuve la impresión de que, más que mis conocimientos de bioquímica, estaba sondeando mi carácter y mi actitud. Al terminar la entrevista me ofreció entrar en su laboratorio, y acepté sin dudar.

#### DESDE NUESTRA PERSPECTIVA DE JÓVENES DOCTORANDOS ¿QUÉ VEÍAMOS DE ESPECIAL EN MARGARITA?

**(MS)** La queja más común entre mis compañeros de otros laboratorios era que sus supervisores les hacían poco caso, o eran distantes, o tardaban una eternidad en revisar con ellos los resultados. En cambio, Margarita estaba siempre pendiente de que hubiera resultados para mirarlos juntos, pensar sobre ellos, y si era posible empezar a darles forma de publicación. Mis momentos preferidos eran los de escribir los *papers*, pues lo hacíamos de manera coral, con las tres o cuatro personas implicadas y ella, todos sentados alrededor de una minúscula mesa redonda en su pequeño despacho. Cada frase se desmenuzaba y criticaba hasta que quedaba escueta, simple y directa. Margarita prestaba la misma atención al investigador experimentado que al que acababa de empezar, y valoraba todas las opiniones. Para mí fue la mejor manera de aprender a escribir un *paper*. Desde entonces siempre lo hago de la misma manera, en grupo, al estilo de Margarita.

**(MAB)** Comparto lo que dice MS, y me gustaría añadir algo más. Durante la tesis doctoral, al principio, tuve algunos momentos de duda sobre si me gustaba el trabajo científico, por distintos motivos. Margarita siempre tuvo el tiempo y la sensibilidad para hablar conmigo, para

apoyarme y aconsejarme. Me dijo que cuando ella tenía problemas, su salida era centrarse en el trabajo. Es algo que aun hoy en día intento poner en práctica, en el trabajo o con cualquier otra ocupación absorbente, y siempre funciona!

**(MSS)** Dos cualidades que me impresionaban de Margarita eran su memoria y capacidad para el detalle. Los resultados sólo se los tenía que presentar una vez. También me fascinaban su aplomo y seguridad. A pesar de ser una persona menuda y aparentemente tímida, tenía un aura de autoridad y respeto ganados a pulso, con el día a día del trabajo.

**(JM)** Recuerdo la profundidad con que revisaba todos los datos. Y también un aspecto admirable de su gestión: nadie en su grupo se quedaba atrás. Prácticamente todos los estudiantes publicaban buenos artículos y presentaban tesis excelentes. En ese sentido, hay que resaltar el gran trabajo que hacían investigadores senior de la máxima confianza de Margarita, como Luis Blanco, Crisanto Gutiérrez, José M. Hermoso o Fernando Rojo, llevando el ‘día a día’ del laboratorio.

**(JAE)** Margarita parecía estar al tanto de todos los experimentos que estaban en marcha. Cuando hablaba con nosotros, fuésemos predoctorales, postdocs o investigadores senior, siempre sabía el experimento concreto que estábamos haciendo, cómo lo estábamos haciendo y por qué. Ahora, en mi propio grupo, no es extraño que venga un estudiante a mi despacho y me diga “No me ha salido el experimento”. Y yo tengo que esforzarme en pensar rápidamente... ¿qué experimento? ¡Eso nunca le hubiera pasado a Margarita!

#### **Y AHORA, CON LA EXPERIENCIA ACUMULADA, ¿CÓMO DESCRIBIRÍAMOS SU ESTILO COMO INVESTIGADORA Y SUPERVISORA?**

**(MAB)** Con Margarita aprendí que hay una línea roja en la ciencia que es siempre ceñirse a la verdad empírica, a los datos, y estos datos han de ser lo mejor posibles. Con la experiencia acumulada lo que más valoro de Margarita es su autenticidad como científica y como persona, su sinceridad y valentía.

**(MSS)** Creo que uno de los grandes atributos de Margarita era su capacidad para identificar talento para delegar. Había incorporado a su grupo investigadores senior muy cualificados y motivados, que a su vez supervisaban a los becarios predoctorales. Esta estructura era muy eficiente y evitaba que nos sintiésemos “perdidos”. La relación entre los becarios y Margarita era bidireccional, no se ceñía solo a la tesis. Al principio sabíamos que podíamos contar con su ayuda para conseguir becas y proyectos, y más tarde, con sus valiosos consejos para nuestra trayectoria independiente.



Margarita Salas. (Fuente: Amparo Garrido/CNIO, 2015).

El Premio de “*Mentoring in science*” concedido a Margarita en 2017 por la prestigiosa revista Nature reconoce precisamente ese apoyo continuado a los que tuvimos el privilegio de formarnos con ella.

**(MS)** La investigación de Margarita era más de profundización que de generalización: buscaba los aspectos más complejos, el detalle profundo de los mecanismos. Como supervisora, era extremadamente profesional: en su laboratorio sólo había investigación (experimentos, resultados, figuras, *papers*). Margarita no parecía tener preferencias personales ni era proclive a iniciar conversaciones sobre temas que no estuvieran relacionados con el trabajo, ni siquiera para quejarse de alguna decepción con un *grant* o un *paper*. Esto es algo que igualmente intento imitar.

**(JAE)** Como científica, Margarita era increíblemente concienzuda, tenaz y rigurosa. Nuestro trabajo estaba basado en la purificación de proteínas y el estudio de sus actividades enzimáticas, lo que requería gran atención al detalle y máxima fiabilidad en la ejecución experimental. En cualquier discusión, Margarita imponía este rigor y esta precisión, no de forma brusca o autoritaria, sino como una extensión de su propia personalidad. Quizá por ello todos los que hemos pasado por su laboratorio nos reconocemos como parte de una familia, con un estilo y una actitud hacia la ciencia que hemos heredado.

**(JM)** Yo también destacaré su alto nivel de exigencia. Todos recordamos que tendía a ser puntillosa con los horarios y que no le gustaba que sus estudiantes nos relajásemos en exceso. Un ejemplo personal: a finales de 1996 yo me había comprometido a terminar el último artículo de mi tesis antes de marcharme a EE.UU. como *postdoc*, pero estaba desbordado por la mudanza y no se lo había entregado a tiempo. En la víspera de mi vuelo a Nueva York, Margarita me citó a una reunión de varias horas, con ella y Luis Blanco, para terminar de escribir el trabajo y dejarlo enviado a EMBO J. En aquel momento, esa presión me pareció innecesaria; pero no tardé en darme cuenta de que con ese gesto Margarita estaba protegiendo nuestro trabajo. Si no lo hubiésemos hecho así, el artículo se hubiese retrasado seguramente uno o dos años y habría perdido gran parte de su novedad. Aprendí una buena lección: los proyectos se cierran gracias a ese *sprint* final que tantas veces nos cuesta dar.

#### **MARGARITA HA SIDO UN REFERENTE SOCIAL DE LO MEJOR DE LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA EN ESPAÑA, ¿QUÉ DESTACARÍAMOS DE ESTA FACETA?**

**(MAB)** Margarita siempre ha dicho de manera clara lo que piensa y gracias a eso, gestores de la ciencia y

políticos la han respetado y valorado. Como he dicho, a mi es lo que más me impresionaba y más me gustaba de ella, su valor, su sinceridad, y humildad. He tenido la suerte de conocer muchos científicos a los que admiro y todos/as comparten esos mismos valores.

**(MS)** Creo que Margarita ha proyectado una imagen que se ajusta bastante a como era, es decir, una persona motivada por su pasión por la investigación. También diría que era feliz en su trabajo y lo transmitía. Aparte de esto, Margarita ha tenido tres reivindicaciones constantes a lo largo de los años: el papel de Eladio Viñuela como su compañero sentimental y fuente de inspiración científica; el reconocimiento de las mujeres investigadoras en igualdad con los hombres; y una mayor financiación para la investigación en España.

**(MSS)** Estoy de acuerdo en que Margarita era feliz en su trabajo, y estaba orgullosa de su grupo y del rigor de sus resultados. Cuando le preguntaban cómo quería que se la recordase, su respuesta era que sobre todo, como una persona honesta. Y como dice MAB, esa sinceridad y

**COMO CIENTÍFICA, Margarita Salas era increíblemente concienzuda, tenaz y rigurosa. En cualquier discusión, Margarita imponía este rigor y esta precisión, no de forma brusca o autoritaria, sino como una extensión de su propia personalidad. Un estilo y una actitud hacia la ciencia que hemos heredado.**

humildad son un ejemplo que debemos transmitir a las nuevas generaciones de investigadores. Respecto al techo de cristal, Margarita era una referente de normalidad absoluta. En su laboratorio, hombres y mujeres eran valorados con los mismos criterios, sin distinción. Predicaba con el ejemplo, sin ruido ni adornos innecesarios.

**(JM)** Y aceptó responsabilidades importantes como ser Directora del CBM y de la SEBBM, y Presidenta del Instituto de España, de manera muy natural, simplemente porque se sentía capacitada para desempeñar esos cargos. Creo que tardó años en darse cuenta de que con su trayectoria se había convertido en un referente para la reivindicación de la igualdad de oportunidades entre hombres y mujeres.

**(JAE)** Desde muy pronto, el grupo de Margarita fue reconocido como un laboratorio puntero a nivel nacional e internacional. Y esto era un motivo de orgullo para nosotros, por supuesto, pero también para la sociedad española. Quizá demasiado a menudo los investigado-

res nos quejamos de lo difícil que es hacer ciencia en España, de la falta de apoyo, de los escasos medios... Todo esto es cierto, pero Margarita nos enseñó que se puede hacer ciencia de calidad en España, y que nuestros investigadores pueden ser referentes de la mejor ciencia del mundo. La sociedad tiene que estar convencida de esto, y la figura de Margarita fue fundamental para conseguirlo.



### UN RECUERDO ENTRAÑABLE DE NUESTRA RELACIÓN PERSONAL CON MARGARITA...

**(MAB)** Siempre he admirado a Margarita por su amor por el arte contemporáneo y por la música. Cuando le propuse participar en CNIO Arte junto a la artista Eva Lootz, una iniciativa que tenemos en el CNIO para que artistas creen obra nueva inspirada en grandes temas de la ciencia, no se lo pensó ni un segundo. El resultado fueron 59+1 dibujos (el +1 fue un regalo personal de Eva Lootz a Margarita) inspirados en los orígenes de la biología molecular a los cuales había contribuido Margarita tan brillantemente. Esta experiencia hizo que en los últimos años haya tenido el privilegio de pasar más tiempo con ella.

**MARGARITA SALAS** era una persona reservada, quizás por timidez o como consecuencia de su actitud observadora y analítica. Sin embargo, la sentíamos como una persona cercana, por sus sonrisas, la forma calmada de hablar, la intensidad de su mirada. Es una relación que no estaba hecha de anécdotas y confidencias, pero que deja un recuerdo entrañable.

**(MS)** Más que una anécdota, quiero mencionar que Margarita, a mis ojos, era una persona muy modesta. No le gustaba hablar de sí misma, o de sus gustos y aficiones. No era dada a contar curiosidades de su vida. En parte podría ser por timidez, pero también porque le interesaba más lo que los demás le pudieran aportar.

**(JAE)** Margarita era una persona reservada, quizá por timidez, quizá como consecuencia de su actitud observadora y analítica. Sin embargo, la sentíamos como una persona cercana, por sus sonrisas, la forma calmada de hablar, la intensidad de su mirada. Es una relación que

no está hecha de anécdotas o de confidencias, pero que sin duda deja un recuerdo muy entrañable.

**(JM)** Yo también notaba que Margarita era reservada con los aspectos personales. De hecho, a mediados de los años 90 estaba pasando por un momento difícil debido al estado de salud de Eladio, pero nunca lo expresaba en el laboratorio. Tenía una gran profesionalidad y se enfocaba al máximo en su trabajo. Pero siempre era empática: una vez le comenté que me sentía inseguro acerca de una decisión profesional, y me dijo que ella misma se sentía a veces insegura, pero que “la inseguridad se supera avanzando, y para avanzar hay que ser capaz de tirarse a la piscina”. Con el paso de los años, la comunicación se hizo muy fluida y nos interesábamos mutuamente por asuntos familiares y de todo tipo. Me alegró muchísimo la cena-homenaje por su 80 cumpleaños, organizada por su hija Lucía, en la que recibió el afecto de tantos discípulos y amigos, además de un cellista interpretando su suite de Bach favorita!

**(MSS)** Tengo muchos recuerdos: cómo me apoyó en mi primer congreso, cómo me felicitó tras defender la tesis doctoral, cómo se alegró cuando me contrataron para dirigir mi primer laboratorio en Michigan Medical School y luego tras mi vuelta al CNIO. Pero si tuviese que elegir uno, sería muy reciente: en verano de 2019, tras una charla que impartí en la Escuela de Biología Molecular Eladio Viñuela, que ella coordinaba en la Universidad Internacional Menéndez Pelayo. Yo había presentado nuestro trabajo de mi laboratorio en el campo del melanoma, pero también había hablado sobre mis comienzos en su grupo. Al terminar, Margarita se acercó y me agarró el brazo. Me miró directa a los ojos y sonrió franca y llanamente. No hacía falta nada más. Hablar sin palabras. La echaremos mucho de menos.



# FEBS 2021

THE 45<sup>TH</sup> FEBS CONGRESS  
3-8 JULY 2021  
LJUBLJANA • SLOVENIA

## SCIENTIFIC INFORMATION

### Plenary Lecturers

Sir Richard Roberts  
Emmanuelle Charpentier  
Sir David Baulcombe  
Guido Kroemer  
Nenad Ban  
Elly Tanaka  
Hermona Soreq  
Bruce Alberts  
Roman Jerala  
Rafael Radi

### Congress Topics

Molecular Genetics  
Protein Turnover  
Signals and Membranes  
Structural Biology and Imaging  
Synthetic Biology and Molecular  
Biotechnology  
From Systems to Precision Medicine  
Organisms - Molecules - Interactions  
Molecular Medicine  
Glycans and Lipids  
Molecular Bioscience Education

Molecules of Life: Towards New Horizons



[2021.febscongress.org](http://2021.febscongress.org)

## Antonio Ferrer Montiel

Nuevo Editor de SEBBM.

# “Tengo la duda de si nuestros políticos han aprendido algo de esta crisis”

Antonio Ferrer Montiel es director del Instituto de Investigación, Desarrollo e Innovación en Biotecnología Sanitaria de Elche (Alicante) y ha sido elegido Editor Jefe de la revista SEBBM, reemplazando en este cargo a Miguel Ángel de la Rosa, quien ha liderado la publicación en los últimos ocho años.

Ismael Gaona

Ha sido miembro de la Junta Directiva de la SEBBM y fue una de las piezas clave del Congreso de Sevilla 2012, que reunió por primera vez en España a numerosos premios Nobel para debatir tendencias y el futuro de la Biología Molecular. En ambos casos ha gestionado el patrocinio de la SEBBM por parte de empresas, fundaciones, entre otros. Antonio Ferrer es Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular en la Universidad Miguel Hernández, y desde 2011 director del Instituto de Investigación Universitaria IDiBE (previamente IBMC) en la Universidad Miguel Hernández. Además, es coordinador de la Red de Excelencia Consolidar en Canales Iónicos desde 2008, expresidente de la Sociedad de Biofísica de España (2014-2018), y representante de la Unión Internacional para Biofísica Pura y Aplicada (IUPAB) en el Comité Nacional del Consejo Internacional para la Ciencia (ISC, 2019-).

Su investigación se ha centrado en comprender el papel que juega el grado de excitabilidad de los nociceptores periféricos en la señalización del dolor crónico, y el desarrollo de agentes terapéuticos. A lo largo de la trayectoria científica, se ha centrado en realizar una investigación con marcado carácter traslacional. Sus resultados han conducido a una nueva estrategia para el tratamiento del dolor y prurito crónicos que ha producido un producto analgésico que se encuentra en fase clínica II de desarrollo, y un anti-pruriginoso en desarrollo preclínico. Sus investigaciones han producido 140 publicaciones, 30 patentes extendidas internacionalmente, de las que 15 están en explotación bajo licencia. Ha dirigido 22 tesis doctorales. Sus actividades de emprendimiento vienen refrendadas con la creación de cuatro empresas de base biotecnológica centradas en el desarrollo y explotación de herramientas diagnósticas, pronósticas y terapéuticas. Además, ha colaborado en la gestión del Plan Nacional de I+D en biomedicina (2007-2011 y 2016-2020).

**Editor jefe de una de las revistas más consolidadas e importantes en el mundo de la biología, por no decir única**

**en el campo de la bioquímica y biología molecular. De 1 a 10 califique la importancia de acercar la ciencia a la sociedad y, sobre todo, estas disciplinas científicas.**

Sin dudarlo, un 10. En mi opinión es esencial compartir los avances científicos con la sociedad y hacerla participe de lo fundamental que es la generación del conocimiento para poder acometer con éxito los retos a los que se enfrenta en los ámbitos científico, tecnológico, sanitario, económico y social. El conocimiento científico es un pivote que aporta soluciones innovadoras que soportan el estado de bienestar.

**Se ha hablado y mucho sobre las Fake News en política, economía... ¿Cómo está afectando a la ciencia este nuevo escenario de barra libre, donde parece que vale todo?**

Desgraciadamente tiene un impacto devastador, al igual que en otros ámbitos. La pseudociencia está haciendo mucho daño tanto a la sociedad que la recibe en su mayoría con asombro y recelo, como al avance científico que ha de estar constantemente corrigiendo todo tipo de desinformación científica. Por ello, es fundamental que los científicos nos impliquemos más en acercar el avance científico y formar científicamente a la sociedad. La educación, comunicación y transparencia científicas son cardinales para anular la pseudociencia y afianzar la confianza de la sociedad en los científicos.

**La revisión por pares es otra de las características de las publicaciones especializadas. ¿Se puede llevar a la realidad esta máxima a la divulgación científica, al prisma del ciudadano?**

Creo que es una propuesta muy interesante y contribuiría a divulgar los avances con una mayor rigurosidad y precisión. A este papel podrían contribuir claramente las sociedades científicas que podrían revisar los artículos y comentarlos con los autores antes de ser publicados. No obstante, he de

decir que la calidad y conocimiento de los periodistas divulgando ciencia ha aumentado notablemente en los últimos años, indicando que en la carrera de periodismo está entrando la comunicación científica como un campo de alto interés divulgativo y social. No estaría de más que en los grados/másteres de periodismo se buscara la colaboración más estrecha con los científicos para hacer una mejor formación en ciencia de los futuros periodistas.

**Da la sensación que el ciudadano busca en la ciencia información que le reporte milagros. Por ejemplo, lo estamos viviendo con la carrera de las vacunas. ¿Qué se pierde la sociedad por ser tan resultadista?**

Creo que es algo normal. Cuando tenemos un problema o una emergencia, lo que buscamos es una solución y no tanto una promesa. Si me duele la cabeza, quiero una píldora que me quite el dolor. No obstante, seamos conscientes de que si somos demasiado resultadistas o queremos remedios rápidos nos podemos encontrar con el desencanto de que no nos satisfacen. Los productos derivados del avance científico han de asentarse en un sólido conocimiento y ello requiere respetar los tiempos. En el caso que comentas, hay una urgencia sanitaria por desarrollar una vacuna contra un virus del que todavía desconocemos mucho. En este caso, y por la emergencia sobrevenida, se ha tenido que hacer una apuesta arriesgada, acortando los tiempos, confiando que ello tendrá un impacto modesto, pero que desconocemos. Todos deseamos que se pueda desarrollar una vacuna en tiempo record que, al menos, nos proteja parcialmente y reduzca la gravedad de la infección. No obstante, creo que las vacunas buenas tardarán más en desarrollarse ya que requieren de un mayor conocimiento de cómo opera el virus y, quizás, por su propensión a mutar, se requiera ajustar las vacunas para una mejor protección.

**Soy de la opinión que en la ciencia en numerosas ocasiones es más interesante el método que el objetivo final. El símil lo traslado al fútbol. Un partido que concluye con empate a cero y que ha tenido jugadas maravillosas.**

Sin duda el método o estrategia es esencial en ciencia para seguir avanzando, especialmente en proyectos que se encuentran en la frontera de nuestro conocimiento. Se está hablando mucho del “*think outside the box*” como una manera de abordar los retos de la sociedad con visiones o perspectivas rompedoras. En mi opinión, en la generación de conocimiento científico siempre hay un resultado final, no veo empates o pérdidas. El mal llamado “resultado negativo”, es un resultado tan importante e informativo como el

resultado positivo. Por tanto, en ciencia no es tanto método *vs.* éxito, sino que ambos van de la mano y son necesarios para construir fuertes pilares de conocimiento sobre los que asentar el desarrollo y bienestar de nuestra sociedad. En la generación de conocimiento siempre se gana.

**¿Qué línea editorial va a seguir la revista de la SEBBM?**

Mis antecesores en la dirección editorial, Joan Guinovart y Miguel Ángel de la Rosa, han realizado un trabajo magnífico en la proyección y consolidación de la revista de la SEBBM. Es sin duda un producto de alto valor, altamente apreciado por todos los socios y esto es debido a la calidad de sus contenidos, a su capacidad divulgativa y a un diseño atractivo. Por mi parte, mis objetivos para la revista son ambiciosos, pero que creo que realistas y alcanzables: (i) afianzar la calidad y proyección de la revista entre los socios; (ii) promover su difusión a la sociedad como vehículo de divulgación, información y formación científica para combatir los mensajes pseudocientíficos populistas; (iii) generar un producto de valor para los sectores productivos de nuestra sociedad que facilite la vehiculización de sus avances, servicios y productos y, al mismo tiempo, contribuya a la sostenibilidad económica de la revista; y, (iv) influir social y políticamente para conseguir un sistema de I+D+i compatible con el nivel científico de nuestros investigadores.

**Pregunta obligada. El CoVid-19 nos ha venido a demostrar que una sociedad avanzada no puede mirar de reojo al sistema de I+D+i.**

Al sistema de I+D+i y a la ciencia hay que mirarlos de frente, como única manera de poder reconocer su valor y cimentar su desarrollo. En crisis sobrevenidas como la que estamos viviendo los sistemas científico y sanitario son puntales esenciales para dar respuestas, seguridad y confianza a la sociedad. Los científicos hemos de estar a la altura aportando todo nuestro conocimiento para resolver una amenaza como la actual. Para ello, necesitamos que se nos dote de medios y programas de apoyo sostenidos y ambiciosos que permitan generar herramientas que den respuestas contundentes y coordinadas. Es triste que la capacidad científica que tiene el país no se haya explotado para controlar la pandemia. Sorprendentemente, los centros de investigación se cerraron y los investigadores se enviaron a realizar teletrabajo. Nos hemos dado cuenta de la desdicha de nuestro sistema de I+D+i fruto de esa mirada de reojo y de pensar que los científicos siempre podemos hacer más con menos. Esto es una falacia que hemos de cambiar si queremos estar preparados para futuras emergencias sanitarias y sociales. >>>



»» Hay numerosas teorías sobre el origen del virus...  
¿Qué probabilidad hay de que el SARS-Cov-2 haya sido un "ensayo de laboratorio"?

Según los datos acumulados hasta la fecha, la probabilidad de que el virus sea fruto de la manipulación humana es remota. Todos los indicios y resultados apuntan a una generación natural. Aunque todavía se están acumulando datos, existe actualmente un consenso entre los científicos trabajando en este tema en descartar las teorías conspiranoicas que aparecen en las redes sociales, y son alimentadas por algún mandatario que no se caracteriza precisamente por su sensatez y sentido común. La información pseudocientífica, acompañada de opiniones interesadas, es tremendamente dolosa para la sociedad, y los científicos hemos de combatirla sin contemplaciones. No obstante, en este tema es prudente esperar a que los estudios en marcha concluyan para poder asentar el origen de este virus.

**Son los PCR la solución definitiva. Una de las peculiaridades del virus es su alta capacidad de mutación y de daño sistémico.**

La PCR es una valiosa herramienta para diagnosticar si en un momento determinado somos portadores del virus, o si síntomas compatibles con la infección vírica se deben a un contagio. Su valor diagnóstico es fundamental, pero hay también que conocer sus limitaciones. Tiene un alto

*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.*

valor para determinar si una sintomatología leve se debe a un contagio de SARS-Cov-2 o de otra patología. Y también tiene valor para la detección de casos asintomáticos o en la detección temprana, permitiendo su aislamiento para detener los contagios. Hay que tener cuidado con el exceso de confianza o seguridad si el resultado es negativo, pues solo nos dice que en el momento de la toma de muestra no éramos portadores del virus, pero seguimos siendo susceptibles de ser infectados, por lo que no podemos reducir la prudencia y el sentido común, manteniendo las acciones preventivas para evitar contagiarnos. En cuanto a que la tasa de mutación del virus pueda ser un hándicap para su diagnóstico por PCR, no lo creo pues con la tecnología actual es fácil adaptar la técnica a la secuencia del virus.

**En una entrevista reciente ha comentado que "necesitamos una estructura sólida en investigación para casos como el coronavirus". ¿Qué le pasa a la política y la ciencia? ¿Por qué no hay un giro definitivo que afiance esta relación?**

Necesitamos una estructura sólida y bien financiada en investigación para resolver los retos de nuestra sociedad por que emergencias como la generada por SARS-Cov-2 pueden aparecer en cualquier momento, recordemos que esta es la tercera (y más grave) en lo que llevamos de siglo. La forma de contrarrestar una crisis sanitaria es con un buen conocimiento científico, ya que este se puede transformar en productos y servicios sanitarios en beneficio de la sociedad. Este coronavirus ha sido una epidemia sobrevenida que ha mostrado nuestras deficiencias científico-sanitarias. Confío en que los responsables políticos y económicos hayan tomado buena nota y comprendan de una vez que apoyar la ciencia es una inversión de alto valor y no un mero gasto dirigido a satisfacer la curiosidad de unos pocos. Hemos visto que comprar fuera el conocimiento y la tecnología puede ser un negocio gravoso para el país. Cuando la emergencia médica y social pase habrá que realizar un análisis crítico de las acciones realizadas con el fin de que en futuras crisis sanitarias estemos mejor preparados, con un sistema de científico-tecnológico sólido capaz de responder con celeridad y calidad a las necesidades tecnológicas, sanitarias y sociales.

**Recientemente, el director general de la Asociación Española de Bioempresas (Asebio) ha asegurado que se podría triplicar el número de tests que se hacen en España. "Nuestras empresas podrían tener capacidad para 1,5 millones de pruebas por semana, pero no nos los piden". ¿Qué ha podido ocurrir?**

Coincido Ion Arocena en que la biotecnología española tiene una enorme capacidad para dar respuesta a las necesidades nacionales. Además de una excelente industria biotecnológica, también dispone de magníficos centros de investigación que, incomprensiblemente, han sido infrautilizados en los peores momentos de la crisis sanitaria. Ha dado la impresión que lo que se adquiría fuera tenía más valor que lo que se producía internamente. Pero no tardaremos en darnos cuenta que el talento de la ciencia y la tecnología española no tiene nada que envidiar a la de otros países. Hacemos ciencia con mayúsculas y ciencia competitiva, y desarrollamos tecnologías que resultan en productos y servicios de mucha calidad. Miremos el listado de compañías asociadas a ASEBIO.

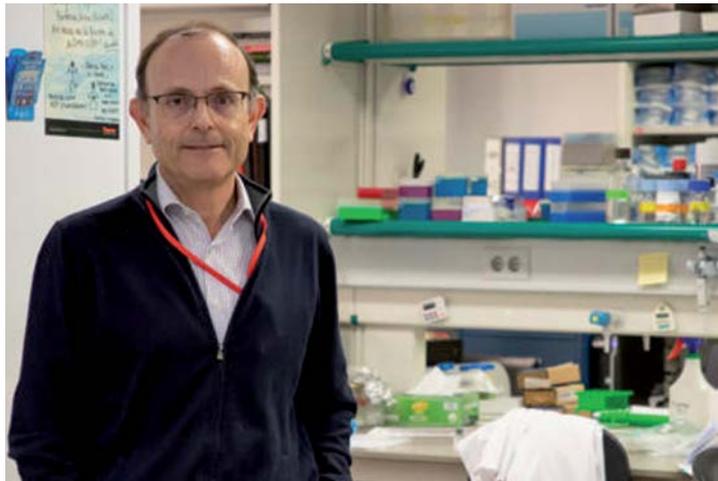
**Durante los meses de pandemia hemos oído hablar de los recortes sanitarios ¿Pero qué hay de los recortes en investigación? ¿Cómo podría ponderarse en este caso? Comparto con usted la frase "no es tan cara la inversión en investigación cuando vienen momentos como este".**

Para nuestra desgracia, los gestores políticos han visto la investigación como un dispendio más que como una inversión necesaria para sustentar y aumentar el bienestar de nuestra sociedad. El conocimiento científico es un pilar fundamental, esencial, para generar los recursos

sanitarios que permiten abordar con garantías estallidos como las que estamos sufriendo. Sin duda hay que invertir en sanidad, pero también en investigación pues ésta es la que aporta las herramientas diagnósticas, pronósticas y terapéuticas al sistema sanitario para poder abordar con seguridad y eficiencia cualquier crisis sanitaria.

**Hay cerca de una decena de investigaciones sobre vacunas. ¿Qué papel ocupa España en este escenario?**

No tengo duda de que juega un papel fundamental. En este sentido, no hay más que mirar al Centro Nacional de Biotecnología el que los grupos de los Dres. Luis Enjuanes y Mariano Esteban, dos virólogos de prestigio internacionalmente reconocido, están trabajando en el desarrollo de vacunas con aproximaciones propias, basadas en un conocimiento generado durante años de investigación con virus.



**La mejor reflexión posible de administraciones, científicos**

**y sociedad en la era Post-CoVid-19 es aumentar las inversiones en I+D+i. ¿Qué le pediría a nuestra clase política?**

Visión, mucha más visión de futuro, menos cortoplacista y con el convencimiento de que el progreso científico es la revolución de futuro que garantiza la sostenibilidad del estado de bienestar. El conocimiento científico que generamos hoy, es el pilar de la tecnología y bienestar del futuro. Los planes nacionales de I+D+i han de ser más ambiciosos y mejor dotados económicamente. Nuestro sistema está financiando proyectos a 3 años con un promedio 150-200 mil euros; proyectos similares en otros países tendrían dotaciones presupuestarias de 2 a 4 veces superiores. Y se están quedando proyectos muy buenos sin financiar. Tenemos también que hacer un esfuerzo en retener el talento que formamos, y atraer talento a nuestros centros de investigación. Sin duda se necesitaría un pacto de todos los partidos políticos para apoyar un Plan Nacional de I+D+i sólido, protegido de los cambios políticos, y con una financiación estable a largo plazo. Seguramente es un sueño, pero es el mensaje que me gustaría transmitir. Y como hemos visto, el apoyo a nuestro sustrato científico es mucho más económico, que la búsqueda desesperada soluciones científico-tecnológicas para salvar emergencias sobrevenidas.

**Por cierto, no le he preguntado por la escisión Ciencia-Universidad.**

Pues todavía me pregunto si era necesaria esta división y sigo sin comprender la justificación de esta decisión. En

mi opinión, es una medida política que no se sustenta en una necesidad real y no tengo claro que papel va a jugar ese el Ministerio de Universidades. Supongo que el Ministro lo debe tener claro. No estaría de más ofrecerle este portal para que nos lo explicara.

**No hay científico o investigador que no haya dicho una sola vez "Debemos generar conocimiento para aplicarlo a la sociedad". ¿Por qué parece que no funciona este mantra?**

Bueno, yo creo que este mensaje está ya comenzando a funcionar, no hay más que ver el número de acciones de emprendimiento que se están realizando a nivel nacional, así como un incremento creciente por parte de inversores en el impulso de proyectos innovadores. Obviamente, todavía nos falta camino que andar para alcanzar el nivel de otros países con mayor trayectoria

traslacional y de emprendimiento, pero hemos comprendido que el excelente conocimiento que se genera en nuestros centros de investigación tiene un alto valor económico y social. Como dice Ikuro Nonaka, un economista japonés, en "*una economía donde la única certeza es la incertidumbre, la única fuente que todavía proporciona ventaja competitiva es el conocimiento*". No obstante, el conocimiento per se no cura, lo que cura son los productos y servicios derivados de dicho conocimiento. Y la transformación del conocimiento en tangibles de valor y utilidad requiere que, a parte de formar científicos de excelencia, también les dotemos de formación emprendedora. La educación es otro pilar fundamental para poder potenciar la transferencia y traslación del conocimiento científico.

**Esta crisis nos hará abrir los ojos para poder corregir aquellas desviaciones que han sido endémicas. Por ejemplo, la fuga de talento ¿Qué otros cambios vislumbra en materia de Ciencia e Investigación?**

Te veo muy optimista. Por naturaleza también lo soy y creo que habrá un antes y después de esta emergencia sanitaria, pero creo que la habrá a nivel social. Veo que la sociedad es la que ha entendido el valor de la ciencia como eje esencial para tener una sanidad sólida y con recursos para paliar crisis como la Covid-19 y las que puedan venir en el futuro. Sin embargo, tengo la duda de si nuestros representantes políticos han aprendido algo de lo que ha sucedido.

## El coronavirus y el *big data*

La pandemia de COVID-19 ha provocado un tsunami investigador, con flujos abiertos de información constante y a tiempo real en todo el mundo con el objetivo de comprender la enfermedad, rastrear su propagación y analizar el agente causante de la pandemia: el virus SARS-CoV-2. El trinomio ciencia-velocidad de publicación-rigor está en el punto de mira.

Ismael Gaona Pérez

Una de las cuestiones que he ido revisando durante las últimas semanas ha sido el crecimiento exponencial de la producción científica desde que el pasado mes de diciembre se hiciera público el primer caso de SARS-CoV-2 en Wuhan (China). Hay quienes aseguran que el virus estaba circulando meses antes, pero que no fue hasta finales de 2019 cuando no dio la cara. Los estudios confirman que desde diciembre ya se estaba escribiendo del SARS-CoV-2

Desde entonces hasta el día de hoy se han producido más de 7.000 artículos en lo que ya se ha considerado como la mayor concentración de recursos científicos para solventar un problema en tan breve espacio de tiempo. Sin embargo este extraordinario flujo ha dejado en el aire varias cuestiones.

### La primera es cómo se ha puesto orden a esta avalancha de conocimiento para que este sea accesible.

Daniel Torres-Salinas (UGR) es autor del artículo *Ritmo de crecimiento diario de la producción científica sobre Covid-19. Análisis en bases de datos y repositorios en acceso abierto*. El investigador andaluz subraya que una de las respuestas colectivas por parte de las editoriales ha sido la creación de centros de recursos que unifican en una única web y en acceso abierto todo aquello que se va publicando sobre Covid-19.

“Así, las multinacionales de la edición de como Elsevier, Springer o Emerald han adoptado esta política. Las grandes revistas científicas, especialmente las de biomedicina, también están haciendo frente a este escenario compartiendo todas sus publicaciones: JAMA, BMJ, Science, Oxford, Cambridge o New England. Asimismo, los repositorios, por su rapidez y eficacia en transmitir la información científica, están en el centro de las miradas y la mayor parte facilita en sus páginas de entrada consultas rápidas a sus preprints, como ocurre en arXiv, y otros, como Zenodo, han creado comunidades que recopilan los trabajos más relevantes”. Y se hace una pregunta que él mismo contesta en su artículo: “¿cuál es el volumen, en términos de publicaciones, de la investigación sobre el Covid-19?”

UNA DE LAS RESPUESTAS COLECTIVAS POR PARTE DE LAS EDITORIALES HA SIDO LA CREACIÓN DE CENTROS DE RECURSOS QUE UNIFICAN EN UNA ÚNICA WEB Y EN ACCESO ABIERTO TODO AQUELLO QUE SE VA PUBLICANDO

Pues bien, según Torres-Salinas el ritmo de crecimiento a nivel global es de 500 publicaciones diarias en los últimos días y la producción se duplica cada 15 días. “En el caso de PubMed el crecimiento semanal está en torno a las 1.000 publicaciones, tanto en Dimensions como en LitCovid. De los ocho repositorios analizados se sitúan a la cabeza PubMed Central, medRxiv y SSRN, a pesar de la enorme contribución de éstos las revistas siguen siendo el núcleo de la comunicación científica”.

Una particularidad es que tres de cada cuatro publicaciones sobre el Covid-19 están disponibles en acceso abierto. “Estas cifras exigen una respuesta de los profesionales

de la información ante una explosión de información sin precedentes que nos sitúa en el centro de la pandemia informativa”, aclara en su paper.

“En este contexto la eficacia del sistema de comunicación y publicación científica y sus elementos (revistas, revisores, bases de datos, repositorios) están siendo puestos a prueba ante una enorme cantidad de conocimiento generado en un breve lapso de tiempo, que no tiene precedentes”.

A la luz de los resultados de este trabajo, el reto actual no sólo atañe al ámbito médico, sino que también exige una respuesta de los profesionales de la información a la altura de las circunstancias.

### El segundo de los peligros es que la velocidad de las publicaciones podría matar el rigor.

La Ciencia nunca ha sido amante de la velocidad y los denominados preprints (preimpresiones), una versión de un manuscrito antes de la revisión por pares -que certificarán o no su publicación formal en una revista- están cobrando una fuerza colosal. El Covid-19 ha alentado en particular este nuevo formato de preimpresiones y China parece ser quien ha presentado menos problemas en adaptarse. Y así, según un artículo de la agencia Reuters, los investigadores del gigante asiático representan casi el 62% de los estudios de preimpresión y están presentes en más de la mitad de los trabajos de investigación sobre Sars-CoV-2.



*Nature* publicó un artículo en abril bajo el título *China is tightening its grip on coronavirus research*. Parece ser que Beijing ha obligado a sus investigadores a acogerse a una cláusula de silencio antes de que sus artículos sean revisados y publicados. Los científicos dicen que estos cambios responden a la búsqueda de un mayor rigor en los resultados. Otros académicos sugieren que este freno es un intento de China por controlar la información sobre el inicio del brote.

Reuters ha realizado un magnífico trabajo al respecto. Al menos 153 estudios -incluidos documentos epidemiológicos, análisis genéticos e informes clínicos, que examinan todos los aspectos de la enfermedad- se han publicado desde el comienzo del brote. Más de 675 investigadores de todo el mundo participaron en estas actividades. En comparación, durante el brote de SARS de 2003, llevó más de un año publicar incluso la mitad de ese número de estudios.

Richard Horton, editor en jefe del grupo de revistas científicas y médicas *The Lancet*, subrayó en esa entrevista que esta carrera perjudicará el desarrollo de terapias para combatir el virus.

“El público no se beneficiará de los primeros hallazgos si son defectuosos o publicitados”, ha asegurado Tom Sheldon, especialista en comunicaciones científicas en el Centro de Medios Científicos de Gran Bretaña. Sheldon subrayó que la amenaza planteada por el nuevo coronavirus requiere que la información se comparta de forma rápida y libre “sin ser sometida a revisión por pares y eso está causando problemas”.

En el caso de los preprints, el análisis de Reuters escaneó material en Google Scholar y en tres servidores (*bioRxiv*,

*medRxiv* y *ChemRxiv*). De los 153 estudios identificados, alrededor del 60% eran preimpresiones. Algunas de estas preimpresiones se compartieron ampliamente en las redes sociales y fueron recogidas por numerosos medios de comunicación, difundiéndose aún más los hallazgos al público.

Sin embargo, parte del material que se ha publicado en estos servidores no ha sido útil. “Ya sean noticias falsas o información errónea o rumores, ciertamente ha contribuido al miedo y al pánico”, sugirió Horton.

En este sentido, *BioRxiv* ha agregado una etiqueta amarilla de advertencia en la parte superior de cualquier nueva investigación sobre coronavirus. “Estos son informes preliminares y no han sido revisados por pares. No deben considerarse como concluyentes, ni guías para la práctica clínica/comportamientos relacionados con la salud, ni ser reportados en los medios de comunicación como información establecida”.

Un ejemplo fue el trabajo de científicos en Nueva Delhi, India, quienes el 31 de enero publicaron investigaciones que apuntaban a lo que llamaron similitudes “extrañas” entre el nuevo coronavirus y el VIH, el virus que causa el SIDA. El trabajo fue criticado por científicos de todo el mundo y se retractó rápidamente, pero ya había aparecido en más de 17.000 *tweets* y fue recogido por 25 medios de comunicación. Otro ejemplo fue una presentación enviada a *The Lancet* por un investigador británico, quien afirmaba que la fuente del nuevo coronavirus podría estar en el espacio exterior. Y un estudio publicado en línea en el *Journal of Medical Virology* el 22 de enero provocó una avalancha de rumores de que el brote de la enfermedad de China podría ser una especie de “gripe de la serpiente”.

### SEGUIMIENTO A TIEMPO REAL

De entre los proyectos más interesantes surgidos en el marco de esta evolución de la producción científica, el Observatorio de Ciencia, Tecnología y Sociedad (OCTS) ofrece la posibilidad de seguir en tiempo real las publicaciones científicas relacionadas con el virus Covid-19 alrededor del mundo, las comparaciones de la producción científica entre dos o más países y las colaboraciones entre académicos de distintas nacionalidades.

Asimismo, el OCTS pone a disposición de los usuarios un mapa interactivo que geolocaliza a las principales instituciones iberoamericanas que investigan sobre el nuevo coronavirus y ofrece acceso a sus artículos científicos. (<https://www.oei.es/covid-19-ciencia/investigacion>).

### EN ESPAÑA MANDAN ELLAS

En el caso del CSIC, las científicas lideran más de la mitad de los proyectos del Consejo para investigar el coronavirus SARS-CoV-2, causante de la pandemia de Covid-19. En la Plataforma Temática Interdisciplinar (PTI) Salud Global, el instrumento que el CSIC ha puesto en marcha en respuesta a la pandemia y la crisis sanitaria, 13 de los 25 proyectos seleccionados están liderados o co-dirigidos por mujeres. En el Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC), de los 16 proyectos para investigar el coronavirus, 9 cuentan con participación femenina destacada. En total, el porcentaje de proyectos liderados por mujeres supera el 50%, dato que es muy superior al de las científicas en todo el CSIC, que se sitúa en el 36%.

Los proyectos incluidos en la PTI Salud Global se centran tanto en temas biológicos para entender la respuesta al virus, como de diagnóstico, búsqueda de tratamientos, inteligencia artificial y política sanitaria. En la plataforma colaboran numerosos grupos del CSIC, pertenecientes a diferentes áreas de investigación, para diseñar y crear herramientas que permitan afrontar la epidemia del coronavirus SARS-CoV-2.

En el Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC), por su parte, se están desarrollando 16 proyectos subvencionados por el Ministerio de Ciencia e Innovación. Estas investigaciones están orientadas a desarrollar vacunas, compuestos antivirales y terapéuticos, modelos y medidas para reducir el contagio y disminuir la contaminación, identificación de personas seropositivas, etcétera. “Este destacado porcentaje de liderazgo de investigadoras muestra de forma significativa la elevada calidad científica de las investigaciones que realizan las mujeres en el CSIC; además de su activa implicación y compromiso en contribuir a encontrar soluciones científicas a Covid-19, en estos momentos cruciales y de tanta incertidumbre para la sociedad española y mundial”, señala Francisca Puertas, vicepresidenta ejecutiva de la Comisión Mujeres y Ciencia del CSIC.





## Quo vadis, universitas?

ÁNGEL HERRÁEZ

Bioquímica y Biología Molecular

Departamento de Biología de Sistemas

Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares (Madrid)

Hace ya largo tiempo que se viene hablando de la necesidad de cambiar la estrategia de la educación para adaptarse, por un lado, a las nuevas formas en que se desenvuelve la sociedad y, por otro, al conocimiento sobre el modo de aprender que nos aportan las ciencias que estudian nuestra mente. Bajo mi punto de vista, la realidad de la enseñanza no ha evolucionado al mismo ritmo que las declaraciones, bien fundamentadas, sobre cómo debe afrontarse la enseñanza y la educación de nuestros jóvenes. Bien es verdad que se van produciendo ciertos cambios en la metodología docente y que existen numerosas experiencias inteligentes y prometedoras a cargo de docentes en todos los niveles educativos. Además, la mentalidad favorable a dichos cambios va calando en muchos profesores, si bien las dudas de cómo llevarlos adelante y cómo encajarlos en la realidad reglamentaria de las titulaciones son numerosas. Pero de algún modo aún no ha cuajado un verdadero cambio de mentalidad sobre los modos de enseñar, que no sólo debe abordar lo relativo a la metodología y las herramientas tecnológicas que la facilitan.

En la experiencia que nos está tocando vivir en los últimos dos meses brotan de nuevo reflexiones sobre las for-

mas de enseñar, de aprender y de evaluar el aprendizaje. Hoy leía una reseña periodística sobre las diversas artimañas de algunos estudiantes para superar sus exámenes a distancia, en casos donde perciben una exigencia excesiva y discorde con su situación personal, familiar y material. El autor reflexionaba que, si bien tales acciones son indudablemente deshonestas en el marco de la actual realidad educativa, estaban no obstante demostrando la capacidad de los jóvenes para innovar, adaptarse a un nuevo entorno, aplicar nuevas soluciones usando herramientas de reciente aparición con las que ellos tienen más soltura que sus profesores. Todo ello, capacidades que serán positivas para su vida y su carrera profesional. ¿Cuántas veces a la semana, en los entornos académicos, se vocaliza el mantra de *adquisición de competencias*? ¿Cuántos sabemos concretar en qué consisten tales competencias, excluyendo las de *conocer* tales o cuales *contenidos* de la asignatura?

Hace unos meses llamaron mi atención sobre un par de documentos [1,2] que hablan de pautas sobre las que las universidades deberían plantear sus acciones hacia la mejora de la capacitación de los estudiantes para el mundo actual. Están elaborados desde la *European* >>>



>>> *University Association (EUA)*, que ha creado el foro *EFFECT* para la colaboración en la mejora de la calidad y la relevancia de la educación superior. He pensado que merece la pena resaltar y compartir esta fuente de consejo para que nos sirva de guía autorizada en el desarrollo futuro, pero también inmediato, de nuestra tarea como formadores y como autoridades académicas.

Destacaré algunas ideas de las presentadas en estos dos documentos. Uno es una suerte de decálogo a aplicar para la mejora de la misión educativa de la universidad, que asegure (énfasis) su calidad, relevancia y atractivo. El otro documento es una declaración de principios (*position paper*) de la EUA, que reproduce la misma línea de pensamiento y acción.

En un mundo cambiante, donde se transforman los modos de desarrollar conocimiento, transmitirlo y aplicarlo, las universidades deben ser líderes en estos aspectos y

**LA UNIVERSIDAD debe diversificar su oferta de apoyo y formación para personas que se encuentran en diferentes situaciones y tienen intereses variados, no siempre hacia una trayectoria curricular tradicional dirigida a una titulación.**

apoyar a las personas en todo tipo de situaciones para que accedan, interpreten y comprendan ese conocimiento, empleando para ello fórmulas nuevas y creativas, acordes a la rápida evolución de ese conocimiento.

Se destaca que las personas que están aprendiendo deben formarse como ciudadanos, activos, responsables, capaces de un pensamiento crítico, preparados para resolver los problemas con que se encuentren y para continuar aprendiendo durante toda su vida. En consonancia, cobran especial relevancia como objetivos la capacidad de quienes se forman en la universidad para

encontrar un empleo y un rol en la vida, y en definitiva su éxito en la sociedad.

Respecto al ya bien conocido tópico del aprendizaje centrado en el estudiante, se menciona un aprendizaje compartido y recíproco entre alumnos y profesores, y un papel coprotagonista de los estudiantes contribuyendo en todas las etapas del proceso.

Se llama también la atención de las autoridades al mencionar que la experiencia debe estar amparada por una estrategia de la institución, dirigida por los valores de formación que se pretende conseguir. También la necesidad de una fuerte colaboración tanto dentro de la propia universidad como con otras, así como con sectores de la sociedad externos al académico. Explícitamente se incluyen agentes públicos, privados y de voluntariado. Asimismo, la estrategia debe mantenerse a largo plazo, asegurando estructuras, recursos y financiación adecuados.

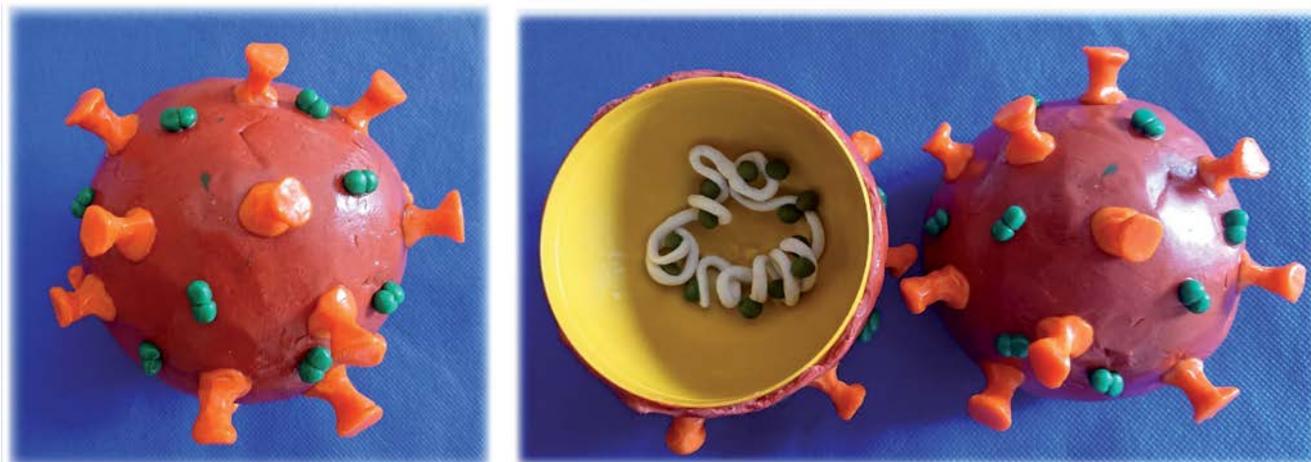
Se requiere un apoyo, de cara a su desempeño, hacia los docentes así como el refuerzo de su conexión con quienes son expertos en el análisis de los procesos de enseñanza y aprendizaje. Las estrategias de formación deben estar fundamentadas en la investigación del proceso educativo.

La necesaria evaluación institucional de la calidad debe enfocarse a valorar y mejorar continuamente la experiencia de aprendizaje.

Se incide en que la universidad debe diversificar su oferta de apoyo y formación para personas que se encuentran en diferentes situaciones y tienen intereses variados, no meramente hacia una trayectoria curricular tradicional dirigida a una titulación.

Finalmente, se anima a coordinar y cohesionar las iniciativas y la experiencia existentes, que a menudo no se aprovechan por mantenerse en círculos personales o locales.

1. European University Association (29 enero 2018) Learning and teaching in Europe's universities: an



EUA position paper. Disponible en <http://bit.ly/EUAposition2020> o bien en <https://eua.eu/resources/publications/340:learning-and-teaching-in-europe's-universities-an-eua-position-paper.html>.

**2. EFFECT** - European Forum for Enhanced Collaboration in Teaching (sin fecha). Enhancing the education mission of European universities: a proactive response to change - Ten European principles for the enhancement of learning and teaching. Disponible en <http://bit.ly/EFFECTproject> o bien en <https://eua.eu/component/attachments/attachments.html?id=841> Twitter: #EFFECT\_EU

### RECURSOS DE APRENDIZAJE EN TORNO A COVID-19

El interés despertado por la situación de pandemia puede aprovecharse para motivar a los estudiantes hacia la ciencia y el descubrimiento de información sólida, más allá de las noticias y la difusión en las redes sociales. Recogemos aquí una reseña de recursos educativos publicados recientemente, por si aún no habían captado vuestra atención.

- Para iniciar a los más pequeños —también a los mayores— en la estructura del virus [foto]: “Children getting into science: understand coronavirus at home”. A. Bajo y C. Morales-Bajo (2020) FEBS Network, <https://bit.ly/2KhAC6p>.
- Para comprender el diseño de los ensayos rápidos que detectan anticuerpos contra el virus: “Rapid tests for coronavirus: how do they work?” A. Herráez (2020) FEBS Network, <https://bit.ly/2JdT7bp> (El material reseñado está disponible en inglés y español).
- Para practicar realizando un experimento virtual de PCR que detecta el genoma vírico: “Learn by doing — risk-free and from your home: how a genetic test detects Coronavirus” A. Herráez (2020) FEBS Network, <http://bit.ly/2U4HEkw> (El laboratorio virtual para esta ac-

tividad, Cibertorio, está disponible en inglés y español).

- Introducción a los ensayos de PCR cuantitativa para detectar el RNA del virus: “COVID-19 knows no borders. Neither should understanding the basis of COVID-19 tests” IUBMB (2020) FEBS Network, <https://bit.ly/2JftQxB> (El material reseñado está disponible en 30 idiomas y con tres niveles de profundización).
- Para comprender la evolución de una epidemia en función de diversos parámetros: “What relationships between biochemistry and epidemiology?” A. Bellelli (2020) FEBS Network, <https://bit.ly/3b5VUZU> (El material reseñado está disponible en inglés, español e italiano).

P.D.: *Regístrate en FEBS Network (<https://network.febs.org>) para leer tanto el contenido abierto como el reservado, participar en los contenidos, publicar comentarios, establecer relaciones y contactos, y recibir alertas periódicas con las novedades de los canales y personas que elijas.*

### FE DE ERRATAS

En entregas anteriores publicamos algunos crucigramas que pueden usarse en actividades de refuerzo del estudio. Hemos detectado algunas erratas, que están ya rectificadas en las versiones actualizadas ligadas al DOI citado en cada caso. Agradezco a Pilar Morata que llamase mi atención hacia esto:

- Herráez A (2019). Aprender entrecruzando (II): glucólisis y gluconeogénesis. *Revista SEBBM* 200: 41. Crucigrama en doi:10.5281/zenodo.2563290 La definición 27 H se ha cambiado a: “Sustrato de la piruvato quinasa”.
- Herráez A (2020). Aprender entrecruzando (III): lipólisis y lipogénesis. *Revista SEBBM* 203: 32-33. Crucigrama en doi:10.5281/zenodo.3665516 La definición 24 H es para la palabra en 18 V. ■

## INHIBIDORES DE CDK4/6 EN LA QUIMIOTERAPIA DEL CÁNCER DE PÁNCREAS

Las quinasas CDK4/6, formando complejos con ciclinas, controlan la entrada en el ciclo celular mediante la fosforilación de la proteína del retinoblastoma, a su vez represora de factores transcripcionales de genes de fase S. Inhibidores de CDK4/6 como el palvociclib se usan terapéuticamente en el tratamiento del cáncer de mama. Sin embargo, su uso conjunto con quimioterápicos antimitóticos como los taxanos puede tener efectos antagónicos reduciendo la citotoxicidad de estos últimos sobre las células cancerosas. Este trabajo, dirigido por investigadores del CNIO con la participación de grupos extranjeros, aborda el efecto de la acción secuencial de inhibidores de CDK4/6 y de antimitóticos en adenocarcinomas

pancreáticos, utilizando tanto xenoinjertos en ratón como cultivos de células tumorales de páncreas humano. En ambos casos se confirma que la administración conjunta de palvociclib y



taxanos tiene efecto antagónico en el desarrollo del carcinoma. En cambio, el uso del inhibidor de CDK4/6 a continuación del antimitótico retarda el desarrollo tumoral. Esto mismo se observa en ratones transgénicos muta-

dos en *Kras* y en un inhibidor de CDK4/6, dos mutaciones frecuentes en adenocarcinomas pancreáticos. El estudio demuestra que la cooperación entre ambos tipos de compuestos es debida a que la inhibición de CDK4/6 impide la reparación de los daños en el DNA causados por el taxano, al inhibir la expresión de genes involucrados en la vía de la recombinación homóloga para eliminar los daños. Es más, el efecto positivo de la inhibición de CDK4/6 también se observa sobre antitumorales que dañan directamente el DNA. En resumen, el estudio remarca el potencial clínico del uso de inhibidores de CDK4/6 combinados secuencialmente con compuestos como los taxanos usados corrientemente en terapia antitumoral.

Salvador-Barbero B, Álvarez-Fernández M, Zapatero-Solana E, El Bakkali A, Menéndez MDC, López-Casas PP, Di Domenico T, Xie T, VanArsdale T, Shields DJ, Hidalgo M, Malumbres M. 2020. CDK4/6 Inhibitors Impair Recovery from Cytotoxic Chemotherapy in Pancreatic Adenocarcinoma. *Cancer Cell*. 37(3):340-53.e6. doi: 10.1016/j.ccell.2020.01.007.

## LA EDICIÓN DE RNA POR ADAR1 ESTÁ INVOLUCRADA EN LA PROGRESIÓN DEL CÁNCER DE TIROIDES

La edición del RNA por enzimas como las adenosina desaminasas activas sobre RNA (ADARs) capaces de convertir residuos de adenosina a inosina ejerce un papel importante en la regulación postranscripcional de la expresión génica. En particular, estudios previos al presente habían mostrado que la edición de microRNAs por ADARs altera la función reguladora de dichos microRNAs en diversos tipos de células cancerosas. Este trabajo, liderado por Pilar Santisteban del Instituto de Investigaciones Biomédicas/UAM, con la colaboración de un grupo de la Harvard Medical School, demuestra que ADAR1 está involucrada en el cáncer humano de tiroides y

caracteriza el mecanismo por el cual la alteración de la capacidad editora de ADAR1 afecta la proliferación de las células tiroideas. El estudio combina los análisis en células derivadas directamente de tumores humanos con el uso de

ADAR1 está involucrada en el cáncer humano de tiroides y abre camino para su tratamiento mediante la inhibición de ADAR1

líneas celulares tiroideas transformadas y cultivadas en dos o tres dimensiones, y la validación en modelos *in vivo* de xenoinjerto en ratón. Con estas aproximaciones se demuestra que el microRNA miB-200b está sobreeditado en tumores de tiroides, que de

ello es responsable la actividad de ADAR1 y que dicha sobreedición resulta en un aumento en los niveles del mRNA de *ZEB1*, cuyo producto es un factor transcripcional marcador de la agresividad de los tumores de tiroides. Es más, el silenciamiento mediante siRNAs de *ADAR1* o la inactivación de la desaminasa reduce la capacidad proliferativa de las células transformadas y el desarrollo del tumor. Por último, el trabajo también demuestra que RAS controla los niveles de ADAR1, y por tanto la actividad reguladora de miB-200b en las células tiroideas, a través de la quinasa PI3K. Así pues, el estudio abre camino para el tratamiento de cánceres de tiroides mediante la inhibición de ADAR1.

Ramírez-Moya J, Baker AR, Slack FJ, Santisteban P. 2020. ADAR1-mediated RNA editing is a novel oncogenic process in thyroid cancer and regulates miR-200 activity. *Oncogene*. doi: 10.1038/s41388-020-1248-x.

## LA RELACIÓN DE LOS RNA<sup>t</sup> CON EL ESTADO PROLIFERATIVO DE TEJIDOS

El análisis de la expresión diferencial de genes en distintos tejidos y sus diferencias en situaciones patológicas ha permitido desarrollar criterios diagnósticos que facilitan terapias personalizadas. En este contexto, la comprensión de la evolución de los mecanismos de regulación de la expresión, en especial en relación con patologías, es fundamental. En este trabajo, el grupo de L. Serrano de la UPF/CRG en colaboración con un grupo del IEO (Milan), estudian los distintos patrones de RNA<sup>t</sup> y la abundancia relativa de variantes preferentes de codones-anticodones sinónimos en tejidos sanos y en varios tipos de cánceres. En particular se aborda la correlación entre la eficiencia transcripcional y traduccional con la adaptación

dinámica del conjunto de RNA<sup>t</sup> en relación con el estado proliferativo de cada tejido.

A partir de los datos del TCGA (*The Cancer Genome Atlas*) se estudian patrones de perfiles de RNA<sup>t</sup> específicos de cada tejido en miles de muestras. Basándo-

Se observa que la aberrante eficiencia traslacional de algunos codones en el cáncer, ejemplificada por ProCCA y GlyGGT, se asocia con una mala supervivencia del paciente. La metilación del promotor y el número de copias de los RNA<sup>t</sup> serían los

dos mecanismos principales que regularían las abundancias de los distintos RNA<sup>t</sup> en cáncer.

Este es el primer estudio con un abordaje de biología de sistemas sobre

la eficiencia en la traducción de codones-anticodones sinónimos en miles de muestras que comprenden múltiples tejidos y enfermedades, demostrándose que las diferencias de abundancia de RNA<sup>t</sup> dependen del estado de proliferación, lo que determina un fenotipo específico del tejido, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas.

El trabajo aborda la adaptación dinámica del conjunto de RNA<sup>t</sup> en relación con el estado proliferativo de cada tejido.

se tanto en el enriquecimiento del conjunto de genes como en la asociación con un marcador de proliferación, los análisis identifican el estado proliferativo de los tejidos como la principal función biológica que impulsa la variabilidad en las abundancias de ARN<sup>t</sup> y del uso de determinados codones-anticodones sinónimos.

Hernandez-Alias X, Benisty H, Schaefer MH, Serrano L. 2020. Translational efficiency across healthy and tumor tissues is proliferation-related. *Mol Syst Biol.* 16(3):e9275. doi: 10.15252/msb.20199275.

## SISTEMA CALICREÍNA-CININA Y AUTOCONTROL DE LA ACTIVIDAD TERMOGÉNICA DEL TEJIDO ADIPOSO MARRÓN

El tejido adiposo marrón tiene como función principal la termogénesis adaptativa frente al frío ambiental o la dieta. La producción de calor se debe a un desacoplamiento regulado de la cadena respiratoria respecto a la fosforilación oxidativa, específico de las mitocondrias del adipocito marrón. El sistema se activa principalmente en respuesta a la noradrenalina liberada por el sistema nervioso simpático, y se creía que la interrupción de esta señal era suficiente para “frenar” la actividad termogénica. El equipo de la UB y CIBERobn dirigido por F. Villarroya describe en el artículo publicado en Nature Communications que, mediante la

secreción de kininógeno-2 por el propio adipocito, se desencadena un proceso activo de “freno” de la actividad termogénica basado en el sistema calicreína-cinina. Ello se produce mediante acciones

te peligroso, y el descubrimiento de un sistema de estricto control de la termogénesis que permita evitar un exceso de actividad, tiene un sentido fisiológico relevante. Se sabe que en situaciones

como la caquexia asociada a algunos tipos de cáncer o durante la recuperación de enfermos tras quemaduras extensas, se produce una sobre-activación patológica

del tejido adiposo marrón con el consiguiente balance energético negativo, perjudicial en esos casos. Los hallazgos de la existencia de mecanismos fisiológicos de auto-control del tejido pueden tener relevancia biomédica en un futuro para la gestión y tratamiento de estas patologías.

Se desencadena un proceso activo de “freno” de la actividad termogénica basado en el sistema calicreína-cinina.

autocrinas de interferencia con el sistema de señalización beta3-adrenérgica basada en proteínas G y mediada intracelularmente por la p38 MAP kinasa. El desacoplamiento mitocondrial, es decir, altas tasas de oxidación sin producción de ATP, fuera de control es un proceso potencialmen-

Peyrou M, Cereijo R, Quesada-López T, Campderrós L, Gavalda-Navarro A, Liñares-Pose L, Kaschina E, Unger T, López M, Giralt M, Villarroya F. 2020. The kallikrein-kinin pathway as a mechanism for auto-control of brown adipose tissue activity. *Nat Commun.* 11(1):2132. doi: 10.1038/s41467-020-16009-x.

## RESIDUOS ESPECÍFICOS DE HISTONAS Y REPROGRAMACIÓN TRANSCRIPCIONAL EN ESTRÉS TÉRMICO Y OSMÓTICO

La levadura *S. cerevisiae* induce una rápida reprogramación transcripcional en respuesta a un estrés para adaptarse a cambios ambientales. Las modificaciones postraduccionales de histonas son elementos reguladores clave en la modulación de la expresión génica. En un artículo publicado en *Nucleic Acids Research*, investigadores del grupo de Señalización Celular, liderado por F. Posas y E. de Nadal (IRB Barcelona / UPF), en colaboración con el EMBL y la Northwestern University, han identificado los residuos de histona relevantes para regular la respuesta transcripcional en respuesta a los estreses osmótico y térmico.

Mediante un cribado genético utilizando colecciones exhaustivas de mutantes puntuales de histonas, en este trabajo se demuestra que los diferentes estreses requieren de diferentes modificaciones en las histonas, apuntando así a

residuos de histonas H4-S47 y H4-T30, relevantes para la respuesta transcripcional a estrés osmótico y térmico, respectivamente. Por espectrometría de masas, se ha caracterizado su fosforilación como nueva modificación postraducciona, así como mediante un cribaje bioquímico, se han identificado las quinasas responsables de su fosforilación. Este trabajo abre la puerta a caracterizar otras modificaciones de histonas específicas que responden a estrés, así como estudiar cómo se correlacionan estas modificaciones con las que ocurren en células humanas, y así entender cuáles de estos mecanismos son relevantes en diferentes enfermedades.

Los diferentes estreses requieren de diferentes modificaciones en las histonas.

una respuesta “personalizada” de adaptación. Además, los residuos de histonas clave para la respuesta a estrés tienden a ser accesibles y modificables. Como prueba de concepto, los autores caracterizan el mecanismo molecular de los re-

Viéitez C, Martínez-Cebrián G, Solé C, Böttcher R, Potel CM, Savitski MM, Onnebo S, Fabregat M, Shilatifard A, Posas F, de Nadal E. 2020. A genetic analysis reveals novel histone residues required for transcriptional reprogramming upon stress. *Nucleic Acids Res.* 48(7):3455-3475. doi: 10.1093/nar/gkaa081.

## MIP6, UN NUEVO REGULADOR DE LA HOMEOSTASIS DE LOS ARNM

El metabolismo de los ARNm es fundamental para la supervivencia de las células eucariotas. Muchos factores actúan coordinadamente en diferentes etapas regulando la homeostasis del ARN, y las proteínas de unión al ARN (RBP) son elementos cruciales en este proceso. El grupo liderado por Susana Rodríguez-Navarro del Instituto de Biomedicina de Valencia, en colaboración con grupos de Madrid y de EEUU, ha caracterizado en *S. cerevisiae*, la interacción física y funcional entre Mip6, una RBP con 4 motivos de unión al RNA (RRM) y Mex67, un factor exportador de ARN.

Mediante un enfoque multidisciplinar que combina técnicas biofísicas, bioquímicas, moleculares y de microscopía, han demostrado que un loop en los RRM4 de Mip6 se une al dominio asociado

y salida del núcleo en condiciones de no-estrés. Mip6 se desplaza entre el núcleo y el citoplasma de una manera dependiente de Mex67 e interactúa también con otros factores implicados en el metabolismo del ARN como Rpb1, Sgf73, Rrp6 y Xrn1 durante la expresión génica. El estudio demuestra que Mip6 es un nuevo regulador de las respuestas al estrés y abre futuras investigaciones para entender cómo atenúa la expresión de estos genes en condiciones no estresantes tanto en levadura como en humanos, donde han encontrado que las proteínas PABPCs presentan elevada similitud con Mip6 en los dominios RRM.

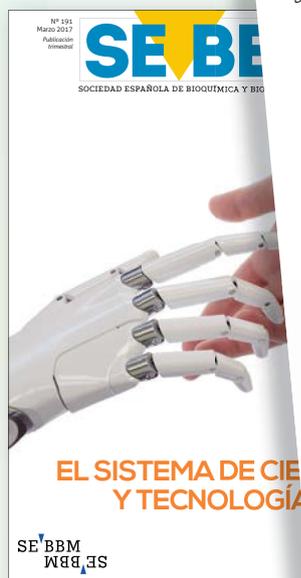
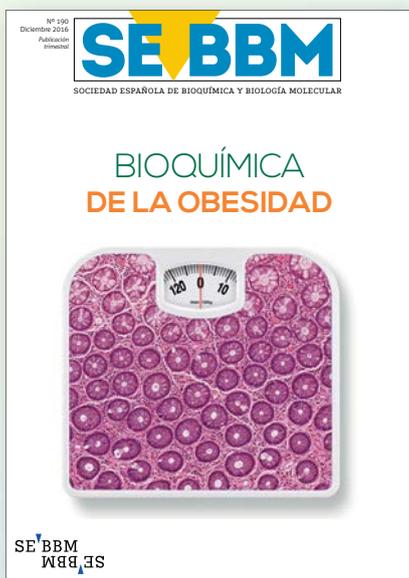
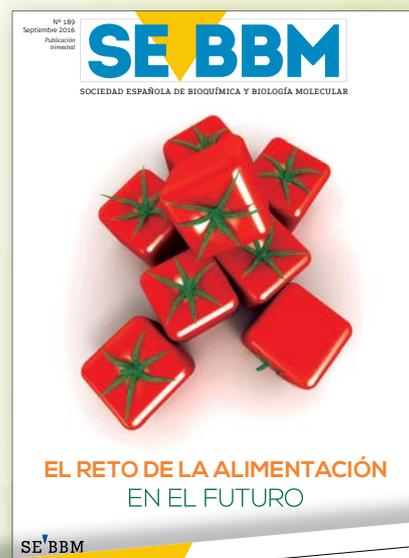
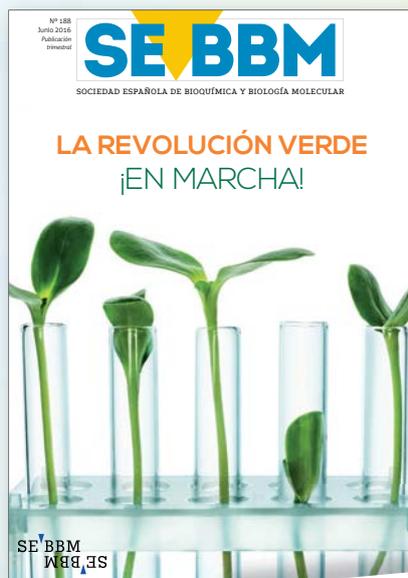
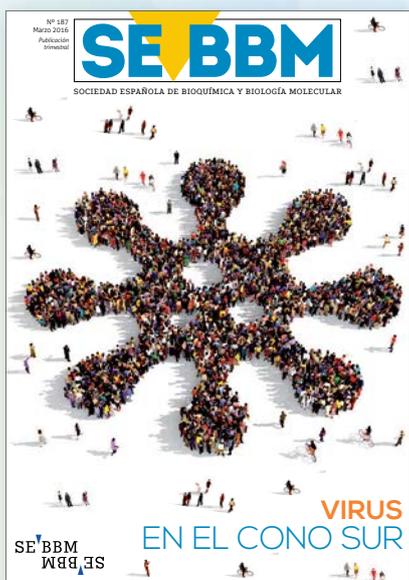
El estudio demuestra que Mip6 es un nuevo regulador de las respuestas al estrés.

a ubiquitina de Mex67, atenuando la exportación nuclear de los ARNm regulados por los factores transcripcionales de respuesta a estrés Msn2/4. Mip6 se une a los transcritos regulados por Msn2/4 reduciendo su expresión

Martín-Expósito M, Gas ME, Mohamad N, Nuño-Cabanes C, Tejada-Colón A, Pascual-García P, de la Fuente L, Chaves-Arquero B, Merran J, Corden J, Conesa A, Pérez-Cañadillas JM, Bravo J, Rodríguez-Navarro S. Mip6 binds directly to the Mex67 UBA domain to maintain low levels of Msn2/4 stress-dependent mRNAs. *EMBO Rep.* 2019 Nov 3:e47964. doi: 10.15252/embr.201947964.

## TAMBIÉN DISPONIBLE EN:

<http://www.sebbm.es/revista/>



## EN MEMORIA DE CARLOS ALONSO BEDATE

El pasado día 13 de abril fallecía en Madrid a los 84 años Carlos Alonso Bedate, pionero y referencia en el campo de la bioética, destacadísimo científico y entrañable amigo y compañero durante muchos años en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa.

**Federico Mayor Zaragoza, Magdalena Ugarte, Fernando Valdivieso, José María Medina, Marisé García, Cecilio Giménez, Carmen Aragón, Federico Mayor Menéndez.**

Universidad de Salamanca, Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares-CEDEM, Universidad Autónoma de Madrid y Centro de Biología Molecular Severo Ochoa.

Carlos Alonso tenía una formación amplia y multidisciplinar, en su doble condición de científico y sacerdote jesuita: Licenciado en Filosofía y Teología, Doctor en Ciencias Biológicas por la Universidad de Granada, Master en Genética por la Universidad de Davis (California) y Doctor en Genética Molecular por la Universidad de Nijmegen (Holanda).

En 1973 formó parte, con muchos de nosotros, del “grupo granadino” (del que también formaba parte otro jesuita, Ignacio Núñez de Castro) que se trasladó con Federico Mayor Zaragoza a la Universidad Autónoma de Madrid para poner en marcha el Departamento de Biología Molecular y, a partir de 1976, el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa.

Carlos Alonso ha sido todos estos años uno de los pilares del CBMSO, formando colaboradores y realizando aportaciones científicas muy relevantes, inicialmente en el campo de la genética molecular de *Drosophila* y posteriormente en el de la parasitología molecular. Sus contribuciones al conocimiento de las bases moleculares de la leishmaniosis y al exitoso desarrollo de vacunas han sido particularmente notorias. Tras su jubilación como profesor de investigación del CSIC siguió muy activo como profesor *ad honorem* en este campo y también en el de la evolución molecular. Carlos ha mantenido hasta el final su pasión por la actividad científica, hablando con entusiasmo juvenil de sus últimas publicaciones y manuscritos.

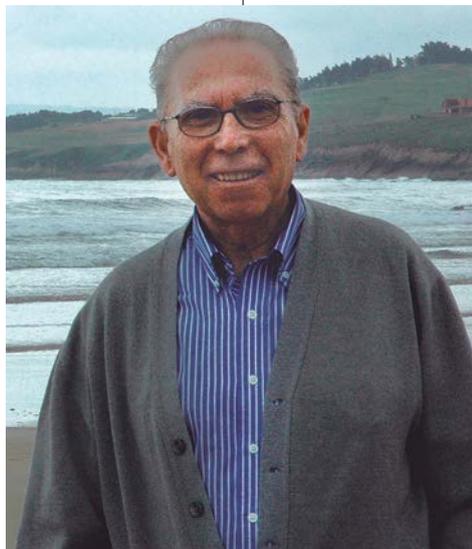
Carlos Alonso Bedate ha destacado también de forma muy sobresaliente en el ámbito de la bioética, con amplia

repercusión a nivel nacional e internacional. Fue miembro destacado de comités de bioética nacionales (vicepresidente del primer Comité de Bioética de España, miembro de comités de ética de la Comunidad de Madrid, del Instituto de Salud Carlos III, de la UAM y del CSIC) e internacionales (Comité de Bioética del Consejo de Europa y de la Unión Europea). Durante

el mandato de Federico Mayor Zaragoza como director general de la UNESCO, en 1994 Carlos Alonso fue presidente del Comité Internacional de Bioética, que culminó con la adopción unánime, por la Conferencia General de la UNESCO en 1997 y por la Asamblea General de las Naciones Unidas en 1988, de la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos, que constituye un instrumento mundial de primer orden en el campo de la biología. En el año 2003 coordinó la publicación del libro “Gen-Ética”. En toda su trayectoria Carlos destacó por el rigor, equilibrio y valentía de sus ideas,

por su tono conciliador e integrador para generar consensos y por su talante abierto y sensible.

Para nosotros Carlos no sólo ha sido un excelente científico y especialista en bioética, sino entrañable amigo y compañero de camino. Hemos compartido con él discusiones científicas, comidas y cenas, y muchos acontecimientos familiares en los que participaba en su calidad de sacerdote-amigo (bodas, bautizos, reuniones de navidad...). Deja en nosotros una huella imborrable. Después de tantos años de fraternidad y cooperación, permanecerá, ya invisible, viandante a nuestro lado. ■



## Carlos Alonso Bedate, científico y jesuita

Elena Escudero Hernandez

Universidad Autónoma de Madrid

A altas horas de una noche de miércoles en confinamiento leo la esquila en *El País* que me informa de la muerte, ayer, del Profesor Carlos Alonso Bedate. No puedo evitar una muy profunda tristeza, no exenta de innegable egoísmo por mi parte. Ignoro si mi amigo ha muerto por el temible virus o por alguna otra devastadora causa. Ahora eso es irrelevante.

No pretendo glosar la carrera científica como magnífico biólogo del Profesor Alonso. Fuimos compañeros de facultad en la Universidad Autónoma de Madrid durante muchos años. Sirva su curriculum como argumento que justifica su excelencia profesional. Otros colegas con más autoridad científica que yo y más próximos a su área de conocimiento corroboran mi juicio y a ellos hay que remitirse.

Con mis palabras quiero recordar y homenajear a un hombre que, siendo científico y jesuita, supo vivir y compaginar ambas tareas exento de esas mal llamadas contradicciones que, como sostiene el biólogo Richard Dawkins y algunos otros científicos, harían incompatible creer en Dios y ejercer la ciencia con total conocimiento y maestría del oficio. Viene a cuento recordar aquí la palabras de John Gray, el pensador polímata y profesor de la London School of Economics quien, ateo confeso él mismo, tilda de “fundamentalistas seculares” e “ignorantes de la historia y de las religiones” al Dr. Dawkins y a sus seguidores.

Departí mucho con Carlos Alonso. Su profunda creencia en el binomio Dios/Trascendencia no le impedía, como hombre muy inteligente, preguntarse por las terribles paradojas que presenta la realidad cuando se cree en un Gran Hacedor que no parece haberse esforzado mucho en hacer de nosotros, sus criaturas autoconscientes, seres felices. Carlos y yo hablábamos sobre estas paradojas y otras similares desde posiciones diferentes pero libres de toda confrontación y solo aparentemente aporéticas. La exposición de mis dudas sobre la existencia de Dios las recogía y analizaba con una profunda

comprensión empática, a la par que humildemente me hacía saber que su religiosidad era no otra cosa que una elección adquirida sobre la base moral del libre albedrío, sintagma este en el que creía quizás porque conocía la función fisiológica cerebral hasta donde hoy nos enseña la neurociencia, o tal vez a pesar de tal conocimiento. El gran debate moral siempre vivo. Recuerdo una larga conversación sobre la existencia del dolor en el mundo como la Sublime Paradoja a la que se enfrenta el creyente racionalista. Terminamos aquella charla con tristeza compartida. No es difícil adivinar la cercanía de nuestras soledades y sus diferentes orígenes.

Carlos Alonso me enseñó mucho pero sobre todo, me regaló conversaciones apasionantes, que no se repetirán. De ahí mi egoísmo por su marcha.

Lamento que en tiempos de juventud ya lejanos, algunos de nuestros colegas no supieran apreciar su valía intelectual y su vastísima cultura sobre el supuesto llamemos “dawkinsiano” propio, creo, de inmadurez cronificada y, en este caso, de una injusticia hija de la ignorancia. Subproducto, tal vez, de eso tan corriente y pertinaz de la vida nuestra de cada día, y que podría resumirse en los maniqueísmos simplistas que configuran lo que se ha dado en llamar “conjuntos ideológicos perfectamente cerrados”, donde ninguno de sus elementos puede emigrar al conjunto contrario sin perder su identidad de grupo. Si eres científico no puedes ser creyente, si votas a la derecha eres un fascista, si eres progresista no pueden gustarte ni las corridas de toros ni Chesterton... y así.

Querido Carlos que estás ya al otro lado del espejo y tal vez has despejado todas las paradojas que nos preocupaban. Cuánto siento que no puedas contármelo. La última vez que nos vimos quedamos en llamarnos. Se me ha hecho tarde. Me dejas en la duda insoluble. Imagino que estás con Spinoza y charlas con él. Dale mis recuerdos. Descansa en paz, amigo mío. Permíteme la expresión coloquial: eras un gran tipo y yo te quería. ■

# MARGARITA SALAS EN LA GÉNESIS DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR EN ESPAÑA

Enrique J. de la Rosa

Director del Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas.

Está claro el papel de Margarita Salas como pionera de la Biología Molecular en España. Por ello, en este breve artículo, me gustaría revisar un aspecto menos conocido de los primeros años de su carrera científica. Muy posiblemente ese periodo fue clave para que Margarita Salas, junto con Eladio Viñuela, llegara a ser mentora de una escuela de grandes investigadores e investigadoras, así como una protagonista esencial en la génesis y el progreso de la bioquímica y la biología molecular en España. Me refiero al ambiente científico en el que Margarita Salas se inició en la investigación y desarrolló su primer trabajo independiente, que conjugaba su estancia en el Centro de Investigaciones Biológicas (CIB) del CSIC y los primeros años de vida de la Sociedad Española de Bioquímica (SEB), hoy Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular.

La SEB se fundó en 1963, aunque se llevaba gestando desde la I Reunión Bioquímica de Santander, en 1961. Durante esos años, concretamente entre 1961 y 1964, Margarita Salas realizó su tesis doctoral bajo la dirección de Alberto Sols, en el Instituto Gregorio Marañón del CIB. Además del contacto privilegiado que siempre mantuvo con Severo Ochoa, inspirador de su carrera científica, promotor esencial de la SEB y su futuro director en el post-doctorado, Margarita Salas convivió durante su etapa predoctoral en el CIB con personas clave para la fundación de la SEB. Entre ellas, su propio director de Tesis y Gertrudis de la Fuente, por nombrar, de una larga lista, a dos personas de su grupo.

Tras doctorarse, realizó una estancia postdoctoral en Estados Unidos, en el laboratorio de Severo Ochoa, experiencia esencial para su trayectoria posterior en el campo de la Biología Molecular. En 1967 volvió al CIB, donde permaneció hasta 1977, y creó su propio grupo. En esa etapa, su relación con la SEB fue intensificándose, como lo atestigua su contribución al congreso de la FEBS (Federation of European Biochemical Societies) de 1969 celebrado en Madrid, un encuentro que constituyó el es-



Gertrudis de la Fuente, Margarita Salas y Federico Mayor Menéndez en la entrega de la Medalla de Honor a Gertrudis de la Fuente en el Congreso del 50 aniversario de la SEBBM.

paldarazo definitivo de la bioquímica europea a la SEB. En ese tiempo, Margarita compartía los estrechos pasillos del CIB de la calle Velázquez con algunos de los artífices de aquel evento: Carlos Asensio, Gertrudis de la Fuente, Carlos Gancedo, Gabriela Morreale, Alberto Sols y David Vázquez, organizadores, entre otros, de aquel congreso histórico para la SEB.

Quiero, en particular, destacar a las investigadoras que acompañaron a Margarita Salas en esos primeros años de su carrera en el CIB. Me refiero, en primer lugar, a las ya nombradas Gertrudis de la Fuente y Gabriela Morreale, junto con Sara Borrell, todas ellas mayores que Margarita Salas.

Además, estaban sus coetáneas o más jóvenes, como Matilde Sánchez Ayuso y Juana M<sup>a</sup> Gancedo, entre otras, quienes también participaron en el congreso FEBS 69. Todas ellas, seguramente compartiendo anhelos y dificultades, eran parte del ambiente científico en el que trabajaba Margarita Salas y, día a día, demostraban que era posible, también para las mujeres, realizar investigación relevante en la España de la época.

El recuerdo de aquel entorno científico tan fértil permanece hoy en día entre los que lo vivieron. En el Claustro científico del CIB del pasado 13 de noviembre de 2019, en el que se solicitó a la presidenta del CSIC el cambio de nombre del centro, estaban presentes algunos de los investigadores que convivieron con Margarita Salas en aquellos años. Vicente Larraga, doctorando en el tiempo en el que Margarita Salas creó su grupo, y Miguel Ángel Peñalva, doctorando de la propia Margarita, evocaron en el claustro el buen ambiente de trabajo y discusión científica que existía en el CIB en aquella época, una atmósfera a la que contribuía, sin duda, el ejemplo de Margarita Salas y Eladio Viñuela.

Por ello, en recuerdo indeleble de Margarita Salas y en homenaje a los muchos investigadores e investigadoras que la acompañaron esos años esenciales para su carrera futura, nos sentimos honrados de ser, a partir del 21 de noviembre de 2019, el Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas.



# 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**

**eppendorf**

**Fisher Scientific**  
Part of Thermo Fisher Scientific



**M**  
MERCK MILLIPORE

**Promega**

**Roche**

**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**  
**SEBBM**

Sociedad Española  
de Bioquímica  
y Biología Molecular

## UN NACIMIENTO TODAVÍA DESEADO

El inicio de la lectura de *Golden Rice* de Ed Regis, me recuerda los 19 cursos académicos en los que he intentado explicar a mis estudiantes de la asignatura de Biotecnología de Alimentos cómo es posible que el arroz dorado, ese magnífico ejemplo del potencial de la biotecnología moderna para aportar soluciones a problemas reales de la humanidad, todavía no haya podido ver la luz, como sí ha ocurrido con otros valiosos productos biotecnológicos de amplia utilización. Inexplicable –es inexplicable que el arroz dorado no sea ya un alimento cotidiano en los lugares del mundo donde es común la deficiencia de vitamina A– o eso pensaba yo hasta que este relato minucioso, detallado y con asequible rigor científico cayó en mis manos.

Tras un prólogo de sabor amargo por la cruda realidad en la que se encuentra el arroz dorado, el autor desgrana información documentada sobre la incidencia de la ceguera nocturna en el mundo, especialmente en África y en el sudeste asiático, y explica su relación con la deficiencia de vitamina A, así como otras consecuencias que, cada año, llevan a la muerte de centenares de miles de niños y niñas de menos de 5 años. El relato es duro, sin embargo, el tono de la descripción del problema no suena exageradamente dramático, sino más bien esperanzador. No se trata de una enfermedad infecciosa, contagiosa, para lo que no tengamos armas adecuadas, algo que en estos días desgraciadamente todos somos capaces de entender. Es solo una deficiencia nutricional que puede compensarse suplementando las dietas pobres, solo eso, así de sencillo, y así de difícil de solucionar a través del suministro de cápsulas de vitamina A, la estrategia actual que no ha supuesto una solución eficaz.

Desde este punto de partida, el relato explica el contexto científico de la década de los 90 del siglo pasado en el que se gestó y diseñó el arroz dorado, así como la experiencia investigadora previa de Ingo Potrykus, del ETH de Zurich, y de Peter Beyer, de la Universidad de Freiburg, codirectores de la tesis doctoral de Peter Bukhardt, y el papel clave de Gary Toenniessen, como director del Programa Internacional de Biotecnología del Arroz. Acompañado de datos científicos, con claras explicaciones sobre las metodologías empleadas, Regis cuenta la gran relevancia del primer arroz dorado, un hito en la historia de la biotecnología que desde el principio se ha querido mejorar para los fines con que fue concebido, es decir, para que los granos de ese arroz contengan la cantidad de  $\beta$ -caroteno, precursor de la vitamina A, adecuada para cubrir la deficiencia alimentaria en la población diana. Ese objetivo ha

dado lugar a sucesivas versiones de arroz dorado, intentando responder a los requerimientos y regulaciones internacionales que aplican, de manera especialmente severa, a los organismos modificados genéticamente destinados a la alimentación.

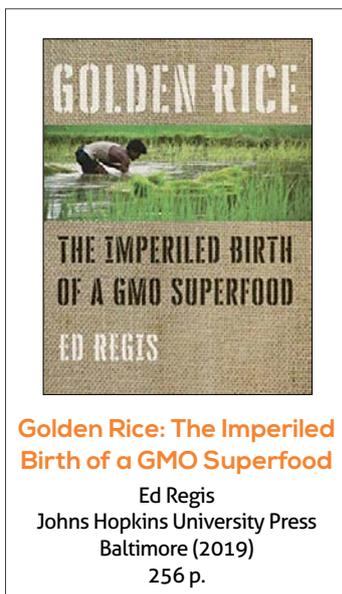
Destaca Regis, como obstáculo principal en la historia del arroz dorado, el Protocolo de Cartagena sobre Bioseguridad para la Convención sobre Diversidad Biológica, basado en un Principio de Precaución que puede llegar a bloquear la innovación tecnológica, por exigir la demostración científica de ausencia de unos riesgos potenciales que ni siquiera han sido descritos. En la maraña de limitaciones legales y reguladoras se entremezclan también errores, errores científicos perfectamente identificados y explicados, que han contribuido a alargar

el paso de la prueba de concepto al producto de mercado. Han contribuido incluso desastres naturales, como si el empeño de algunos por frenar el desarrollo del arroz dorado hubiera sido capaz, no solo de sabotear vandálicamente campos de cultivo experimentales, sino también de atraer un huracán para arrasarlos. La clara oposición de organizaciones activistas en contra del uso de cultivos genéticamente manipulados ha acompañado todos y cada uno de los pasos del arroz dorado, aprovechando cualquier traspies y buscando incansablemente riesgos no descritos que justifiquen la aplicación del principio de precaución. Sin embargo, el autor destaca la ineficiencia de tales organizaciones para aportar argumentos convincentes en contra del arroz dorado, puesto que no se han demostrado riesgos de toxicidad y alergenidad, ni ventaja de crecimiento de las plantas de arroz manipuladas genéticamente en ambientes naturales. También se hace eco de las movilizaciones de expertos reclamando la calificación de “crimen contra la humanidad” para el bloqueo de la desregulación del arroz dorado, dada su demostrada capacidad de aportar una solución al alto número de muertes debidas a la deficiencia de vitamina A y la ausencia de riesgos comprobables.

Explicar todo lo que ha puesto en peligro el nacimiento del arroz dorado durante 20 años no alivia la frustración, ni recupera las vidas perdidas durante ese tiempo, pero debería servir para corregir errores y mejorar la gestión de la innovación en un planeta que realmente la necesita.

**Emilia Matallana**

Instituto de Biología Integrativa de Sistemas I2SysBio  
(Universitat de València-CSIC)  
Departament de Bioquímica i Biologia Molecular, UV



**Golden Rice: The Imperiled Birth of a GMO Superfood**

Ed Regis  
Johns Hopkins University Press  
Baltimore (2019)  
256 p.

# ¡Hazte socio de la SEBBM y disfruta de todas sus ventajas!

SEBBM  
SEBBM

La Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM), cuya fundación data de 1963, cuenta actualmente con más de 3.700 socios y constituye la principal agrupación científica que coordina en nuestro país la actividad relacionada con el extenso campo de la Bioquímica y Biología Molecular.

Al hacerte socio de la SEBBM, tendrás derecho a:



- Recibir la revista de la SEBBM (cuatro números/año).
- Optar a becas y subvenciones.
- Inscripción reducida al congreso internacional de la Sociedad.
- Ayuda para la financiación de cursos.

## Cuotas

Socio Adherido<sup>1</sup>:

35 €/año

Socio Ordinario<sup>2</sup>:

65 €/año

<sup>1</sup> La Sociedad establece la categoría de Socio Adherido para permitir el acceso a la misma de todo aquel cuyo trabajo o interés personal esté relacionado con el desarrollo de la Bioquímica y Biología Molecular en España. Los Socios Adheridos están informados de todas las actividades de la Sociedad y pueden asistir a todas las sesiones de la misma, pero no tienen derecho a voto.

<sup>2</sup> Podrán ser Socios Ordinarios los científicos que hayan publicado investigaciones originales, registrado patentes o realizado otras contribuciones importantes en el campo de la Bioquímica y Biología Molecular. Las propuestas deberán realizarse en el formato facilitado por la Sociedad, con justificación explícita de méritos, y se enviarán, en los plazos que se establezcan, al Secretario de la Sociedad, quién les dará trámite.

## ¡Hazte SEBBM-Estudiante... de forma gratuita!

La Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM) ha creado la figura de "SEBBM-Estudiante", con el objetivo de fomentar la participación en nuestras actividades de estudiantes de Grado en las áreas de conocimiento de Bioquímica, Biología Molecular y Celular, Biomedicina, Farmacia, Biotecnología, Tecnología de los alimentos, y disciplinas afines.

Al convertirte en SEBBM-Estudiante podrás disfrutar de las siguientes ventajas de forma gratuita:

- Recibirás por correo electrónico la Revista SEBBM digital, publicación trimestral de divulgación y actualidad científica.
- Podrás conocer de primera mano y participar en actividades de la SEBBM.
- Tendrás información específica sobre convocatorias de becas y ayudas, opciones de posgrado y ofertas de trabajo en el campo de la biomedicina y la biotecnología.

**¡Regístrate sin cargo y difunde las ventajas de ser SEBBM-estudiante entre tus compañeros y compañeras!**

## La SEBBM participa en varios actos organizados en homenaje a Margarita Salas

Sin duda era una de las científicas más prestigiosas de nuestro país, mentora de muchas y muchos investigadores, y referente de la ciencia española. Ex-presidenta y Socia de Honor de la SEBBM, siempre dispuesta a colaborar con la sociedad en actividades de difusión de la ciencia. Por eso, desde la Comisión de Divulgación de la SEBBM hemos querido aportar nuestro pequeño granito de arena en varios de los homenajes organizados desde su fallecimiento, en noviembre del año pasado.

El pasado mes de enero, la SEBBM participó en la inauguración del Laboratorio Margarita Salas en el IES Cánovas del Castillo (Málaga). La propia Margarita había enviado al instituto una fotografía suya firmada con la siguiente dedicatoria: “Al IES Cánovas del Castillo de Málaga, en agradecimiento por fomentar el desarrollo de la ciencias desde las primeras etapas de la enseñanza”.

Este laboratorio se ha ambientado con algunos de los paneles editados con motivo de la exposición “Yo científico: Margarita Salas”, realizada en colaboración con la iniciativa Encuentros con la Ciencia, que coordina el Dr. Enrique Viguera, vocal de la Junta Directiva de la SEBBM y miembro de su Comisión de Divulgación. Originalmente concebida dentro del ciclo “Encuentros con la Ciencia” de 2013-2014, la muestra incluía varios paneles biográficos sobre Margarita Salas, y en ella se exponían algunos de sus premios nunca antes exhibidos: Premio Academia Europea, Distinción Fellow American Academy of Microbiology, Medalla de la Comunidad de Madrid en su categoría de Oro, Medalla SEBBM y Medalla Premio Rey Jaime I.

En el mes de febrero, con motivo del Día Internacional de la Mujer y la Niña en la Ciencia el Instituto de Biología Funcional y Genómica (IBFG), centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y de la Universidad de Salamanca (USAL), organizó el Primer Certamen del Concurso Escolar sobre Mujeres y Ciencia para visibilizar el trabajo de las científicas, así como sus logros, y contribuir a crear roles femeninos en los ámbitos de la ciencia y la tecnología.

En su primera edición, el concurso se centró en la figura de Margarita Salas a modo de homenaje póstumo. Desde Encuentros con la Ciencia y la





SEBBM colaboramos nuevamente con el préstamo de algunos paneles biográficos de la exposición "Yo científico: Margarita Salas", que fueron expuestos hasta el 28 de febrero en el patio de la Biblioteca Municipal Casa de Las Conchas. Ese mismo día tuvo lugar allí la clausura y entrega de premios, que contó con la participación del Dr. Viguera, quien impartió la conferencia: "Margarita Salas, la emoción de descubrir".

Por último, y coincidiendo con la celebración del Día internacional de la Mujer, el 5 de marzo la SEBBM colaboró en la organización del encuentro "Conociendo a una gran científica española: Margarita Salas vista por dos activas científicas", en la librería Liberespacio de Madrid. Las investigadoras Covadonga Alonso (Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria) y Margarita del Val (Centro de Biología Molecular Severo Ochoa CSIC-UAM) nos hablaron de los retos y descubrimientos de esta gran científica española.

Además de participar en estos actos, desde la SEBBM hemos querido recordar a Margarita Salas con la publicación en nuestra web de una semblanza *In Memoriam*, escrita por el Dr. Enrique Viguera desde el cariño y una profunda admiración. Podéis leerla en el siguiente enlace: <https://www.sebbm.es/web/es/divulgacion/acercate-nuestros-cientificos/3733-semblanza-in-memoriam-margarita-salas>.

**DIA INTERNACIONAL DE LA MUJER 2020**  
Conociendo a una gran científica española  
**MARGARITA SALAS**  
vista por dos activas científicas

**EUROPEAN INVENTOR AWARD 2019**

Las investigadoras **Covadonga Alonso** y **Margarita del Val** nos hablarán de los retos y descubrimientos de esta gran científica española fallecida recientemente

**JUEVES 5 DE MARZO**  
a las 18.30h.  
Para tod@s los públicos a partir de 9 años.  
Entrada libre hasta completar aforo

Librería Liberespacio  
www.liberespacio.com/actividades-en-liberespacio/  
91 544 78 43 - C/ Joaquín María López, 25  
Madrid (Metro Las Filipinas)

**SEBBM**

Inicio | SEBBM | Socios | Congresos | Agenda | Noticias | Educación | Divulgación  
En portada | Círculos | Asociados | Ayudas y premios | de la Ciencia | Sala de Prensa | y Empleo | científica

**SEBBM**

**Semblanza in memoriam Margarita Salas - Diciembre 2019**  
Artículo publicado en diciembre de 2019  
DOI: [http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv\\_RPC.2019.12.2](http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_RPC.2019.12.2)  
Enrique Viguera Minguez  
Universidad de Málaga  
[eviguera@uma.es](mailto:eviguera@uma.es)

## Próximos eventos internacionales en Bioquímica y Biología Molecular

### 43 Congreso SEBBM

Barcelona, España.

Pospuesto a 19-22 de julio de 2021

Organizadores: Manuel Serrano, Laura Herrero, Félix Goñi.

Sede: A confirmar próximamente.

El encuentro anual de SEBBM tiene como objetivo reunir a cerca de 700 investigadores de diferentes universidades y centros de investigación internacionales en diferentes etapas de su carrera, así como de diversas disciplinas relacionadas con la biología y las ciencias biomédicas.

Una parte central del Congreso serán los tres simposios simultáneos sobre los principales temas científicos y las tecnologías más avanzadas en el campo de la biomedicina. Se realizarán actividades satelitales como el *Curso de Introducción a la Investigación en Bioquímica y Biología Molecular*, la reunión anual de Coordinadores de Grados de Pregrado y Posgrado en Bioquímica y temas relacionados, el taller sobre Desarrollo Profesional para Jóvenes Investigadores y múltiples actividades de *Bioquímica en la Ciudad* durante esos cuatro días.

El objetivo es desarrollar un programa científico de alta calidad. La conferencia plenaria de clausura será a cargo de la profesora Barbara Cannon (Universidad de Estocolmo, Suecia), pionera y experta líder en



bioenergética, mitocondrias y tejido adiposo marrón.

La reunión SEBBM Barcelona 2020 es una gran oportunidad para que investigadores jóvenes y seniors establezcan nuevas colaboraciones, fomenten las relaciones de redes y establezcan contactos para proyectos conjuntos.

### IUBMB Focused Meeting / FEBS Workshop on Crosstalk between Nucleus and Mitochondria in Human Disease

Sevilla, España

Pospuesto a 18-21 mayo 2021

Sede: Scientific Research Centre Isla de la Cartuja (cicCartuja, Sevilla).

<https://crossmitonus2020.iubmb-febs.org/>

El programa científico se organiza en conferencias plenarias y comunicaciones orales seleccionadas de los resúmenes enviados. Particular esfuerzo se hará en dar preferencia a los investigadores jóvenes. El programa contempla asimismo tiempo suficiente para discusiones fructíferas y animadas, especialmente durante

las sesiones de presentaciones cortas de un minuto (*flash presentations*), pósteres y mesas redondas. Entre las singularidades de *CrossMitoNus* caben destacar las actividades *Guided Poster Tour* y *Speakers Corner*, que se realizarán en los descansos y sesiones de póster.

### 14th International Adenovirus Meeting

Toledo, España.

Pospuesto a 18-22 de mayo de 2021

<https://fems-microbiology.org/opportunities/14th-international-adenovirus-meeting/>

El encuentro internacional sobre adenovirus es una oportunidad para aquellos científicos interesados en todos los aspectos de la infección por este patógeno. Los expertos mundiales compartirán sus proyectos y los últimos resultados sobre la detección de adenovirus en la naturaleza; su impacto clínico; sus usos en viroterapias; ensamblaje de la partícula infecciosa; e interacción con el anfitrión.

### CATABOLITOS



# WALDNER



## LABORATORIO MÓVIL DE ANÁLISIS SARS-CoV-2

Waldner en apoyo a las organizaciones en su misión por combatir la pandemia de COVID 19, ha proporcionado una solución móvil de última generación para ampliar la capacidad de pruebas. Nuestro laboratorio de diagnóstico móvil puede proporcionar una capacidad de hasta 2820 muestras y cumple con las directrices de la OMS/CDC para las pruebas del SARS-CoV-2 a través de una infraestructura eficiente y móvil.

Ofrecemos un sistema sostenible “plug and play” que tan sólo requiere electricidad, suministro de agua y un lugar para instalarse, ya que ya está completamente equipado con la infraestructura necesaria y equipamientos de diagnóstico de alta tecnología totalmente automatizados (rRT-PCR).

Nuestra solución consiste en un laboratorio virológico, bacteriológico y de diagnóstico BSL-2 en el espacio más pequeño posible, que cumple con todos los requisitos de seguridad y aprobación necesarios y que se basa en un entorno de laboratorio estándar, por lo que en Waldner somos reconocidos en todo el mundo.

Se puede lograr una relación óptima entre coste y beneficio si es operado por técnicos de laboratorio capacitados in situ, y una vez que se haya superado la actual demanda urgente de pruebas, podrá utilizarse de manera sostenible para otro tipo, como genéticas, sarampión, la gripe, la tuberculosis, el SRAS y las pruebas de dopaje, ya que permite utilizar la mayoría de los métodos de detección de biología molecular.

Laboratorio móvil de análisis SARS-CoV-2 WALDNER  
Según recomendaciones de OMS, CDC y RKI

- **Bioseguridad**  
Laboratorio de virología, bioseguridad nivel 2 (BSL-2), siguiendo las recomendaciones de diagnóstico y seguridad entregadas por el Instituto Robert Koch de Berlín [www.rki.de](https://www.rki.de)
- **Metodología analítica**  
Según instrucciones especiales para el análisis del SARS-CoV-2, entregadas por la Organización Mundial de la Salud OMS y el Centro de Control y Prevención de Enfermedades CDC.



WALDNER



# La opción que mejor se adapta a sus necesidades

Fisher Scientific le ofrece soluciones, productos y promociones para su laboratorio en colaboración con las marcas líderes del mercado



[fishersci.es](http://fishersci.es)

 **fisher scientific**  
part of Thermo Fisher Scientific