



Newsletter nº4

Febrero 2022

© CIB Margarita Salas

¿Cómo abordar los grandes desafíos?

Enrique J. de la Rosa

Director del CIB Margarita Salas

“A grandes males, grandes remedios”, como dice el refrán. En el deseo y la esperanza de que ésta sea la última referencia a la COVID-19 en un editorial de nuestra newsletter, vuelvo a mencionar aquí dicha enfermedad, que nos ha mostrado la necesidad de la investigación desde diferentes enfoques disciplinares para poder mitigar el impacto personal y social de la pandemia. Esperemos haber aprendido la lección, pues nos acechan desafíos tan complicados y relevantes como el de la COVID-19, si no más, en un futuro indeterminado en el tiempo, pero inexorable en su devenir: resistencia bacteriana a los antibióticos; cambio climático con todas sus posibles consecuencias; necesidad de una gestión sostenible de los recursos materiales, incluyendo la producción de alimentos, y de la energía; nuevas zoonosis con potencial de causar nuevas pandemias; etc. Estos “grandes males”, además, aparecen interconectados entre sí, lo que incrementa la necesidad de estudiarlos desde varios puntos de vista. Por ejemplo, el desmedido uso de los combustibles fósiles en la producción de energía ha propiciado el cambio climático que, a su vez, junto con la destrucción de los ecosistemas por sobreexplotación, facilita la extensión de las zoonosis e impacta en la producción de alimentos. Pero también es necesario un abordaje integral, multidisciplinar, no solo de los problemas acuciantes de las personas, la sociedad, o el planeta, sino también de los temas más propios de la ciencia básica, que tienen muchas más facetas que las que una única disciplina puede desentrañar.

La política científica diseñada por el actual equipo de presidencia del CSIC planteó la necesidad de evolución de nuestro modo de abordar las cuestiones científicas bastante antes de que surgiera la COVID-19. A través de las Plataformas Temáticas Interdisciplinares (PTI) se empezó a articular un nuevo marco de investigación

que no solo permitiera un mejor abordaje de los problemas complejos, sino también facilitar la transferencia a la sociedad y al tejido empresarial de los resultados de la investigación, una de las asignaturas pendientes de nuestro sistema de I + D + i. No es que no existieran ejemplos previos de colaboración desde diferentes capacidades conceptuales y experimentales, pero no había un marco tan claramente definido en el CSIC.

En este mismo número de la Newsletter recogemos la celebración del XXV aniversario de la publicación de un trabajo de los grupos del CIB dirigidos por Santiago Rodríguez de Córdoba y Miguel Ángel Peñalva. Desde campos distintos, y con el apoyo posterior de otros investigadores que complementaron adicionalmente las capacidades de ambos grupos, unieron esfuerzos para un proyecto nuevo y ajeno a sus intereses principales: la caracterización de las bases moleculares del primer trastorno de origen genético descrito en la historia, la alcaptonuria. Ello les permitió realizar una excelente publicación, ser pioneros en España en secuenciar de forma completa un gen y, además, proporcionar una herramienta relevante para el diagnóstico de las metabolopatías congénitas.

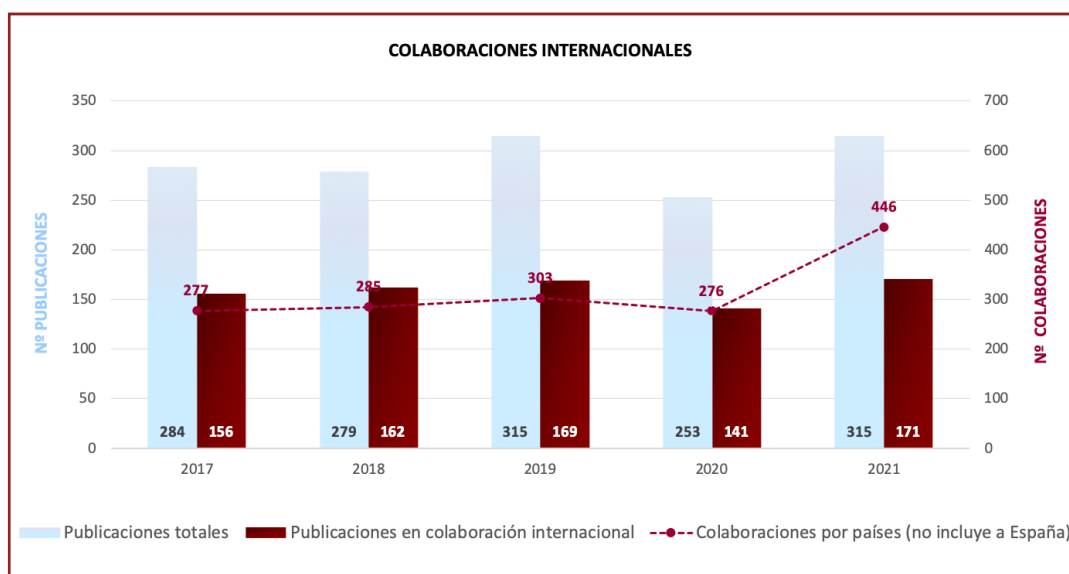
No es casualidad que aquello pudiera ocurrir en nuestro centro, como tampoco lo es la participación de grupos CIB Margarita Salas en varias de las PTI+ surgidas a raíz del Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia de la Unión Europea: Susplast, Salud-Global, Trans-Ener, Neuro-Aging y, deseablemente, la nueva iniciativa de Horizonte Verde. Hemos apoyado y respondido a las iniciativas de las PTI y, más recientemente, a la de las Conexiones CSIC, en coherencia plena con el carácter multidisciplinar del CIB Margarita Salas desde sus orígenes, no siempre bien explicado ni bien comprendido, tanto fuera como dentro del centro. Dicho carácter nos dota de las capacidades personales y técnicas para abordar cuestiones complejas, a veces solo lateralmente relacionadas con las líneas específicas de nuestra investigación, pero enmarcadas en el reto común de la **Biología para el Bienestar Global**.

Unos pocos números

La publicación de los resultados de nuestras investigaciones en forma de artículos en revistas científicas, así como las revisiones y los libros especializados que compendian el conocimiento en nuestros campos de investigación, son la forma primordial de poner nuestro trabajo al alcance de la comunidad científica de todo el mundo. De esta forma, presentamos nuestros resultados para

su crítica y validación, y lo compartimos para que pueda servir de base para futuras investigaciones que hagan avanzar el conocimiento global y contribuyan a la solución de problemas de las personas, de la sociedad y del planeta.

Estamos en plena revisión del sistema de evaluación de la calidad de las publicaciones para seguir las recomendaciones de [DORA](#) (San Francisco Declaration on Research Assessment). Por ello, en lugar de los índices bibliométricos, hemos decidido presentar el grado de internacionalización de las mismas, en términos de co-



laboración con grupos de otros países en la realización y la publicación del trabajo. Es un criterio que ha sido, y seguro permanecerá, de referencia. Los investigadores del CIB Margarita Salas han realizado 1.446 publicaciones en el periodo 2017-2021, de las cuales el 55% cuentan con autores de otros países, lo que resulta en un total de 1.587 referencias a dichos países en las autorías. Todo ello constituye una prueba documentada no solo de nuestra actividad de generación del conocimiento, sino también de nuestra vocación de colaboración internacional.

Las bases moleculares de la alcaptonuria desde dentro: CIB, 1995-1996

Miguel Ángel Peñalva

Profesor de investigación del CSIC en el
CIB Margarita Salas

El CIB Margarita Salas celebró el pasado mes de septiembre de 2021 los 25 años del descubrimiento del gen causante de la alcaptonuria. El hallazgo, liderado por los investigadores Santiago Rodríguez de Córdoba y Miguel Ángel Peñalva, fue portada de la revista *Nature Genetics* en septiembre de 1996, y supuso la primera secuenciación completa de un gen humano que tuvo lugar en España.

La alcaptonuria es una enfermedad rara que afecta a una de cada 250.000 personas en el mundo y tiene la característica de ser el primer trastorno de origen genético descrito en la historia. Se caracteriza porque la orina de quienes la padecen se tiñe de color oscuro al entrar

en contacto con el aire. Fue Archibald Garrod, médico inglés, quien primero se interesó por esta patología, investigándola a comienzos del S. XX y concluyendo que el origen de la enfermedad tenía que ser el mal funcionamiento de una enzima, cuyo fallo vendría provocado por un defecto en las instrucciones para producirla. Esto supuso una aproximación muy acertada a la función que realizan los genes en los seres vivos.

[Miguel Ángel Peñalva](#) describe en el siguiente texto sus recuerdos de cómo se gestó este hallazgo recientemente conmemorado, en lo que constituye otro ejemplo de investigación interdisciplinar.

Bienio 1995-1996. Arrinconados contra el lado estrecho del paralelepípedo de la cuarta planta, ala de Joaquín Costa del edificio de la calle Velázquez 144, se apelotonaban tres grupos de investigadores relativamente

jóvenes, aunque, según la tradición que la casa demanda, dispares en cuanto a sus temáticas de trabajo. “Los Peñalva” poblábamos la esquina, donde ocupábamos dos laboratorios pequeños, uno dando a Joaquín Costa, donde estaba mi despacho (unos 3 m²), el otro dando al patio, en el que se instaló Teresa Suárez. En el laboratorio ‘anterior’ (en dirección a los ascensores), Flora de Pablo y Enrique J. de la Rosa investigaban el papel de los factores de crecimiento en el desarrollo del sistema nervioso. Al otro lado del pasillo, con las ventanas dando al patio, vivía el grupo de Víctor de Lorenzo, apodado oficialmente “Genética molecular de *Pseudomonas*”, que contaba con el inestimable refuerzo de Pepe Pérez-Martín. En ese bienio, Pepe y Víctor publicaron, además de varios trabajos “menores”, dos trabajos en PNAS y uno en Cell, ¡firmado tan solo por Pérez-Martín y de Lorenzo!

Hace un cuarto de siglo mi laboratorio trabajaba en la regulación transcripcional del metabolismo secundario en hongos, usando como modelo la ruta de biosíntesis de penicilina en *Aspergillus nidulans*, un pariente cercano, pero genéticamente manipulable, de *Penicillium chrysogenum*. Habíamos firmado un contrato de investigación con la firma Antibióticos S.A., compañía en la que yo había trabajado seis años. En su fábrica de León se producía penicilina G, un derivado del ácido 6-aminopenicilánico en el que el carboxilato de una molécula de ácido fenilacético forma un enlace amida con el grupo NH₂. Para favorecer la biosíntesis del producto deseado, los fermentadores se suplementaban con grandes cantidades de ácido fenilacético. El inconveniente era que *Penicillium*, como su primo hermano *Aspergillus nidulans*, era capaz de degradar este compuesto. El objetivo del proyecto era caracterizar la ruta metabólica de degradación de fenilacético para inactivarla genéticamente, primero en el organismo modelo como prueba de concepto y después en el organismo de producción. Para encargarse de este proyecto había contratado a José Manuel Fernández Cañón, una de las personas más brillantes que he conocido en mi carrera científica. José Manuel había hecho su tesis doctoral dirigido por José María Luengo en la Universidad de León, trabajando en la enzimología de la biosíntesis de antibióticos β-lactámicos, y contaba por tanto con una experiencia de lo más adecuada para el proyecto.

Para clonar los genes responsables del catabolismo de fenilacético aprovechamos el hecho de que, en los hongos, muchos genes implicados en el catabolismo de fuentes de carbono alternativas a las glicolíticas se expresan a niveles muy altos cuando al medio se añade el sustrato de la ruta. Por eso usamos un procedimiento de hibridación sustractiva de RNA, un proceso técnicamente complejo que se basaba esencialmente en la separación de híbridos cDNA::RNA de doble banda de cade-

nas simples de RNA, enriquecidas en los transcritos de interés. En un mundo ideal, esta separación se realizaba en una columna de hidroxipatito preparada de fábrica para recircular agua a 68° por una camisa exterior. Pero aquello era un lujo que no podíamos abordar. Chema, es decir, José Manuel –nunca he sabido por qué le llamamos Chema– tenía la casa llena de peceras y era un manitas de la recirculación de agua, por lo que montó un instrumento diabólico con una columna convencional insertada en un baño de agua lleno de algas y otras porquerías micro y macroscópicas. Para mi sorpresa el RNA resistió y la columna funcionó, y cuando caracterizamos los retro-transcritos enriquecidos por este sistema encontramos que una gran mayoría de los genes representados en la cDNA-teca se correspondían con genes inducibles por fenilacético. Cuando nos pusimos a caracterizarlos nos dimos cuenta de que además de abundantes cDNAs de citocromos P450, potencialmente pertenecientes a la ruta catabólica del fenilacético, había otros, los más abundantes, claramente pertenecientes a la ruta catabólica de fenilalanina y tirosina. El más abundante de ellos lo llamamos fahA (léase facha). Codifica para una proteína que muestra un 47 % de identidad en su secuencia de aminoácidos con la fumarilacetoacetasa humana, en adelante FAH. Por algo los hongos son primos hermanos de los metazoos.

En las personas, el déficit de FAH causado por la presencia en el gen homólogo, en homocigosis o heterocigosis compuesta, de mutaciones de pérdida de función, da lugar a una enfermedad devastadora denominada tirosinemia tipo uno (HT1) o hepato-renal. El daño celular se produce por los compuestos que se acumulan especialmente en hígado y riñones cuando la ruta catabólica de fenilalanina y tirosina se ve interrumpida por el déficit enzimático. Estos compuestos son tanto tóxicos como mutagénicos, y por lo tanto son causa inevitable de cirrosis hepática y de hepatocarcinoma. Hasta hace relativamente poco esta gravísima enfermedad solo podía tratarse mediante trasplante de hígado en las etapas primeras de la vida. Hoy día, la disponibilidad de un fármaco llamado nitisinona, que interrumpe el catabolismo de los aminoácidos aromáticos a nivel de una enzima que funciona corriente arriba de la FAH, ha mejorado sustancialmente el pronóstico y el tratamiento de los niños afectados por este déficit congénito del metabolismo.

El metabolito diagnóstico que se busca en los cribados neonatales orientados a detectar la enfermedad es un compuesto llamado succinilacetona (SA). En muy poco tiempo habíamos construido un mutante de delección del gen fahA de *Aspergillus*, y Chema había demostrado por “la prueba del algodón” (cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas) que los cultivos del hongo mutante alimentados con fenilalanina acumulaban SA, lo que subrayaba que las similitudes entre los

hongos y los humanos se extendían también a nivel bioquímico, dado que déficits equivalentes daban lugar a la acumulación de compuestos idénticos. De hecho, cuando cultivábamos el hongo mutante *fahΔ* en placas de cultivo suplementadas con lactosa como única fuente de carbono, éste crecía tan feliz como el silvestre. Sin embargo, cuando a esas placas de cultivo añadíamos una mezcla de lactosa y fenilalanina, el mutante, al contrario que la estirpe silvestre, era incapaz de crecer, con certeza porque acumulaba los compuestos tóxicos derivados de la Phe/Tyr, causativos del daño hepato-renal en los seres humanos.

Mientras tanto, cuatro pisos por debajo, a nivel de la calle Joaquín Costa, tres investigadores compartían un laboratorio grande. Uno de ellos era [Santiago Rodríguez de Córdoba](#), que a su vuelta de Estados Unidos se había concentrado en un proyecto relacionado con las enfermedades asociadas con la cascada del complemento. Santiago y yo habíamos llegado al Centro de Investigaciones Biológicas a finales de los años 80, siendo director Pepe Gómez Acebo, y habíamos compartido laboratorio, lo que nos había llevado a compartir también las penalidades y necesidades insatisfechas de los que llegan al CIB como novatos. Casi diez años más tarde, en la época de la HT1, Santiago y yo compartimos además la afición por el ciclismo en carretera, y prácticamente todos los fines de semana salíamos a hacer kilómetros junto un amigo común, Tito Silva. Durante las horas que pasamos sobre la bicicleta tuvimos mucho tiempo para hablar de todo, tirosinemia inclusive. Además, ambos conocíamos muy bien nuestros respectivos proyectos de investigación porque nuestros laboratorios estaban directamente conectados por la escalera de incendios, lo que nos facilitaba el mantener encuentros frecuentes en los que charlábamos relajadamente sobre nuestros objetivos.



Miguel Ángel Peñalva (izq.) y Santiago Rodríguez de Córdoba (dcha.) junto con sus respectivas Pinarello y Colnago en la plaza Mayor de Brunete.

Mientras tanto, Chema y yo estábamos muy excitados porque entre los genes de la ruta catabólica de fenilalanina que estaban aún sin caracterizar y que posiblemente estaban representados en nuestra cDNA-teca se encontraba el gen que codifica para la homogentísico dioxigenasa (abreviada HGO), la proteína que el médico británico Archibald Garrod había postulado a principios del siglo XX que era deficiente en los enfermos de alcaptonuria (AKU), hecho que demostró Bert La Du en 1955. La alcaptonuria, además de su importancia médica, tenía una enorme importancia histórica, al ser la enfermedad con la que Garrod acuñó el término de ‘error congénito del metabolismo’, y la primera enfermedad humana que se ajustaba al mecanismo de herencia postulado por las leyes de Mendel para un carácter recesivo, según el genetista William Bateson hizo saber al propio Garrod. Sorprendentemente, y a pesar de esta importancia, el gen humano no había sido aún caracterizado en 1995, ni por tanto se habían descrito las mutaciones causativas de la enfermedad. En otras palabras, se desconocían las bases moleculares de la alcaptonuria.

Chema y yo estábamos convencidos de que, estando la ruta metabólica de la fenilalanina tan conservada, una vez identificado en nuestra cDNA-teca el transcrito de la HGO de *Aspergillus*, con un nivel de identidad de secuencia proteica del 50 % entre las enzimas que catabolizan la fenilalanina en hongos y humanos, no nos sería muy difícil encontrar en las incipientes bases de datos de transcritos humanos RNAs que codificasen para la proteína homóloga. Al gen de *Aspergillus* llegamos por dos caminos diferentes. En primer lugar, dentro de la cDNA-teca detectamos mediante secuenciación la existencia de clones que potencialmente codificaban para dioxigenasas. Pero la biología molecular hubiese sido insuficiente para identificar la HGO, porque nos habría obligado a ir clon a clon para descartar que los candidatos codificasen enzimas en la ruta catabólica del fenilacético o, alternativamente, la parahidroxifenilpirúvico dioxigenasa, como la HGO perteneciente a la ruta de la fenilalanina. La genética vino en nuestro apoyo. Cuando se sembraban en placas de cultivo que contenían lactosa y fenilalanina, los mutantes *fahΔ*, recordemos, eran incapaces de crecer. Pero si se dejaban las placas sobre la mesa durante varios días aparecían unos sectores arborescentes de micelio alrededor de los puntos de inóculo, que los genéticos de hongos identificamos rápidamente como clones mutantes que portaban mutaciones supresoras extragénicas que rescataban la viabilidad.

Los pacientes humanos con alcaptonuria acumulan ácido homogentísico como resultado del déficit enzimático. Este ácido se excreta en grandes cantidades por la orina, y se oxida fácilmente con el aire, dando lugar a una serie de compuestos coloreados característicos de esta patología. Dichos compuestos coloreados, fenóli-

cos, también se acumulan en los cartílagos de las grandes articulaciones y en otras zonas de tejido conectivo, dando lugar a una progresiva enfermedad incapacitante. Los sectores arborescentes que aparecían en nuestras placas de cultivo acumulaban un compuesto que daba al medio una coloración similar al de la orina de los pacientes con alcaptonuria. Así nos dimos cuenta de que habíamos identificado el gen.

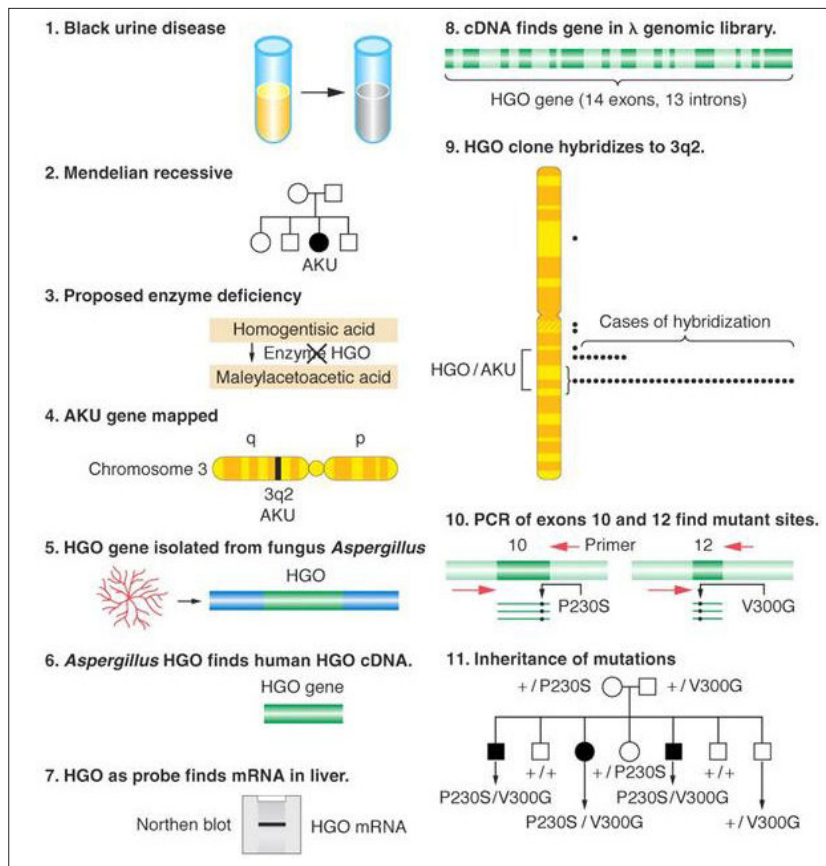
Para nuestra suerte, mediante experimentos de genética clásica, pudimos determinar que los genes de FAH y de la homogentísico dioxigenasa estaban estrechamente ligados, a menos de un centimorgan, en el cromosoma VII del hongo. Así, paseando unos pocos centenares de pares de bases por el cromosoma encontramos un gen cuyo producto era, ¡eureka!, una dioxigenasa. Cuando eliminamos el gen, que denominamos *hmgA*, mediante ingeniería genética, las cepas mutantes acumularon ácido homogentísico. Mediante ensayos enzimáticos demostramos que las cepas mutantes, al contrario que las silvestres, carecían de actividad homogentísico dioxigenasa.

El siguiente paso era obvio: con la ayuda de Santiago, mediante una búsqueda TBLASTN, rastreamos las bases de datos humanas de secuencias cortas de RNA (*expressed sequence tags*, ESTs) disponibles en el *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) e identificamos RNAs que se expresaban en los tejidos esperados y que nos permitieron reconstituir prácticamente la secuencia codificante completa de la homogentísico dioxigenasa humana. Antes del verano de 1995 Chema y yo mandamos sendos trabajos a *PNAS* y *JBC* con el resumen de nuestros experimentos y la identificación de ESTs humanas, que fueron aceptados casi a vuelta de correo. Las secuencias parciales de cDNA estaban publicadas ya en otoño, lo que suponía un peligro, dado que eran completamente accesibles a los potenciales competidores.

Mientras tanto, Santiago y yo discutíamos casi diariamente sobre el progreso este proyecto. Quedaba por

recorrer un largo camino hasta llegar a identificar las bases moleculares de la alcaptonuria. Este camino no lo hubiésemos recorrido sin Santiago, por dos razones. Primero porque en aquel entonces nuestra experiencia en genética humana era nula, o casi. En segundo lugar, porque cuando Santiago se convenció de que el proyecto no solo era apasionante (que ya lo sabía) sino factible solo si él se implicaba a fondo, no dudó ni un minuto en atacar el problema con todos sus recursos intelectuales y técnicos, que eran muchos, abandonando sus otros proyectos. El éxito estaba asegurado.

Santiago puso en marcha dos abordajes. El primero fue



El análisis de la alcaptonuria (enfermedad de la orina negra).

De: "An introduction to genetic analysis", Anthony Griffiths. Copyright © 2000, W. H. Freeman & Co Ltd.

que ésta era la posición en la que se debía de encontrar el gen causativo de la alcaptonuria. Pese a que esta región contiene un buen puñado de genes, los experimentos de Elena y Santiago representaban una sólida evidencia de que el gen que habíamos identificado era el afectado en los pacientes, causativo de la enfermedad.

Sin embargo, era el segundo abordaje el más crítico para nuestros objetivos. Había que demostrar que mutaciones de pérdida de función en el gen localizado a 3q2 co-segregaban con la enfermedad, y que los pacientes eran homocigotos o heterocigotos compuestos para mutaciones causativas. El primer paso para ello era disponer de la capacidad de secuenciar las regiones exónicas del gen AKU humano. Hasta entonces conocíamos la secuencia completa codificante, pero carecíamos de información sobre las regiones intrónicas, la cual nos era

el de mapear la posición del gen, usando la sonda de cDNA, en un cariotipo humano. Para ello pidió la ayuda de una colaboradora suya, Elena Fernández-Ruiz, del Hospital de la Princesa, que era experta en hibridación *in situ* (FISH) de extendidos cromosómicos con sondas fluorescentes de genes. Elena demostró sin ningún tipo de ambigüedades que el gen que codifica para el RNA que habíamos reconstituido mapeaba en la banda q2 del cromosoma 3. Un par de años antes, un equipo del Instituto Pasteur había determinado

necesaria para diseñar los primers que amplificarían por PCR los exones. Begoña Granadino, en el laboratorio de Santiago, se puso a ello, y mediante el rastreo de una genoteca genómica pudo reconstruir el gen completo y determinar su secuencia. El gen de HGO fue el primer gen secuenciado completamente en España. Tiene una longitud de 54.363 pares de bases. Su secuencia codificante está repartida entre 14 exones cuyo tamaño oscila entre 35 y 360 pares de bases. Esta complejidad organizativa contrasta con la estructura mucho más simple del gen de *Aspergillus*, que está interrumpido por un único intrón de unas decenas de pares de bases. En las secuencias intrónicas, Begoña detectó varias repeticiones simples de secuencia (SSR) que eran altamente polimórficas entre los distintos pacientes, lo que fue extremadamente útil para reconstruir el origen geográfico de las distintas mutaciones. Pero esa historia es para más adelante.

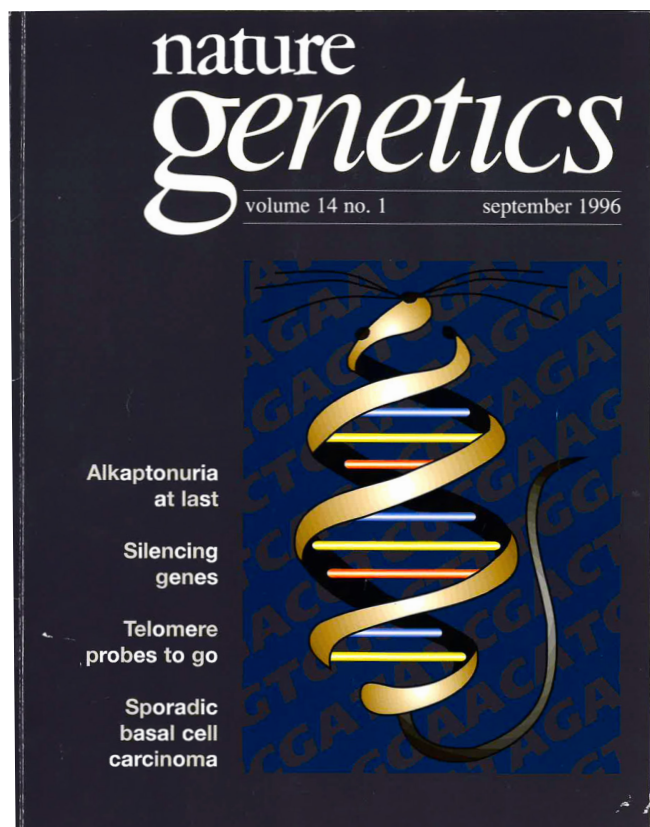
En esta situación, a principios de 1996, estábamos en un punto crítico. La reconstrucción del cDNA humano había permitido a Chema demostrar que la proteína por él (el cDNA, no Chema) codificada tenía actividad HGO, pero no podíamos avanzar más sin tener la posibilidad de caracterizar genéticamente a pacientes. Esta tarea distaba mucho de ser fácil, puesto que la incidencia de la enfermedad es de un paciente por cada cuarto de millón de nacimientos. En este punto nos beneficiamos de la ayuda tan entusiasta como desinteresada de la doctora Magdalena Ugarte, Catedrática de Bioquímica en la Universidad Autónoma de Madrid y directora del Centro de Diagnóstico de Enfermedades Metabólicas (CEDEM). Maleni utilizó todos sus recursos e influencias para encontrar pacientes que quisiesen colaborar con nuestras investigaciones. Finalmente encontró una familia en Sevilla de padres normales en la que, de siete hermanos, dos hijos y una hija padecían la enfermedad, y que amablemente accedió a donar sangre para los análisis genéticos. Ni corto ni perezoso Santiago se sacó un billete de AVE y se presentó en Sevilla para obtener las muestras de sangre. Pronto apareció una segunda familia en Madrid con tres hijos, un varón y una mujer alcaptonúricos y una tercera hija normal.

La secuenciación de las regiones exónicas del gen AKU en todos los miembros de las dos familias fue llevada cabo por Begoña, Chema y un nuevo estudiante de Santiago, Daniel Beltrán-Valero de Bernabé, que haría su tesis en el proyecto de alcaptonuria. Este estudio reveló que, como había esperar de la herencia mendeliana, los dos padres de la familia M eran portadores en heterosis de una transición C>T en la posición 817 de la secuencia codificante, lo que resultaba en una sustitución de la prolina 230 por serina en el enzima. Tanto el hijo como la hija enfermos eran homocigotos para dicha mutación, mientras que la hija no afectada era heterocigota, lo que cuadraba con la herencia mendeliana recesiva de

la enfermedad. El carácter patogénico del alelo P230S se reiteró cuando se encontró que los tres hijos/as alcaptonúricos en la familia S eran heterocigotos compuestos, portadores de P230S y de una segunda mutación resultante en la sustitución V300G, mientras que los cuatro hermanos restantes, sanos, eran bien homocigotos para el alelo silvestre bien heterocigotos portadores de un alelo potencialmente patogénico (P230S, V300G) y el alelo silvestre, que se comportaba como dominante. Segunda ley de Mendel en su vertiente médica. Para redondear la demostración de que la mutación P230S era patogénica, Chema la introdujo en el plásmido que expresaba la enzima HGO humana en bacterias. La proteína P230S pura esencialmente carecía de actividad enzimática. El trabajo estaba redondo y listo para mandar a publicación.

Para evitar 'sorpresas', previamente habíamos establecido contacto con Kevin Davies, *Chief Editor* de *Nature Genetics*, que había manifestado su interés por publicar el trabajo si éste atravesaba el filtro de los *referees*. En 1997, *Nature Genetics* tenía un factor de impacto de 38,8, que se comparaba favorablemente con el 27,3 de *Nature*, e incluso con el 37,3 de *Cell*. En 1996, la implantación de Internet y el correo electrónico era bastante limitada. Los informes de los *referees* llegaron por fax firmado por la subeditora Lauri Goodman, quien nos comunicaba la buena noticia de que habían valorado muy positivamente el manuscrito, así como su propia impresión de que el manuscrito representaba un "*milestone in the history of alkaptonuria*". El manuscrito, de referencia NG-3891, fue corregido y mandado de vuelta a la oficina de Washington DC el 8 de julio. El 12 de julio de 1996, también por telefax, recibimos la noticia de la aceptación definitiva. El trabajo fue publicado en el número del 1 de septiembre, con una frase en la portada que decía '*Alkaptonuria at last*'. En las páginas interiores aparecía un *News & Views* firmado por Charles Scriver, la persona más respetada en el campo de las metabolopatías, en unos términos muy laudatorios. Scriver, como Garrod médico de formación y profesión, es un ferviente admirador de la carrera científica de éste y había contribuido a que la figura de Garrod, frecuentemente ignorada y en ocasiones ninguneada, se recuperase para la historia de la medicina. Él había sido responsable entre otras cosas de la reedición del libro clave de Garrod, publicado en 1931, titulado "*Inborn Factors in Disease*", un libro que anticipó conceptos claves como susceptibilidad genética a la enfermedad, y que predijo con admirable perspectiva el futuro de la medicina individualizada. Seguramente era él, Scriver, el evaluador que había escrito como resumen de su informe '*Thank you for this elegant paper. Garrod would be delighted. Certainly this reader is*'.

A partir de entonces comenzaron dos nuevas historias. Una fue la del reconocimiento internacional por el abor-



daje tan original y por la nitidez de los experimentos con los que habíamos demostrado la base molecular de la alcaptonuria. El éxito fue recogido por [Matt Ridley](#) en su famoso bestseller '*Genome, the autobiography of a species in 23 chapters*', por el mismísimo [Jim Watson](#) en su libro '*DNA, the secret of life*', e incluso en un libro de filosofía de la ciencia '*How the unconscious shapes modern science?*', firmado por [Robert Pollack](#). El libro de texto clásico de Genética '*An introduction to Genetic Analysis*' recoge la historia, a la que dedica dos figuras a toda página, en su séptima edición (año 2000). Finalmente, mi mentor de mi etapa post-doctoral, Claudio Scazzocchio (entonces en Paris-Orsay), publicó un laudatorio editorial en *Trends and Genetics*, titulado '*Alkaptonuria, from human to moulds and back*'.

La segunda historia es la de un éxito insuficientemente conocido por la comunidad científica en España. Santiago fundó una unidad mixta de patología molecular en la prestigiosa Fundación Jiménez Díaz, a cuyo laboratorio se trasladó la segunda mitad de 1996. Como el lector habrá sin duda adivinado, Santiago recibió muy poco apoyo material para aquella iniciativa, y en una charla relajada de '*old buddies*' me recordó que tuvo que pintarse el laboratorio él mismo.

Pese a esos inconvenientes "menores", Santiago retomó el trabajo en alcaptonuria con su estudiante Daniel Beltrán Valero de Bernabé y lo llevó desde una situación inicial de insuficiente caracterización del gen AKU a convertirlo en uno de los genes humanos mejor estudiados. Durante esta aventura Santiago y su grupo demostraron que el gen de la alcaptonuria estaba poblado

de secuencias hipersensibles a la mutación y caracterizaron el gen de pacientes de prácticamente todo el mundo, desde Eslovaquia, cuya población muestra una frecuencia de incidencia muy superior a la del resto de la población europea, hasta la Isla de la Reunión, en la que se le da un interesante fenómeno denominado 'la paradoja de la Reunión': un efecto fundador con múltiples variantes alélicas, lo cual parece ser, en sí mismo, un oxímoron. Estos estudios poblacionales tienen incluso trascendencia para el estudio de las migraciones humanas trazadas a través de las variantes alélicas de alcaptonuria y de los haplotipos a ellas asociados. Al final de esta etapa habíamos acumulado, gracias a este trabajo de Santiago y al aislamiento y caracterización metódica de nuevos mutantes del hongo que realizó mi ayudante Elena Reoyo, una lista notable de mutaciones, que Santiago había reunido en una tabla que se publicó en la web del CIB con el nombre de AKUdb. Dicha tabla estuvo a punto de perderse, pero afortunadamente hemos podido recuperar una versión intacta que esperamos incorporar pronto a una web/portal monográfico que reunirá la información histórica y científica sobre la alcaptonuria para uso académico.

En mi laboratorio, mientras tanto, se había incorporado José Manuel Rodríguez Rodríguez, Secho, que estaba purificando y analizando la actividad enzimática de todas las proteínas HGO mutantes que nos parecían particularmente interesantes. Mientras Secho analizaba constantes cinéticas, David Timm, un cristalógrafo americano que por entonces trabajaba en la Universidad de Indiana, nos contactó para colaborar en la resolución de la estructura 3-dimensional de la enzima, que resultó funcionar en forma homohexamérica. El correspondiente trabajo, que se publicó en *Nature Structural Biology* en el año 2000, nos permitió estudiar la relación entre genotipo y fenotipo bioquímico, al correlacionar las constantes cinéticas que Secho estaba midiendo con el efecto predecible de las mutaciones en su contexto estructural. Quizás es este el punto de éxito en el que debiera terminar la historia.

Pero no me resisto. No he acabado. Quiero recalcar dos aspectos fundamentales de esta larga historia. El primero, el valor incalculable que tiene el principio de serendipia, entendiendo como tal el cúmulo de casualidades que espero haber descrito con suficiente lucidez en los párrafos anteriores, el cual llevó a establecer un potente equipo multidisciplinar que fue capaz de abordar un problema de la magnitud que la identificación del gen de alcaptonuria tenía a mediados de los 90. La segunda es que este cúmulo de casualidades no hubiera sido posible de no haber sido el CIB un centro multidisciplinar que permitió coincidir en el espacio y en el tiempo a los grupos con intereses y experiencia tan dispares como el mío y el de mi admirado Santiago.

“Para nosotras, la multidisciplinariedad siempre ha sido y será una fortaleza”

Carmen Fernández Alonso

Doctora en Ciencias Químicas del CIB Margarita Salas

El CIB Margarita Salas se ha caracterizado desde su creación en 1953 por agrupar a investigadores procedentes de áreas diversas en microbiología, enzimología, endocrinología, metabolismo, neurología, biología del desarrollo, etc., lo que le ha dado un carácter multidisciplinar y dinámico, en constante evolución, y la visión de profundizar en el conocimiento en Biología en un sentido amplio.

Tradicionalmente esta multidisciplinariedad se ha percibido como un factor negativo. Sin embargo, en el contexto de la investigación científica, hacer frente a problemas globales requiere definir estrategias que aborden esos retos desde aproximaciones interdisciplinares.

Un ejemplo de investigación interdisciplinar desarrollado en el CIB Margarita Salas es el que se recoge en un trabajo recientemente publicado en la revista [Journal of Experimental Botany](#) por las investigadoras [Pilar S. Testillano](#), [Ana Martínez](#) y [Carmen Gil](#), que demuestra por primera vez en plantas que ciertas pequeñas moléculas inhibidoras de la enzima glucógeno sintasa quinasa 3β (GSK-3β) de mamíferos aumentan la tasa de reprogramación celular y la producción de embriones somáticos en varias especies cultivadas, concretamente en colza, cebada y alcornoque, un hallazgo con importantes repercusiones tecnológicas.

Pilar S. Testillano lidera el grupo de [Biotecnología del polen de plantas cultivadas](#) en el CIB Margarita Salas y es actualmente vicedirectora de este centro. Ana Martínez y Carmen Gil son las investigadoras principales del grupo de [Química médica y biológica traslacional](#) y son co-fundadoras de la spin-off del CSIC Ankar Pharma S.L. En esta entrevista hablamos con las investigadoras acerca de este trabajo, y les preguntamos acerca de su opinión en cuanto a la multidisciplinariedad.

Pregunta | Para empezar, ¿podéis describir brevemente el trabajo realizado en vuestros grupos y las líneas de investigación principales a las que os dedicáis?

Pilar S. Testillano (PST) | En nuestro laboratorio investigamos los mecanismos reguladores de la reprogramación celular en plantas y el desarrollo del grano de polen, y sus aplicaciones biotecnológicas en agricultura sostenible. Entre estos reguladores, analizamos el papel de la autofagia, proteasas, factores epigenéticos, hormonales, o la remodelación de la pared celular, entre otros factores. Una de las principales aplicaciones biotecnológicas

de la reprogramación celular es la embriogénesis somática, la cual permite regenerar *in vitro* plantas seleccionadas, de forma masiva y controlada y en tiempos mucho más cortos que en el campo, lo que permite por ejemplo acelerar la mejora y obtención de nuevas variedades agrícolas, más productivas o adaptadas a estrés producidos por el cambio climático, y en el ámbito forestal. Por ejemplo, permite acortar enormemente el tiempo de producción y propagación de árboles resistentes a patógenos o condiciones ambientales adversas, para programas de reforestación y conservación de ecosistemas amenazados.

Carmen Gil y Ana Martínez (CG/AM) | Nuestro grupo tiene una amplia experiencia en el diseño, síntesis y desarrollo de nuevos fármacos para enfermedades neurodegenerativas e infecciosas, principalmente. En estas dos grandes áreas, hay en la actualidad una falta de tratamientos eficaces y a la vez, una gran necesidad de ellos dado el gran número de población que las padece y los costes sociales y personales que conllevan.

P | Con este contexto en mente, ¿cómo surge una colaboración desde líneas que están aparentemente alejadas? ¿Qué ha motivado este trabajo?

PST | La tecnología de regeneración *in vitro* de plantas tiene aún muchas limitaciones, siendo muy ineficiente en muchas especies de interés agroforestal, por lo que la búsqueda de nuevos métodos que promuevan la reprogramación celular es un objetivo que abordamos en nuestro laboratorio. Yo conocía hallazgos en el campo de la biología celular humana que demostraban el gran potencial de las “pequeñas moléculas” para promover reprogramación en células de mamífero y pensé que quizá algunas de estas moléculas podrían también aumentar el proceso en plantas. Así que les pregunté a Ana y Carmen qué les parecía la idea y si probábamos con algunas de las moléculas que ellas habían diseñado con fines terapéuticos, en los sistemas de embriogénesis *in vitro* de plantas de nuestro laboratorio. Les encantó la propuesta e iniciamos la colaboración, con una idea muy novedosa, pero que los resultados están demostrando va a ser muy útil.

CG/AM | Como resultado de nuestra investigación, tenemos una quimioteca propia de moléculas pequeñas de un gran valor, puesto que pueden ser utilizadas como herramientas farmacológicas para diferentes proyectos que van surgiendo. Estas moléculas están caracterizadas en muchos casos y sabemos algunas de las dianas que modulan y su acción farmacológica. Una de las líneas activas es el diseño de pequeñas moléculas que puedan



Ana Martínez



Carmen Gil



Pilar Sánchez Testillano

estimular la neurogénesis endógena -es decir, la producción de nuevas neuronas a partir de las células madre neurales existentes en zonas concretas de nuestro cerebro- ya que pueden tener un potencial terapéutico muy alto en la reparación o modulación de muchos procesos de daño neuronal. Cuando Pilar nos preguntó si teníamos algún compuesto que pudiera ayudar o estimular la embriogénesis, pensamos que quizás estas moléculas pudieran tener este efecto, puesto que ya habíamos probado la modulación en células madre adultas en modelos animales.

P | ¿Cuáles son los resultados principales que habéis obtenido?

PST | Varias moléculas han funcionado, aumentando la tasa de reprogramación y embriogénesis y la producción *in vitro* de embriones somáticos (a partir de microsporas y otros tipos celulares). Además, los efectos promotores de las moléculas se han obtenido tanto en especies agrícolas, como colza y cebada, como en una especie forestal, el alcornoque. Con una de estas moléculas hemos determinado además que su actividad en plantas es análoga a la descrita en mamíferos, que es la inhibición de la actividad enzimática GSK3 de plantas, lo cual a su vez activa la ruta de señalización hormonal de los brasinosteroides y promueve la embriogénesis. Estos hallazgos son muy novedosos ya que sugieren cierta homología de la ruta de señalización de la reprogramación celular en animales y plantas, y además abren una nueva vía de intervención para este proceso en plantas.

CG/AM | ¡Han funcionado! Es decir, el tratamiento de los embriones de plantas de muy diversas especies con nuestras moléculas aumenta la capacidad de embriogénesis y por tanto el número de nuevas plantas. Esto nos indica que, en los seres vivos, las vías de señalización celular de procesos muy básicos como la reprogramación celular deben estar bastante conservadas.

P | ¿Cuáles serían las aplicaciones principales de estos hallazgos?

PST | Estos resultados constituyen una innovación tecnológica totalmente nueva en el campo del cultivo *in vitro* de plantas, ya que este tipo de moléculas y los pro-

tolos que hemos desarrollado no se habían empleado nunca antes, hay que recalcar que se trata de moléculas procedentes de bibliotecas químicas del ámbito biomédico. Su aplicación permitirá aumentar la eficiencia de producción de embriones y plantas *in vitro* en especies de interés, para mejora, selección y propagación de genotipos con características superiores de producción, calidad o resiliencia ante estrés, que es un gran problema actualmente en los sectores viverísticos agrícola y forestal. Por otra parte, también se puede aplicar para mejorar la regeneración *in vitro* de plantas en técnicas de edición génica, lo cual también es un gran cuello de botella en el sector agrobiotecnológico.

CG/AM | Son muy variadas y muy valiosas todas ellas, en el campo agrícola, forestal y agrobiotecnológico. Nuestra primera patente ha tenido mucha aceptación y tenemos varias empresas, nacionales e internacionales, que ya están trabajando con nuestros compuestos en diferentes aplicaciones.

P | ¿Vais a continuar con esta línea de investigación? ¿Cuáles serían los siguientes pasos?

PST | Por supuesto, estos resultados nos están animando a probar más moléculas con otras actividades muy interesantes en mamíferos y que el grupo de Ana y Carmen conocen muy bien, y que podrían tener también efectos en plantas, para favorecer la reprogramación y regeneración *in vitro*. También queremos extender los estudios a otras especies y variedades de interés agrario y forestal en las que la embriogénesis somática tiene muy poca eficiencia, y que esperamos que estas nuevas moléculas puedan mejorar. A la vez, estamos investigando las posibles dianas de estas pequeñas moléculas en las plantas, lo cual está proporcionando nueva información sobre la regulación de estos procesos en plantas.

CG/AM | Por nuestra parte, estamos encantadas con esta colaboración que además vemos muy cerca del mercado. Ahora vamos a dar dos pasos importantes. Por un lado, intentar modular la embriogénesis de varias especies forestales, para lo cual tenemos que elegir o modificar las moléculas con el fin de que puedan ser preparadas con facilidad y de forma económica ya que hay que

utilizarlas en medio de cultivo sólido, gelificado, en el que la difusión es menor, y que es el sistema más habitual en el que se desarrollan los embriones y plántulas en los laboratorios *in vitro* de las empresas viverísticas de este sector. La siguiente línea supone el inicio en nuestro laboratorio de la búsqueda de moduladores epigenéticos, que sabemos modulan la embriogénesis de



Estructura química de pequeña molécula sintética (centro), diseñada originalmente con fines terapéuticos, que ha mostrado efectos promotores de la reprogramación celular y la embriogénesis somática en plantas. A la izquierda, embriones somáticos de alcornoque (arriba) producidos *in vitro* y panorámica de alcornocal (debajo). A la derecha, germinación *in vitro* de embriones somáticos de microsporas de colza (arriba) y campo de cultivo de colza en flor (debajo)

plantas. En este caso, se podrá explorar también su potencial terapéutico en diversas patologías humanas.

P | Este estudio es un ejemplo de cómo la interdisciplinariedad permite llegar a resultados pioneros e innovadores. ¿Podéis dar vuestra opinión acerca de la percepción negativa que se ha asociado a la multidisciplinariedad?

PST | Para mí está muy claro que la multidisciplinariedad es una fortaleza, y los resultados que estamos comentando así lo demuestran, ya que nunca se hubieran obtenido sin un enfoque entre dos disciplinas, *a priori*

Además, en nuestro caso, el entendimiento y el entusiasmo en esta colaboración han sido muy buenos desde el principio.

CG/AM | En realidad nosotras estamos muy acostumbradas a la investigación multidisciplinar pues en química médica se combina la química, la biología y la biomedicina de una forma muy estrecha, y esa es la única manera de generar moléculas con un alto valor añadido, como son los fármacos. Para nosotras, la multidisciplinariedad siempre ha sido y será una fortaleza y hemos creído en ella siempre.

Bienestar y conocimiento, juntos y revueltos

Mercedes Jiménez Sarmiento
Científica Titular en el CIB Margarita Salas



Parece obvio que sí, que conocer genera bienestar.

¿Cuántas veces desconocer un dato o una dirección nos ha llenado de incertidumbre o ansiedad desapareciendo en un instante al invadirnos un sentimiento de tranquilidad al conocerlo?

La definición de bienestar de la RAE contempla

tres acepciones: conjunto de las cosas necesarias para vivir bien; vida holgada o abastecida de cuanto conduce a pasarlo bien y con tranquilidad y, finalmente, estado de la persona en el que se le hace sensible el buen funcionamiento de su actividad somática y psíquica.

Esta última acepción me parece significativa, “hacerse sensible”, sentir, en definitiva, una alusión directa a los sentidos, que informan a nuestro cerebro de lo que ocurre fuera y tomar conciencia de ello.

Hemos evolucionado por ser más curiosos

La curiosidad ha sido parte de nuestra evolución. Necesitamos estar informados no solo para saciar la curiosidad sino porque amplía nuestros puntos de vista, sabes más, puedes argumentar mejor.

Ante las incertidumbres que, aunque cueste reconocerlo, forman parte de la vida en sí misma, la necesidad de saber se presenta como innata. Sin ella no habríamos evolucionado ni hubiéramos conformado, tal y como es, el mundo que nos rodea.

El proceso de conocer, de aprendizaje, conlleva un adiestramiento que permite desenvolverte en una actividad con mayor soltura y tranquilidad. Este conocimiento también permite diferenciar y categorizar favoreciendo el desarrollo de un pensamiento crítico. El conocimiento

de varias alternativas nos permite emitir opiniones con fundamento, con mayor poder de decisión, alejadas de los simples eslóganes de líderes o vendedores de humo que, como manipuladores emocionales, pretenden el imperio de la no reflexión ni el razonamiento pausado.

¿Podemos vivir sin aprender?

Pues parece que no, porque desde el más diminuto o menos desarrollado (o ambos) de los organismos contiene mecanismos bien descritos molecularmente para extraer conocimiento del entorno y decidir lo que debe hacer ante un estímulo ¿esporular?, ¿atacar? ¿huir? Que se lo pregunten al virus SARS-CoV-2 adaptando su proteína S al receptor ACE humano. El desarrollo evolutivo de los sentidos y su posterior procesamiento en el cerebro es suficiente prueba de que debemos explorar el entorno y extraer conclusiones para sobrevivir, conocer y posteriormente actuar, decidir y vivir mejor.

Conocimiento científico y bienestar

Si por conocimiento científico tomamos las conclusiones obtenidas después de someter al método científico la investigación de un proceso, parece que estaríamos limitando el bienestar a la curiosidad del científico en

frascado en su trabajo.

Y para las personas de a pie, cabe preguntarnos si el conocimiento científico les produce bienestar. La ciencia surgió como respuesta racional a las preguntas de cómo y por qué son las cosas, al deseo de comprender el mundo y con ello la capacidad de transformarlo. Si nos detenemos a observar lo que nos rodea, todo lo que utilizamos a diario, todo, procede de la ciencia: medicinas, la salubridad del agua, los alimentos, la energía, los electrodomésticos, los vehículos, la tecnología... En definitiva, una lista interminable que contribuye a nuestro bienestar. Pero no solo la ciencia aplicada por ser más cercana, también la investigación básica como base del bienestar. De nuevo, la cuestión eterna ¿ya superada? entre dos caminos no tan divergentes.

A día de hoy, nadie se pregunta para qué sirve investigar en el fago Φ29. Mario Bunge, físico y filósofo de la ciencia fallecido en 2020 fue muy contundente: “Se debe abandonar la actitud de tomar a la ciencia básica como un lujo o que solo sirve como base de la tecnología y solo tolerable cuando origina frutos inmediatos, pero intolerable cuando no hace sino explorar el mundo”.

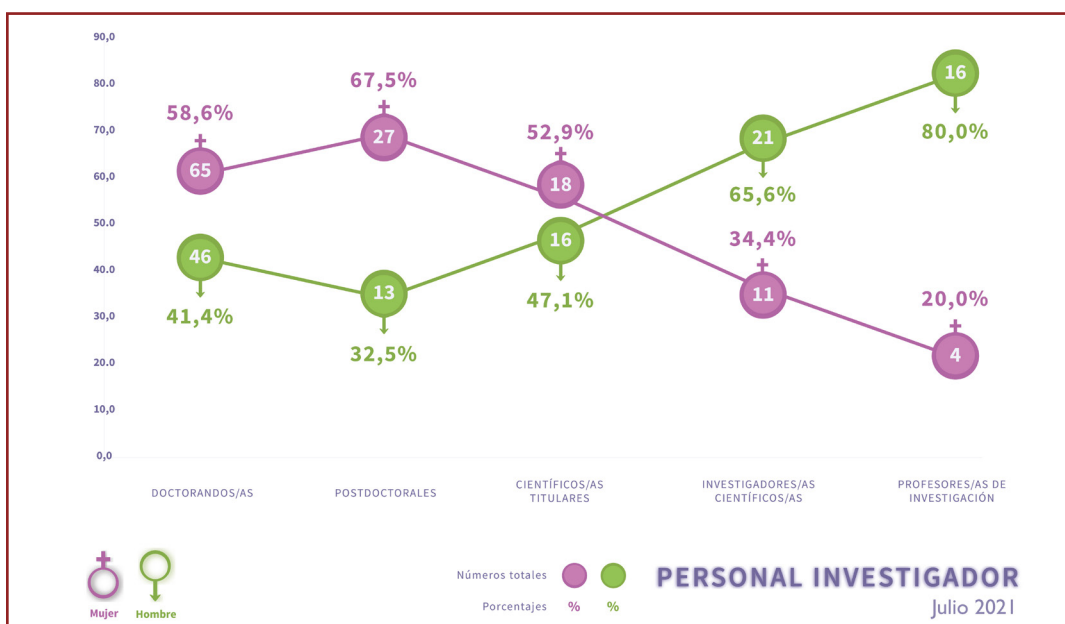
Mario Livio estudió lo que nos hace ser curiosos y argumentó uno de los motivos para la obtención de recompensa. El bienestar como recompensa del conocimiento.

El CIB Margarita Salas crea su Comisión de Igualdad de Género

El CIB Margarita Salas ha estado siempre comprometido con el avance y la promoción de las carreras de mujeres en la ciencia, y el desarrollo de iniciativas para inspirar y nutrir las vocaciones femeninas en disciplinas dentro de STEMM.

En su intento de visibilizar y evitar cualquier discriminación relacionada con el género, la edad, el origen nacional o social, la orientación sexual y la discapacidad, el CIB Margarita Salas lleva más de 15 años presentando estadísticas desagregadas por sexo en el instituto y todos los comités y juntas de selección del centro cumplen con criterios de paridad. Ha tomado medidas para cumplir

con la normativa vigente sobre permisos de maternidad/paternidad, apoyando las condiciones óptimas de trabajo para las mujeres embarazadas y ofreciendo una sala de lactancia privada. Asimismo, se ha implantado



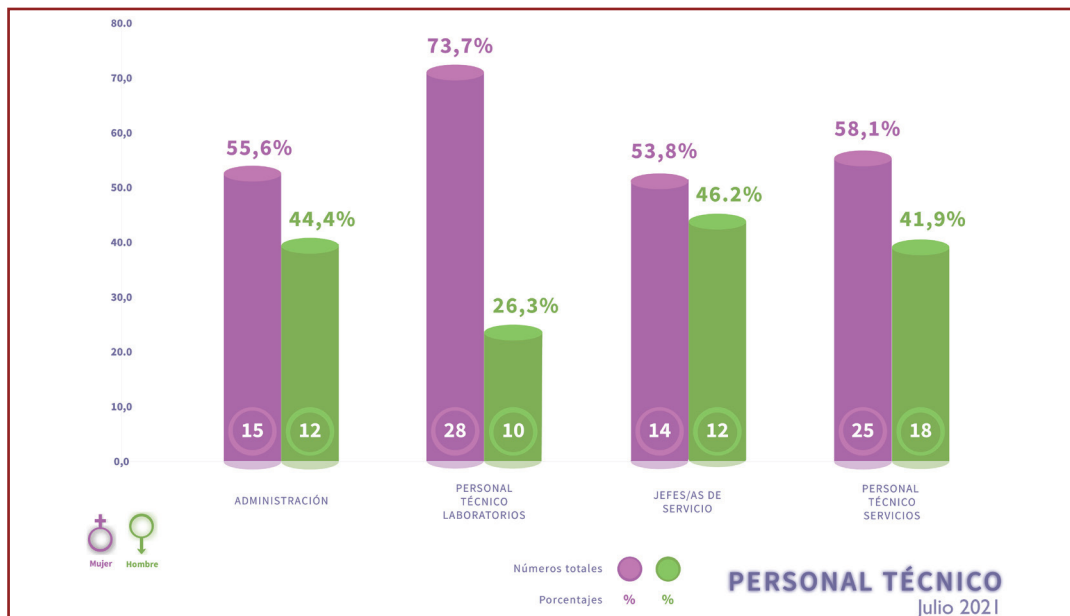
un protocolo específico contra el acoso sexual y se ha sensibilizado sobre el desajuste de género en el instituto.

Para coordinar los esfuerzos y potenciar estas medidas para la reducción de la brecha de género y la promoción de la mujer en todos los niveles profesionales, en febrero de 2021 se constituyó la **Comisión de Igualdad de Género del CIB Margarita Salas**. La Comisión está compuesta

por ocho miembros de las diferentes escalas científicas y administrativas del centro: Enrique J. de la Rosa (Director del CIB Margarita Salas), Teresa Suárez (Responsable de la Comisión), Javier Redondo, Aurora Gómez-Durán, Gema Elvira, Francisco J. Sánchez, Carmen Fernández y J. Ignacio Jiménez.

La Comisión mantendrá reuniones periódicas para evaluar el grado de cumplimiento del Plan de Igualdad del CSIC, al que el CIB Margarita Salas está adscrito, revisar las actuaciones realizadas y proponer nuevas actuaciones y herramientas, entre las que destacan:

- Elaborar datos estadísticos del personal del centro con perspectiva de género, siempre desagregados.
- Promover el establecimiento de horarios de trabajo flexibles y la programación adecuada de reuniones o



eventos científicos.

- Creación de una dirección de correo electrónico (igualdad@cib.csic.es) para recoger iniciativas y sugerencias de todo el personal del centro, así como identificar cualquier desigualdad, dotando al centro de un mecanismo de prevención, detección, actuación y seguimiento de situaciones de acoso laboral, sexista, sexual y de violencia de género.

- Promover encuentros y foros de debate en los que se analice y reflexione sobre la situación y visibilidad de la mujer en la investigación y la ciencia. Impulsar un programa específico dirigido a las escuelas para educar en los estereotipos de género, visibilizar el papel de la mujer científica, fomentar las vocaciones dentro de STEMM, etc.



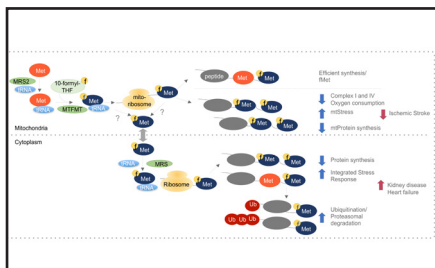
Margarita Salas no estuvo sola en el CIB de la calle Velázquez. Por eso hemos querido acompañarla con cuatro de sus contemporáneas, también pioneras de la ciencia española: Consuelo de la Torre y Gabriela Morreale a su izquierda, Sara Borrell y Gertrudis de la Fuente a su derecha en la ilustración. Yolanda González, ilustradora científica, ha realizado los retratos en óleo digital impreso en papel de algodón Hahnemühle Photo Rag, junto a tres ilustraciones del fago $\Phi 29$ y la Polimerasa del fago, objeto de las investigaciones de Margarita Salas, así como el caracol *Rissoella salasae*, nombrado en

su honor, y tres fotos de su trayectoria en el CIB, que ahora decoran el vestíbulo del Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas.

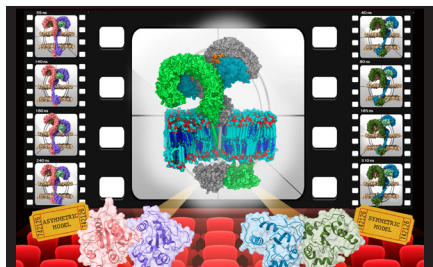
Arte y ciencia se unen para homenajear la trayectoria de tales científicas en el CIB Margarita Salas del CSIC, esperando que sirvan de inspiración y motivación para las investigadoras y los investigadores que día a día transitan por este edificio. Si quieres conocer más de la historia de estas investigadoras y su paso por el CIB, puedes leer [este artículo](#) escrito por Flora de Pablo, Pilar S. Testillano y Enrique J. de la Rosa.

Últimos meses en el CIB Margarita Salas

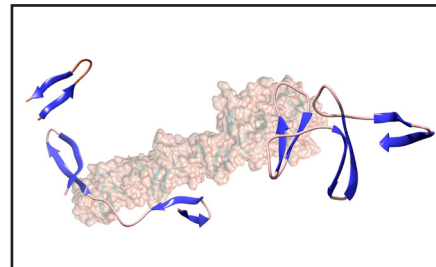
NOTICIAS



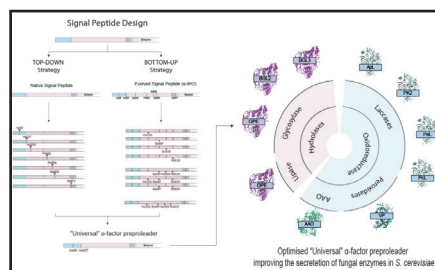
Un vínculo entre los aminoácidos y las enfermedades comunes asociadas a la edad puede ayudar a predecir el riesgo personalizado



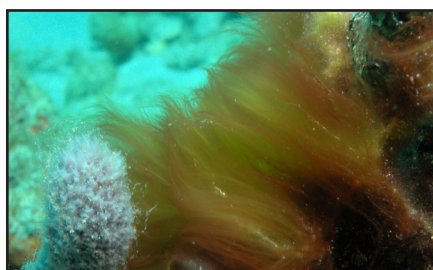
Modelo atómico completo del dímero de TLR4 activado por un LPS agonista y embebido en una membrana lipídica



Determinada la estructura mínima del plegamiento $\beta\beta$ -solenóide en módulos de unión a colina de la proteína LytA de neumococo



Diseño de un péptido señal mejorado, basado en la señal de secreción del factor α , para la producción de enzimas en levadura



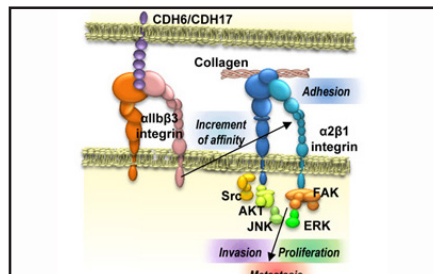
Identificado un nuevo sitio de enlace a tubulina utilizando un compuesto natural recientemente identificado



El CSIC y la Fundación Reina Sofía suscriben un acuerdo para impulsar la "Biotecnología de vanguardia para la gestión sostenible de plásticos"



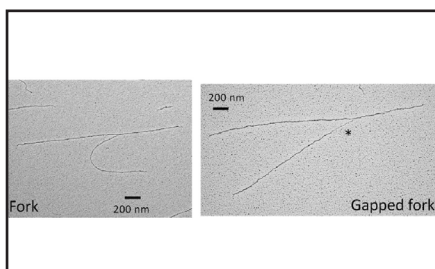
El CIB conmemora el Día Mundial de las Enfermedades Raras y contribuye a su visibilidad



Identificada una nueva diana terapéutica contra el cáncer de ovario metastásico



Activación de redes moleculares conectadas a través de enlaces tiol-disulfuro



Revelado el mecanismo por el cual las quinasas de "checkpoint" contienen la actividad exonucleasa de la ADN polimerasa ϵ para preservar la integridad de la horquilla de replicación

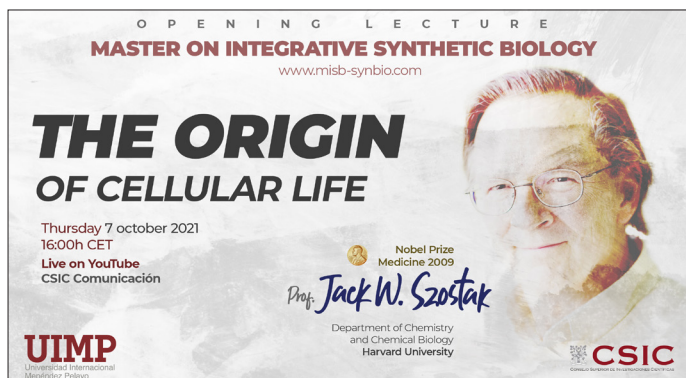


Dos proyectos liderados por investigadoras del CIB Margarita Salas han sido seleccionados en la convocatoria CAIXARESEARCH de Investigación en Salud 2021



CO2SMOS, nuevo proyecto europeo de industrias circulares bio-basadas, que tiene como objetivo la producción biotecnológica de productos químicos avanzados a partir de emisiones de CO2 biogénicas

EVENTOS



Jack W. Szostak, premio Nobel 2009 de Fisiología y Medicina, inauguró la primera edición del nuevo máster en Biología Sintética Integrativa coordinado por CSIC y UIMP y organizado por el CIB Margarita Salas, el CNB y el I2SysBio.

Ofreció la charla "*The origin of cellular life*", que fue retransmitida en directo a través del canal de Youtube del CSIC.



El CIB Margarita Salas ha celebrado el XXV aniversario del descubrimiento del gen causante de la Alcaptonuria con varias [actividades](#) conmemorativas.

El hallazgo fue liderado por los investigadores [Santiago Rodríguez de Córdoba](#) y [Miguel Ángel Peñalva](#) y fue portada de la prestigiosa revista *Nature Genetics* en septiembre de 1996, suponiendo la primera secuenciación completa de un gen humano que tuvo lugar en España.



La [Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular \(SEBBM\)](#) ha celebrado el acto de entrega del Premio a la Mejor Tesis Doctoral en Bioquímica y Biología Molecular en el salón de actos del CIB Margarita Salas.

El centro, que ha estado relacionado con la SEBBM desde sus orígenes, ha sido orgulloso hospedador de este entrañable acto que fue [retransmitido en directo a través de Youtube](#).



El CIB Margarita Salas ha participado un año más en la [Semana de la Ciencia y la Tecnología](#). Entre el 1 y el 15 de noviembre, el centro ha ofrecido un total de 12 actividades, tres celebradas de manera online y nueve presenciales, de diversas temáticas y formatos: charlas, talleres, *escape room*, juegos de mesa e incluso una gymkhana microbiológica en el Museo Nacional de Ciencias Naturales de Madrid.

Se han vuelto a sustituir las tradicionales Jornadas de Puertas Abiertas por [vídeos](#) de investigadores y servicios para dar a conocer la actividad científica del centro.





SM La Reina Sofia visita el CIB Margarita Salas / Vinca Page (CSIC)

Su Majestad la Reina Doña Sofía visitó en enero el Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas.

Estuvo en los laboratorios de Biotecnología de Polímeros, donde se desarrolla el proyecto ReCrea de biotecnología de vanguardia para la gestión sostenible de plásticos mediante la producción de bioplásticos. Allí trabajan las investigadoras Isabel Pardo y Auxiliadora Prieto. Después visitó el laboratorio de Parasitología Molecular de Vicente Larraga, investigador principal del proyecto que desarrolla una vacuna contra el SARS-CoV-2.

La Fundación Reina Sofía da apoyo al proyecto de Vicente Larraga y financia el proyecto ReCrea junto con la Fundación Primafrío.

DIVULGACIÓN

¿QUÉ SABEMOS DE?

Nuevos usos para viejos medicamentos

Nuria E. Campillo Martín,
María del Carmen Fernández Alonso
y María Mercedes Jiménez Sarmiento



Las investigadoras del CIB Margarita Salas Nuria E. Campillo, Carmen Fernández y Mercedes Jiménez han publicado el libro “Nuevos usos para viejos medicamentos”. Pertenece a la colección ¿Qué sabemos de?, editada por el CSIC y la editorial Los libros de la Catarata.

El libro explica una de las estrategias que se llevan a cabo para tratar de abaratar y acelerar la producción de nuevos medicamentos: el reposicionamiento.



A lo largo del año se ha llevado a cabo el taller “¿De verdad funcionan las mascarillas? ¡Vamos a demostrarlo!”. La actividad, financiada por la Fundación General CSIC, busca contribuir a mejorar la comprensión de las medidas relacionadas con el control de la transmisión de la COVID-19. El taller ha atraído a más de 2000 participantes de centros educativos de toda España y ha sido incluido en el programa Ciencia en el Barrio del CSIC, asegurando así su continuidad.

Como parte de la actividad, los alumnos debían enviar propuestas divulgativas sobre lo aprendido, y se han recibido trabajos muy interesantes. Los mejores se han exhibido en las redes sociales del CIB Margarita Salas.



Otro proyecto de divulgación llevado a cabo este año es “¿Te atreves a descubrir un medicamento?”, también financiado por la Fundación General CSIC.

Miembros del grupo de Química médica y biológica traslacional han recorrido ciudades organizando una gymkhana con la que transmiten en qué consiste el proceso de fabricar un medicamento. Los participantes se convierten en científicas y científicos que deben superar una serie de pruebas hasta llegar a comercializar el medicamento que han ideado. La actividad se ha incluido dentro de la iniciativa Ciudad Ciencia del CSIC por lo que continuará más tiempo.

¡ENHORABUENA!

María Platón Cochado. Participación de las proneurotrofinas y sus receptores en la degeneración retiniana en modelos murinos de retinosis pigmentaria. Febrero de 2021.

Loreto Martínez González. Modulación de TDP43: una nueva estrategia terapéutica para la esclerosis lateral amiotrófica. Mayo de 2021.

Roberto Vázquez Fernández. Nuevas estrategias para el diseño y desarrollo de antimicrobianos proteicos basados en productos fágicos. Julio de 2021.

Alicia Villacampa Calvo. *Effects of microgravity and partial gravity and the influence of photostimulation on plant adaptation to spaceflight.* Septiembre de 2021.

Rocío Benítez Fernández. Descubrimiento de nuevas terapias y técnicas de diagnóstico no invasivas en esclerosis múltiple. Octubre de 2021.

Yolanda Pérez Pérez. Efectores positivos y negativos de la embriogénesis somática y de microsporas de especies cultivadas y forestales: regulación hormonal, pared celular y muerte celular. Noviembre de 2021.

Ignacio Bravo Plaza. Mecanismos reguladores del tráfico en la interfaz retículo endoplasmático/Golgi. Diciembre de 2021.

Álvaro Diezma Poyatos. *Cysteine modifications of glial fibrillary acidic protein and impact in Alexander disease.* Diciembre de 2021.

El CIB Margarita Salas quiere dar la enhorabuena a los nuevos doctores, pero también a los estudiantes que han presentado su Trabajo de Fin de Máster o Trabajo de Fin de Grado en el centro a lo largo de 2021. Especialmente en las circunstancias originadas por la COVID-19.

Conoce a...



Angélica Horrillo, Animalario

Angélica Horrillo, licenciada en Veterinaria por la Universidad Complutense de Madrid y Doctora en Bioquímica y Biología Molecular por la Universidad de Sevilla, es la veterinaria responsable del

Animalario del CIB Margarita Salas.

Realizó la tesis en procesos epigenéticos relacionados con el mantenimiento de la pluripotencia de las células troncales y su diferenciación hacia distintos tipos celulares en el Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa. Posteriormente desarrolló trabajos postdoctorales basados en la utilización de modelos animales de enfermedades humanas en el Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas y en el Instituto de Investigación Josep Carreras, incorporándose más tarde al Instituto de Investigación del Hospital Gregorio Marañón donde se centró en el trabajo en el servicio de animalario con grandes animales, roedores y lagomorfos (conejos). En 2017 comenzó su trabajo en la Unidad de Animalario del Centro de Investigaciones Biológicas donde actualmente desarrolla las funciones de Responsable de Bienestar Animal y Veterinaria Designada.

Angélica lleva a cabo toda la gestión de la unidad del animalario y verifica el cumplimiento de la legislación vigente en materia de protección de los animales de experimentación garantizando que los animales con los que se trabaja cumplen los más elevados estándares de calidad y sanitarios, y son adecuados para ser utilizados en los estudios que se llevan a cabo en el centro. También participa en funciones de evaluación de proyectos de investigación y asesoramiento al personal del centro sobre el diseño experimental en aquellos proyectos que impliquen el uso de especies roedoras y lagomorfos.



Sala del animalario del CIB Margarita Salas / Marcos del Mazo

Lo último en CIB TV



La presidenta del CSIC, Rosa Menéndez, inauguró el 26 de enero el mural en homenaje a Margarita Salas que se ha colocado a la entrada del centro.

Tras el descubrimiento del mural se celebró un corto pero emotivo acto en el interior de las instalaciones en el que participaron Enrique J. de la Rosa, director del CIB Margarita Salas, Lucía Viñuela, hija de Margarita Salas y Jesús Ávila y Miguel A. Peñalva, discípulos de la científica. Cerró el acto la presidenta del CSIC.

El acto fue emitido en directo en Youtube y se puede ver de nuevo [aquí](#).

Nuevos vídeos en la sección "Conoce el CIB Margarita Salas"



[¡Hay más! ¡No te pierdas lo último en nuestro canal de Youtube!](#)

¿Tienes alguna pregunta que quieres que contesten nuestros científicos? No dudes en escribirnos:
difusion@cib.csic.es



CSIC
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

cib
Margarita Salas



Publicación enmarcada en el proyecto PIE201720E045 del CSIC