

# REAL ACADEMIA DE CIENCIAS EXACTAS, FÍSICAS Y NATURALES

SOLEMNE ACTO DE APERTURA DE CURSO DE LAS REALES ACADEMIAS  
DEL INSTITUTO DE ESPAÑA BAJO LA PRESIDENCIA DE  
SUS MAJESTADES LOS REYES DE ESPAÑA



ENTREGA DE LA «MEDALLA ECHEGARAY»  
POR SU MAJESTAD EL REY  
A D. MANUEL LORA TAMAYO

Madrid, 6 de octubre de 1998

# PRESENTE Y FUTURO DE LA BIOLOGIA MOLECULAR

Señor, Señora:



QUIERO, ante todo, reiteraros nuestro agradecimiento por honrarnos y apoyarnos una vez más con vuestra presencia en el acto de apertura del curso académico de las Reales Academias del Instituto de España.



Es para mí un gran honor que la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, hoy anfitriona de este acto, me haya designado para pronunciar la conferencia correspondiente al curso académico 1998-1999.

Durante el último medio siglo hemos asistido al nacimiento y al espectacular desarrollo de la Biología Molecular. Así, hemos conocido la naturaleza del material genético, se ha descifrado la clave genética, se han conocido los mecanismos básicos de control de la expresión genética y se han puesto las bases para el desarrollo de la biotecnología.

Hoy quisiera centrar mi intervención en el presente y futuro de la Biología Molecular, lo que se está consiguiendo y los objetivos que aún nos quedan por alcanzar. Me voy a ir refiriendo a distintos campos que he seleccionado, donde se están obteniendo resultados importantes, y a sus perspectivas de futuro.

### **Secuenciación de genomas: Genoma humano. Terapia génica**

Numerosos genomas han sido secuenciados en su totalidad en los últimos tres años, algunos de ellos importantes desde el punto de vista clínico, como *Mycobacterium tuberculosis*, con unos 4.000 genes, cuyo conocimiento nos permitirá luchar con eficacia contra esta enfermedad reemergente de la cual murieron 3 millones de personas en 1997.

Este año se prevé finalizar la secuencia de otros diez organismos, entre los que se cuentan varios agentes patógenos como *Vibrio cholerae*, el agente causante del cólera, y *Plasmodium falciparum*, causante del paludismo.

En el caso del genoma humano, con sus 3.000 millones de nucleótidos y sus 50.000-100.000 genes, las previsiones actuales es que su secuencia completa estará disponible para el año 2005. La utilidad del proyecto «Genoma Humano» es obvia para la identificación de enfermedades de origen genético y su posible



prevención. Mediante la técnica del análisis genético conocida como «single nucleotide polymorphisms (snips)» será posible conocer si una persona, aparentemente sana, posee un factor de riesgo para adquirir una determinada enfermedad, y así poder poner los medios para prevenirla.

Alternativamente, una vez identificada una enfermedad producida por mutación de un gen, se puede recurrir a la terapia génica, que es la manipulación orientada a insertar genes que expresen la actividad deseada. En la actualidad, hay ya una serie de enfermedades susceptibles de terapia génica y es de esperar que el futuro suministre las tecnologías más adecuadas para introducir un gen normal allí donde el gen existente estaba alterado.

### **Clonación de animales**

En 1997 el mundo científico y la sociedad en general se asombró de algo que un año antes se había considerado imposible: obtener una oveja clónica transfiriendo el núcleo de una sola célula madura de una oveja de 6 años a un huevo del que se había eliminado el núcleo propio. La oveja Dolly, nacida en 1996 en el Instituto Roslin de Edimburgo, ha producido a la vez fascinación y miedo, y ha llevado al planteamiento de las implicaciones científicas y éticas del trabajo de clonación.

El equipo del Instituto Roslin ha tratado de aplicar las técnicas del clonaje para obtener ovejas que lleven genes de interés de otros organismos. Así, se han conseguido ovejas que producen la proteína humana llamada factor IX que necesitan algunos hemofílicos para ayudar a la coagulación de la sangre. Otros científicos están desarrollando técnicas para crear animales con un diseño genético a medida, abriendo así el camino a mejores modelos animales para el estudio de enfermedades genéticas, animales como dadores de órganos, etc.

Pero Dolly ya no está sola como animal clónico. Dos años después de su nacimiento, nacieron en Japón dos terneras cló-



nicas a partir de células de una vaca adulta, lo que abre el camino para obtener terneras que produzcan carne y leche de mejor calidad y en mayor cantidad.

También se han obtenido ratones clónicos, y del mismo modo que Dolly ha tenido descendencia, los ratones clónicos son perfectamente normales y han tenido crías por cruce natural. La obtención de ratones clónicos es importante para su uso como animales de experimentación.

### **Desafíos actuales en enfermedades infecciosas**

En la última década se han reconocido unas 50 nuevas enfermedades víricas emergentes o reemergentes. Entre ellas destaca por su impacto social el SIDA, causado por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Se estima que en el año 2000 se habrá alcanzado una cifra global mundial de 40 millones de personas infectadas.

Lamentablemente el SIDA no es el único ejemplo de enfermedad emergente o reemergente. Las fiebres hemorrágicas asociadas a los virus Dengue y Ebola, entre otros, representan un problema creciente en Africa y América. También existe una preocupación creciente con la expansión de la tuberculosis que ya he citado, o el resurgir de la difteria epidémica, entre otras enfermedades bacterianas.

El problema de la selección de bacterias y virus resistentes a los agentes empleados para controlar su replicación representa uno de los grandes desafíos a nivel global que tiene planteada la sanidad para el siglo XXI. El problema se está abordando mediante: uso más restrictivo de antibióticos y antivirales; su empleo en combinación; desarrollo de vacunas multivalentes. También se conoce que algunos virus altamente patógenos mutan a velocidades muy elevadas. Se está estudiando la posibilidad de diseñar drogas que causen una disminución de fidelidad de replicación de los virus tan alta que llevaría a estos hacia lo que se conoce como «catástrofe de error». Esto constituiría una nueva estrate-



gia antiviral cuyo mecanismo sería la pérdida de información genética viral.

## Quimioquinas

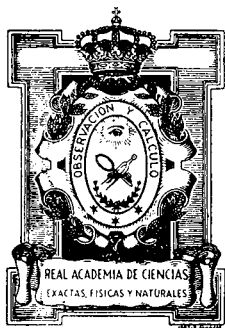
Recientemente se ha descubierto la existencia de una gran familia de citoquinas estructuralmente homólogas, denominadas quimioquinas, que tienen la capacidad de estimular a los leucocitos, y que son claves en la movilización de las células en el organismo. Enfermedades como la aterosclerosis y las patologías autoinmunes, como la diabetes, están en gran medida controladas por las quimioquinas.

De gran importancia es el descubrimiento de que el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) usa receptores de quimioquinas para entrar en la célula, habiéndose descrito que ciertas quimioquinas pueden suprimir la infección de las células T. La relación entre la actividad de los linfocitos T, la producción de quimioquinas, y la susceptibilidad a la infección por HIV representa un campo de investigación actual de enorme importancia.

## Cáncer

Dos tipos de genes juegan un papel fundamental en el desarrollo del cáncer: los oncogenes y los genes supresores de tumores. La versión normal del oncogen en la célula, el proto-oncogen, tiene funciones importantes en el crecimiento celular normal. En células cancerosas las mutaciones en los proto-oncogenes desregulan su expresión y/o alteran su estructura. En cánceres humanos se han identificado más de 50 oncogenes.

Los genes supresores de tumores, también encargados de mantener el crecimiento celular normal sufren, en las células cancerosas, mutaciones por las que dejan de funcionar. Un número muy elevado de cánceres (más del 50%) se deben a mutaciones en estos genes. Aunque aún no se conocen todos los factores que explican cómo se desarrolla el cáncer, la información ya dis-



ponible está aplicándose para mejorar el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la enfermedad. Así, se están generando drogas contra el cáncer más específicas y menos tóxicas que las que existen en la actualidad. Voy a resumir la situación actual y las perspectivas en un futuro próximo.

Varios oncogenes forman parte de receptores de la superficie celular a través de los cuales ejercen su acción los factores de crecimiento. En algunos cánceres, dichos receptores son producidos en cantidades mayores a las normales y tienen mutaciones que les hacen ser hiperactivos. Pues bien, ya se están haciendo ensayos clínicos en el tratamiento del cáncer de mama con anticuerpos contra un receptor específico, producto del oncogen HER2. También se han desarrollado anticuerpos monoclonales contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico cuyo gen es hiperactivo en la tercera parte de todos los cánceres de origen epitelial, incluyendo el cáncer de mama, de pulmón y de vejiga. Se están haciendo ensayos clínicos con dichos anticuerpos, bien solos o en combinación con la quimioterapia tradicional.

Otro tipo de trabajos van dirigidos a los genes supresores de tumores. Así por ejemplo, el supresor de tumores p16, que está mutado en el melanoma y en otros cánceres, normalmente controla la división celular bloqueando la actividad de una quinasa. Se ha encontrado una droga inhibidora de esta quinasa, el flavopiridol, que se está empleando ya en ensayos clínicos con buenos resultados.

Mientras que algunas mutaciones en oncogenes y en genes supresores de tumores son nocivas porque incrementan el crecimiento celular, en otros casos, que incluye el gen supresor de tumores p53 y el oncogen bcl-2, descontrolan otro proceso clave de las células normales: la apoptosis o muerte celular programada, que sirve, entre otras cosas, para eliminar células cuyo DNA ha sido dañado. Uno de los objetivos que se persiguen en este campo es usar terapia génica para reemplazar el gen p53, que es defectivo en aproximadamente la mitad de los cánceres humanos. Otros esfuerzos tratan de eliminar la función del oncogen bcl-2, inhibidor de apoptosis, que es hiperactivo en aproximadamente la mitad de



todos los tipos de cánceres humanos. Se están usando drogas que inhiben la proteína Bcl-2 y también se está bloqueando la expresión del gen mediante nucleótidos antisentido.

Aunque las terapias tradicionales probablemente permanecerán como parte del armamento contra el cáncer, nuevas aproximaciones al problema, más específicas, pueden transformar las estrategias de los tratamientos. Así, en un futuro próximo los médicos buscarán en los tumores las mutaciones que contengan y después tratarán de matar las células cancerígenas con la herramienta más adecuada en cada caso.

### **Telómeros: Claves en la vejez y el cáncer**

En enero de este año se anunciaba que la inmortalidad celular puede estar a nuestro alcance. Se ha podido aumentar el tiempo de vida de fibroblastos humanos y de células epiteliales de pigmento de retina haciendo que las células expresen telomerasa, un enzima que protege los extremos de los cromosomas, los telómeros, de ser acortados durante la división celular. Este descubrimiento abre nuevas posibilidades terapéuticas para atacar enfermedades de envejecimiento y cáncer. Así por ejemplo, la obtención de células de la piel rejuvenecidas para tratar ulceración crónica de la piel; células epiteliales de pigmento de retina para tratar la degeneración macular; o células progenitoras para trasplantes de médula ósea. Por otra parte, el 86% de los tumores expresan telomerasa, lo que ha llevado a las compañías farmacéuticas a desarrollar drogas que inhiban a dicha proteína.

Quisiera resaltar aquí que, tanto en el tema del cáncer como en el de los telómeros han intervenido con gran éxito investigadores españoles en laboratorios extranjeros, algunos de los cuales ya se encuentran trabajando en España.

### **Neurobiología: Enfermedades neurodegenerativas**

En este campo se han hecho avances básicos muy relevantes, así como descubrimientos de una gran importancia para su





aplicación en el tratamiento de ciertas enfermedades neurodegenerativas.

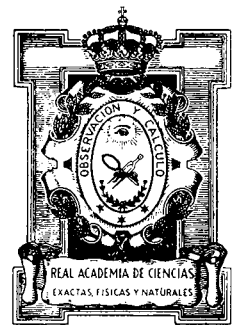
La enorme cantidad de procesamiento de información que realiza el cerebro está determinada en una gran extensión por la compleja red de conexiones entre las células nerviosas o neuronas. En los humanos adultos, cada una de más de un trillón de neuronas hacen conexiones con más de mil células diana en un circuito muy complicado cuyo patrón preciso es esencial para el funcionamiento adecuado del sistema nervioso.

Las conexiones neuronales se forman durante el crecimiento embrionario cuando cada neurona que se diferencia manda un axon con su cono de crecimiento para navegar largas distancias a través de rutas específicas para encontrar las dianas correctas. Los mecanismos que dirigen el camino de los axones neuronales están mediados por sistemas ligando-receptor conservados mecanística y evolutivamente, de los cuales se han identificado ya un número importante.

Otro tema relevante es el de la regeneración neuronal. Se han conseguido recientemente resultados que indican la posibilidad de regeneración neuronal en el SNC cuando se transplantan células de glia envolvente en la región dañada. En este caso, las neuronas extienden rápidamente sus axones a través de rutas mielinadas. Estos resultados pueden tener una repercusión práctica muy importante.

Quisiera referirme ahora a una serie de experimentos que abren expectativas al tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como las de Parkinson, Alzheimer o Huntington, entre otras.

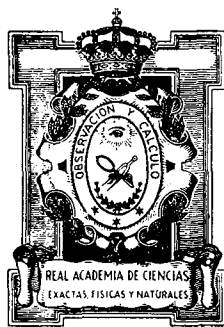
Este año hemos conocido que los cuerpos carótidos, que se encuentran en el cuello, y que expresan una gran cantidad de dopamina, pueden ser transplantados en el cerebro de ratas para tratar el Parkinson, una enfermedad degenerativa del cerebro, por carencia de dopamina, que afecta al 1-2% de la población de más de 65 años. También se ha conocido este año que un factor



de crecimiento tipo insulina restablece la coordinación motora en ratas a las que se ha provocado experimentalmente un tipo de ataxia cerebelosa. El paso siguiente es tratar de transferir estos resultados a humanos en ensayos clínicos. En el caso de la enfermedad de Alzheimer, se han encontrado recientemente posibles nuevos métodos para su diagnóstico y claves para su tratamiento. Quisiera señalar aquí que toda esta serie de trabajos han sido realizados por investigadores españoles trabajando en España.

También quisiera comentar la correlación de ciertas enfermedades neurodegenerativas como la de Huntington y distintos tipos de ataxias espinocerebelares con lo que se llaman tripletes CAG repetidos y expandidos que dan lugar a poliglutamina. Esta a su vez produce agregación de proteínas intranucleares que originan los síntomas de dichas enfermedades. Por ello, el entender las reglas básicas por las cuales una proteína se pliega ordenadamente o se agrega es esencial para poder interferir con estas enfermedades.

Quisiera también referirme a los priones, que originan la encefalopatía espongiforme bovina también conocida con el nombre de enfermedad de las vacas locas, el scrapie en ovejas, o la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, el kuru y el insomnio familiar fatal en humanos. Ciertas proteínas infecciosas como el prion pueden causar una serie de enfermedades neurodegenerativas plegándose incorrectamente e induciendo a otras proteínas a hacer lo mismo. Así, habría dos formas de priones, la proteína prion normal presente en la célula que se convierte en la modificada e infecciosa por medio de un proceso en el que cambia su estructura. El conocimiento del problema básico evitará los peligros de infección por los priones, y llevará a encontrar mecanismos que prevengan la enfermedad.



### **Diseño de proteínas**

Las proteínas, formadas por una cadena lineal de aminoácidos, tienen que plegarse en una estructura tridimensional ade-

cuada y compleja. Se desconocen casi por completo las reglas que hacen que una proteína con una determinada secuencia de aminoácidos se pliegue de una forma (funcional) y no de otra (no funcional). Las proteínas suelen adoptar dos estructuras: una es la hélice alfa y la otra es la lámina beta. Pues bien, esta última estructura es la que ha construido un equipo de trabajo dirigido por un investigador español, en el laboratorio Europeo de Biología Molecular.

Aparte del interés teórico que tiene este descubrimiento, quisiera señalar también su posible repercusión aplicada. Varias enfermedades cerebrales como la de Alzheimer, las producidas por priones, y otras, se caracterizan por la acumulación en el cerebro de depósitos proteicos, que consisten en apilamientos de láminas beta, o por la modificación de una determinada proteína, el prion, que adquiere un alto contenido en lámina beta. El conocimiento de cómo se forman dichas láminas beta llevará también a saber cómo se inestabilizan, por lo que estos estudios podrían llevar a desarrollar mecanismos para evitar la acumulación de las mismas.

## Biología del Desarrollo

La Biología del Desarrollo ha progresado enormemente en el último cuarto de siglo y es una de las ciencias básicas que sin duda va a tener un gran impacto social, sobre todo en lo que respecta a aplicaciones médicas. Las investigaciones más recientes han permitido identificar los genes responsables de los procesos que gobiernan el desarrollo embrionario y la estructura corporal en todos los animales. En especial se puede señalar la importancia del descubrimiento de la función de los genes *Hox*, que especifican el desarrollo y diferenciación de las diversas regiones del cuerpo a lo largo del eje anteroposterior, y cuya función es universal para todo el reino animal, incluyendo la especie humana. Muchas anomalías congénitas que aparecen en los seres humanos se deben a disfunción de los genes *Hox*.

También es de gran importancia la identificación de los genes que controlan las señales de proliferación celular y que se utilizan



en muchos momentos, tejidos y órganos diferentes durante el desarrollo. Estos genes también son universales y realizan la misma función en todos los organismos. En muchos casos la aparición de enfermedades como el cáncer, está relacionada con alteraciones funcionales de estos genes. Como ejemplos se puede citar que el carcinoma basal, el tipo de cáncer más frecuente en la especie humana, se origina por alteración de la actividad del gen *patched*, o que muchas leucemias linfoblásticas están producidas por la función inapropiada del gen *extradenticle*, cuya función normal es regular el desarrollo de las extremidades de insectos y vertebrados.

Es importante resaltar que gran parte del progreso en Biología del Desarrollo se debe a los estudios de investigación básica utilizando la mosca del vinagre *Drosophila melanogaster*, muchos de ellos realizados por investigadores españoles. Esto pone de manifiesto de forma clara la necesidad de apoyar la investigación básica en Biología. Aplicaciones prácticas de gran importancia que ha dado la Biología, como los anticuerpos monoclonales o la biotecnología del DNA recombinante, han surgido como resultado de proyectos de investigación básica.

Creo sinceramente que el potencial investigador español es excelente, y así lo ha valorado la revista inglesa Nature quien ha dedicado recientemente un número completo sobre la investigación en España. Un comentario en la primera página de dicho número se titula «Spain breeds good science in lean times» («España produce buena ciencia en tiempos difíciles»). Como he ido citando a lo largo de mi exposición, investigadores españoles trabajando en España o en el extranjero han participado en descubrimientos básicos, muchos de los cuales con una gran repercusión práctica.



Señor, Señora, tenemos en España el potencial humano para realizar investigación de calidad. Se está haciendo investigación de calidad con resultados que pueden resolver problemas prácticos de gran importancia. Como es bien sabido de todos, y repetía insistentemente nuestro Premio Nobel Severo Ochoa, un país sin investigación es un país sin desarrollo. Espero que en mi

breve exposición sobre el presente y el futuro de la Biología Molecular haya sido capaz de transmitir y de convencer de los beneficios que se pueden obtener si se potencia la investigación básica.

Muchas gracias.

MARGARITA SALAS FALGUERAS  
Presidenta del Instituto de España





*Depósito legal: M. 11.007-1999*

*REALIGRAF, S. A. - Pedro Tezano, 26 - 28039 Madrid*