

CENTRO DE BIOLOGÍA MOLECULAR SEVERO OCHOA

recuerdos y perspectivas

INDICE

1.	Severo Ochoa	4
2.	Reflexiones de los Fundadores:	
-	Federico Mayor Zaragoza: "El Centro de Biología Molecular 'Severo Ochoa': un Centro de calidad"	10
-	Antonio García Bellido: "Mirando Atrás"	12
-	Margarita Salas (Eladio Viñuela): "La Creación del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa"	14
-	Juan Modolell (David Vázquez): "Recordando a David Vázquez"	18
3.	Historia del CBMSO	21
4.	El CBMSO en la actualidad	43
5.	Futuro del CBMSO	63
	Agradecimientos	67



S U B I O G R A F Í A C I E N T Í F I C A

Severo Ochoa de Albornoz nació el 24 de Septiembre de 1905 en Luarca (Asturias), siendo el pequeño de siete hermanos. Perdió a su padre cuando tenía siete años y su familia comenzó a pasar los inviernos en Málaga, donde el clima era más suave. Cursó los estudios de secundaria en el Instituto de Bachillerato de Málaga y allí recibió clases de un profesor de química, Eduardo García Rodeja, que fue quien le despertó el gusto por las ciencias naturales. Al terminar el Bachillerato en 1921, ya tenía el firme propósito de dedicarse a la Biología Experimental. Por aquel entonces, los estudios de medicina eran el mejor acceso a la biología. Por ello, en 1922 ingresó en la Universidad de Madrid para cursar la carrera de Medicina, atraído por la gran personalidad científica y humana de Santiago Ramón y Cajal (Premio Nobel de Medicina, en 1906), y como el mejor camino para seguir una carrera investigadora en ciencias biológicas. Ochoa nunca pensó dedicarse a la práctica médica sino que, desde el comienzo, su único objetivo fue prepararse convenientemente para llegar algún día a hacer buena Ciencia; aunque en aquellos años, el ambiente científico en España era escaso y poco propicio para que surgiera un científico de talla universal.

Con la excepción de Cajal y sus discípulos, tan solo dos profesores de la Facultad de Medicina: Juan Negrín y Teófilo Hernando, Catedráticos de Fisiología y Farmacología, respectivamente, mostraban ciertas inquietudes investigadoras. Para Ochoa, fue una decepción el que Cajal se hubiera jubilado un año

antes de cursar su asignatura de Histología. Aunque no llegó a conocerle en persona, la figura y los escritos de Cajal le ayudaron a forjar su personalidad. Ese alto concepto de Cajal se mantuvo y acrecentó a lo largo de los años y así, al escribir en 1982 el epílogo a una biografía de Cajal manifestó: *Tienes en tus manos la biografía del más grande hombre de ciencia que España ha tenido y uno de los más grandes que ha tenido la humanidad; de la estatura, a mi juicio, de un Galileo, un Newton, un Darwin, un Pasteur o un Einstein, que con su obra hicieron posible nuestra actual comprensión del universo, la naturaleza, la vida y de nosotros mismos.*

Cuando cursaba el tercer curso de carrera, aceptó la invitación de Juan Negrín para ser instructor de clases prácticas en el Departamento de Fisiología, y es entonces cuando se inicia en la investigación, bajo la dirección del Dr. Negrín. En el verano de 1927, antes de terminar su carrera, decidió irse a trabajar durante dos meses al laboratorio del Dr. Noël Paton, en Glasgow. El fruto de esa investigación fue su primera publicación científica, titulada: *"The action of guanidins on the melanophores of the skin of the frog"* y presentada por el Dr. Paton en los *Proceedings of the Royal Society of London* (año 1928, volumen 102, páginas 256-263). Tras su regreso al laboratorio del Dr. Negrín, con su amigo José G. Valdecasas puso a punto un micrométodo para la determinación de la creatina en el músculo, que dio lugar a su segunda publicación de prestigio en la revista americana *Journal of Biological Chemistry*, en 1929.

Al terminar la carrera de Medicina, Ochoa prosigue su etapa formativa buscando, en todo momento, trabajar junto a excelentes maestros, en ambientes científicos de excelencia. Así, entre otros, trabaja con Otto Meyerhof (Premio Nobel de Medicina, en 1923) en Berlín, en el mismo Instituto donde también trabajaba Otto Warburg (Premio Nobel de Medicina, en 1931). Más tarde, trabajaría en Londres con Harold Dudley y Henry Dale (Premio Nobel de Medicina, en 1936); en Heidelberg, de nuevo con Meyerhof; en Plymouth, con Hill; en Oxford, con Peters y finalmente, en el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de St. Louis, Missouri, con el matrimonio Carl y Gerty Cori (Premios Nobel de Medicina, en 1947). Estas estancias en el extranjero estuvieron intercaladas con alguna otra en Madrid, donde llegó a ser Director de la Sección de Fisiología del Instituto de Investigaciones Médicas que dirigía el Dr. Jiménez Díaz. En 1931, durante una de esas estancias en España, se casó en Covadonga con la gijonesa Carmen García Cobián. En Septiembre de 1936, el matrimonio Ochoa abandonó España en busca de otros lugares más propicios para hacer la clase de Ciencia con la que Ochoa soñaba.

Efectivamente, ni la guerra civil española, ni la posterior guerra mundial, frenaron su carrera investigadora. Así, cuando su trabajo en Oxford se vio interrumpido por la Segunda Guerra Mundial, decidió marcharse a América. Ochoa, en su autobiografía (*Annual Review of Biochemistry*, 1980, vol. 49, pp. 1-30), describe así su marcha a Estados Unidos: *Un día de Agosto de 1940, Carmen y yo zarpamos para el Nuevo Mundo, no sin tristeza, pero llenos de esperanza y expectativas.*

En 1942, da por finalizada su etapa de formación y empujado por Carmen, su mujer, acepta una plaza en el Departamento de Medicina de la Universidad de Nueva York y comienza su propia carrera científica como investigador independiente. Desde ese momento y hasta su jubilación en 1974, su carrera científica se desarrolla en esa Facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York, en la que ocupa, sucesivamente, los cargos de Director del Departamento de Farmacología (1946-1954) y de Bioquímica (1954-1974). Al jubilarse en 1974, acepta la invitación de los laboratorios Hoffmann-La Roche en Nutley, New Jersey, y se traslada con su equipo al Instituto Roche de Biología Molecular. Desde 1977, dirige también un grupo de investigación en el Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (CBMSO) de Madrid, que se creó gracias a su entusiasmo y apoyo. En 1986, regresa definitivamente a España, al CBMSO, donde continua su labor investigadora. Fallece en Madrid, el 1 de Noviembre de 1993.



SUS HALLAZGOS: LA POLINUCLEÓTIDO FOSFORILASA Y EL CÓDIGO GENÉTICO

Tras sus importantes contribuciones al mejor conocimiento de la glicolisis, el ciclo de Krebs, la fosforilación oxidativa, la fotosíntesis y el metabolismo de los ácidos grasos, llega el descubrimiento de la polinucleótido fosforilasa. En 1955, el grupo de Ochoa conseguía sintetizar, por primera vez en el tubo de ensayo, el ARN (ácido ribonucleico), la molécula que posibilita la transformación del ADN en proteínas, con la ayuda de una enzima, la polinucleótido fosforilasa, descubierta y purificada previamente en su laboratorio. Ochoa vio rápidamente la trascendencia de estos trabajos y más tarde lo explicó de este modo: *Una enzima aislada del microorganismo Azotobacter vinelandii, cataliza la síntesis de polinucleótidos altamente polimerizados a partir de los 5'-nucleósidos difosfato con liberación de ortofosfato.... Fácil es imaginar mi emoción cuando me di cuenta de lo que realmente ocurría. Un polímero de alto peso molecular, análogo al ARN, había sido sintetizado por primera vez fuera de la célula, mediante una reacción enzimática.* Por estos trabajos, fue galardonado con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina, en 1959.

Así, el día 15 de Octubre de 1959, a la una de la tarde, en el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York se recibía, desde Estocolmo, un telegrama dirigido al profesor Severo Ochoa, que decía literalmente: *"The Caroline Institute has decided to award this year's Nobel Prize in Physiology or Medicine with one half to you and the other half to Professor Arthur Kornberg for your discoveries of the mechanism in the biological synthesis of ribonucleic acid and deoxyribonucleic acid.*

Sten Friberg. Rector of the Caroline Institute". Este premio, lejos de significar la meta final de sus ambiciones científicas, le estimuló para que en cinco años, en dura competencia con los laboratorios de Marshall Nirenberg y de Gobind Khorana, lograra el completo desciframiento de la clave genética. Para ello, fue esencial la utilización de la polinucleótido fosforilasa, auténtica "Piedra de Rosetta" del Código Genético. Por este descubrimiento, la llave que abrió las puertas de la Ingeniería Genética, de las técnicas de clonación y más recientemente, del nacimiento de Dolly, la primera oveja clonada, los Dres. Nirenberg y Khorana recibieron el Premio Nobel de Medicina, en 1968. Ochoa mereció pues compartir ese premio, que hubiera significado su segundo Premio Nobel. Llegado ese momento, el ansia por investigar, que para Ochoa era *"arrancarle secretos a la vida"*, no cesó y continuó estudiando los mecanismos de la expresión génica de los virus ARN, la biosíntesis de proteínas en bacterias y finalmente, la regulación de la síntesis de proteínas en células superiores.

Esta biografía científica se comprenderá quizás mejor, si relatamos aquí la anécdota con la que Ochoa comienza su autobiografía. Recuerda una tarde, a finales de los años cuarenta, en que estaba con su mujer en una fiesta en honor de los Premios Nobel Loewi y Dale y se le pidió que firmara en el libro de asistentes e indicara, además, cual era su "hobby". Sin dudarlo, escribió que su "hobby" era, la Bioquímica. Quizás por ello, estuvo durante cincuenta años a la cabeza de las investigaciones punteras en Bioquímica y Biología Molecular.





SU INFLUENCIA EN EL DESARROLLO DE LA BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR EN ESPAÑA: EL CBMSO

Con ser admirable la faceta investigadora de Ochoa, su figura se engrandece cuando analizamos el decisivo papel que jugó en el desarrollo de la Bioquímica y Biología Molecular en España. Así, ejerció una influencia directa sobre los numerosos discípulos españoles que acogió y formó en su laboratorio de los Estados Unidos.

En el verano de 1961, en Santander, Ochoa se reúne con la comunidad científica española y estimula la creación de la Sociedad Española de Bioquímica, algo que se produce dos años más tarde, durante la celebración de la segunda reunión de los bioquímicos españoles en Santiago de Compostela. Dicha Sociedad inició su andadura con una treintena de socios fundadores y en la actualidad, convertida en la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular, la integran más de dos mil socios. Años más tarde, juega un papel decisivo, como ya se ha mencionado, en la creación del CBMSO, un Centro de excelencia, que debería impulsar la investigación en Biología Molecular agrupando algunos de los investigadores más relevantes en este campo.

En 1977, el CBMSO comienza a funcionar plenamente y desde el principio, Ochoa tiene su propio grupo de investigación.

En Enero de 1986, se incorporó definitivamente al CBMSO del que, en algún momento, manifestó: *La existencia del CBMSO y la presencia de mis discípulos me ayudaron a tomar la decisión de regresar a España al cumplir los ochenta años. Me enorgullece decir que el Centro de Biología Molecular fue mi sueño,... Gracias al CBMSO, a sus científicos y a todo su personal, ya no se puede decir que no existe investigación en España.*

Desde su regreso procuró, por todos los medios que tuvo a su alcance, despertar las conciencias de la sociedad española y de sus gobernantes, para que valorasen justamente lo que representa la investigación científica en el bienestar de un país. A menudo, se le escucharon frases como éstas: *"Los países con un nivel elevado de desarrollo tienen un nivel elevado de Ciencia propia. El Estado tiene la obligación inexcusable de promover la investigación científica"*. Su preocupación e interés porque España alcanzara el nivel científico de los países europeos más avanzados, se concretó en su respuesta a un diario madrileño, que le preguntó cual sería su sueño dorado, a lo que respondió de su puño y letra: *Que España posea Ciencia y Tecnología propias.*

César de Haro Castella

EL CENTRO DE BIOLOGÍA MOLECULAR “SEVERO OCHOA”: UN CENTRO DE CALIDAD

Era apremiante, a finales de los años 70, aprovechar la confluencia de dos “astros”. De un lado, la personalidad excepcional del Prof. Severo Ochoa, capaz de una transatlántica promoción de las ciencias biomédicas en España y, de otro, el auge espectacular de la bioquímica en general y de la enzimología en particular, con un insólito seguimiento en nuestro país, gracias a una notoria evolución de las escuelas iniciadas por el Prof. Ángel Santos Ruiz, la incorporación del Prof. Alberto Sols a mediados de la década de los 50, que llega con la imaginación levantina añadida a la experiencia y calidad de Gertha y Carl Cori, y las buenas relaciones que se tejieron entre los distintos equipos de investigación científica, incluyendo los de la medicina hospitalaria. La creación de la Sociedad Española de Bioquímica contribuyó, sin duda, a preparar el terreno y fomentar la interacción entre los grupos del CSIC y de la Universidad.

El Ministro a quien se debieron las tres universidades autónomas, José Luis Villar Palasí – con el indudable asesoramiento de sus hermanos Vicente y Carlos, ambos bioquímicos, en la Universidad el primero y en el Consejo el segundo – decide la pertinencia de crear en Madrid un gran centro de Biología Molecular alrededor de la figura de D. Severo Ochoa, con su nombre. Recuerdo vívidamente las reuniones iniciales con Carlos Asensio, Alberto, Eladio Viñuela ... Se trabajó mucho. Quizás demasiado.. porque pasó el tiempo y el cambio de Ministro representó incomprensiblemente – como tantas otras decisiones subsiguientes – un “carpetazo” al proyecto. A principios del año 1974, como subsecretario de Educación y Ciencia, contando con la conformidad del Ministro Cruz Martínez Esteruelas y el apoyo del Príncipe de España – que había entretanto conocido y trenzado una excelente amistad con el Prof. Severo Ochoa – iniciamos en mi despacho del módulo C-X de la Facultad de Ciencias de la UAM, las reuniones “constituyentes” con Antonio García Bellido, Eladio y David Vázquez. El espacio del que podía disponerse en la Universidad Autónoma era considerable y, de este modo, aplazando la construcción de un edificio específico, fuimos elaborando el perfil del centro “mixto” Universidad-CSIC – sin precedentes y, por tanto, “inventado” jurídicamente – que incluía un Instituto universitario y otro del Consejo Superior.



El nuevo centro se inaugura – “in statu nascendi” – en el mes de septiembre de 1975 por los Príncipes de España, en momentos de inolvidable tensión a escala nacional, en vísperas de la transición a la democracia.

Como en toda gran aventura, se han tenido que vencer grandes obstáculos y, en ocasiones, se hubieran podido elegir mejores caminos. Pero hay una constante que ha guiado sin concesiones los pasos del CBMSO: la excelencia científica. A este irrenunciable criterio debemos, en buena medida, la realidad que hoy representa el Centro de Biología Molecular. Sus publicaciones, sus contribuciones al progreso de las neurociencias, del conocimiento de las metabolopatías, de la microbiología, la virología, la inmunología, la biología del desarrollo ... constituyen la mejor expresión de su brillante trayectoria.

Está ya en marcha el proyecto del nuevo edificio del Centro en el recinto de la UAM. Se cumplirá ahora el sueño que se le ofreció a D. Severo Ochoa hace más de 40 años. Entonces hubiera puesto un nombre de gran notoriedad internacional a unos edificios. Ahora

se dedicarán unos edificios a un Centro que ha adquirido, con el Prof. Ochoa, una merecida notoriedad internacional.

A todos sin excepción, desde los directores a los que han cumplido tareas de servicios técnicos y administrativos de cualquier grado, debemos expresar reconocimiento y aprecio por la labor realizada. Y dedicarnos con renovado impulso al gran desafío: el futuro. El pasado podemos tan sólo describirlo. El devenir del Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa” será el resultado de la dedicación, tesón e imaginación de quienes hoy y en los años venideros sigan empeñados en la conquista del conocimiento para la gran empresa común: prevenir o mitigar el sufrimiento humano.

Federico Mayor Zaragoza



MIRANDO ATRÁS

25 años o un cuarto de siglo, depende de nuestro optimismo o de nuestro pesimismo, es mucho tiempo de la vida de un ser humano para recordarlo en la nostalgia. El Centro es como un pueblo. Sus habitantes viven en sus laboratorios, con sus problemas, con sus ilusiones, con sus desengaños y con sus ambiciones. Es un pueblo que en parte mira al pasado y en parte al futuro. En estos 25 años hemos perdido a los mejores: Don Severo, David, Eladio y a otros que han desaparecido porque no encontraban su puesto en este mundo o porque han encontrado otros trabajos. En este pueblo ha habido amores y desamores entre nosotros, envidias, celos, grandes ilusiones y grandes frustraciones. En este pueblo ha habido viejos reflexivos y jóvenes luminosos que venían aquí a formarse, a hacer su carrera científica con ilusión y con dificultad. Es un pueblo que ha tenido envidias de los de fuera con peligros de desaparecer bajo un pantano. Ha habido luchas internas, también, y sufrido cambios de organización. Pero afortunadamente y en nombre de la inteligencia las nuevas generaciones han entendido que no se resuelven las dificultades con revoluciones, sino trabajando y haciendo las cosas bien.

El Centro de Biología Molecular es un pueblo que ha recibido admiración con sonrisa, ha obtenido reconocimiento en forma de premios y condecoraciones a sus miembros con naturalidad. Es un pueblo que en cierto modo se puede llamar ejemplar, emulado y esto no es vanidad, creo que es objetivo. Los días han pasado y a pesar de los sinsabores y celos, hemos sabido mirar hacia delante. ¿Cual es el objetivo? Sencillamente hacer las cosas bien creando un mundo de placer intelectual, con riesgos, del que cabe el orgullo de decir que sus esfuerzos y triunfos han sido reconocidos. Yo creo que eso es todo lo que es.



La Ciencia nuestra se hace con ilusión, con esperanza, con decisión. Pero hemos aprendido que a veces todo eso no sirve, no es suficiente y nos hemos quejado de los que nos gobiernan, que no nos han ayudado lo suficiente. Quizás porque no han entendido qué es lo que estábamos haciendo, quizás porque no han entendido que eso es importante, para la cultura y la historia de nuestro país. No lo han entendido, no lo han visto, han puesto pegas. Hemos gastado más tiempo en luchar que en construir. No se trata de pedir cuentas ahora, qué es lo que ha estado bien o mal. En el fondo los objetivos son sencillos, consisten en degustar lo que hemos hecho, hacer cosas que nos parezcan mejores, más bonitas que las anteriores, participando con alegría y sano orgullo en este mundo que nos ha tocado vivir.

Si hay que hacer un resumen de todo, diría que en estos 25 años se nos ha ido lo mejor de la vida; cuando se ponen más ilusiones y más esfuerzos. Hemos creado espacio para los jóvenes, para que intenten hacer su contribución, como lo hemos intentado nosotros los mayores, con dignidad y que sirva para la Sociedad que llamamos España. Creo que lo hemos hecho felizmente.

Antonio García Bellido



LA CREACIÓN DEL CENTRO DE BIOLOGÍA MOLECULAR “SEVERO OCHOA”

Escribo estas líneas pues la persona que debería hacerlo, Eladio Viñuela, ya no está con nosotros. Trataré de reflejar del modo más exacto posible lo que conocí de primera mano a través de Eladio y lo que viví durante esos años duros y difíciles de creación del Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa”. Puedo decir que sin el empuje, la dedicación, la imaginación y la competencia de Eladio, el Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa” no habría sido lo que fue desde sus comienzos y sigue siendo: un Centro de excelencia en Biología Molecular con proyección internacional. Este era el deseo de Severo Ochoa que, después de diversos avatares, se hizo realidad.

El primer antecedente a la creación del Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa” (CBMSO) fue una reunión que mantuvieron en el año 1970 Manuel Lora Tamayo, ex-ministro de Educación y Ciencia, José Luis Rodríguez-Candela, Director del Instituto Gregorio Marañón del Centro de Investigaciones Biológicas, y Jesús García Orcoyen, Director General de Sanidad. Dicha reunión fue la catalizadora de la idea de crear un Centro avanzado de Biología Molecular en Madrid para atraer a Severo Ochoa a España tras su inmediata jubilación de la Universidad de Nueva York. Fruto de esta reunión fue la creación de un Patronato presidido por Ochoa, con García Orcoyen como Vicepresidente, y formado por el Presidente del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, el Rector de la Universidad Autónoma de Madrid, Carlos Asensio, José Luis Canovas, Manuel Losada, Federico Mayor Zaragoza, Julio Ortiz, Julio Rodríguez Villanueva, José María Segovia, Eduardo Torroja, David Vázquez y Eladio Viñuela. En 1971 se constituyó un comité ejecutivo formado por Carlos Asensio, José Luis Canovas, Julio Rodríguez Villanueva, Eduardo Torroja, David Vázquez y Eladio Viñuela.

Aunque sin formar parte del comité ejecutivo, Javier Corral fue una de las personas que, junto a Eladio Viñuela, se dedicó intensamente al proyecto y a la construcción del CBMSO. Para ambos fueron años importantes, en los que un trabajo duro y constante dio un fruto excelente que se mantiene a lo largo del tiempo. En el libro homenaje a Eladio Viñuela publicado en 1998 titulado “Fago ø29 y los orígenes de la Biología Molecular en España”, Javier Corral escribe: “Hoy indudablemente, quizá falten de las estanterías de las bibliotecas algunas publicaciones importantes que pudiste generar entonces, pero por otra parte también veo, veinticinco años más tarde, que uno de tus mejores “papers” es sin duda el Centro de Biología Molecular, lugar de referencia en el mundo científico y escuela de investigadores”.

Una ayuda anual de cinco millones de pesetas de la Dirección General de Sanidad hizo posible afrontar los gastos iniciales del proyecto. Además, y gracias a la intervención de Ochoa, el comité de Intercambio Hispano Norteamericano concedió ayudas a lo largo de tres años por un total de 900.000 dólares. Con esta cantidad se adquirió el equipo inventariable que se incorporaría al Centro.

El Ministro de Educación y Ciencia, José Luis Villar Palasí, quien había apoyado con entusiasmo la creación del Centro, encargó el diseño del edificio al prestigioso arquitecto Cayetano de Cabanyes. Javier Corral, Eduardo Torroja, Eladio Viñuela y el propio arquitecto visitaron los principales Centros de Biología Molecular del momento y llegaron a la conclusión de que era necesario el asesoramiento por una consultoría especializada para el diseño de las instalaciones del Centro. Dicha asesoría se adjudicó a la consultora Haines, Lundberg y Waehler, quienes habían llevado a cabo el proyecto del Instituto Roche de Biología Molecular en New Jersey.

El Ministerio de Educación y Ciencia había asignado al proyecto 220 millones de pesetas pero, cuando se redactó el documento final el presupuesto fue de 300 millones de pesetas. Se iniciaron conversaciones con la Comisión Administradora del Descuento Complementario del Instituto Nacional de Previsión, que más tarde se convertiría en el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS), que concedió una ayuda anual de 25 millones de pesetas.

Tras un período de actividad febril se produjo un acontecimiento que afectó profundamente a Ochoa. Un artículo en un diario madrileño, firmado por el que después sería Ministro



Severo Ochoa, Javier Corral y Eladio Viñuela cuando se inauguró el CBMSO.

de Educación y Ciencia, Julio Rodríguez, criticaba la decisión del Gobierno de invertir en cerebros emigrados.

Por otra parte, se conoció que Villar Palasí podía cesar en breve, por lo que se trabajó intensamente para presentar el proyecto oficial del CBMSO en la Dirección General de Programación e Inversiones del Ministerio de Educación y Ciencia, lo que se hizo dos días antes de que Villar Palasí fuese sustituido por Julio Rodríguez, poco antes del verano de 1973. Ello hizo que el proyecto del Centro quedase congelado.

La muerte de Carrero Blanco trajo consigo un nuevo cambio de Gobierno a finales de 1973. Cruz Martínez Esteruelas es nombrado Ministro de Educación y Ciencia, y Eladio Viñuela tiene una reunión con él para intentar relanzar el proyecto del CBMSO, idea que es acogida con interés por el nuevo Ministro. Por otra parte, Federico Mayor Zaragoza, Catedrático de Bioquímica de la Universidad Autónoma de Madrid, es nombrado subsecretario del Ministerio de Educación y Ciencia. Con todo ello, el proyecto de creación del CBMSO renació.

Sin embargo, el proyecto contaba sólo con 180 millones de pesetas, lo que hacía imposible la construcción de un edificio independiente. Por ello, se remodelaron unos edificios de la Facultad de Ciencias de la Universidad Autónoma de Madrid. El espacio sería muy inferior al previsto en el proyecto original, lo que exigió una reducción en la plantilla prevista y seleccionada por Severo Ochoa y Eladio Viñuela.

Por tanto, hubo que modificar el proyecto inicial. El arquitecto Cabanyes había fallecido y con los

14 libros de especificaciones técnicas que se habían entregado al Ministerio de Educación y Ciencia se formuló el nuevo proyecto. Se trabajó muy duramente durante dos años para que ese edificio reuniera todos los requisitos de un centro moderno de investigación. Se realizó un seguimiento exhaustivo de las obras cuidando hasta el más mínimo detalle, lo que pudo hacerse gracias a que se contaba con un excelente equipo técnico de mantenimiento, dirigido por Juan Antonio Manzanares.

En Septiembre de 1975, coincidiendo con el 70 aniversario de Severo Ochoa, se inauguró oficialmente el CBMSO por D. Juan Carlos y Doña Sofía, entonces Príncipes de España. En aquel momento sólo estaban ocupados los laboratorios de Federico Mayor Zaragoza y de Antonio García-Bellido, estando el resto en obras. David Vázquez y su equipo, y Eladio Viñuela con el suyo se instalaron dos años después, en Septiembre de 1977, una vez finalizadas las obras en el edificio remodelado. El CBMSO quedó finalmente constituido por el Instituto de Bioquímica de Macromoléculas que dirigía David Vázquez, por el Instituto de Biología del Desarrollo, que dirigía Eladio Viñuela, por el Instituto de Biología Molecular que dirigía Federico Mayor Zaragoza y por la Sección de Genética del Desarrollo dirigida por Antonio García-Bellido. Severo Ochoa presidía el Comité de Dirección que supervisaba la actividad científica del CBMSO. Desde un principio la dirección del Centro fue rotatoria, siendo su primer director Federico Mayor Zaragoza, siguiendo Eladio Viñuela, Antonio García Bellido y David Vázquez, quienes formaban la Junta de Dirección del Centro, junto con Javier Corral, quien era el Jefe del Departamento Técnico.



Una de las reuniones preparativas para la construcción del Centro de Biología Molecular. En la foto están Julio Rodríguez Villanueva, Carlos Asensio, Javier Corral, Eladio Viñuela, José Luis Cánovas, Eduardo Torroja, Severo Ochoa, David Vázquez y el entonces Rector de la UAM Julio Rodríguez.

El CBMSO es un Centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y de la Universidad Autónoma de Madrid. La plantilla inicial del Centro era de 150 personas, de las cuales 110 eran investigadores, ayudantes de investigación y becarios, y 40 constituían el Departamento Técnico. Este Departamento, encargado del mantenimiento de la infraestructura de los Servicios e Instrumental Científico del CBMSO, ha sido uno de los grandes aciertos en la organización del Centro. Ha sido el ejemplo a seguir en otros Centros de Investigación en España. Se luchó mucho por conseguirlo, pero valió la pena. Desde 1988, el CBMSO recibe una importante ayuda institucional de 50 millones de pesetas anuales de la Fundación Ramón Areces, que es esencial para el mantenimiento del Departamento Técnico del Centro.

Desde 1985 y hasta su fallecimiento, el CBMSO contó con la plena dedicación de Severo Ochoa. El CBMSO ha crecido en cantidad y también en calidad, y es un Centro de excelencia con proyección internacional, a lo que sin duda ha contribuido la figura de Severo Ochoa.

Margarita Salas

RECORDANDO A DAVID VÁZQUEZ

David Vázquez, uno de los cuatro "socios fundadores" del CBMSO y uno de los pioneros de la biología molecular española, nos dejó en 1986 a la temprana edad de 55 años. Él debería haber escrito estas líneas. Yo, colaborador suyo durante un decenio, quiero imaginar qué pensaría él, en la actualidad, de nuestro Centro, tras estos 25 años de historia. Esto es evidentemente imposible. Pero habiendo conocido bien a David y al CBMSO, quiero dar unas opiniones que, aunque mías, creo que él hubiera compartido.

El CBMSO surgió de la visión de futuro de Eladio Viñuela, Federico Mayor Zaragoza, Antonio García-Bellido y David Vázquez, apoyada de forma decisiva por Severo Ochoa. En sus raíces se encuentra el entusiasmo científico que suscitaba la nueva biología en el Centro de Investigaciones Biológicas a principios de los años setenta, y cuyo gran animador fue Alberto Sols. En el ánimo de sus fundadores estaba el construir un Centro de Investigación donde se hiciera ciencia a un nivel de excelencia comparable al de los mejores centros extranjeros. Se reunió a un plantel de científicos jóvenes, todos ellos por debajo de los 40 años, y se consiguió una infraestructura científica y un departamento técnico de apoyo a la investigación únicos en la España de entonces. Y se empezó a trabajar con gran dedicación y entusiasmo.

Transcurridos más de 25 años y mirando hacia atrás, creo que David estaría de acuerdo en que el objetivo original, crear un centro de investigación de nivel internacional, se logró en gran medida. EL CBMSO ha producido mucha y buena ciencia. A lo largo de estos años, ha cuadruplicado su número de

investigadores, de becarios, y de publicaciones, y el índice de impacto promedio de estas últimas es de los más altos de los centros de investigación españoles. Numerosos científicos de reconocido prestigio se han formado en el CBMSO o han estado asociados al mismo y en la actualidad nutren centros de nuestro país y del extranjero. Creo que David también estaría de acuerdo en que el CBMSO ha sido uno de los motores principales que han logrado la consolidación de la Biología Molecular y el auge casi sin parangón de esta disciplina en España.

Así pues, ¿podemos estar satisfechos de lo conseguido? David nunca fue un triunfalista y era muy crítico con su ciencia y con la que practicaban los demás. Por lo tanto, creo que David no estaría completamente satisfecho. Me atrevo a sugerir que David pensaría que el CBMSO tiene que mejorar sustancialmente si quiere llegar a ser una institución de gran excelencia. Por ejemplo, el índice de impacto promedio de nuestras publicaciones es aproximadamente la mitad que el de las publicaciones del European Molecular Biology Laboratory, uno de los grandes centros de investigación europeos.

Con el ánimo de que el CBMSO de los próximos 25 años sea mejor que el de los 25 años anteriores, sugeriría que hay que dotar a nuestro centro de capacidad para hacer una política científica real que permita potenciar a los grupos y áreas de investigación más sobresalientes y atraer e incorporar a científicos excelentes. Esto no es posible en la actualidad debido a la falta de espacio, a la insuficiente infraestructura, y a una estructura organizativa encorsetada e inflexible.



Así, por ejemplo, el espacio de que disfruta una línea de investigación ha venido dado en general por las disponibilidades existentes en el momento de su formación. Luego, ha sido prácticamente imposible realizar los ajustes que aconseja la trayectoria científica de la línea. Se debería contar con una Comisión Externa que realizara evaluaciones periódicas del CBMSO, para ayudar a mejorar su nivel científico, para señalar los grupos y las áreas que se deben potenciar, y para respaldar a la Dirección y la Junta del Centro en sus decisiones de política científica.

Se necesita una flexibilización organizativa que evidentemente requiere un acuerdo entre las instituciones madre del CBMSO, es decir, el CSIC y la UAM. También parece muy importante el incrementar los lazos con otros centros e institutos del entorno y, como no, entre los propios laboratorios del centro.

El ritmo de los avances científicos en biología se ha acelerado vertiginosamente en los últimos años. Estamos al comienzo de una transición que parte de la biología reduccionista y lleva a una nueva biología integrativa, que estudia cómo funcionan las moléculas en las células y en los organismos vivos completos. Por tanto, la única forma de ser competitivos y ser sobresalientes en la nueva biología es uniendo esfuerzos y subdisciplinas y utilizando los medios relativamente modestos de que disponemos de la manera más eficiente posible. También creo que en la actualidad el CBMSO sufre de una excesiva dispersión de temas científicos.

Ello es el resultado de su historia y de la imposibilidad de llevar a cabo una política científica a la hora de incorporar nuevos científicos y potenciar temas de investigación. Creo que se debe intentar ser excelentes en unas pocas áreas, e ir gradualmente concentrando en ellas una gran parte de los recursos.

El CBMSO se encuentra ahora ante una encrucijada en su historia y con unas oportunidades únicas. En el plazo de unos pocos años se dispondrá de un edificio nuevo y, en unos pocos más, se habrán jubilado una gran parte de los científicos que se adscribieron al CBMSO en el momento de su creación. Es pues la hora de las nuevas generaciones y a ellas se debe dejar paso para que decidan y consigan, tal como hicieron los jóvenes Eladio, Federico, Antonio y David, el CBMSO del futuro. Es una gran responsabilidad, pero es una responsabilidad que les pertenece y que deben asumir. Y nosotros, la generación fundacional, debemos ayudarles con generosidad a que la ejerzan. Estoy seguro que David estaría de acuerdo.

Juan Modolell





HISTORIA DEL CBMSO



Inauguración del CBMSO por los entonces Príncipes de España. En las fotos se les ve acompañados por Severo Ochoa, Federico Mayor y el entonces Rector de la UAM, Gratiano Nieto.

El nacimiento del CBMSO obedece a la iniciativa del Prof. Severo Ochoa de crear un Centro de Investigación en Biología Molecular de prestigio internacional en España.

Para llevar a cabo el proyecto del CBMSO, D. Severo tuvo la ayuda administrativa y organizativa de Federico Mayor y de Eladio Viñuela. Federico Mayor consiguió los fondos para la constitución del Centro y Eladio Viñuela dirigió el diseño y la organización del CBMSO. El Centro se inauguró en 1975 por los entonces Príncipes de España, D. Juan Carlos y Dña. Sofía. Las palabras del Príncipe en el acto de inauguración del Centro fueron: *“Con mi afecto y admiración y el de la Princesa Sofía asegurándoles que en el presente y sobre todo en el futuro, seguiremos muy de cerca las vicisitudes del Centro Molecular “Severo Ochoa” y velaremos por el progreso de la Ciencia y los científicos españoles”*.

Desde aquel momento SS.MM. han velado, como indicaron, no sólo por la Ciencia y los científicos españoles, sino en particular por el CBMSO. Una prueba de ello ha sido su presencia recientemente en el Acto Conmemorativo del Centro. Por ello querríamos en este punto expresar nuestro más profundo agradecimiento a la Corona.

La incorporación de los diferentes grupos se completó en 1978. El CBMSO se configuró como un Centro Mixto CSIC/UAM que en un principio aglutinaba a tres institutos preexistentes y una sección de genética, dirigidos por los Drs. Mayor Zaragoza, Viñuela, Vázquez y García-Bellido, respectivamente. La quinta investigadora senior, la Dra. Salas, se incorporó al CBMSO junto a los cuatro doctores anteriores. Se constituyeron cuatro áreas de trabajo, relacionadas con la Neuroquímica, la Virología y Biología Celular, la Expresión Génica y la Genética del Desarrollo.



Investigadores “senior” del CBMSO, en el momento de su fundación.



Severo Ochoa



Eladio Viñuela



Federico Mayor

En el Instituto dirigido por el Dr. Mayor Zaragoza el área de trabajo estaba relacionada con la Neuroquímica, y a dicho Instituto se incorporaron inicialmente los Drs. Medina, Valdivieso, Ugarte, Satrústegui, Giménez, Aragón, Machado, Alonso, Núñez de Castro, Cuezva y Moreno.

El Instituto dirigido por Eladio Viñuela, y en donde estaba Margarita Salas, tenía como área de trabajo la Virología y en dicho Instituto se incorporaron inicialmente los Dres. José Salas, María Luisa Salas, Ortín, Talavera, Ramírez, Hermoso, López Carrascosa, Jiménez, Enjuanes, Ávila y Méndez.



David Vázquez



Antonio García Bellido



Margarita Salas

El Instituto dirigido por el Dr. Vázquez trabajó fundamentalmente en el análisis de la síntesis de proteínas y en el mecanismo de acción de antibióticos, incorporándose a él los Drs. García Ballesta, Jiménez, Modolell, Carrasco y Barbacid.

Finalmente, en la sección de Genética del Desarrollo, dirigido por el Dr. García Bellido, la investigación estaba centrada en el análisis del Desarrollo de *Drosophila melanogaster*, grupo al que se incorporaron los Drs. Morata y Ripoll.

En los diferentes casos los miembros incorporados a cada grupo fueron creando los suyos propios, a los que se incorporaron nuevos miembros y así sucesivamente.

De este modo se pueden dar ejemplos de diferentes sagas científicas que pueden seguirse por sus trabajos científicos.

Muchas de las personas indicadas realizaron ó están realizando su trabajo en el CBMSO. Científicamente el CBMSO ha realizado una labor investigadora reflejada en numerosas publicaciones. Muchos de esos trabajos del CBMSO (más de 3500) han sido publicados en las revistas de mayor índice de impacto y se han desarrollado varias patentes.

A lo largo de estos años, el claustro Científico del Centro ha elegido a los sucesivos Directores del CBMSO, que se indican a continuación.

DIRECTORES DEL CENTRO DE BIOLOGÍA MOLECULAR “SEVERO OCHOA”

1975-1978	Federico Mayor Zaragoza
1979	Eladio Viñuela
1980	Antonio García Bellido
1981-1982	David Vázquez
1983	Juan Pedro García Ballesta
1984-1985	Galo Ramírez
1985-1986	Pedro Ripoll
1986-1987	Jesús Avila
1988-1989	Luis Carrasco
1990-1991	Ginés Morata
1992-1993	Margarita Salas
1994-1995	Esteban Domingo
1996-1997	Miguel Angel de Pedro
1998-2001	Federico Mayor Menéndez
desde el 2002	Jesús Avila



Commemoración del X Aniversario del CBMSO. Participaron entre otros Severo Ochoa, Piet Borst,

El CBMSO ha desarrollado diferentes programas de Seminarios y Simposios. Uno de estos simposios tuvo lugar con motivo del X aniversario de la Fundación del CBMSO en donde participaron Científicos de reconocido prestigio entre ellos dos Premios Nobel, y otro científico que luego lo sería.



Charles Weissmann, Arthur Kornberg y Christiane Nüsslein-Volhard.

En nuestros seminarios han participado los siguientes Premios Nobel: Werner Arber, Sydney Brenner, Arthur Kornberg, Aaron Klug, Ed Lewis, Christiane Nüsslein, Paul Nurse, Cesar Milstein, Francois Jacob, Tim Hunt, Rita Levi-Montalcini y Eric Wieschaus.

CONMEMORACIÓN DEL X ANIVERSARIO DEL CBMSO



Inauguración por Severo Ochoa.



Alberto Sols (hablando en la foto con Jesús Ávila y Ginés Morata).



Vista general de la audiencia.



Juan Modolell y la entonces Ministra de Educación, Esperanza Aguirre, en un acto posterior.



Fernando Jiménez, tristemente fallecido en 1999.

Con carácter anual llevamos a cabo nuestro programa de seminarios, así como las Conferencias Conmemorativas Severo Ochoa y Eladio Viñuela, y los Premios a nuestros Jóvenes Investigadores. Adicionalmente, tenemos las jornadas de nuestros Servicios Técnicos y en el Claustro, a fin de año, las diferentes líneas de investigación exponen su trabajo.

Nuestro Centro ha desarrollado una importante labor docente, fundamentalmente en tareas del 3^{er} Ciclo (Doctorado) en colaboración con el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular (UAM).

A nivel de formación de personal técnico de investigación, se ha instaurado “La Escuela Taller del CBMSO”, cuyos componentes actuales se indican en la foto adjunta.

La labor del CBMSO ha sido tutelada por comités externos. Hemos tenido diferentes comités científicos externos en los que han participado los Dres. Arthur Kornberg, Pierre Chambon, Alberto Sols, César Milstein, Mark Bretscher, Joan Massagué, Klaus Rajewsky, José Antonio Campos Ortega, Miguel Beato, Lucía Rothman, Joan Rodés, José López Barneo y Carlos López Otín. En algunos casos, la labor colectiva (Medalla de Oro de la Comunidad de Madrid) ó específica de algunos de sus miembros ha sido premiada.



Actuales componentes de la Escuela Taller.

Como es de todos conocido, D. Severo fue distinguido con el Premio Nobel en 1959. Además, D. Severo fue miembro de diferentes Academias y Dr. Honoris Causa por diferentes Universidades.

Este prestigio académico se mantiene, en cierto modo, entre los miembros del CBMSO en donde Antonio García Bellido es miembro de la Academia de Ciencias de EEUU, de la Royal Society, y de otras instituciones relevantes, Eladio Viñuela recibió diferentes premios, entre ellos, el Premio Finlay de la UNESCO, David

Vázquez fue Premio Príncipe de Asturias, Federico Mayor ha sido Ministro de Educación y Director General de la UNESCO,

Margarita Salas ha recibido importantes Premios y hoy día es la Presidenta del Instituto de España, Ginés Morata y Juan Modolell han recibido también importantes premios; y el CBMSO posee el mayor número de miembros EMBO de todos los Centros de Investigación de España.

Inauguración del Aula Ramón Areces. En la foto se pueden ver:



Federico Mayor, Isidoro Álvarez y Margarita Salsas.

Nuestro Centro ha sido visitado periódicamente desde su fundación por nuestros Patronos, el Rector de la UAM y el Presidente del CSIC, por diversos Ministros de Educación y de Ciencia, Consejeros de la Comunidad de Madrid y relevantes empresarios como, por ejemplo, el Dr. Isidoro Álvarez, Presidente de la Fundación Ramón Areces, que aporta una valiosa ayuda a nuestro Centro.



La audiencia entre los que se pueden distinguir a Ginés Morata, Carmen Aragón, Rosario Martín, Mariano Barbacid, Galo Ramírez, José Manuel Cuezva y Federico Mayor.



Un momento de un acto cultural.



El Rector de la UAM Angel Gabilondo, el Presidente del CSIC Rolf Tarrach, el Gerente de la UAM y el Vicepresidente del CSIC, José Pío Beltrán.

El Centro se encuentra ubicado en 3 módulos.



Vista aérea indicando la localización de los módulos del CBMSO.



Actual entrada del CBMSO (módulo CV).



Los componentes del Departamento Técnico en los primeros años del CBMSO.



Los componentes del Departamento Técnico en la actualidad.

De gran importancia para nuestro Centro es el Departamento Técnico constituido por los siguientes servicios:

Administración
Animalario
Biblioteca
Compras/Almacén
Cultivos
Dirección / Gerencia

Fermentación
Fotografía
Informática
Instrumentación
Lavado y Esterilización
Mantenimiento

Microscopía Electrónica
Microscopía Óptica y Confocal
Química de Proteínas
Secuenciación DNA
Seguridad Biológica
Citometría de Flujo

Nuestro Departamento Técnico, creado por Javier Corral, ha contado con importantes colaboradores como Juan Antonio Manzananes, José Antonio Alcaín o José Luis Blanco. La labor del Departamento Técnico es imprescindible para el funcionamiento del Centro.

A continuación mostramos el personal actual del CBMSO, así como el espacio que ocupa y los recursos de que dispone. Además, queremos resaltar la labor de formación del CBMSO, indicando la procedencia de las personas que han pasado por nuestro Centro.

Personal Científico	382
Personal de Apoyo a la Investigación	187
Total General	569

Finalmente, quería indicar que, con motivo del XXV aniversario del Centro y del X aniversario del fallecimiento del Prof. Ochoa, SSMM los Reyes nos honraron con su presencia y hubo otro encuentro científico en el que participaron los Dres. Kornberg (Premio Nobel), Charles Weissman, Ginés Morata y Sidney Brenner (Premio Nobel).

Durante estos años, hemos realizado muchos trabajos, y hemos tenido mejores y peores momentos (quería recordar a algunos de nuestro maestros y compañeros fallecidos como D. Severo Ochoa, Eladio Viñuela, David Vázquez, Fernando Jiménez, Javier de la Torre...), pero en general el número de buenos momentos ha sido grande y el CBMSO ha realizado una excelente labor.

De esta manera, el futuro del CBMSO parece prometedor, pues, además, vamos a tener una nueva sede para el Centro.

A nivel personal quería indicar los aspectos positivos de trabajar en algo en lo que se disfruta haciéndolo, que podría ayudar a la sociedad a tener una mayor calidad de vida; y en un sitio donde hay algunas personas inteligentes de las que se aprende, ó a las que se puede ayudar a formar y con las que se convive fácilmente.

Jesús Ávila de Grado

Espacio del CBMSO	10.000 m2
Número total de publicaciones desde el inicio del CBMSO	3.500 publicaciones
Índice de impacto medio en los últimos 5 años	6,0
Presupuesto de funcionamiento/año	2 millones de euros
Ingresos Proyectos/año	6 millones de euros

Por el CBMSO han pasado 1.050 personas de todas las Comunidades Autónomas de España y de los siguientes países de los cinco continentes:



**Acto Conmemorativo de la inauguración del CBMSO
y del X aniversario del fallecimiento del Dr. Severo Ochoa.**



Primera fila, Charles Weissmann, Alberto Ruiz Gallardon (Presidente de la Comunidad de Madrid), Pilar del Castillo (Ministra de Educación), Arthur Kornberg, Margarita Salas, SM El Rey, SM La Reina, Sydney Brenner, Josep Piqué (Ministro de Ciencia y Tecnología) y Ana Pastor (Ministra de Sanidad).

Segunda fila: Emilio Lora Tamayo (Presidente del CSIC), Ginés Morata, José Manuel Cuezva, Federico Mayor jr., César Nombela, Antonio García Bellido, Jesús Avila, Crisanto Gutiérrez, Angel Gabilondo (Rector de la UAM) y Federico Mayor.



Conferencia de Arthur Kornberg.



Mesa presidencial.



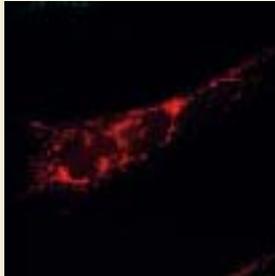
Público asistente.



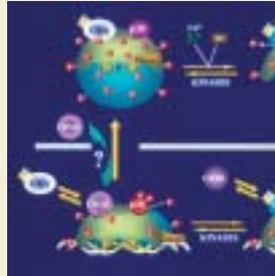
SM La Reina y Charo Martín.



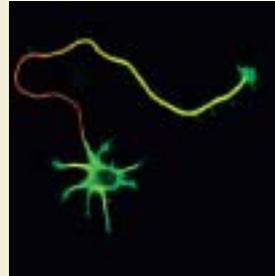
**BIOLOGÍA DEL
DESARROLLO**



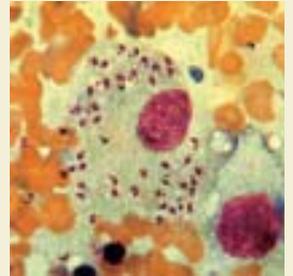
BIOLOGÍA CELULAR



**MICROBIOLOGÍA,
INMUNOLOGÍA Y
VIROLOGÍA**



NEUROBIOLOGÍA



**REGULACIÓN DE LA
EXPRESIÓN GÉNICA**

**EL CBMSO
EN LA ACTUALIDAD**



BIOLOGÍA DEL DESARROLLO

A.1.

Análisis Genético de mecanismos morfogenéticos en *Drosophila*

Antonio García Bellido

Hemos desarrollado varias líneas de investigación:

- a) Control del tamaño del ala.
- b) Control de la forma del ala.
- c) Eversión del disco.
- d) El gen vestigial.
- e) Regulación del gen *spalt* en el ala.
- f) Mutagénesis de exceso de función. Hemos mapeado 500 inserciones PUAS cuya sobreexpresión afecta la diferenciación de las venas.
- g) Proteoma. Se están caracterizando los péptidos de geles bidimensionales del disco imaginal de ala como referencia para detectar cambios mutacionales.

A.2.

Mecanismos de señalización en el desarrollo

Isabel Guerrero

El desarrollo de las estructuras adultas de *Drosophila melanogaster* se ha utilizado como sistema modelo para el estudio de la inducción de patrones morfogenéticos. En los últimos años nos hemos centrado en el estudio de los mecanismos de señalización de Hh debido a su importancia en enfermedades humanas (holoprosencefalia, polidactilia, carcinomas de células basales, meduloblastomas, etc.). Paralelamente, estamos estudiando la morfogénesis de la genitalia en *Drosophila*.

A.3.

Comunicación intercelular en el desarrollo de *Drosophila*

Fernando Jiménez Díaz-Benjumea

Nuestro trabajo está dirigido al análisis de diferentes aspectos del desarrollo del ala en el eje PD. La especificación de la articulación del ala. La función del gene *optomotor-blind* (*omb*) en el desarrollo del ala.

A.4.

Biología molecular del desarrollo

Juan Modolell

Hemos desarrollado varias líneas de investigación:

- a. Especificación territorial. Un proceso importante durante el desarrollo es la subdivisión de un epitelio en distintos territorios.
- b. Inhibición lateral.
- c. Función de DaPKC.
- d. Control de la expresión de los genes *Iro*. Hemos identificado secuencias reguladoras responsables de la expresión espacial y temporalmente regulada de los genes *Iro-C*.
- e. Miogénesis.
- f. Función de los genes *Iro* en vertebrados.

A.5.

Control genético de la morfogénesis

Ginés Morata

En nuestro laboratorio co-existen dos grupos de trabajo, dirigidos por G. Morata y por E. Sánchez-Herrero respectivamente, que desarrollan líneas de investigación independientes dentro del área del control genético del desarrollo de *Drosophila*.

El grupo dirigido por G. Morata ha desarrollado tres líneas de trabajo principales:

- 1) Identificación y estudio de las subdivisiones genéticas en los discos imaginales.
- 2) Estudio de los genes que delimitan el eje dorsoventral del embrión.
- 3) Análisis de los mecanismos de control de tamaño en el ala.

El grupo dirigido por E. Sánchez-Herrero estudia los mecanismos por los que los genes *Hox* confieren especificidad en el eje antero-posterior de *Drosophila melanogaster*.



BIOLOGÍA CELULAR

B.1.

Citoesqueleto y nucleoesqueleto

Isabel Correas

La proteína 4.1 fue originalmente identificada en el eritrocito humano como un componente de 80 kDa cuya función es el anclaje del citoesqueleto de actina a la membrana plasmática. Los objetivos principales que nuestro grupo viene abordando en los últimos años son la caracterización de las señales responsables de la distribución subcelular diferencial de las isoformas de 4.1R y el estudio de las funciones que 4.1R desempeña en las células de mamífero no eritroides.

B.2.

Mecanismos de regulación de la biogénesis mitocondrial y alteración mitocondrial en cáncer

José Manuel Cuezva

El objetivo fundamental que persigue esta línea de investigación es la caracterización de los mecanismos celulares y moleculares que regulan la biogénesis de las mitocondrias en células de mamífero, esto es, el conjunto de procesos que tienen como finalidad el aumento de la dotación y/o de la actividad mitocondrial en la célula. Por la implicación evidente que la mitocondria tiene en múltiples manifestaciones de la patología humana (cáncer, enfermedades neurodegenerativas, envejecimiento, diabetes,...) hacemos especial hincapié en el estudio de aquellos mecanismos que conducen a la expresión de un fenotipo mitocondrial aberrante.

B.3.

Terapia génica de tumores cerebrales malignos

Marta Izquierdo

Los glioblastomas son tumores primarios cerebrales, poseen una mortandad superior al 90 % considerándose prácticamente incurables. Los avances y descubrimientos recientes en biología molecular permiten la utilización de nuevas estrategias contra este mal. Una de ellas está basada en un gen vegetal (linamarasa)

que transforma el sustrato inocuo linamarina (2-HO isobutyronitrile- β -D-glucopyranoside) en glucosa y cianuro. Con este sistema hemos logrado erradicar tumores de hasta 1000 mm³ de volumen en la rata Wistar.

B.4.

Desarrollo neuronal y neurodegeneración

Francisco Moreno

La morfogénesis neuronal depende de la organización de los diferentes componentes del citoesqueleto, en donde los microtúbulos desempeñan un papel central. Se ha podido demostrar que el grado de fosforilación de ciertas proteínas, por ejemplo, tau puede controlar una serie de procesos tales como el desarrollo neuronal y algunos procesos neurodegenerativos. Nuestro objetivo es analizar la fosforilación de tau y sus implicaciones.

B.5.

Señalización celular por PKC atípicas en inmunidad y cáncer

Jorge Moscat

Las quinasas son elementos esenciales en los mecanismos de comunicación celular. En particular, numerosos estudios han implicado a las PKC atípicas (α PKC), ζ PKC y $\lambda/1$ PKC, en la activación de NF- κ B, que es un factor de transcripción crítico en el crecimiento celular y la respuesta inmune. La alteración de los mecanismos normales que regulan la señalización celular da lugar a la aparición de enfermedades humanas tales como el cáncer, la inflamación o desordenes autoinmunes como el lupus o la artritis reumatoide. En nuestro laboratorio hemos caracterizado recientemente el ratón "knock out" (KO) de ζ PKC, lo que nos ha permitido concluir que esta quinasa efectivamente juega un importante papel en el sistema inmune y especialmente en la función de células B.

B.6. Tráfico regulado de proteínas de membrana

Ignacio Sandoval

El principal interés de nuestro grupo consiste en entender los mecanismos moleculares que regulan el secuestro intracelular de proteínas de membrana en las proximidades del aparato de Golgi y su translocación a la membrana plasmática en respuesta a estímulos que demandan su funcionamiento en ésta.

Trabajamos con el transportador de glucosa sensible a insulina, GLUT4, y los transportadores de cobre, ATP7A y ATP7B, centrándose nuestros estudios en la caracterización morfológica y molecular de los compartimentos de la red trans del Golgi en donde son almacenados y desde donde son transportados a la membrana plasmática.

Doscientos millones de personas padecen diabetes de tipo II, enfermedad en la que la función transportadora de GLUT4 está impedida, y doscientas cincuenta mil sufren las graves toxicosis provocadas por la disfunción de ATP7A y ATP7B.

B.7. Terapia génica experimental

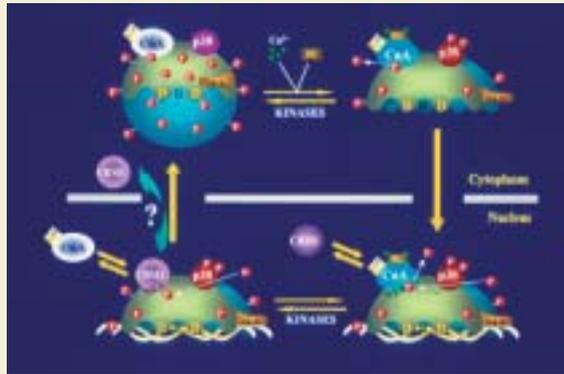
Antonio Talavera

La utilidad de los vectores retrovirales en la terapia génica radica en la estabilidad del gen terapéutico transducido, inserto en el genoma celular mediante el proceso de integración proviral. Con el fin de adaptar los vectores retrovirales a la terapia génica sustitutiva, hemos introducido dos modificaciones en el sistema. La primera consistió en abolir su capacidad integrativa, delecionando secuencias del provirus necesarias para su reconocimiento y procesamiento por la integrasa. La segunda modificación consistió en la adición, en el esqueleto del vector retroviral, de dos elementos que permitiesen su establecimiento como episoma replicativo extracromosómico: el origen de replicación del virus SV40 y la región de unión a la matriz nuclear (región MAR) del gen del interferón β humano.

B.8. Química de proteínas y proteómica

Jesús Vázquez

Nuestro grupo está actualmente estudiando la regulación del promotor del gen APOE en el contexto de la patogénesis de la Enfermedad de Alzheimer (EA). Hemos buscado nuevos factores que regulen la actividad del promotor mediante técnicas de espectrometría de masas y Proteómica. Estos factores podrían generar nuevas pistas para entender los mecanismos de la EA y para identificar nuevas dianas terapéuticas.



INMUNOLOGIA Y VIROLOGIA

C.1.

Transmisión de señales a través del receptor para el antígeno de células T

Balbino Alarcón

El receptor para el antígeno de los linfocitos T (TCR) está compuesto de 6 subunidades TCR α , TCR β , CD3 γ CD3 δ , CD3 ϵ y CD3 ζ . En líneas generales, los objetivos de nuestra línea de investigación son los siguientes:

- Dilucidar la estequiometría del TCR.
- Estudiar los mecanismos de ensamblaje y retención intracelular.
- Discernir entre los papeles específicos y redundantes de cada una de las subunidades del TCR.

C.2.

Bases moleculares de la patogenia y del potencial anti-tumoral de los parvovirus

José M. Almendral

La dependencia de la replicación de los parvovirus por funciones moduladas por la proliferación, diferenciación y transformación celular, confiere a estos virus icosaédricos de ADN de banda sencilla unas propiedades biológicas de especial interés. Aspectos recientes de nuestra investigación con la especie prototipo del género, el virus diminuto del ratón (MVM), son los siguientes:

- a. Patogenia y evolución.
- b. Transporte nuclear y morfogénesis.
- c. Oncotropismo.

C.3.

Bases moleculares de la citopatología viral

Luis Carrasco

La infección de células animales por virus produce toda una serie de alteraciones en numerosas funciones celulares. Nuestra

investigación en estos últimos años se ha enfocado hacia el análisis de los cambios inducidos por la infección viral de la maquinaria de traducción de los mRNAs, poniendo especial atención en el factor de iniciación eIF4G. Por otro lado, hemos continuado con el estudio de las proteínas virales conocidas como vioporinas, que están implicadas en el aumento de la permeabilidad de la membrana plasmática que tiene lugar después de la replicación del genoma viral. Así pues, analizamos:

- a. Modificación del factor de iniciación de la traducción eIF4G.
- b. Las vioporinas.

C.4.

Variabilidad genética de virus RNA

Esteban Domingo

El objetivo del grupo es entender la dinámica de cuasiespecies virales para definir mecanismos de adaptación de los virus y diseñar nuevas estrategias para controlar enfermedades víricas. Empleamos como modelo el virus de la fiebre aftosa (VFA), el virus de la coriomeningitis linfocítica del ratón (VCML), el prototipo de los arnavirus, y el virus de la inmunodeficiencia humana tipo-1 (VIH-1).

Los principales resultados han sido: (i) Caracterización de la memoria molecular en cuasiespecies víricas. (ii) Medidas de la frecuencia de extinción de variantes del VFA al someter el virus bien a acumulación de mutaciones asociadas a cuellos de botella poblacionales o a mutagenesis incrementada mediante análogos de base mutagénicos, empleados aisladamente o en combinación con inhibidores antivíricos. (iii) Hemos participado en un proyecto de colaboración para seguimiento de cuasiespecies de VIH-1 en pacientes sometidos a tratamiento antiretroviral altamente agresivo (HAART).

C.5.

Activación del sistema inmune

Manuel Fresno

La activación del linfocito T induce la expresión de ciclooxigenasa-2 (COX-2), implicada en la síntesis de prostaglandinas, cuya expresión y función en linfocitos T no habían sido descritas. La inducción de COX-2 tiene lugar mediante la activación del factor de transcripción NFAT. Además, COX-2 juega un papel importante en la activación del linfocito T, y está inducida por Cot kinasa y PKC que regula la activación transcripcional de NF- κ B via PI3K y de NFAT. COX-2 via NFAT juega también un papel fundamental en angiogénesis y en metástasis tumoral.

C.6.

Estabilidad e ingeniería de proteínas víricas

Mauricio García Mateu

Nuestra investigación se centra en el estudio de los determinantes moleculares del ensamblaje y estabilidad de cápsidas víricas, utilizando técnicas de ingeniería de proteínas, y de sus aplicaciones para el diseño de vacunas y antivirales.

- a. Disección del papel estructural y funcional de residuos e interacciones en las interfases entre subunidades de una cápsida.
- b. Efecto de inserciones de epítomos sobre la estabilidad de una cápsida.
- c. Disección termodinámica de una interfase entre subunidades de la cápsida.

C.7.

Replicación del DNA y ciclo celular

Crisanto Gutiérrez

La salida y entrada del ciclo celular junto con la duplicación del material genético y su coordinación con el ciclo celular son procesos cruciales para la proliferación celular y con implicaciones en diferenciación celular y desarrollo. En plantas, que poseen características únicas de crecimiento y desarrollo, un balance correcto entre división celular, diferenciación y desarrollo es fundamental, ya que la organogénesis es un proceso post-embriionario.

Uno de nuestros mayores retos futuros es entender cómo la regulación de la proliferación celular se integra con los procesos de diferenciación celular, crecimiento y desarrollo, así como cuál es el papel de la ruta de retinoblastoma/E2F/DP en diferenciación y en la biología de las células progenitoras (*stem cells*).

C.8.

Inmunología de los antígenos de histocompatibilidad

José A. López de Castro

El principal interés de nuestro grupo es entender la base molecular de la asociación de HLA-B27 con la espondiloartritis. Los antígenos HLA de clase I presentan péptidos derivados del procesamiento proteasómico del proteoma celular a los linfocitos T citotóxicos. La supresión de la tolerancia inmunológica hacia péptidos propios, por ejemplo como consecuencia de una estimulación antigénica externa, puede desembocar en autoinmunidad. En nuestro laboratorio se estudia el posible papel de la presentación peptídica por HLA-B27 en la patogenia de la espondilitis anquilosante (EA) y otras espondiloartropatías.

C.9.

Enzimas retrovirales: análisis estructural y funcional de la retrotranscriptasa del virus de la inmunodeficiencia humana

Luis Menéndez

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus que infecta preferentemente a células del sistema inmune, y provoca el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Actualmente, el tratamiento de la infección por el VIH en países desarrollados implica la utilización de inhibidores de enzimas virales como la retrotranscriptasa (RT) y la proteasa. Estos fármacos han mostrado una gran eficacia clínica pero la aparición de virus resistentes, la existencia de reacciones cruzadas entre ellos y los efectos secundarios que producen son factores que hipotecan su utilidad a largo plazo. Nuestros objetivos son el estudio de la retrotranscriptasa del VIH que es la enzima responsable de la replicación del RNA que constituye el material genético del virus.

C.10.

Regulación de la expresión génica en endotelio vascular

Juan Miguel Redondo

Nuestro interés científico se centra en el estudio de la regulación de la expresión génica en la activación de células endoteliales. En estos modelos celulares estamos analizando los mecanismos que integran la transducción de señales extracelulares con la activación de factores de transcripción, a su vez encargados de regular programas específicos de inducción génica. Parte de nuestros objetivos están dirigidos al estudio de la regulación de la familia de factores de transcripción NFAT.

C.11.

Desarrollo del sistema linfohematopoiético embrionario

Miguel A. Rodríguez Marcos

El sistema hematopoiético adulto se mantiene en un equilibrio dinámico entre la diferenciación de células tronco multipotenciales y el recambio celular de los estadios maduros. Estamos interesados en los mecanismos genéticos y celulares que condicionan los destinos celulares de progenitores embrionarios, así como en evaluar sus potenciales de regeneración in vivo. Estamos explorando el posible papel de estos progenitores embrionarios en modelos de regeneración hepática in vivo.

C.12.

Replicación y transcripción del DNA del bacteriófago $\phi 29$

Margarita Salas

- a. Replicación del DNA de $\phi 29$. Hemos continuado el estudio del mecanismo de iniciación de la replicación del DNA de $\phi 29$ mediante proteína terminal (TP), así como el de otras proteínas implicadas en replicación.
- b. Transcripción del DNA de $\phi 29$. Estudiamos el control del cambio de la transcripción temprana a tardía mediante la proteína reguladora p4 y la proteína viral tipo histona p6.

C.13.

Virus de la peste porcina africana

María Luisa Salas

Uno de los objetivos de nuestra línea es el estudio del sistema de reparación del DNA del virus de la peste porcina africana (VPPA), que puede ser esencial para el mantenimiento de la integridad del genoma viral en el ambiente oxidativo y potencialmente genotóxico del macrófago. Nuestros estudios tienen también como finalidad comprender los procesos de ensamblaje de la partícula viral y los mecanismos implicados en la diseminación del virus. Otro objetivo de nuestro trabajo es investigar los mecanismos que utiliza el virus para controlar la apoptosis y la respuesta inmune del huésped.

C. 14.

Desarrollo de nuevas estrategias para el control y prevención de enfermedades virales

Francisco Sobrino

El virus de la fiebre aftosa (VFA) constituye un interesante modelo, de gran importancia económica, para entender como las interacciones entre un virus con gran capacidad de variación y sus diferentes hospedadores naturales, condicionan el control de la enfermedad que produce.

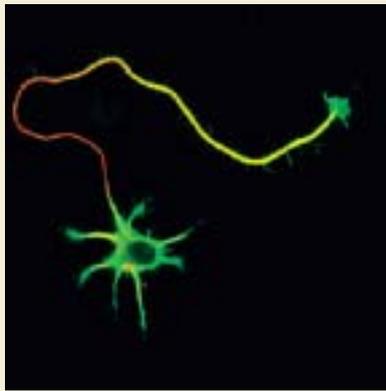
Se está caracterizando la respuesta inmune celular que induce el VFA y sus vacunas convencionales en un importante hospedador natural, el cerdo.

C.15.

Desarrollo del sistema linfohematopoyético humano

Marisa Toribio

Nuestro trabajo se centra en el estudio de los programas madurativos que determinan la especificación de diferentes linajes celulares a partir de un precursor hematopoyético multipotencial. En concreto, hemos identificado las rutas madurativas que determinan la generación *in vivo* de linajes hematolinfoides alternativos (linfocitos T, células dendríticas -DC-, o células NK), a partir de los progenitores que colonizan el timo humano. Nuestro objetivo final es definir la contribución de genes concretos en la especificación celular para identificar los mecanismos implicados en la generación de patologías asociadas al desarrollo linfohematopoyético.



NEUROBIOLOGÍA

D.1.

Bases moleculares de la neurotransmisión glicinérgica

Carmen Aragón

La glicina es un neurotransmisor inhibitor en la médula espinal y en el tallo cerebral de vertebrados que interviene en el procesamiento de la información sensorial y motora de actividades como el movimiento, visión y audición. Así mismo, la glicina tiene un papel excitador como co-agonista del glutamato sobre receptores NMDA en corteza e hipocampo. Los transportadores específicos de glicina de la membrana plasmática de las terminales presinápticas y de los procesos gliales, denominados GLYT1 y GLYT2, desempeñan un papel importante en la finalización de la transmisión glicinérgica. El objetivo de nuestro grupo es el estudio a nivel molecular de la estructura, mecanismo funcional y regulación de GLYT1 y GLYT2.

D.2.

Función de las proteínas microtubulares en neuronas

Jesús Avila

Nuestro trabajo pretende conocer la función del citoesqueleto (microtubulos) en los procesos de desarrollo neuronal, degeneración neuronal y regeneración neuronal. Sobre el desarrollo neuronal pretendemos conocer las fases de formación de un axón y de las dendritas. En el caso de la degeneración neuronal, hemos enfocado nuestro estudio sobre la enfermedad de Alzheimer (EA). En esta enfermedad estudiamos los mecanismos relacionados con la agregación aberrante de la proteína tau, relacionada con el nivel de demencia de los pacientes. En nuestro estudio de la regeneración neuronal estamos utilizando células de glia envolvente para lograr dicha regeneración en modelos como las lesiones de médula espinal.

D.3.

Mecanismos de acción de neuromoduladores e implicaciones farmacológicas

Edgardo Catalán

El objetivo principal del proyecto de investigación lo constituye el estudio de los mecanismos de transducción implicados en la acción de neuromoduladores, en particular endotelina (ET) y factor activante de plaquetas (PAF), así como la implicación de agentes farmacológicos específicos. Los objetivos particulares de este proyecto han sido:

- a) Estudio del mecanismo de acción de la ET.
- b) Estudio del mecanismo de acción del PAF.
- c) Estudio de la participación de mediadores lipídicos.
- d) Estudio de la barrera hematoencefálica a nivel de sistemas de transducción.
- e) Estudio de sistemas de transducción mediante agentes farmacológicos.

D.4.

Bases moleculares de la plasticidad neuronal

Javier Díez Guerra

Las proteínas de la familia GMC (GAP-43, Neurogranina, MARCKS, MacMARCKS y CAP-23) comparten, entre otras características, una estructura filamentosa, su interacción con calmodulina y fosfolípidos y una expresión elevada en tejido nervioso de mamíferos, especialmente en las primeras etapas del desarrollo. Su funcionalidad se relaciona con el dinamismo morfológico y la motilidad neuronal, ambos procesos fundamentales en el marco de la plasticidad neuronal y reorganización sináptica típicas del desarrollo. El trabajo de nuestro grupo de investigación se orienta hacia el esclarecimiento de los mecanismos de acción de estas proteínas en el ámbito molecular y celular, y su estudio como “dianas moleculares” en el desarrollo de agentes activos para la regeneración neuronal y la prevención de neurodegeneración.

D.5.

Regulación de la expresión génica en enfermedades neurodegenerativas

Cecilio Giménez

El interés del grupo se centra, en primer lugar, en el estudio de los mecanismos que regulan la expresión de la apolipoproteína E en células nerviosas. ApoE, además de jugar un papel importante en el metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas, está involucrada en procesos de mantenimiento y reparación de células nerviosas. ApoE4, una de las isoformas de la proteína, es un factor de riesgo importante para la enfermedad de Alzheimer tardía. El segundo objetivo del grupo sigue siendo el estudio de la sinápsis glicinérgica, centrado en la relación estructura función y regulación de los transportadores de glicina GLYT1 y GLYT2 de células nerviosas.

D.6.

Bases moleculares de la adaptación al ejercicio y de la plasticidad muscular

Rafael Manso

El interés científico general del laboratorio se ha dirigido a la caracterización de señales y rutas de transducción que median cambios adaptativos inducidos por el ejercicio. Se ha estudiado la implicación de las HSPs en la respuesta hepática al ejercicio ya que su expresión incrementada permite entender como se puede conseguir tolerancia a ejercicio más intenso y a otras situaciones de estrés celular, al mismo tiempo.

D.7. Biología de células troncales neurales humanas. Potencial para reposición celular y terapia génica en neurodegeneración

Alberto Martínez-Serrano

La actividad de nuestro grupo se centra en: i) el estudio de la biología básica de células neurales troncales (preferentemente de origen humano), y ii) el estudio de su potencial para el desarrollo de estrategias de reposición celular (neuronal y glial) y de transferencia génica en situaciones de neurodegeneración.

D.8.

Mecanismos de señalización y regulación de receptores acoplados a proteínas G

Federico Mayor Menéndez

Los receptores acoplados a proteínas G (GPCR) median las acciones de diversos mensajeros que desempeñan un papel esencial en la función del sistema cardiovascular o del sistema inmune. Además de con proteínas G heterotriméricas, los GPCR activados interactúan con quinasas de receptores acoplados a proteínas G (GRKs) y con las proteínas moduladoras denominadas arrestinas. Estas dos familias de proteínas son tanto moduladores como componentes esenciales de la transducción de señales mediada por GPCR. En este contexto, nuestro grupo se plantea los siguientes objetivos generales: a) profundizar en los mecanismos de control de la función, expresión y estabilidad de GRKs y su relación con los cambios descritos en situaciones patológicas; b) contribuir a definir el conjunto de interacciones e interconexiones funcionales (“interactoma”) de las GRKs y c) estudiar el efecto de cambios en la expresión/funcionalidad de GRKs y arrestinas sobre vías de señalización y procesos celulares modulados por GPCR del sistema cardiovascular.

D.9.

Neurotransmisión y desarrollo

Galo Ramírez

Los objetivos de esta nueva etapa del proyecto se centran en el diseño, mediante modelización molecular, la síntesis y el ensayo biológico de una nueva línea de antagonistas de glutamato que interaccionarían con los iGluRs de la misma forma que lo hace el GMP.

D.10.

Neurodegeneración y envejecimiento:
señalización mitocondrial del calcio y

señalización de insulina/leptina en envejecimiento

Jorgina Satrústegui

Nuestro laboratorio está interesado en el estudio de los mecanismos moleculares de señalización por calcio en mitocondrias y su implicación en envejecimiento y neurogeneración, y en el estudio de la señalización por insulina y leptina en la vejez. Por ello, estamos interesados en el estudio de sistemas de señalización mitocondrial de Ca^{2+} que no requieran la entrada de Ca^{2+} en la mitocondria. Hemos identificado a aralar1 y citrina, los primeros transportadores mitocondriales regulados por Ca^{2+} conocidos, como isoformas del transportador de aspartato-glutamato mitocondrial (AGC), un transportador importante en la lanzadera de NADH malato-aspartato.

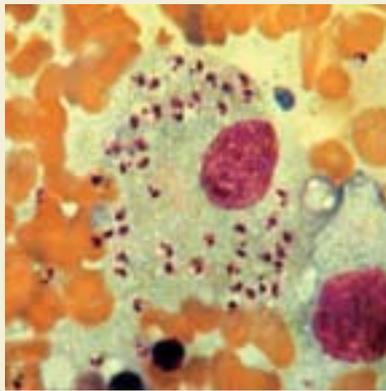
D.11.

Neuropatología molecular de la enfermedad de Alzheimer

Fernando Valdivieso

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un proceso neurodegenerativo resultado de la interacción entre genes y factores ambientales. Mutaciones en los genes de la proteína precursora del péptido amiloide (APP) y las presenilinas causan la EA monogénica. El alelo 4 de la apolipoproteína E (APOE4) es el factor de susceptibilidad genética más relevante para la EA esporádica. Además, el riesgo de neurodegeneración asociado a factores ambientales como el traumatismo craneal o ciertos procesos infecciosos aumenta en presencia de factores genéticos como APOE4.

Para estudiar los mecanismos patogénicos de la EA, hemos desarrollado una estrategia basada en la identificación y análisis funcional de genes utilizando modelos celulares y animales.



REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA

E.1.

Parasitología molecular

Carlos Alonso

Las especies de *Leishmania* son protozoos parásitos, agentes etiológicos de las Leishmaniasis, un grupo de enfermedades que afectan a la población de 88 países. Se estima que se producen 2 millones de casos nuevos cada año, existiendo unos 400 millones de personas en riesgo de contraer la enfermedad. La leishmaniosis visceral causada por *Leishmania infantum* es una enfermedad severa, fatal si no es tratada, que es común en la región Mediterránea y en Latinoamérica. Los perros son el principal reservorio y la seroprevalencia entre la población canina oscila entre el 10 y el 30%. La principal actividad investigadora de nuestro grupo se dirige hacia la caracterización de las propiedades inmunoproliféricas de una serie de antígenos de *L. infantum*.

E.2.

Expresión génica en linfocitos T

Miguel A. Alonso

Las membranas celulares parecen estar compartimentalizadas en microdominios o balsas lipídicas implicados en procesos de transporte intracelular y señalización. Para que las balsas sean operativas necesitan una maquinaria proteica especializada que las organice y las dote de las funciones requeridas. El principal objetivo de nuestro laboratorio ha sido la identificación la maquinaria de transporte que interviene en las balsas lipídicas, investigar las rutas en las que esta maquinaria está implicada, y caracterizar su mecanismo de actuación.

La proteína MAL ha sido caracterizada como el primer componente integral de membrana de la maquinaria necesaria para el transporte directo de proteínas mediado por balsas lipídicas a la superficie apical en células epiteliales MDCK.

E.3.

Biología molecular de extremófilos

Ricardo Amils

El grupo de Biología Molecular de Microorganismos Extremófilos posee distintas líneas de investigación cuyos objetivos principales se resumen a continuación:

- a) Biohidrometalurgia, ecología, biología molecular y biotecnología de microorganismos que se desarrollan en ambientes acidófilos.
- b) Ecología microbiana de ambientes extremos terrestres como modelos de vida de interés astrobiológico: geomicrobiología del Río Tinto y de las lagunas hipersalinas de la Mancha (Tírez).
- c) Caracterización estructural y funcional de chaperonas de haloarqueas.
- d) Metanogénesis.
- e) Dinoflagelados marinos.

E.4.

División celular bacteriana y resistencia a antibióticos

Juan Ayala

Los objetivos de nuestro grupo son el estudio desde un punto de vista molecular del proceso de crecimiento y división bacteriana y de los diversos mecanismos de resistencia a los antibióticos β -lactámicos, que se han desarrollado por los microorganismos patógenos de origen clínico.

La mayor parte de los enzimas implicados en el proceso de división bacteria se encuentran agrupados en el cluster *dcw* (division and cell wall), muy conservado en la evolución y donde se incluyen, entre otros, los genes *pbpB*, *ftsW* y *ftsZ*. El estudio de la funcionalidad de *ftsW* en *Escherichia coli* ha sido uno de los aspectos que hemos desarrollado en este periodo.

E.5.

Biotecnología y genética de bacterias termófilas extremas

José Berenguer

Nuestro grupo utiliza aislados del género *Thermus* como organismo termófilo modelo, tanto para estudios de carácter básico acerca de su biología, como en su vertiente más aplicada para su utilización como "factoría celular" para la producción de enzimas termoestables. A nivel básico, los objetivos fundamentales en los dos últimos años han sido el análisis de la regulación transcripcional y traduccional del componente mayoritario de la capa proteica cristalina (capaS) que envuelve a esta bacteria, y la caracterización de las enzimas implicadas en la respiración anaeróbica de nitrato.

E.6.

Mantenimiento y variabilidad del genoma: enzimología de la reparación del DNA

Luis Blanco

Hemos identificado dos nuevas DNA polimerasa eucarióticas, denominadas Pol λ (32% de identidad de aminoácidos con la Pol β) y Pol μ (42% de identidad de aminoácidos con TdT). En una primera fase hemos determinado sus principales actividades enzimáticas: polimerización de DNA y actividad dRP liasa (Pol μ); polimerización de DNA, actividad transferasa terminal (Pol μ). Nuestros datos muestran el potencial enzimático de Pol λ para participar en la reparación de daño oxidativo en el DNA por un mecanismo de excisión de base ("base excision repair", ó BER), uno de los procesos más frecuentes de reparación, que elimina bases modificadas y sitios abásicos.

E.7.

Regulación de la expresión génica específica de tejido

José Luis Castrillo

El objetivo general de nuestra línea de investigación es el estudio a nivel molecular de la expresión génica específica de tejido en células humanas. Nuestro sistema modelo principal lo constituye el gen humano HGH-N que se transcribe específicamente en la hipófisis anterior y que se localiza en el cromosoma 17q23.3 dentro del locus "HGH-HPL".

E.8.

Estructura y función del ribosoma

Juan Pedro García Ballesta

Nuestros estudios previos indican que el tallo ribosómico puede regular la traducción eucariótica. Este nuevo mecanismo de control de la expresión génica puede jugar un papel clave en la traducción de proteínas relacionadas con determinadas condiciones de estrés. El objetivo último de nuestro trabajo es aclarar este mecanismo de regulación usando como modelo *Saccharomyces cerevisiae*, cuyo tallo ribosómico está constituido por las proteínas P0, P1 α , P1 β , P2 α , P2 β y L12. Como objetivos inmediatos nos proponemos:

- a) Caracterizar las interacciones entre los distintos componentes del tallo.
- b) Síntesis y ensamblaje del tallo ribosómico.
- c) Identificación de mRNAs cuya traducción responde a alteraciones del tallo ribosómico.
- d) Compuestos antifúngicos derivados de la sordarina afectan directamente la función del tallo ribosómico.

E.9.

Síntesis de proteínas y su regulación en eucariontes

César de Haro – José Manuel Sierra

Control de la traducción por las eIF-2 α quinasas (C. de Haro)

Cuatro proteínas quinasas diferentes (HRI, PKR, GCN2 y PERK) regulan la síntesis de proteínas en respuesta a varias situaciones de estrés. Hemos clonado y caracterizado los dos primeros miembros de esta familia de embriones de *Drosophila*, homólogos de GCN2 y de PERK. La expresión de ambas eIF2 α quinasas está regulada durante el desarrollo embrionario. Asimismo, hemos identificado el homólogo de GCN2 en células de mamífero y estamos estudiando su papel en el control del crecimiento celular y la respuesta antiviral.

Regulación del crecimiento y diferenciación celular durante el desarrollo embrionario a nivel de la unión del mRNA al ribosoma

(J.M. Sierra)

Las proteínas eIF (eukaryotic initiation factor) 4E, eIF4G, eIF4A y eIF4B forman parte de un complejo proteico implicado en el reconocimiento y unión del mRNA al ribosoma. Resultados previos de nuestro laboratorio permitieron el aislamiento y caracterización de estas proteínas a partir de embriones de *Drosophila melanogaster*, la clonación de los genes correspondientes, y el estudio de su expresión durante el desarrollo embrionario. Actualmente estamos interesados en encontrar evidencias que apoyen el papel de alguno de estos genes en la regulación del crecimiento y diferenciación celular durante el desarrollo.

E.10.

Expresión génica en levaduras y *Streptomyces*
Antonio Jiménez

Se han obtenido levaduras industriales amilolíticas que contienen DNA derivado exclusivamente de levaduras. La transformación se realizó mediante una estrategia integrativa dirigida a una región adyacente al locus *ILV2*, determinante de resistencia a sulfometuron. El estudio llevado a cabo sobre la regulación de la expresión del gen *SWA2* de *Schwanniomyces occidentalis* en *Saccharomyces cerevisiae* ha permitido localizar las secuencias promotoras de este gen, ubicadas entre las posiciones -223 y +15, implicadas en repression catabólica, activación por etanol y modulación por cAMP.

E.11.

Iniciación interna de la traducción en mRNAs eucarióticos

Encarnación Martínez-Salas

La iniciación de la traducción de mRNAs eucarióticos que codifican proteínas necesarias en etapas en las que la iniciación dependiente de cap está inhibida (apoptosis, infecciones virales, etc.) está dirigida por elementos IRES (sitios de entrada interna del ribosoma). La comparación de IRES muestra gran diversidad de secuencias y estructuras secundarias del RNA. Nuestro grupo se ha centrado en el estudio de regiones estructurales del IRES del virus de la fiebre aftosa (FMDV) y hepatitis C (HCV) esenciales para su actividad. La relevancia funcional de estas regiones proviene de su participación en interacciones RNA-proteína así como RNA-RNA estabilizadoras de la arquitectura del IRES. Por otro lado, debido a su capacidad de funcionar independientemente del contexto genético que los rodea, los IRES son herramientas para la construcción de vectores de expresión policistronicos en células animales.

E.12.

Estructura cromatínica y transcripción

Enrique Palacián

Durante estos años hemos continuado el estudio de las relaciones básicas entre estructura y función en moldes oligonucleosómicos definidos, empleando como ensayo funcional la transcripción con RNA polimerasa del bacteriófago T7. Se ha completado la investigación de los tres niveles en que la histona H5 podría afectar a la síntesis de RNA: nucleosomas individuales, fibra de 30 nm y agregados de las cadenas oligonucleosómicas.

E.13.

Envolturas celulares

Miguel A. de Pedro

Nuestro tema de estudio es la biología de la envoltura celular bacteriana como elemento morfogénico, de relación con el medio y con otros organismos. Nuestro trabajo se centra en dos aspectos principales:

- a) Morfogénesis de *Escherichia coli*; Continuamos nuestros estudios sobre la generación y función de regiones topológicamente diferenciadas en el sáculo y en la membrana externa de la bacteria. Durante este periodo hemos demostrado la implicación de la penicillin binding protein 5 en la diferenciación de sitios de síntesis activa y de regiones inertes.
- b) Implicación de la pared celular en la colonización de células eucarióticas por *Salmonella typhimurium*. La envoltura celular de *S. typhimurium* sufre cambios estructurales radicales durante las primeras etapas del proceso de colonización de células eucarióticas, fenómeno base de la patogenicidad de dicho organismo.

Estamos estudiando la participación en dichos procesos de enzimas relacionadas con el metabolismo del sáculo.

Recientemente hemos obtenido información que indica que las N-acetal-muramyl-L-Alana amilasas, de las cuales existen al menos tres (*amiA*, *amiB* y *amiC*), en *S. typhimurium*, afectan a la capacidad de proliferación intracelular que es mayor en el caso de mutantes sencillos y dobles.

E.14.

Bases moleculares de las enfermedades metabólicas

Magdalena Ugarte

El objetivo de nuestro trabajo es el diagnóstico de enfermedades metabólicas y la identificación y caracterización de los genes implicados en algunas de ellas, así como el análisis funcional y estructural de las diferentes proteínas mutantes.

En los últimos años, se ha ampliado el número de técnicas diagnósticas para la identificación de pacientes con defectos de la β -oxidación mitocondrial de ácidos grasos, enfermedades peroxisomales, defectos congénitos de glicosilación, defectos de la biosíntesis del colesterol y defectos del metabolismo de purinas y pirimidinas.

(<http://www2.cbm.uam.es/cedem/>)



FUTURO DEL CBMSO

GESTACIÓN DE LA NUEVA SEDE PARA EL CBMSO

La intensa y fructífera actividad científica del CBMSO a lo largo de sus 25 años de vida ha actuado como catalizador para la introducción y expansión de la Biología Molecular en nuestro País, a través, sobre todo, de la formación en su seno de excelentes científicos. Este dinamismo investigador ha tenido como consecuencia un crecimiento constante en el número de investigadores del CBMSO a través de la generación interna de nuevos grupos de investigación, y también mediante de la incorporación de grupos de investigación de excelencia. Este crecimiento en personal investigador ha generado una demanda constante de espacio adicional para nuevos laboratorios.

En respuesta a esta demanda, la UAM ha cedido al CBMSO a lo largo del tiempo algunos de sus espacios en la Facultad de Ciencias, tales como la planta sótano del módulo CX (1988) y la cuarta planta del módulo CV (1993). No obstante, la ampliación más significativa del CBMSO correspondió a la cesión por parte de la UAM de unos 2500 m² dentro del por entonces nuevo Edificio de Biología, situado prácticamente en el lado opuesto del campus con respecto a la Facultad de Ciencias a la que pertenece. Si bien este tercer emplazamiento implicó una gran mejora en cuanto a la disponibilidad de nuevos laboratorios, los más de 500 m de distancia existentes entre este emplazamiento y los módulos originales del CBMSO, produjo una serie de problemas de funcionamiento, en especial en cuanto a la disponibilidad de los servicios técnicos. Desde 1993 no se han producido ampliaciones significativas de espacio para el CBMSO, a pesar de que la demanda de nuevos laboratorios ha seguido creciendo de forma ininterrumpida.

Movida por esta situación, la Junta de Dirección del CBMSO planteó en 1997 ante los entonces Presidente del CSIC y Rector de la UAM, Profesores

César Nombela y Raúl Villar, respectivamente, la posibilidad de construir una nueva sede que permitiera volver a concentrar en un mismo edificio todas las líneas de investigación del Centro actualmente dispersas por el campus de la UAM y que, a su vez, contemplara la capacidad para asumir futuros crecimientos. Tales argumentos fueron entendidos tanto por las autoridades del CSIC como por las de la UAM, quienes incorporaron como prioritaria la construcción de la nueva sede para el CBMSO a los respectivos planes de actuación (CSIC) y estratégico (UAM). Poco tiempo después fue incluida también entre las primeras actuaciones proyectadas dentro del Proyecto de Parque Científico de Madrid, donde se localizaría físicamente el edificio.



Localización del nuevo edificio del CBMSO en el Campus de la UAM.

En abril de 2001 el CBMSO entregó a ambos organismos un Programa de Necesidades para la nueva sede, especificado detalladamente en un Diseño Conceptual que había sido encargado a una empresa especializada (Master) en base a las propuestas generadas desde una comisión nombrada al efecto por la Junta de Dirección. A finales de 2001 se firmó un protocolo de intenciones entre el CSIC y la UAM en el que se establecía un acuerdo para la cofinanciación de la construcción y dotación del edificio a través de fondos FEDER tramitados desde de ambas instituciones.

En Septiembre de 2002, la UAM sacó a concurso la adjudicación del Proyecto de Arquitectura para la nueva sede del CBMSO, utilizándose el Diseño Conceptual previamente desarrollado como base para la elaboración del "pliego de prescripciones técnicas particulares" destinado a su adjudicación. Esta se produjo de forma definitiva a finales de Octubre de 2002 a favor de la empresa Euroestudios.

En la actualidad, el Proyecto Básico se encuentra prácticamente finalizado, siendo de esperar la conclusión definitiva y entrega del Proyecto de Ejecución para el verano de 2003.

Una vez finalizado, se pretende abrir el concurso para la adjudicación de la obra con el fin de iniciar los trabajos de construcción a finales del 2003.



Superposición del esquema del nuevo edificio sobre la parcela en la que se construirá.

LOCALIZACIÓN Y ESTRUCTURA DE LA FUTURA SEDE DEL CBMSO

Las parcelas cedidas por la UAM para la construcción de la nueva sede del CBMSO se encuentran localizadas en el límite Norte del Campus, dentro del Parque Científico de Madrid.

Debido a que los 18.000 m² de edificabilidad sobre los que se estableció el Diseño Conceptual inicial del edificio se han visto recientemente incrementados, se decidió aprovechar el espacio de la mejor forma posible mediante el diseño de un edificio más compacto y ajustado a los márgenes de la parcela, de forma que sea factible una futura

ampliación en horizontal sin romper su estética. Obviamente, este proyecto se ha planteado respetando la distribución de los espacios y las prescripciones técnicas particulares especificadas en el Diseño Conceptual original.

El edificio para la nueva sede del CBMSO estará constituido por dos alas de la misma anchura, una más corta que la otra, que se conectan al mismo nivel hasta generar un estructura en forma de L. Su disposición será tal que el ala corta se ajustará al límite Este, y la larga, al Norte de la parcela.

En cada ala, la altura será de cinco plantas sobre rasante, más una planta que quedará como sótano bajo rasante en el lado Sur, pero a la que se accederá directamente desde la calle por el Norte.

La superficie prevista para el edificio será de 15.800 m², que se distribuirán entre las plantas sótano

y baja, de 2.840 m² cada una y tres plantas tipo de unos 2.530 m² destinadas a laboratorios de investigación. En la superficie edificada se incluye una cuarta planta que se construirá sin acabados interiores con vistas a futuras ampliaciones.

FUTURO DE LA NUEVA SEDE DEL CBMSO

En el diseño de la nueva sede se prevee un espacio para laboratorios ligeramente superior al actualmente existente, así como un diseño pensado para el mejor aprovechamiento de éstos. Esto permitirá una distribución de laboratorios más eficaz a través de la concentración de éstos y de sus equipamientos específicos por áreas de investigación en zonas concretas del edificio. A pesar de ello, la misma historia del CBMSO y la propia dinámica de la investigación en áreas tan activas como las Ciencias

Biomédicas ha demostrado que el espacio acaba resultando limitante a medio y largo plazo. Por ello, el diseño para la nueva sede contempla desde el principio, además de la expansión en vertical a la cuarta planta, una en sentido horizontal. En esta, la estructura y la disposición del edificio permitirá a largo plazo la extensión de una de las alas hasta el límite Oeste de la parcela manteniendo la estructura y aspecto externos del edificio.

José Berenguer



Esquema del nuevo edificio del CBMSO.

AGRADECIMIENTOS

El mantenimiento del CBMSO requiere un alto nivel de financiación, obtenida en gran medida a través de programas específicos solicitados a organismos e instituciones públicas nacionales e internacionales. A todas ellas queremos expresarles nuestro más sincero agradecimiento. A nivel nacional queremos mencionar de forma especial la financiación aportada por los Ministerios de Ciencia y Tecnología, y Sanidad y Consumo y la Comunidad Autónoma de Madrid. A nivel internacional, expresamos nuestro especial agradecimiento a la Unión Europea, que ha financiado proyectos de investigación, equipos e instalaciones a través de diversos programas.

Además de la financiación de proyectos, el desarrollo de la actividad investigadora del CBMSO requiere el trabajo de un gran número de licenciados y doctores, financiados fundamentalmente a través de becas y contratos dotados por las instituciones públicas nacionales e internacionales anteriormente mencionadas, añadiendo a ellas la Comunidad Autónoma del País Vasco.

El CBMSO quiere manifestar su agradecimiento también a todas aquellas fundaciones privadas y empresas que han contribuido a lo largo del tiempo a su financiación, tanto a nivel institucional, como a través de contratos específicos con grupos de investigación concretos. De entre todas estas aportaciones queremos destacar, de forma muy

especial, el apoyo desinteresado que nos presta la Fundación Ramón Areces, sin cuya ayuda institucional anual sería muy difícil mantener el alto nivel de producción científica de nuestro Centro. También queremos agradecer el apoyo económico al CBMSO de la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología, y de las empresas, Air Liquide, Amersham Pharmacia Biothech, Bio-Rad, y Sigma.

Queremos expresar también nuestro agradecimiento por la financiación aportada a través de contratos y convenios específicos a las siguientes empresas y fundaciones: Glaxo-Wellcome, Pharmamar, Neuropharma, Thermo Finnigan, Therapeutic Targets, Sanofi-Synthelabo, Helsint., Abbott., Roche, Bristol Myers, Laboratorios Leti, Amersham Pharmacia Biotech, Biosystems, Santacruz Biotechnology, Medplants Genetics, Air Liquide, Izasa, BTG, Jerónimo Izaguirre, Laboratorios del Dr. Esteve, Biotools, Fundación Ramón Areces, Fundación la Caixa, Fundación Carolina, Fundación Lilly, Fundación FIPSE, IVI Valencia y NIH.

Por último, debemos hacer constar que los actos de Conmemoración de la Fundación del Centro y de recuerdo a D. Severo Ochoa fueron financiados por el MCYT, CSIC, UAM, Fundación Areces, y FECYT.

Gracias a todos.

Anagramas de nuestros Patronos y de la entidad privada que nos subvenciona.



MINISTERIO DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA
MINISTERIO DE SANIDAD
Y CONSUMO



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE MADRID



CONSEJO SUPERIOR DE
INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS



COMUNIDAD AUTÓNOMA
DE MADRID



FUNDACIÓN RAMÓN
ARECES



FUNDACIÓN ESPAÑOLA
PARA LA CIENCIA
Y LA TECNOLOGÍA