

ELADIO VIÑUELA: EL AMANECER DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR EN ESPAÑA

Rafael Blasco Lozano

Director del Departamento de Biotecnología. INIA

INTRODUCCIÓN

Hay periodos en los que una disciplina científica sufre un desarrollo espectacular. Los ejemplos de la Química en el s.XIX o de la Física alrededor del cambio de siglo XIX-XX son evidentes. Sólo la perspectiva del tiempo nos hace distinguir los hechos desencadenantes de esos procesos, cuándo y por qué aceleró el conocimiento en esos campos del saber. Para la biología, fue un periodo excepcional el comprendido entre la demostración de que el DNA es el material genético (1944) y el desarrollo de modernos métodos de secuenciación, con el hito de la secuenciación del genoma humano completada alrededor del cambio de milenio. Los avances en este campo se perciben ahora por el gran público, pero han sido precedidos de avances en el conocimiento más alejados del ojo mediático. Uno de los protagonistas de este periodo en nuestro entorno, y más concretamente en el ámbito de la Universidad Autónoma de Madrid, fue el Profesor Eladio Viñuela.



Eladio Viñuela Díaz (1937-1999)

Científico y maestro de científicos, pionero de la Biología Molecular en España

Su importante contribución a la ciencia española, desgraciadamente truncada por su desaparición prematura, es bien conocida por los investigadores en las disciplinas de la bioquímica y la biología molecular. Pero Eladio bien se merece un homenaje que resalte su figura en ambientes más amplios. Este artículo intenta reflejar su trayectoria, su influencia y su legado, si bien desde la subjetividad marcada por el reconocimiento y el afecto de un discípulo directo. Considero que mi etapa de Tesis doctoral (1982-1985) y periodo posdoctoral (1986-1989) en el equipo de Eladio Viñuela fueron un tiempo privilegiado de aprender y de crecer a la sombra del científico y del maestro que él encarnó.

1. LOS ORÍGENES: ELADIO ESTUDIANTE Y CIENTÍFICO EMERGENTE

Extremeño de origen y crianza, se trasladó joven a Madrid para estudiar Ciencias Químicas en la Universidad Complutense. Tras completar la licenciatura, realizó la tesis doctoral en el Centro de Investigaciones Biológicas del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, trabajo que llevó a

cabo bajo la dirección de Alberto Sols y que completó en 1964. Durante la carrera conoció a Margarita Salas, con quien compartió laboratorio durante el periodo de tesis doctoral, y con la que se casó, uniendo sus destinos desde entonces.

Tras acabar la tesis, ambos se trasladaron al laboratorio de Severo Ochoa en la Universidad de Nueva York, donde por indicación del Nobel trabajaron en problemas biológicos diferentes. Eladio se concentró en el estudio de la replicación de un pequeño virus de bacterias (bacteriófago o simplemente “fago”), llamado MS2. Ese fue su primer contacto científico con los virus, y este hecho debió de tener su influencia ya que desde entonces el estudio de los virus acompañaría a Eladio el resto de su trayectoria científica. Durante la estancia en el laboratorio de Ochoa, Eladio hizo, junto a Margarita, contribuciones científicas importantes, y con gran trascendencia más allá del modelo experimental concreto que usaron. Quizá la más llamativa es el descubrimiento de que la síntesis de proteínas se inicia siempre con el mismo aminoácido (1), un hecho que ahora es básico en cualquier libro de texto de esta materia.

Durante el periodo posdoctoral, Eladio y Margarita asistieron al “curso de fagos” de Cold Spring Harbor (Nueva York) establecido por Max Delbrück. Puede considerarse que en esta época posdoctoral Eladio pasó de ser un bioquímico puro a convertirse en un biólogo molecular, de la mano del trabajo del laboratorio de Ochoa y de la escuela de los fagos. En ese contexto, Margarita y Eladio, conjuntamente, escogieron los virus, y más concretamente los de bacterias como entidades privilegiadas por su eficiencia y su simpleza, para estudiar los mecanismos básicos de la vida. Para entonces estaba claro que, más allá de las reacciones metabólicas de las células (objeto de estudio de la bioquímica clásica), existía una complejidad por descubrir en cuanto a cómo funcionan los genes y sus productos - las proteínas- en el mantenimiento de la vida. Además, los virus ofrecían oportunidades extraordinarias para los estudios genéticos, ya que el número de genes de los virus es pequeño, y su velocidad y capacidad de replicación son portentosas.



Severo Ochoa, Javier Corral y Eladio Viñuela. Centro de Biología Molecular

Los virus ofrecían un modelo magnífico, asimismo, para estudiar como las moléculas grandes (proteínas y ácidos nucleicos) se unen para formar estructuras funcionales (por ejemplo las partículas de virus) mucho más grandes. Además, tras el desciframiento de la estructura del DNA en 1953, los genes dependían de una molécula concreta (los ácidos nucleicos DNA y RNA) con que relacionar los conceptos de genética clásica con una realidad física.

2. LAS PROTEÍNAS Y EL SDS

Además del estudio del virus MS2, Eladio hizo en Nueva York incursiones en otros terrenos científicos. Quizá el más conocido es la descripción de una nueva técnica para estimar la masa de las proteínas por un nuevo método (para los entendidos: *electroforesis en geles de poliacrilamida en*

presencia del detergente dodecil sulfato sódico). La técnica fue un gran avance técnico, ya que era mucho más rápida y simple que el método establecido hasta el momento (que implica ultracentrifugación). El trabajo se realizó a impulso de Eladio, pero contó con la colaboración de Arnold L. Shapiro debido a que Eladio debía regresar a España antes de acabar el trabajo. La publicación donde se describe (2) se convirtió en uno de los artículos considerados como “citation classics” (3), que ha sido citado 3.830 veces a día de hoy. Significativamente, y a pesar de la sofisticación y potencia de nuevas técnicas de análisis de proteínas, esta técnica descrita en 1967 sigue siendo ampliamente utilizada actualmente.

3. LA VUELTA A ESPAÑA Y LA CONSOLIDACIÓN DE UNA CARRERA

Llegó el tiempo de volver a España. Uno puede imaginar el cambio que, en la década de 1960, podía suponer el moverse de un laboratorio puntero en Nueva York a uno en Madrid con medios mucho más limitados. Para hacer las cosas más complicadas, en España no existían mecanismos para financiar la investigación. Afortunadamente consiguieron apoyo de Estados Unidos para poder empezar a establecerse independientemente en el Centro de Investigaciones Biológicas del CSIC.

En cuanto al tema de trabajo a desarrollar, sin duda Margarita y Eladio, juntamente, consideraron cuidadosamente la elección del modelo biológico a utilizar, teniendo en cuenta las circunstancias. Como buenos discípulos de Ochoa, e influenciados por el pensamiento de la escuela de Delbrück, eligieron un bacteriófago (llamado $\Phi 29$) que reunía los requisitos para empezar una nueva línea de investigación. Con la perspectiva que da el tiempo transcurrido, puede decirse que aquella fue una excelente elección, ya que este fago ha dado lugar a muchos descubrimientos notables, siendo un sistema modelo para la replicación del DNA, a la vez que ha constituido un excelente *terreno de juego* para la formación de innumerables científicos.

Tras unos años de trabajo con el fago $\Phi 29$ Eladio decidió dejar esa línea de trabajo en exclusiva a Margarita, para dar un cambio sustancial en su objeto de estudio. Sin abandonar la virología, eligió el Virus de la Peste Porcina Africana (VPPA), que constituía entonces un problema importantísimo para la cabaña porcina española, ya que había sido introducido en España en 1957 y 1960, siendo en aquellos años endémico en su Extremadura natal. Desde entonces, dedicó su carrera científica al estudio de este virus, formando una escuela de virólogos que hacen de nuestro país uno de los más relevantes en este campo. Afortunadamente, este virus resultó ser, además de económicamente importante, muy interesante desde el punto de vista biológico.



Grupo de VPPA. Centro de Biología Molecular, 1989

Eladio creó un grupo sólido y activo para el estudio del VPPA, gracias al cual se consiguió gran parte del conocimiento que hoy en día se tiene de este patógeno (4). Este hecho es claramente

deducible de la cantidad de trabajos clásicos sobre la biología básica del virus que provinieron de este grupo. Las principales contribuciones en las tres décadas de investigación con el VPPA fueron la descripción de la estructura del genoma del virus, las estrategias de replicación, la identificación de la proteína del virus involucrada en la interacción con el receptor de la célula animal y la caracterización de varias enzimas codificadas por el virus. También, el laboratorio de Eladio fue pionero en el uso de las técnicas de secuenciación, lo que llevó a la descripción de nuevos genes en el genoma viral, que en gran medida eran similares a los genes de la célula. Estas técnicas condujeron también al descubrimiento de familias multigénicas en el genoma del virus, y cómo estas incidían en la variabilidad del genoma del virus. Otros hitos fueron la secuenciación completa del DNA viral (5), y la identificación de genes involucrados en la regulación de la respuesta inmune y la apoptosis del hospedador.

4. EL CENTRO DE BIOLOGIA MOLECULAR: PUENTE ENTRE LA UNIVERSIDAD Y EL CSIC

Tras el desarrollo inicial de la UAM, se creó el Centro de Biología Molecular (CBM), hoy Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa” (CBMSO), inaugurado oficialmente en 1975. La creación del CBM partió de la iniciativa de Severo Ochoa que pretendió dotar a España de un centro de investigación de primer nivel internacional. El proceso de concreción del CBM dependió fundamentalmente del trabajo de Federico Mayor y Eladio Viñuela, a quienes se unieron además como científicos *senior* David Vázquez, Antonio García Bellido y Margarita Salas (6). A la concepción del CBM y a los numerosos detalles necesarios para asegurar su actividad, Eladio dedicó una parte importante de su actividad en esos años, ya que la parte técnico-científica del proyecto recayó fundamentalmente sobre él. A su visión de futuro, determinación, capacidad organizativa y de planificación le debe el CBM su gran impulso inicial. De gran importancia fue la creación de un sólido departamento técnico, un buen equipamiento científico y varios servicios a la investigación que situaban al CBM al nivel de los centros de primer nivel y que contrastaba con lo que, desgraciadamente, era la tónica común en los centros españoles en ese momento.

El CBM ha sido muy importante para la ciencia española, por varias razones. Por un lado, desde su inicio fue un centro mixto CSIC-UAM, en el que la coexistencia de la Universidad y el CSIC ha tenido continuamente un efecto enriquecedor para los investigadores/profesores de ambas instituciones. Por otro lado, su singularidad y el impulso que supuso el respaldo por parte del Premio Nobel Severo Ochoa hizo posible que, en la España de los años 70, el CBM tuviera la fuerza necesaria para desplegarse como un centro de Investigación de primer nivel mundial. En cierta medida, el CBM ejemplifica el cambio de un sistema basado puramente en las individualidades "a pesar del entorno" (como Ramón y Cajal) a un sistema donde el entorno del investigador facilita hacer ciencia de calidad. Probablemente, la influencia del CBM va todavía más allá, al haber servido de modelo para la creación posterior de otros centros en España.

5. EL PROFESOR Y EL MAESTRO. UN GRAN LEGADO.

Mientras que la contribución científica de Eladio Viñuela queda reflejada en el número, calidad e impacto de sus publicaciones, su faceta como profesor, siendo muy conocida por los que fuimos sus alumnos, ha sido quizá injustamente ignorada en los reconocimientos públicos. La implicación de Eladio con la Universidad fue siempre sólida y generosa. Su dedicación a la tarea docente se nutrió de una visión vocacional de la enseñanza, ya que él era Profesor de Investigación del CSIC, por lo que no tenía obligaciones docentes. A comienzos de los años 70, Eladio inició la creación del Departamento de Virología y Genética Molecular en la UAM, donde diseñó e impartió asignaturas tan diferentes como Técnicas Instrumentales en Biología, Química-Física para Biólogos, Genética Molecular o Virología.

Recuerdo claramente que su asignatura de Química-Física era una de las más difíciles de los últimos años de carrera y por su exigencia era una de las que fijaban el nivel de la especialidad de Bioquímica y Biología Molecular. Por su diseño y nivel didáctico, esta especialidad fue un referente de calidad en España, y parece claro que Eladio fue un gran artífice de ello. Este plan de estudios, implicó la introducción de las asignaturas de Virología y de Genética Molecular en la especialidad de Bioquímica y Biología Molecular de las Licenciaturas de Ciencias Químicas y Biológicas. De particular importancia fue la implantación de un estilo de enseñar, centrado en la experimentación, en la que Eladio se involucró muy directamente, que sirvió para alterar una formación quizá demasiado inclinada a la taxonomía, que provenía en muchos de sus alumnos de la formación en los primeros años de carrera.

En el seno de su grupo de investigación Eladio también ha sido, además de un excelente científico, un maestro que ha dedicado gran parte de su energía a la formación de científicos experimentales, creando una gran escuela de biología molecular en España. En su laboratorio se completaron más de treinta tesis doctorales, y se formaron un total de más de sesenta científicos (7). Sin ánimo de ser exhaustivo, en esta escuela se han formado o han trabajado, de una manera directa, los siguientes investigadores: Enrique Méndez, Antonio Talavera, Victor Rubio, Rafael Manso, Marta Rodríguez Inciarte, Luis Enjuanes, Angel López Carrascosa, Juan Kuznar, Jose María Almendral, Ana Camacho, Juan Fernández Santarén, Marisa Salas, José Salas, Antonio Alcamí, Javier Rey, Victoria Ley, Ignacio Casal, Antonio Sanz, Margarita del Val, Carlos López Otín, Carmen Simón, Yolanda Revilla, Rafael Yáñez, Regina García Beato, Ana Angulo, Fernando Almazán, Germán Andrés, Javier M^a Rodríguez, y un largo etcétera. Pido a los que no he nombrado que me excusen si no se encuentran en esta relación.

Acorde con su trayectoria científica, Eladio tenía una amplia visión de la ciencia. Como he comentado antes, dedicó la mayor parte de su carrera científica al estudio de los virus. Pero su visión no se agotaba en el virus. Bien al contrario, siempre estaba buscando encontrar “problemas biológicos” (como el gustaba de llamarlos) en los experimentos concretos. Así, el virus pasaba de ser un fin en su investigación a ser el modelo en el que entender problemas más amplios.

Los que tuvimos la suerte de formarnos como científicos en el CBM sabemos de la generosidad de Eladio. Gracias a él -y a Margarita- la escuela de la biología molecular nacida de su ciencia y crecida en la conjunción del CSIC y la UAM ha sido, y continúa siendo, una fuerza protagonista en el gran avance de la biología en las últimas décadas en España.

6. AGRADECIMIENTOS

Mi gratitud a Margarita Salas por proporcionarme materiales para la documentación de este artículo. Asimismo, a Eduardo Ruiz-Ocaña y Margarita Salas por una lectura crítica del mismo.

7. REFERENCIAS:

1. Viñuela, E.; Salas, M.; Ochoa, S. (1967): Translation of the genetic message, iii. Formylmethionine as initiator of proteins programmed by polycistronic messenger RNA. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 57(3):729-34.
2. Shapiro, A.L.; Viñuela, E. and Maizel, J.V. (1967): Molecular weight estimation of polypeptide chains by electrophoresis in SDS-polyacrylamide gels. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Volume 28(5), 815-820.
3. From Golf Courses to Protein Labs. Eladio Viñuela. In “This week’s citation classic”, *Current Contents* v. 34 #6, 1991.
4. Viñuela, E. (1985): African swine fever virus. *Curr Top Microbiol Immunol.* 16, 151-70.

5. Yáñez, R.J.; Rodríguez, J.M.; Nogal, M.L.; Yuste, L.; Enríquez, C.; Rodríguez, J.F.; Viñuela, E. (1995): Analysis of the complete nucleotide sequence of African swine fever virus. *Virology*. 208, 249-78.
6. Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. Recuerdos y perspectivas.
<http://www.cbm.uam.es/joomla-rl/images/Servicios/400.Culturacientifica/documentos/CBMSO25.pdf>
7. Ávila, J.; Perucho, M.; López-Otín, C. (editores) (2003): El fago $\phi 29$ y los orígenes de la biología molecular en España. Editorial CSIC - CSIC Press.