

MARGARITA SALAS, LA MADRE DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR EN ESPAÑA

José Miguel Hermoso Núñez
Catedrático de Genética jubilado. UAM

Por una feliz casualidad la fundación de la Universidad Autónoma de Madrid, de la que celebramos estos días el 50 aniversario, coincide con el nacimiento de la Biología Molecular en España. Margarita Salas, junto con su marido Eladio Viñuela, trajeron la modernidad a la Biología en este país, que, salvo algunas excepciones, se encontraba con más de veinte años de retraso. Distinguidos científicos dudaban aún que el material genético fuese ADN e ignoraban su estructura en doble hélice. Después de una estancia posdoctoral en el grupo de Severo Ochoa en la *New York University* (NYU) y asistir a un curso en los laboratorios de *Cold Spring Harbor*, Eladio y Margarita deciden volver a España para aplicar la nueva ciencia aprendida allí. Para ello escogen como sistema modelo un virus bacteriano o bacteriófago (fago a partir de ahora) llamado $\phi 29$, del que prácticamente no se sabe nada y comienzan, partiendo de cero, a estudiarlo desde todos los puntos de vista. Una década más tarde, con la nueva ciencia consolidada y después de crear una escuela científica, desembarcan en el campus de Cantoblanco al flamante y recién creado Centro de Biología Molecular, donde continuarán su brillante andadura. En el cincuenta aniversario de la Universidad Autónoma de Madrid, no podía faltar una breve reseña de una de sus más ilustres profesoras.



Margarita Salas Falgueras

1. AÑOS DE APRENDIZAJE

En Canero, una parroquia del concejo de Valdés a 10 Km de Luarca, nació Margarita Salas en 1938, segunda de tres hermanos todos ellos científicos. Su padre, médico, finalizada la guerra, se trasladó a Gijón, donde Margarita estudió el bachillerato y al acabarlo decidió ir a la universidad dudando entre estudiar Medicina o Química. Entonces ambas carreras tenían un primer curso común y dado que en Gijón no había Medicina, Margarita se trasladó a Madrid para estudiar en la Universidad Complutense. A lo largo de ese curso, se va a inclinar por la Química, pues le apasiona el trabajo de laboratorio al que dedicará el resto de su vida.

En el verano de 1958, pasando unas vacaciones en Gijón, asiste a una conferencia pronunciada por Severo Ochoa y queda fascinada por su trabajo. Su padre, primo político de Ochoa y gran amigo suyo, se lo presenta y Ochoa le regala un libro dedicado; el *General Biochemistry* de Fruton y Simmonds, que en aquella época era “la biblia de la bioquímica”. El “Fruton”, como se le conocía, fue

también mi primer libro de bioquímica y lo recuerdo con horror, árido, plagado de referencias inútiles y sin ninguna ilustración. No obstante a Margarita le entusiasma y encuentra su vocación en la investigación bioquímica. Ochoa le recomienda que haga una tesis doctoral con Alberto Sols, un eminente enzimólogo formado con la pareja de Premios Nobel Carl y Gerty Cory en la *Washington University* en St. Louis (Missouri). Ochoa, que ya era Premio Nobel, manda una carta de recomendación a Sols para que la acepte en su grupo, petición que no puede rechazar Sols a pasar de su reticencia a admitir a mujeres en su laboratorio. “Le daremos un proyecto sin importancia, así si no sale no pasa nada”, Margarita ha comentado repetidas veces que dijo Sols.

En enero de 1961, Margarita comienza su tesis doctoral sobre metabolismo de hidratos de carbono en el Centro de Investigaciones Biológicas (CIB) del CSIC. En el grupo de Sols conoce a un brillante y atractivo doctorando, Eladio Viñuela, con el que comparte trabajo y del que se enamora. Juntos publican siete trabajos, tres de ellos en la prestigiosa revista *Journal of Biological Chemistry* en la que publicar desde España en aquellos tiempos no era nada fácil. La colaboración con Eladio va a continuar el resto de sus días puesto que se casan en 1963.

En agosto de 1964, después de terminar sus respectivas tesis, Margarita y Eladio se incorporan al grupo de Severo Ochoa en la escuela de Medicina de la *New York University* (NYU) para hacer una estancia posdoctoral. Por aquella época, la Biología Molecular está en pleno apogeo: se están dando los últimos toques al desciframiento del código genético, en el que Ochoa ha jugado un papel crucial con su enzima polinucleótido fosforilasa, y se está comenzando a desbrozar los mecanismos de funcionamiento de los genes. Ochoa decide colocar a Margarita y Eladio en grupos diferentes, “así al menos aprenderéis inglés” dijo, aunque en realidad quería que se desarrollaran científicamente de forma independiente.



Margarita y Eladio en el CIB, 1962

Y lo hicieron muy bien, Margarita hizo un magnífico trabajo determinando la dirección en que se lee el mensaje genético, un clásico de la literatura científica. Además identificó el triplete UAA como una de las señales de parada del código genético y posteriormente descubrió unos factores que se requerían para iniciar la síntesis de proteínas, comenzando la línea de investigación a la que se dedicaría Ochoa en los años siguientes. Por su parte, Eladio desarrolló una de las técnicas más empleadas en separación de proteínas por electroforesis dando lugar a uno de los trabajos más citados de aquella época. Durante los tres años que estuvieron con Ochoa, Margarita y Eladio se familiarizaron y dominaron las técnicas experimentales de Biología Molecular adquiriendo una sólida formación en esta disciplina.

Era hora ya de volver a España y aplicar lo que habían aprendido allí. *Cold Spring Harbor* es algo así como la Meca para los biólogos moleculares, un sitio al que peregrinar al menos una vez en la vida. Dirigido durante muchos años por James Watson, que lo convirtió en uno de los centros más

prestigiosos de investigación biológica del mundo, son famosos los congresos y cursos que allí se organizan. En el verano de 1966, Margarita y Eladio asisten a uno de los más famosos, el curso que sobre fagos había iniciado Max Delbrück en 1945. Max Delbrück era un carismático físico reconvertido en biólogo que había fundado el “grupo del fago”, aglutinando un grupo de científicos que habían tomado esos virus como sistema modelo de estudio por su simplicidad. En *Cold Spring Harbor*, Max Delbrück oficiaba como sumo pontífice predicando la nueva religión de adoradores de fagos. Para Margarita y Eladio ese curso fue una revelación que les abrió los ojos al fascinante mundo de los fagos y decidieron que ese sería su tema de trabajo en su vuelta a España. Escogieron ϕ 29, un fago muy pequeño con una estructura compleja, ideal para estudiar morfogénesis, del que prácticamente no se sabía nada. Dada la precariedad científica de la España de entonces, había que evitar entrar en competencia con poderosos grupos que estudiaban otros fagos.

2. LA SIEMBRA

Margarita suele decir que “la vuelta a España fue muy dura, nos encontramos con un laboratorio vacío”. Efectivamente, no había medios, ni ambiente y para colmo traían una manera nueva de hacer ciencia con los recelos que eso despertaba en los que llevaban décadas haciendo lo mismo. La travesía del desierto de Margarita y Eladio fue aliviada por tres afortunados acontecimientos: gracias a la ayuda de Ochoa consiguieron una generosa financiación de la *Jane Coffin Childs Memorial Fund for Medical Research*, que les permitió comprar los aparatos (ultracentrífugas, contadores de centelleo, etc.) necesarios para su investigación y que no había entonces en España. Por otra parte, su incorporación al Instituto Marañón del CIB, fue facilitada por su director, José Luis Rodríguez Candela, que, consciente de que el futuro estaba en la Biología Molecular, les proporcionó generosos espacios y les introdujo en los círculos científicos de poder. Finalmente, por primera vez en España, se concedían becas predoctorales, que les permitieron reclutar a sus primeros doctorandos, pues hasta entonces la investigación científica en España se consideraba un hobby de personas que tenían la vida resuelta.



Severo Ochoa y Margarita Salas, 1986

Me siento muy afortunado y orgulloso de pertenecer a esa primera generación de doctorandos, llamada F1 utilizando el término genético. Cada uno estudiaba un aspecto distinto del fago: proteínas, ADN, genes, etc., con objeto de obtener una idea lo más completa posible de ese pequeño virus del que únicamente se sabía su imagen al microscopio electrónico. Aunque a mí me dirigió la tesis Margarita, actuaba conjuntamente con su marido como los Reyes Católicos “tanto monta monta tanto”, complementando maravillosamente sus destrezas. Así, Eladio era el teórico que decía lo que había que hacer mientras que Margarita, más práctica, decía como había que hacerlo. Se trabajaban largas horas siete días a la semana. Los sábados teníamos seminarios bibliográficos y se discutían los experimentos del grupo durante toda la mañana y los domingos se preparaba el experimento del lunes. Gracias a este duro entrenamiento, adquirimos una magnífica preparación tanto teórica como práctica de Biología

Molecular. Pero sobre todo aprendimos a hacer ciencia, Margarita y Eladio nos enseñaron el rigor científico, el espíritu crítico y la importancia de los controles.

Poco después, en 1968, Margarita fue nombrada jefe de la sección de Genética Molecular del Instituto Marañón del CIB, el primero de una larga lista de cargos directivos.

La fama de esta pareja de jóvenes científicos se extiende y consolida y varios de sus discípulos obtienen una plaza de colaborador científico en las primeras oposiciones que se celebran en el CSIC para entrar en plantilla, pues antes se entraba por méritos y ascendía por antigüedad.

La deslumbrante brillantez de Eladio eclipsa a Margarita, que no se resigna a ser conocida como “la mujer de Eladio”. En un gesto de generosidad Eladio, comienza una nueva línea de trabajo dejando a Margarita al mando del grupo del fago ϕ 29. Con una gran visión de futuro, Eladio estudia el virus de la peste porcina africana, que causa grandes daños económicos en su Extremadura natal, dejando definitivamente el ϕ 29 años más tarde.

Pero el CIB se les queda pequeño para sus aspiraciones. Ochoa se va a jubilar de NYU, y tras varias negociaciones se acuerda fundar un gran Centro de Biología Molecular en la recién creada Universidad Autónoma para así recuperar a nuestro Premio Nobel. El proyecto arranca consiguiendo financiación para comprar aparatos, pero Ochoa antes de su vuelta quiere formar un pequeño grupo de científicos españoles en NYU con los que incorporarse al nuevo centro. Cuando me proponen hacer un posdoctoral con Ochoa no me lo pienso dos veces, la oportunidad es única. Con la ayuda de Margarita escribo la tesis deprisa y corriendo, la leo a primeros de enero de 1973 y al día siguiente aterrizo en Nueva York. A decir verdad, científicamente no aprendo nada allí que Eladio y Margarita no me hubieran enseñado antes, por lo que me encuentro como pez en el agua.



El fago ϕ 29

Las turbulencias políticas de los últimos años del franquismo hacen que cambie el Ministro de Educación que, entre otras nefastas decisiones, bloquea el proyecto del Centro de Biología Molecular que queda sepultado en un cajón. Ochoa recibe una generosa oferta del gigante farmacéutico Hoffmann-LaRoche y después de su jubilación se traslada con todos nosotros al *Roche Institute of Molecular Biology* en Nutley (New Jersey), un magnífico ejemplo de relación entre un instituto de investigación básica y una compañía farmacéutica. Ante el nuevo panorama, dejo el grupo de Ochoa y hago una segunda estancia posdoctoral en la Universidad de Edimburgo, donde entonces se estaban sentando las bases de la ingeniería genética.

Pero Margarita y Eladio no tiran la toalla y, en lugar del nuevo gran centro proyectado, consiguen, reformando dos módulos existentes en la Facultad de Ciencias (el CX y el CV), un Centro de Biología Molecular más modesto, pero aún y así el mejor centro de investigación biológica que

había entonces en España. En la creación de este nuevo centro, al que Eladio ha dedicado una buena parte de su tiempo en su diseño, va a jugar un papel crucial la habilidad política de Federico Mayor Zaragoza, que se convierte en su primer director.

La integración del nuevo Centro de Biología Molecular en la Universidad Autónoma conlleva una participación en la docencia, para lo cual se crea un nuevo Departamento denominado de “Virología y Genética Molecular”, del que dependen varias asignaturas (Virología, Genética Molecular, Metodología Bioquímica, etc.) y del que Eladio es nombrado director. Aunque Margarita estaba impartiendo la asignatura de Genética Molecular en la Universidad Complutense, colabora en la docencia en la Autónoma haciéndose cargo de una asignatura de doctorado que posteriormente se integró en un Máster. Posteriormente fue nombrada “Profesora Honoraria” de la UAM.

Eladio necesita personal formado para el nuevo Departamento y me pide que colabore en la docencia de la asignatura de Genética Molecular. Aunque nunca había dado clases antes, la idea de dedicarme en parte a la enseñanza me atrae mucho y en el año 1977 vuelvo de Edimburgo para incorporarme a la Autónoma como profesor agregado en un momento políticamente emocionante (legalización del partido comunista y celebración de las primeras elecciones democráticas después de la dictadura).

Las clases de Genética Molecular, asignatura que impartí durante 38 años hasta mi jubilación las compaginaba con la investigación en el grupo de Margarita al que me reincorporé en su mejor momento, pues comenzaba su edad de oro y se disparaban las publicaciones. La razón estribaba en que se había descubierto que el ADN del fago ϕ 29 tenía una proteína unida a sus extremos que jugaba el papel principal de un nuevo mecanismo de copia del ADN viral. Paralelamente prestigiosos grupos de Europa y Estados Unidos encontraron el mismo mecanismo en adenovirus, un virus cancerígeno. La mayor simplicidad del fago lo convierte en sistema modelo para estudiar adenovirus.



Margarita Salas y algunos discípulos, entre ellos el autor, en el Simposio 50 años del bacteriófago ϕ 29

Arthur Kornberg es el padre de la replicación del ADN, descubridor de la primera ADN polimerasa y discípulo de Severo Ochoa, con quien compartió el Premio Nobel. Entusiasmado por el descubrimiento de Margarita, Kornberg, que lidera ese campo, se convierte en su mentor introduciéndola en este selecto y exclusivo círculo donde es invitada a presentar sus trabajos en los más prestigiosos congresos, trabajos que se publican en las más prestigiosas revistas científicas.

En 1980 Margarita organiza un congreso sobre fagos en Salamanca financiado por EMBO, la organización europea de biología molecular, al que acude lo más granado de los científicos que trabajan en ese campo. Margarita presenta los resultados de su grupo, que asombran a toda la concurrencia, pues no se esperaban un nivel tan alto en un país como España, científicamente alejado

del panorama científico. El congreso es todo un éxito. A partir de entonces, Madrid se convierte en la capital mundial del fago ϕ 29.

Con su habitual meticulosidad Margarita desmenuzó el mecanismo de duplicación del ADN de ϕ 29, encontrando que la proteína que lo lleva a cabo, la ADN polimerasa, tiene propiedades singulares susceptibles de tener una aplicación práctica. Margarita patentó la polimerasa de ϕ 29 en 1991 y con ella se desarrolló un método de amplificación de ADN que aportó al CSIC seis millones seiscientos mil euros, más dinero que todas sus otras patentes juntas. Pero quizá lo más importante es que constituye un magnífico ejemplo de cómo la investigación básica cuyo único objetivo es ampliar el conocimiento, puede inesperadamente generar beneficios.

En 1992, es elegida directora del Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa”, pero no por eso deja de supervisar meticulosamente a su grupo de trabajo y siempre está a disposición de cualquiera que quiera pedirle consejo. Su capacidad de trabajo es asombrosa pudiendo llevar en su cabeza los más mínimos detalles de los proyectos de trabajo de su numeroso grupo gracias a su prodigiosa memoria. Siempre me asombró su capacidad de encontrar inmediatamente cualquier papel entre las montañas que abarrotan su despacho. Su generosidad, cercanía y sencillez la convierten en una persona excepcional.

3. LA COSECHA

Hace unos pocos meses se celebró el Simposio Conmemorativo “bacteriófago ϕ 29 50 años después...” que reunió a varias decenas de discípulos que en un entrañable acto rememoraron su paso por el laboratorio de Margarita.

El CV de Margarita ocupa decenas de páginas, ha dirigido más de 30 tesis doctorales y acogido en su grupo un buen número de posdoctorales, algunos venidos de Holanda, Italia, Francia, Checoslovaquia, Rusia e incluso la India. Ha publicado más de 370 artículos casi todos en revistas internacionales. Es, además, poseedora de ocho patentes, y ha pronunciado más de 400 conferencias.

Margarita es miembro de múltiples sociedades y academias científicas, como EMBO (Organización Europea de Biología Molecular), *American Society of Virology*, *American Society of Microbiology*, Academia Europea de Ciencias y Artes, *American Academy of Arts and Sciences*, Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, así como del consejo editorial de varias revistas científicas tales como *Virus Research*, *Journal of Biotechnology*, *Gene*, *FASEB Journal*, *Biological Chemistry Hoppe-Seyler*, *FEMS Microbiology Reviews*, *EMBO Journal*, *European Journal of Biochemistry*, *Molecular Microbiology*, *PLASMID*, etc.

La simple enumeración de los premios y distinciones otorgados a Margarita excede el espacio asignado a este artículo, por lo que solo mencionaré unos cuantos: En 1992 le fue puesto su nombre a un Instituto de Educación Secundaria en Majadahonda (Madrid), al que siguieron uno en Seseña (Toledo) y otro en Sevilla. También lleva su nombre una UFIL (Unidad de Formación e Inserción Laboral) en Fuenlabrada (Madrid). Hija adoptiva del Concejo de Valdés en 1997 y de Gijón en 2004. Han puesto su nombre a varias calles en Gijón, en Arroyo de la Encomienda y en el Parque Científico-Tecnológico de Almería. Varios centros asturianos la distinguieron con el título de “Asturiana Universal” por su “brillante y exitosa carrera internacional como científica e investigadora en el campo de la biología molecular”.

Margarita Salas ha sido investida doctora *honoris causa* por las universidades de Oviedo, de Extremadura, de Murcia, de Jaén, de Cádiz, de Málaga, de la UNED, de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo, la Universidad Autónoma de Barcelona, y en Madrid, de la Politécnica, de la Carlos III y de la Rey Juan Carlos.

En el año 2003, ingresó en la Real Academia Española de la Lengua donde desde el sillón “i” “limpia fija y da esplendor”, y en el 2007 fue nombrada miembro de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos, convirtiéndose así en la primera mujer española que entra a formar parte de esta prestigiosísima institución. Durante los años 1995-2003, fue directora del Instituto de España, organismo que agrupa a la totalidad de las Reales Academias Españolas.

Es marquesa de Canero desde el 11 de julio de 2008, por Real Decreto. El título nobiliario, que es hereditario, le fue concedido por su “entrega a la investigación científica sobre la biología molecular, realizada de forma intensa y rigurosa a lo largo de toda su vida profesional”.

En 2016 se le otorgó la Medalla Echegaray de la Real de la Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Es el más alto honor científico que concede esta institución, creado a instancias de Santiago Ramón y Cajal en 1905, tras la concesión del Premio Nobel a José Echegaray. Margarita fue la primera mujer en recibir este galardón que solo se ha entregado 14 veces en más de 100 años de historia.

A sus 80 años Margarita va camino de emular a Rita Levi-Montalcini, Premio Nobel, que permaneció activa acudiendo diariamente al laboratorio hasta su muerte a los 103 años.

Sin lugar a dudas Margarita Salas es una de las estrellas que más brillan en la constelación de la Universidad Autónoma.