

**AVANZANDO EN EL CONOCIMIENTO DE
LOS MECANISMOS ÍNTIMOS DE LAS ENFERMEDADES:
EL INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS SOLS-MORREALE**

Mario Vallejo Fernández de la Reguera
Director del IIBM Sols-Morreale

RESUMEN

El IIBM es un instituto mixto de titularidad compartida entre el Consejo Superior de Investigaciones Científicas y la Universidad Autónoma de Madrid situado el campus de la Facultad de Medicina de ésta última. En él desarrolla su labor investigadora personal científico de ambas instituciones. Su misión es el estudio de las bases moleculares de la patología humana con un enfoque traslacional. Por tanto, el estudio de los mecanismos íntimos de las enfermedades en el IIBM integra actividades de investigación básica llevadas a cabo con modelos animales y aspectos clínicos desarrollados a través de colaboraciones con hospitales, en un amplio abanico que abarca desde el laboratorio experimental hasta la asistencia sanitaria. El objetivo último es avanzar en el conocimiento de las causas de la enfermedad y descubrir nuevas medidas diagnósticas y terapéuticas en beneficio de la sociedad.

1. RESEÑA HISTÓRICA

En sus orígenes, el Instituto de Investigaciones Biomédicas Sols-Morreale surgió como consecuencia de la evolución natural de la nueva Facultad de Medicina diseñada con criterios innovadores por los Dres. Vicente Rojo y José María Segovia de Arana en el marco de la creación de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) en 1968¹. Identificando la importancia de que la docencia universitaria debía ir íntimamente unida a la labor investigadora, y ante la necesidad de dotar a la nueva Facultad de profesorado, se solicitó a Alberto Sols, por aquel entonces Profesor de Investigación del CSIC en el Centro de Investigaciones Biológicas (CIB) de Madrid, en el que dirigía el Instituto de Enzimología, que se hiciera cargo de la enseñanza de la Bioquímica en la nueva facultad.

Alberto Sols era ya en aquella época una figura relevante a nivel tanto nacional como internacional², jugando un papel fundamental como impulsor de la investigación bioquímica en nuestro país³. Baste mencionar que había sido uno de los fundadores de la Sociedad Española de Bioquímica en 1963, de la que fue su primer presidente. Sols aceptó el desafío y poco después se trasladó con todo su equipo a la Facultad de Medicina de la UAM. Fue nombrado catedrático de la Universidad y en torno a su figura se constituyó el recién creado Departamento de Bioquímica, en el que desarrolló una importante labor investigadora a la vez que impartía la docencia de la asignatura.

Pocos años después, en 1975, desde el Instituto Gregorio Marañón del CIB, se incorporó el grupo liderado por la también Profesora de Investigación del CSIC Gabriella Morreale y su marido Francisco Escobar, que constituyeron el Instituto de Endocrinología Experimental. Su incorporación aumentó de manera significativa el personal del CSIC que desarrollaba sus actividades en la Facultad de Medicina, lo que propició que en 1984 se creara el Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIB) como centro propio del CSIC mediante la fusión del grupo de Endocrinología Experimental dirigido por Morreale y

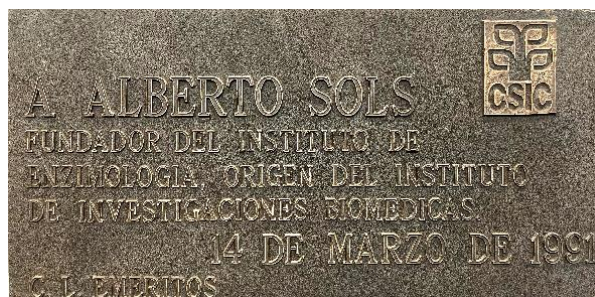
el del Instituto de Enzimología dirigido por Sols. El IIB quedó físicamente ubicado en locales de la facultad de medicina de la UAM, que compartía con el personal de la Universidad que se había ido incorporando durante esos primeros años al Departamento de Bioquímica. Los profesores del Departamento adquirirían la condición de doctores vinculados al IIB y tendrían acceso a infraestructuras comunes en el marco de un convenio de colaboración entre el CSIC y la UAM firmado en 1988.



Alberto Sols (1917-1989) y Gabriella Morreale (1930-2017), dos figuras clave en la génesis del IIBM ligadas a su historia de manera especialmente relevante.

La obtención de nuevas plazas de investigadores por parte del CSIC y de la UAM tuvo como consecuencia la diversificación de las líneas de investigación, que desde la bioquímica del metabolismo de los hidratos de carbono de Sols y la endocrinología del tiroides de Morreale dieron paso, con el desarrollo de la biología molecular, al estudio de aspectos relacionados con la salud como el diagnóstico de las enzimopatías o la detección precoz del hipotiroidismo congénito, la biología molecular del cáncer, los mecanismos de señalización celular tanto en mamíferos como en invertebrados y levaduras, las enfermedades hematológicas o la citogenética molecular.

La progresiva incorporación de personal de ambas instituciones a las instalaciones del departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina y el exitoso desarrollo de las investigaciones que desarrollaban en el mismo hicieron necesaria la construcción de un nuevo edificio sede del IIB. Éste se construyó en una parcela del campus de la Facultad cedida en uso al CSIC que empezó a funcionar operativamente en 1989. A este edificio se trasladó la gran mayoría del personal del CSIC y parte de los profesores del Departamento de Bioquímica.



Izquierda, Severo Ochoa, el ministro de Educación y Ciencia Javier Solana y el director del IIB José María Mato bajo la placa de homenaje a Alberto Sols durante la inauguración del edificio sede del Instituto de Investigaciones Biomédicas en marzo de 1991. Derecha, detalle de la placa en honor de Alberto Sols.

El edificio fue oficialmente inaugurado en marzo de 1991 por el ministro de Educación y Ciencia Javier Solana, y constituyó entonces un importante paso adelante en la investigación biomédica española, como fue puesto oportunamente de manifiesto coincidiendo con aquella ocasión por el que

había sido el primer director del IIB del CSIC (1984-1990), Ángel Pestaña⁴. Éste describía cómo en instituto/departamento había ido creciendo desde sus inicios de manera muy significativa, constituyendo "una respetable masa crítica para a producción de ciencia... para los estándares españoles e incluso internacionales", y auguraba un brillante futuro por delante en cuanto al potencial investigador del centro.

En 1993 se aprobó un nuevo convenio marco entre el CSIC y la UAM y se iniciaron conversaciones para un proyecto de centro mixto que englobaría al personal de ambas instituciones. Finalmente, en septiembre de 1998 el CSIC y la UAM firmaron un convenio de colaboración por el que se creaba el centro mixto de titularidad compartida denominado Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols en reconocimiento a su labor e influencia en el desarrollo de la Bioquímica española.

El instituto fue ampliado alrededor de esa época mediante la construcción de nuevos laboratorios y dependencias conectadas con el anterior mediante pasarelas acristaladas, y a partir de 2009 las siglas del instituto quedaron establecidas como IIBM para distinguirlo de otros centros del CSIC con denominaciones parecidas y hacer referencia a su localización en Madrid.



Foto de la izquierda, uno de los laboratorios del nuevo edificio del IIB inaugurado en 1991.

Foto de la derecha, construcción de la ampliación del edificio del IIB durante la segunda mitad de la década de los 90 del siglo pasado.

Con ocasión de la reciente renovación del convenio CSIC-UAM de instituto mixto en julio de 2023, el IIBM modificó su denominación una vez más añadiendo junto a la mención de Alberto Sols, la de Gabriella Morreale, que había fallecido en 2017. Se reconocía así su relevancia en la creación del mismo la importancia de su dilatada labor investigadora como impulsora de la Endocrinología Experimental, y la extraordinaria repercusión de su trabajo en salud pública a través de su liderazgo en el desarrollo de importantes programas de prevención absolutamente indispensables que siguen en vigor en nuestros días⁵. Así, el IIBM adquirió la denominación actual de Instituto de Investigaciones Biomédicas Sols-Morreale.

En la actualidad, aparte del edificio propio del CSIC, el IIBM dispone de espacios y laboratorios dentro del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la UAM. En ambas sedes los laboratorios están ocupados indistintamente por personal de las dos instituciones que desarrollan su trabajo en igualdad de condiciones.

2. EVOLUCIÓN DE LAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

En sus inicios, las líneas de trabajo estaban organizadas en torno a siete Unidades Estructurales de Investigación que se habían desarrollado a partir de los dos grandes pilares establecidos por Alberto Sols en el área del estudio de las enzimas que regulan el metabolismo de los hidratos de carbono, y por Gabriela Morrelale en el área de la Endocrinología Experimental teniendo como base el tiroides⁶.

Por un lado, la Unidad de Bioquímica y Genética de Levaduras y la de Enzimología y Patología Molecular hacían uso de las ventajas proporcionadas por organismos unicelulares como las levaduras o el *Dictyoslelium discoideum* (también conocido como ameba social) para estudiar enzimas y vías metabólicas mediante un abordaje eminentemente bioquímico. Además, en estos años asomaban ya investigaciones sobre patología enzimática que reflejaban, junto a trabajos realizados en otras unidades, la progresiva orientación biomédica de las investigaciones. Junto con Alberto Sols, ya en los últimos años de su vida, se encontraban, entre otros, investigadores como Juan José Aragón, Carlos Gancedo, Rosario Lagunas o Gertrudis de la Fuente.

Por otro lado, la Unidad de Regulación Hormonal y la de Endocrinología Molecular llevaban a cabo estudios sobre las acciones de las hormonas tiroideas con énfasis en los trastornos relacionados con su deficiencia durante la gestación y en la edad adulta en zonas endémicas de hipotiroidismo en España, así como en su mecanismo de acción como reguladores de la expresión génica a nivel molecular. Aparte de las investigaciones cercanas a la clínica humana y de la progresiva introducción de las nuevas técnicas desarrolladas por la biología molecular, estos estudios hacían uso extensivo de modelos animales, fundamentalmente rata y ratón, así como de cultivos celulares. Aparte de Gabriella Morreale y Francisco Escobar, formaban parte de estas unidades, entre otros, Ana Aranda, Pilar Santisteban, Juan Bernal, Alberto Muñoz o María Jesús Obregón.

A estos dos grandes bloques de investigación se añadieron otras unidades que tendrían posteriormente un gran desarrollo en la actividad científica del instituto. Éstas se centraban en la Biología Molecular y Celular del Cáncer, la Biología Molecular y Celular de la Transducción de Señales, y la Regulación de la Expresión Génica. La Unidad de Biología Molecular y Celular del Cáncer fue en aquella época el embrión de lo que es en nuestros días el Departamento de Cáncer, de gran relevancia en la estructura actual del IIBM. Se iniciaron en esos años investigaciones sobre los entonces recientemente descubiertos oncogenes y sobre los mecanismos moleculares que inician la generación del cáncer (carcinogénesis).

En la Unidad de Biología Molecular de la Transmisión de Señales se realizaron estudios pioneros en el metabolismo de la metionina, un aminoácido esencial que juega un papel central en numerosos procesos celulares incluyendo la síntesis de ácidos nucleicos, así como en las vías de señalización intracelular activadas mediante procesos de fosforilación. Finalmente, en la Unidad de Regulación de la Expresión Génica fueron importantes los estudios iniciales que utilizaban como modelos animales invertebrados como la artemia salina, un crustáceo diminuto, o la *Drosophila melanogaster*, la famosa mosca de la fruta que tanto ha aportado al conocimiento científico universal. Estos modelos se utilizaron para abordar el estudio de diferentes aspectos moleculares relacionados con los genes que regulan el desarrollo embrionario temprano o con la función de las mitocondrias, organelos intracelulares fundamentales para la generación de la energía que necesitan las células para sobrevivir.

En estas unidades se encontraban, entre otros, investigadores como Amparo Cano, Juan Carlos Lacal, Ángel Pestaña y Miguel Quintanilla en Cáncer; José María Mato, Susana Alemany y Sebastián Cerdán en Transducción de señales; y Margarita Cervera, Rafael Garesse y Roberto Marco en Expresión Génica. Por su originalidad, merece la pena mencionar las investigaciones realizadas por Roberto Marco⁷ sobre los efectos de la microgravedad en los seres vivos, que le llevaron a enviar ejemplares de *Drosophila melanogaster* al espacio en vuelos de la NASA a través de la Agencia Espacial Europea⁸.

3. EL IIBM EN LA ACTUALIDAD

En la actualidad, las líneas de investigación del IIBM tienen una proyección eminentemente traslacional en cuanto que son las enfermedades humanas las que constituyen su objeto de estudio, con el objetivo último de contribuir de manera significativa a mejorar la salud de los ciudadanos. Así, con abordajes que van desde la biología molecular y celular hasta la genética se trabaja para descubrir los

mecanismos íntimos por los cuales se producen las enfermedades, cómo evolucionan, cuáles son los genes que favorecen o generan su aparición, y cómo pueden desarrollarse mejores y más precisas herramientas para su diagnóstico y tratamiento.

El marcado componente traslacional de las investigaciones se pone de manifiesto por la estrecha relación que muchos investigadores mantienen colaborativamente con diversos hospitales. En nuestro entorno, son especialmente relevantes los hospitales universitarios La Paz, Ramón y Cajal, 12 de octubre, La Princesa y el MD Anderson Cáncer Center. El componente traslacional y de cercanía a la clínica se pone también claramente de manifiesto por la existencia de un número relativamente elevado de grupos del IIBM que pertenecen a alguno de los siguientes Centros de Investigación Biomédica en Red (Ciber) del Instituto de Salud Carlos III: *Ciberer* (enfermedades raras), *Cibercv* (enfermedades cardiovasculares), *Ciberdem* (diabetes y enfermedades metabólicas), *Ciberonc* (cáncer), *Ciberhd* (enfermedades hepáticas y digestivas) y *Ciberned* (enfermedades neurodegenerativas). Por tanto, el IIBM es uno de los centros del CSIC/UAM con más representación en los centros de investigación en red del Instituto de Salud Carlos III. Además, el IIBM participa en redes temáticas articuladas a través del CSIC como las Conexiones-CSIC Cáncer y Nanomedicina o la Plataforma Temática Interdisciplinar de Neuroenvejecimiento.

La estructura de la actividad investigadora en el IIBM se articula en dos grandes ejes. Por un lado, las enfermedades prevalentes de elevada incidencia y relevancia socio-económica como en cáncer, las enfermedades cardiovasculares y las metabólicas como la obesidad y la diabetes. Por otro, las enfermedades raras, que constituyen un gran reto por su gran repercusión social como causa de enfermedades crónicas, discapacidad y muerte prematura sin que existan tratamientos adecuados. Para abordar estos dos grandes bloques, el instituto se organiza en los siguientes departamentos:

Biología del cáncer. El IIBM contribuye muy significativamente a la investigación sobre cáncer que se realiza en el CSIC, siendo uno de sus centros de referencia en esta área⁹. Algunas de las líneas relevantes en oncología son las relacionadas con la inmunoterapia, es decir, en cómo utilizar anticuerpos especialmente diseñados para matar específicamente las células cancerosas. Se han desarrollado también modelos animales para buscar tratamientos contra leucemias, linfomas, melanomas, cáncer de colon, o de mama. Se estudian los mecanismos de resistencia tumoral a fármacos empleados en quimioterapia y los procesos moleculares relacionados con la iniciación de la transformación de las células sanas en tumorales y su proliferación. El IIBM fue pionero en la identificación de los mecanismos por los cuales se lleva a cabo un proceso denominado transición epitelio-mesénquima en virtud del cual las células tumorales adquieren la capacidad de migrar y generar metástasis.

Enfermedades neurológicas y envejecimiento. Este departamento está centrado en el estudio de las enfermedades neurológicas, cuya incidencia crece progresivamente debido al envejecimiento de la población. Con objeto de identificar mecanismos patogénicos, nuevas dianas terapéuticas y estrategias de neuroprotección, coexisten en este departamento dos líneas principales: Neuropatologías y Neuroimagen Preclínica. El objetivo es avanzar en el conocimiento de las alteraciones moleculares asociadas a diferentes enfermedades neurológicas con objeto de desarrollar nuevos abordajes terapéuticos y estrategias de neuroprotección que mejoren la calidad de vida de los pacientes. Las investigaciones se centran en enfermedades neurodegenerativas, en trastornos neurológicos de origen vascular, en tumores cerebrales o en alteraciones congénitas del sistema nervioso central, por citar solo algunas.

Enfermedades metabólicas e inmunitarias. En este departamento se trabaja en descifrar las bases moleculares de las alteraciones sistémicas del metabolismo y sus comorbilidades como la inflamación y las alteraciones cardiovasculares, así como de los mecanismos de la respuesta inmune. La inflamación y las alteraciones metabólicas constituyen un nexo común a un amplio número de enfermedades de elevada prevalencia a nivel mundial, que incluyen las alteraciones cardiovasculares, la obesidad, la diabetes o la enfermedad metabólica de hígado graso. Las áreas de investigación específicas son

multidisciplinares y reúnen conocimientos complementarios en bioquímica, metabolismo, biotecnología, biología celular y molecular, inmunología, fisiología y nanobiología.

Enfermedades raras y de origen genético. La investigación en este departamento se enfoca en identificar las causas genéticas de las enfermedades raras y los mecanismos moleculares por los que se desarrollan. Se trata de una línea de investigación estratégica de gran importancia, ya que las enfermedades objeto de estudio son de origen en algunos casos desconocido, difíciles de diagnosticar, frecuentemente graves y sin tratamientos adecuados, acompañadas de una importante carga social y sanitaria. Los abordajes utilizados comprenden una amplia gama de técnicas en las áreas de la genética, la biología molecular, celular, e histopatología. El macado componente traslacional de las investigaciones se refleja en la cooperación de los científicos básicos con clínicos de diferentes Instituciones Sanitarias en proyectos de investigación, en el desarrollo de ensayos funcionales y genéticos y en la búsqueda de nuevos tratamientos. Asimismo, algunos investigadores de este departamento mantienen una estrecha relación con asociaciones de pacientes. Por otro lado, en el laboratorio, se utilizan modelos experimentales con modificaciones genéticas en animales como el ratón o en organismos inferiores como la levadura *Saccharomyces cerevisiae* o la ameba *Dictyostelium discoideum*, de extraordinario valor para el avance del conocimiento de las enfermedades raras.

4. SINGULARIDAD DEL IIBM EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

En sintonía con su vocación de ocupar una posición de liderazgo en la investigación biomédica en España, el IIBM dispone de instalaciones y recursos únicos que aportan un extraordinario valor añadido. Cabe mencionar la existencia del mayor biobanco a nivel nacional de organoides¹⁰ humanos de colon normal y tumoral de pacientes con cáncer colorrectal. Además, el IIBM dispone de un nodo de fenotipado de modelos de enfermedades humanas en ratón que comprende técnicas no invasivas para detectar trastornos auditivos y sensoriales y de una unidad de calorimetría indirecta para detectar trastornos del metabolismo *in vivo*.

Por otro lado, el IIBM dispone de una plataforma de bioimagen orientada a la investigación biomédica y preclínica que, además de microscopía confocal de superresolución de última generación, incluye dos equipos de resonancia magnética de imagen y espectroscopía *in vivo*, *in vitro* y *ex vivo*, que han hecho del IIBM un centro de referencia en esta área. Los equipos de resonancia magnética nuclear se pusieron en marcha de la mano de Sebastián Cerdán gracias a su tesón y visión de futuro, lo que dio lugar a la creación del Servicio de Imagen y espectroscopía por resonancia magnética de alto campo, cuya inauguración en 2003 constituyó un verdadero hito en la historia del IIBM. El servicio fue renombrado Servicio de RMN Biomédica Sebastián Cerdán tras el fallecimiento de éste en 2022.



En la foto de la izquierda, de izquierda a derecha, Sebastián Cerdán; la directora general de Investigación, Matilde Sánchez (de espaldas); el Presidente del CSIC, Emilio Lora-Tamayo, y el Rector de la Universidad Autónoma de Madrid, Ángel Gabilondo, durante la inauguración del Servicio de Imagen y Espectroscopía por Resonancia Magnética Nuclear del IIBM en 2003. En la foto de la derecha, el nuevo equipo RMN/PET instalado en 2023.

Las técnicas de imagen preclínica mediante resonancia magnética nuclear han tenido una gran importancia en el desarrollo de la actividad científica del IIBM, que se constituyó como centro pionero de referencia en esta área a nivel nacional. Recientemente, la plataforma de bioimagen ha incorporado un nuevo equipo de resonancia magnética/tomografía de emisión de positrones (RMN/PET) único en nuestro entorno con unas capacidades excepcionales en el campo de la bioimagen y la nanomedicina.

En resumen, a lo largo de su historia el IIBM ha contribuido al avance del conocimiento biomédico de la mano de investigadores que ya desde sus inicios alcanzaron prestigio nacional e internacional. En la actualidad, el IIBM mantiene activa su vocación de contribuir de manera significativa al conocimiento de los mecanismos íntimos de las enfermedades con objeto de mejorar la calidad de vida de las personas y contribuir así al bienestar social.

5. REFERENCIAS

- ¹ Decreto Ley 5/1968 de 6 de junio, sobre medidas urgentes de reestructuración universitaria. BOE nº 137, pp. 8253-54.
- ² María Jesús Santasmases, *Alberto Sols*. Ayuntamiento de Sax/Instituto de Cultura Juan Gil-Albert/Diputación Provincial de Alicante, 1998.
- ³ Juan José Aragón, *Alberto Sols: impulsor en España de la investigación bioquímica a nivel internacional*. *AmbioCiencias*, 15, 47-55, 2017.
- ⁴ Ángel Pestaña, *Un paso adelante en la biomedicina española*. Diario El País, 6 de marzo de 1991.
- ⁵ José Pedro Moreno, María Jesús Obregón, Flora de Pablo y Francisca Puertas, *Gabriella Morreale. Su vida y su tiempo*. Ediciones Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, 2019.
- ⁶ Memoria del Instituto de Investigaciones Biomédicas, CSIC, 1985-1989.
- ⁷ Roberto Marco, que falleció prematuramente en 2008, contribuyó al nacimiento y desarrollo de la revista Encuentros Multidisciplinares. Véase *Roberto Marco: Un universitario ejemplar con un espíritu multidisciplinar*. Encuentros Multidisciplinares nº 58-59 Extraordinario, 2018.
- ⁸ Emilio de Juan Navarro, *Roberto Marco, un referente español en la biología espacial*. Encuentros multidisciplinares nº 33, 2009.
- ⁹ *Análisis de los centros de referencia del CSIC en cáncer*. Revista de Ciencia CSIC Investiga, nº 2, pp. 80-95, 2021 (<http://hdl.handle.net/10261/245271>).
- ¹⁰ Los organoides son estructuras tridimensionales generadas por células normales o tumorales obtenidas de biopsias y mantenidas en cultivo. Al crecer y multiplicarse, la progenie de estas células se auto-organiza en estructuras que remedan el órgano del que derivan, sobre las que pueden realizarse estudios a nivel molecular y celular que sería imposible realizar en los pacientes.