
Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones

En 2002 prosiguió su actividad el Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones, fundación privada de interés público especializada en actividades científicas, que complementa la labor cultural de la Fundación Juan March. Fue creado en 1986 por Juan y Carlos March, quienes son presidente y vicepresidente del mismo, como lo son de la Fundación Juan March. Continuando así una tradición familiar de apoyo a la cultura, las artes y las ciencias en España, Juan y Carlos March desean que el Instituto desarrolle su tarea «en un marco de rigor intelectual y de participación internacional», según se recoge en la escritura notarial de constitución. En ella los dos fundadores señalan su convencimiento de que en esa tarea deben concurrir las iniciativas privadas junto a las públicas, a fin de conseguir conjuntamente el progreso de la ciencia y de la técnica españolas, en beneficio de la mayor presencia de España en el mundo.

El Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones –de ámbito nacional y finalidad no lucrativa– tiene por objeto el fomento de estudios e investigaciones de postgrado en cualquier rama del saber; a través de Centros de estudios avanzados en diversas áreas. Actualmente funcionan, dependientes de él, el *Centro de Estudios Avanzados en Ciencias Sociales* y el *Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología*.

En 1987 inició sus actividades el *Centro de Estudios Avanzados en Ciencias Sociales*. Este Centro se propone contribuir al avance del conocimiento científico social, mediante la promoción de la investigación, la enseñanza post-universitaria y los intercambios entre académicos e investigadores; dispone de un programa

completo de postgrado en Ciencias Sociales para estudiantes becados; y se orienta a la colaboración con especialistas y centros de otros países, estando conectado con una amplia red internacional de equipos de investigación.

A fines de 1991 se creó el *Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología*, que a partir del 1 de enero de 1992 quedó encuadrado dentro del Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones. Este Centro tiene por objeto promover, de un modo activo y sistemático, la cooperación y el intercambio de conocimientos entre los científicos españoles y extranjeros que trabajan en el área de la Biología, entendida ésta en sentido amplio y con énfasis en las investigaciones avanzadas. Las actividades de este Centro tienen su origen en el Plan de Reuniones Internacionales sobre Biología promovido por la Fundación Juan March, cuya duración se extendió desde enero de 1989 a diciembre de 1991, y en cuyo ámbito se organizaron numerosas reuniones y actividades científicas.

Además de Juan March como presidente y Carlos March como vicepresidente, forman el Patronato del Instituto Alfredo Lafita, Leonor March, Enrique Piñel, Jaime Prohens (hasta su fallecimiento, el 31 de diciembre de 2002), Antonio Rodríguez Robles y Pablo Vallbona. Es secretario del Patronato Javier Gomá. José Luis Yuste es director gerente del Instituto, Andrés Berlanga, director de Comunicación y Tomás Villanueva, director administrativo. Todos ellos pertenecen a la Fundación Juan March.

El Instituto Juan March tiene la misma sede que la Fundación Juan March, en la calle Castelló, 77, de Madrid.

Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología

Durante 2002 el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología, del Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones, organizó un total de catorce reuniones científicas, a las que asistieron 278 científicos invitados y 429 participantes, seleccionados, estos últimos, entre 676 solicitantes. De este conjunto de investigadores, 243 eran españoles y 464 de otras nacionalidades.

El Consejo Científico del Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología está compuesto por los doctores Ginés Morata (Premio Nacional de Investigación 2002, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, Madrid); Erwin Neher (Premio Nobel de Medicina 1991, Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie, de Göttingen, Alemania); Margarita Salas (Premio Nacional de Investigación 2000, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, Madrid); Ramón Serrano (Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas, Valencia); y sir John E. Walker (Premio Nobel de Química 1997, Medical Research Council, de Cambridge, Gran Bretaña). Hasta el 24 de marzo, día en que falleció a los 74 años en Cambridge (Gran Bretaña), perteneció al Consejo Científico, del que había sido miembro desde su creación, César Milstein, Premio Nobel de Medicina y Fisiología 1984.

El 7 de octubre se concedió el Premio Nobel de Medicina 2002 al científico británico, de origen sudafricano, Sydney Brenner, junto a Robert Horvitz y John Sulston, reconociendo sus descubrimientos sobre la regulación genética del desarrollo de los órganos y el hallazgo de los genes del suicidio celular, que es decisivo para estudiar el sida, el cáncer, el infarto y enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. Además el 9 de octubre se concedía el Premio Nobel de Química al científico suizo Kurt Wüthrich (que lo obtuvo junto a un norteamericano y a un japonés), «por sus trabajos en la resonancia magnética nuclear para determinar la estructura de macromoléculas de

interés biológico». El científico británico Sydney Brenner ha colaborado en estos últimos veinte años muy estrechamente con la Fundación Juan March. En mayo de 1982 intervino en el ciclo «La Nueva Biología», junto a Antonio García Bellido y a los Premios Nobel de Medicina Rodney Porter y César Milstein (lo obtendría en 1984). En noviembre de 1987 intervino en un simposio, organizado en homenaje a García Bellido, sobre «Estrategias genéticas y del desarrollo», y ese mismo mes impartió, con el patrocinio de la Fundación Juan March, cuatro seminarios en las Universidades de Granada, Córdoba, Sevilla y Valencia. Fue miembro del primer Consejo Científico del Plan de Reuniones Internacionales sobre Biología, que promovió la Fundación Juan March en 1989 y del posterior Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología, permaneciendo Brenner como miembro entre 1992 y 1994. En mayo de 1997 se reunieron en la sede de la Fundación Juan March, 250 científicos de todo el mundo para debatir sobre «La Biología al filo del nuevo siglo». Se celebraba así el encuentro número 100 de los que, desde 1989, venía auspiciando la Fundación Juan March. Las intervenciones se dividieron en cuatro áreas, y en una ellas, la titulada «La estructura del genoma humano y otros modelos animales», intervino Sydney Brenner, junto a Gerald M. Rubin y Peter N. Goodfellow, moderados por Margarita Salas y Miguel Beato. El científico norteamericano Robert Horvitz, también laureado con el Premio Nobel de Medicina, ha intervenido en tres ocasiones como ponente en otros tantos *workshops*. En mayo de 1993, en el titulado «Signal Transduction by Growth Factor Receptors with Tyrosine Kinase Activity», organizado por A. Ulrich y J. M. Mato. En mayo de 1994, en el titulado «The Biochemistry and Regulation of Programmed Cell Death», organizado por J. A. Cidlowski, H. R. Horvitz, A. López-Rivas y C. Martínez-A. (en este encuentro se celebró una sesión pública en la que intervino Horvitz con una conferencia sobre «Cell Death in Development and Di-

sease»). En julio de 1996, en el titulado «Programmed Cell Death in the Developing Nervous System», organizado por R. W. Oppenheim, E. M. Johnson y J. X Comella. El científico suizo Kurt Wüthrich participó como ponente invitado, en septiembre de 1991, en el *workshop* titulado «Innovations on Proteases and Their Inhibitors: Fundamental and Applied Aspects», organizado por el doctor F. X. Avilés, y en mayo de 1995 en el titulado «Three-Dimensional Structure of Biological Macromolecules», que fue organizado por los doctores T. L. Blundell, M. Martínez-Ripoll, M. Rico y J. M. Mato.

Con estos tres, son ya 47 los Premios Nobel de Medicina o Química que han intervenido, una o varias veces, en las actividades de la Fundación e Instituto Juan March relacionadas con la Biología. Igualmente dos Premios Nobel (tres hasta la muerte de César Milstein) forman parte del actual Consejo Científico del Centro: Erwin Neher y sir John E. Walker.

El Consejo fija las líneas de actividad del Centro y propone iniciativas que puedan llevarse a cabo con la colaboración de laboratorios es-

pañoles o extranjeros. También analiza las propuestas de reuniones que sean sometidas al Centro. El Consejo Científico asesora al Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología respecto a cualquier materia o circunstancia de carácter científico que pueda suscitarse. Por encargo del Patronato de la Fundación Juan March, el Consejo propone cada año el candidato a la Ayuda a la investigación básica, dotada con 901.518 euros (150 millones de pesetas), que en 2002 se ha concedido, tal como se recoge en la página siguiente, a Francisco Sánchez Madrid. El director del Centro es Andrés González.

Los trabajos presentados en cada *workshop* se reúnen en volúmenes, que se publican periódicamente. En 2002 aparecieron 15 de estos volúmenes. En el primero de ellos se recogen, con el título de *2001 Annual Report*, todas las actividades realizadas en 2001 en el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología. Aproximadamente 450 ejemplares de cada una de estas publicaciones se reparten gratuitamente entre los laboratorios que trabajan en torno a los problemas biológicos discutidos en la reunión correspondiente.

La III Ayuda de la Fundación Juan March a la investigación básica, para Francisco Sánchez Madrid

La Fundación Juan March concedió el 15 de noviembre la Ayuda 2002 a la investigación básica a **Francisco Sánchez Madrid**. Creada para apoyar a un científico español menor de 50 años que desarrolle en España una investigación original y creativa, está dotada con 901.518 euros (150 millones de pesetas). El grupo de investigación liderado por **Francisco Sánchez Madrid**, catedrático de Inmunología en la Universidad Autónoma de Madrid y jefe de Sección de Inmunología del Hospital de La Princesa de Madrid, ha recibido esta Ayuda «en consideración a los trabajos realizados sobre el estudio funcional y molecular de los receptores de activación, adhesión y migración leucocitarios y en el análisis de su participación en patologías inflamatorias crónicas», según el Acta del Comité de Selección que se reunió en Madrid, en la sede de la Fundación Juan March.

El Comité de Selección estuvo integrado por **Ginés Morata** (Premio Nacional de Investigación 2002, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, Madrid); **Erwin Neher** (Premio Nobel de Medicina 1991, Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie, Göttingen, Alemania); **Margarita Salas** (Premio Nacional de Investigación 2000, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, Madrid); **Ramón Serrano** (Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas, Valencia); y sir **John E. Walker** (Premio Nobel de Química 1997, Medical Research Council, Cambridge, Gran Bretaña). Todos ellos forman parte del Consejo Científico del Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología, del Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones, con sede en la Fundación Juan March. El director gerente de la citada Fundación, **José Luis Yuste**, actuó como presidente del Comité de Selección y el director del Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología, **Andrés González**, como secretario.

Esta Ayuda a la investigación básica se hace efectiva a lo largo de un plazo de 3 a 5 años. No se trata de un premio o de un re-

conocimiento a una vida de trabajo, sino de potenciar la investigación de un científico, y de su equipo, que se encuentre en período pleno de producción en líneas creativas de alta calidad y con proyección de futuro. Esta Ayuda a la Biología da así continuidad al apoyo que realiza la Fundación Juan March en este campo desde su creación en 1955. La I Ayuda se concedió en septiembre 2000 a **José López Barneo**, catedrático de Fisiología de la Facultad de Medicina en la Universidad de Sevilla, en consideración a sus trabajos sobre los sensores de oxígeno en el cuerpo carotideo, y el posible trasplante de este órgano para paliar los efectos patológicos de la enfermedad de Parkinson. La II Ayuda se concedió, en noviembre de 2001, a **Jorge Moscat**, profesor de investigación en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC/UAM) y director del Instituto de Biología Molecular (CSIC) de Madrid, por sus trabajos dedicados al estudio de los mecanismos de activación celular con el fin de identificar nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de procesos patológicos, tales como el cáncer, la inflamación o los procesos neurodegenerativos, en los que las alteraciones de la transducción de señales desempeñan un papel destacado.

Francisco Sánchez Madrid (Añora, Córdoba, 1954) es catedrático de Inmunología en la Universidad Autónoma de Madrid y jefe de Sección de Inmunología del Hospital de La Princesa de Madrid. Es Licenciado en Ciencias Biológicas, 1976, Universidad de Sevilla, y Doctor en Ciencias, 1980, con Premio Extraordinario de Doctorado, Universidad Autónoma de Madrid. Entre 1980 y 1983 desarrolló su periodo postdoctoral en Harvard Medical School, Boston, trabajando en la identificación, estructura y función de familias de receptores implicados en la función citotóxica de los linfocitos T. Desde 1990 es catedrático de Inmunología. Es miembro electo de European Molecular Biology Organization (EMBO) desde 1996 y miembro del consejo editorial de revistas científicas como *European Journal of Immunology* y *Cellular Immunology*.



Francisco Sánchez Madrid

«Procesos de estrés en la biología celular de las levaduras... y más allá»

Entre el 28 y el 30 de enero se celebró el workshop titulado *Stress in yeast cell biology... and beyond*, organizado por el doctor Joaquín Ariño (España). Hubo 20 ponentes invitados y 30 participantes.

Las levaduras son hongos unicelulares, pertenecientes al grupo de los Ascomycetos. Debido a su capacidad de fermentar azúcares a etanol y anhídrido carbónico, tienen gran importancia en la industria alimentaria, particularmente en panadería y fabricación de bebidas alcohólicas. Aparte de su importancia industrial, la levadura de panadería, *Saccharomyces cerevisiae*, ha sido uno de los organismos más estudiados por los biólogos moleculares y celulares. Esto es debido a que constituye un excelente sistema modelo experimental, ya que se trata de un eucariota (por tanto muy similar a plantas y animales cuando lo observamos a nivel celular), pero que reúne todas las ventajas experimentales de una bacteria: cultivo en placa, rapidez de crecimiento, genética fácil, etc...

Una de las áreas que mejor permite explotar las ventajas experimentales de las levaduras es, precisamente, el estudio de las respuestas a diversos tipos de estrés. Este tipo de fenómenos también opera en eucariotas superiores, y la resistencia a estas condiciones suele producirse a nivel celular. Por tanto, la descripción de estos mecanismos en levaduras podría generalizarse a plantas o animales, o al menos, puede dar lugar a herramientas que faciliten su estudio. Una de las formas más corrientes de estrés experimentado por las levaduras se debe a la escasez de nutrientes. Este tipo de estrés requiere un complicado ajuste metabólico que permita a la célula pasar de un modo de crecimiento rápido a lento o estacionario. TOR 1 y TOR 2 son proteínas similares a fosfatidil inositol quinasa, las cuales activan el crecimiento celular en respuesta a la disponibilidad de nutrientes, por lo que su deficiencia se traduce en un conjunto de efectos relacionados: parada del ciclo celular, acumulación de glucógeno y regulación negativa del ciclo de Krebs, entre otros.

«Desarrollo de la hoja»

Entre el 11 y el 13 de febrero se desarrolló el workshop titulado *Leaf Development*, organizado por los doctores Sarah Hake (EE UU) y José Luis Micol (España). Hubo 19 ponentes invitados y 29 participantes.

Podríamos decir que las plantas son máquinas de captar la energía solar. Este proceso fotosintético es fundamental, tanto para la Agricultura como para la Biosfera, y tiene lugar en un órgano especializado de la planta: la hoja. La Botánica clásica tuvo que limitarse a estudiar la variada morfología de las hojas. Posteriormente, los fisiólogos vegetales sentaron las bases anatómicas del desarrollo foliar. En los últimos años, las teorías sembradas por aquellos investigadores han fructificado en una avalancha de nuevos conocimientos y abordajes sobre el tema. El uso de *Arabidopsis* y otras plantas modelo, unidas a las modernas técnicas de análisis genético y molecular (el genoma de *Arabidopsis* ha sido completado recientemente),

está permitiendo reinterpretar la cuestión del desarrollo de la hoja en términos de genes, rutas de señalización, linajes celulares... En definitiva, estamos empezando a alcanzar una caracterización de estos procesos comparable a la que poseemos en modelos animales, como la mosca *Drosophila*. En un ápice vegetal en crecimiento, el proceso de morfogénesis se inicia en el denominado meristema apical (MA), en cuyo interior se expresan genes de tipo «homeobox», es decir, genes «maestros» capaces de regular la acción de otros genes, estableciendo el destino final de las células meristemáticas. Los patrones específicos de expresión de estos genes, las fronteras celulares que establecen, así como sus mecanismos de acción, constituyen el principio del proceso de morfogénesis foliar. Estudios recientes en *Arabidopsis* y *Antirrhinum* han puesto de relieve que la especificación lateral a lo largo del eje abaxial/adaxial, tiene consecuencias fundamentales para la forma final de la hoja.

«Mecanismos moleculares de inmuno-modulación: lecciones aprendidas de los virus»

Entre el 25 y el 27 de febrero se celebró el workshop titulado *Molecular Mechanisms of Immune Modulation: Lessons from Viruses*, organizado por los doctores Antonio Alcami (Gran Bretaña), Ulrich Koszinowski (Alemania) y Margarita del Val (España). Hubo 19 ponentes invitados y 31 participantes.

Nuestro organismo constituye un medio ideal para el crecimiento y la propagación de numerosos organismos patógenos, tales como protozoos, bacterias y virus. Para contrarrestar esta amenaza, la selección natural cuenta con un potente sistema inmunológico, compuesto por dos ramas principales: la inmunidad innata y la adaptativa. La primera proporciona una respuesta rápida, no específica, frente a un gran número de patógenos, e incluye diversos tipos de barreras, sustancias antimicrobianas y la reacción inflamatoria, entre otras. La respuesta adaptativa, en cambio, deriva de la confrontación del sistema inmunitario con patógenos par-

ticulares y sólo es efectiva contra éstos. El funcionamiento del sistema inmunológico es sumamente complejo y muchos aspectos no han sido aún esclarecidos. La respuesta inmunológica requiere el concurso de proteínas con capacidad de reconocimiento específico (anticuerpos), diversos tipos celulares especializados (p.e., macrófagos, linfocitos T y B), así como moléculas implicadas en la comunicación celular o con actividad antimicrobiana, tales como citocinas, quimiocinas, e interferones. Las citocinas son un grupo de proteínas reguladoras intercelulares que controlan numerosos aspectos de la respuesta de defensa: activan y desactivan macrófagos, promueven la respuesta inflamatoria, controlan la actividad de linfocitos T y B, etc. Estas sustancias son producidas por muchos tipos de células diferentes del organismo. Las quimiocinas son un grupo de citocinas implicadas en la movilización de células sanguíneas hacia los puntos de inflamación, ya que tienen capacidad de atraer quimiotácticamente a determinados tipos celulares.

«Canalopatías»

Entre el 11 y el 13 de marzo se desarrolló el workshop titulado *Channelopathies*, organizado por los doctores Thomas J. Jentsch (Alemania), Antonio Ferrer-Montiel y Juan Lerma (España). Hubo 21 ponentes invitados y 29 participantes.

Para una célula viva es esencial mantener un control sobre el tráfico de moléculas que tiene lugar desde el entorno inmediato hacia el interior de la propia célula. Para ello, ésta dispone de una membrana plasmática poco permeable y de una maquinaria compleja encargada del transporte selectivo. En consecuencia, la concentración de muchas sustancias comunes es diferente dentro y fuera de la célula. El mantenimiento de estos gradientes es absolutamente necesario para que pueda mantenerse una fisiología normal. Además, estas diferencias de concentración posibilitan el mantenimiento de una diferencia de carga eléctrica entre el exterior y el interior, deno-

minada potencial eléctrico de la célula. En las células neuronales, es este potencial el que hace posible la transmisión del impulso nervioso, mediante despolarizaciones transitorias a lo largo del axón. Los canales iónicos son unas estructuras celulares sumamente importantes en el control del potencial de membrana. Están formados por varias subunidades proteicas unidas, las cuales atraviesan la membrana y forman un poro de tamaño y características específicos, por lo que permiten el paso a un único tipo de iones, o a un número muy reducido de éstos. El funcionamiento de estos canales se basa en cambios conformacionales de las proteínas que «abren» o «cierran» el canal en función de ciertas señales. Algunos son dependientes del voltaje, otros de la presencia de un ligando específico y otros son sensibles a estímulos mecánicos. Dado que son capaces de integrar señales eléctricas y químicas, los canales iónicos juegan un papel importantísimo en el funcionamiento del cerebro.

«Desarrollo de las extremidades»

Entre el 8 y el 10 de abril se celebró el *workshop* titulado *Limb Development*, organizado por los doctores Denis Duboule (Suiza) y María A. Ros (España). Contó con el co-patrocinio de EMBO (European Molecular Biology Organization). Hubo 21 ponentes invitados y 29 participantes.

La descripción, en términos celulares, moleculares y genéticos, del proceso de desarrollo, que va desde el cigoto al individuo adulto, constituye sin duda una de las fronteras fundamentales de la Biología moderna. Casi todo lo que sabemos sobre este proceso se debe a los estudios realizados en un pequeño número de especies modelo, elegidas por las facilidades que ofrecen al experimentador: un pez (*Brachydanio*), un nematodo (*Caenorhabditis*), un sapo (*Xenopus*) y, muy especialmente, una mosca (*Drosophila*), el ratón (*Mus*) y el pollo (*Gallus*). En los primeros estadios del desarrollo se produce la diferenciación del eje antero-posterior, determinado en buena parte por gradientes de

factores de transcripción, los cuales se generan mediante la traducción de ARN mensajero materno. En etapas posteriores, serán las interacciones celulares locales, mediadas por factores de señalización secretados o expuestos en las superficies celulares, las que tendrán un papel determinante en la proliferación celular y, por tanto, en el control del tamaño y forma de las estructuras corporales. En particular, este *workshop* estaba dedicado a revisar el desarrollo de las extremidades (patas, alas, dedos, antenas, etc.) en diferentes especies. Uno de los aspectos más destacables, y que ha aparecido de forma recurrente en este *workshop*, es el establecimiento y consolidación de interacciones específicas entre diferentes rutas de señalización. Para el inicio de la formación de extremidades es necesario el concurso de varios mecanismos, los cuales cooperan para proveer a las células de información posicional dentro de cada campo de desarrollo. Algunos de los genes, cuyos productos juegan un papel esencial en el proceso, han sido identificados y estudiados.

«Regulación de genes eucarióticos en su contexto natural de cromatina»

Entre el 22 y el 24 de abril se desarrolló el *workshop* titulado *Regulation of Eukaryotic Genes in their Natural Chromatin Context*, organizado por los doctores Ken Zaret (EE UU) y Miguel Beato (España). Hubo 19 ponentes invitados y 33 participantes.

Los organismos eucarióticos poseen decenas de miles de genes, de los cuales sólo una pequeña parte es activa en una célula individual en un momento dado. Evidentemente, este proceso de discriminación que permite elegir qué genes se expresan y en qué medida, tiene una importancia extraordinaria para el buen funcionamiento de la célula. No es extraño, por tanto, que los mecanismos que controlan la expresión génica hayan sido objeto de una intensa investigación en las últimas décadas. Hasta hace relativamente poco, el paradigma conceptual que explicaba estos mecanismos de regulación visualizaba el gen como una estructu-

ra lineal y se basaba fundamentalmente en las interacciones entre ciertas secuencias reguladoras del ADN (promotores, activadores) y ciertas proteínas capaces de reconocerlas específicamente (factores transcripcionales, cofactores). De acuerdo con este esquema, el complejo juego de interacciones ADN-proteína y proteína-proteína culminaba con la producción de una molécula de ARN mensajero por parte de la ARN polimerasa. Aunque este paradigma ha sido útil, resulta demasiado simplista, ya que no toma en consideración la peculiar y compleja estructura del ADN eucariótico, el cual se encuentra densamente empaquetado y asociado a unas proteínas de carácter básico denominadas histonas. Este nivel de compactación, que permite confinar los miles de millones de pares de bases del genoma eucariótico en el reducido espacio del núcleo celular, impone restricciones topológicas con respecto al acceso de la ARN polimerasa a los genes que debe transcribir.

«Señalización mediante lípidos: procesos celulares y sus mecanismos biofísicos»

Entre el 20 y el 22 de mayo se celebró el *workshop* titulado *Lipid Signalling: Cellular Events and their Biophysical Mechanisms*, organizado por los doctores Edward A. Dennis (EE UU), Isabel Varela-Nieto y Alicia Alonso (España). Hubo 21 ponentes invitados y 31 participantes.

Una de las características esenciales de toda célula viva es la presencia de una membrana constituida por lípidos y proteínas. El modelo generalmente aceptado de «mosaico fluido» describe a esta membrana como una solución bidimensional y orientada de lípidos polares y proteínas hidrofóbicas, que se encuentran en equilibrio termodinámico instantáneo. Naturalmente, se reconocía la importancia estructural de estos lípidos constituyentes (fosfolípidos y esfingolípidos, fundamentalmente), pero se pensaba que eran moléculas «inertes» desde el punto de vista bioquímico. Hoy sabemos que los lípidos de membrana están directa o indirectamente implicados en importantes pro-

cesos celulares, particularmente en la transducción de señales como respuesta a diversos estímulos extracelulares. El objetivo de este *workshop* ha sido reunir especialistas procedentes de la biología celular, la bioquímica y la biofísica, pero cuyo trabajo está relacionado con las distintas rutas de señalización lipídica, con objeto de revisar los conocimientos desde diversos puntos de vista y encontrar elementos comunes en estas rutas. Las primeras investigaciones sobre este asunto fueron realizadas en los años 50, pero no fue hasta los 80 del pasado siglo cuando quedó definitivamente establecido que el ciclo del fosfatidil inositol constituye una de las rutas de señalización principales en las que está implicado el catión calcio. El ciclo comienza cuando un agonista se une al receptor de membrana correspondiente, esto activa una proteína G para unirse con GTP, la cual estimula a una fosfolipasa; esta enzima rompe un lípido de membrana, el fosfatidilinositol bifosfato (PIP₂) el diacilglicerol (DG) e inositol trifosfato (InsP₃).

«Regulación y estudio funcional de la polaridad celular»

Entre el 3 y el 5 de junio se desarrolló el *workshop* titulado *Regulation and Functional Insights in Cellular Polarity*, organizado por los doctores Alan R. Horwitz (EE UU) y Francisco Sánchez Madrid (España). Hubo 19 ponentes invitados y 31 participantes.

En general, podemos pensar que las células son isotrópicas, es decir, tienen parecidas características en todas sus direcciones. Esto es cierto en muchos casos pero no en todos. A veces, las propiedades de un sector de la membrana celular y el citoplasma difieren marcadamente del resto; decimos entonces que la célula manifiesta *polaridad*, y esta propiedad tiene una extraordinaria importancia biológica. Por ejemplo, las levaduras son organismos unicelulares que se reproducen por gemación y el punto exacto donde se inicia el proceso está controlado genéticamente. Así, en las levaduras con hábi-

to de crecimiento pseudo-micelar, la gemación se inicia en el lado opuesto al de unión con la célula madre, mientras que en otros casos la gemación es axial, o sea, se produce en un punto cercano al de la separación anterior. Estos procesos reflejan un mecanismo celular muy complejo que permite el establecimiento y mantenimiento de dominios especializados en el citoplasma y la membrana plasmática, definida por conjuntos específicos de proteínas ensambladas en configuraciones espaciales características. El objeto de esta reunión era revisar en profundidad los conocimientos existentes sobre la polaridad celular, ya que este fenómeno tiene importantes implicaciones en procesos celulares tales como la división y diferenciación celular, la motilidad de las células, la respuesta inmunológica y el cáncer. Se trata, sin duda, de un campo de investigación de enorme actualidad y en plena efervescencia.

«La estructura del microcircuito cortical»

Entre el 17 y el 19 de junio se celebró el *workshop* titulado *The Structure of the Cortical Microcircuit*, organizado por los doctores Rafael Yuste, Ed Callaway (EE UU) y Henry Markram (Israel). Hubo 17 ponentes invitados y 31 participantes.

En el siglo XX, el descubrimiento de la estructura del ADN trajo una verdadera revolución en la Biología, cuyas consecuencias aún perduran. De una forma más callada pero no menos importante, en las últimas décadas se está produciendo una revolución equivalente en nuestro conocimiento de los procesos mentales y los mecanismos moleculares y celulares subyacentes. Evidentemente, se trata de uno de los mayores retos intelectuales de nuestro tiempo. La *corteza o córtex* es la estructura más voluminosa del cerebro humano y la que lleva a cabo las funciones más complejas: coordina los movimientos voluntarios, interpreta las señales sensoriales y media en los procesos cognitivos tales como el aprendizaje, el habla o la

resolución de problemas. A grandes rasgos, la corteza cerebral presenta tres características notables. La primera es la presencia de dos tipos de células neuronales: las células estrelladas y las piramidales. La segunda es la organización de esta estructura en seis capas que difieren tanto en el tamaño y densidad de sus cuerpos celulares como en la proporción de neuronas piramidales o estrelladas. La tercera característica –tal vez la más interesante– es el hecho de que muchos axones y dendritas atraviesan la corteza en sentido vertical. Esta disposición anatómica sugiere también una organización vertical, *columnar*, del tejido, dando lugar a microcircuitos corticales; los cuales parecen constituir unidades funcionales. Sin embargo, la configuración y funcionalidad precisa de estos microcircuitos corticales son todavía mal conocidas. El propósito de este *workshop* fue crear un foro donde expertos en los diferentes aspectos del microcircuito cortical pudieran intercambiar ideas y formular nuevas hipótesis para avanzar en este campo.

«Control de la señal de transducción NF- κ B durante la inflamación y la inmunidad innata»

Entre el 7 y el 9 de octubre se desarrolló el *workshop* titulado *Control of NF- κ B Signal Transduction in Inflammation and Innate Immunity*, organizado por los doctores Michael Karin, Inder M. Verma (EE UU) y Jorge Moscat (España). Hubo 21 ponentes invitados y 32 participantes.

El factor NF- κ B fue descubierto mientras se investigaban los requerimientos que presentan los linfocitos B para la transcripción de la cadena ligera (κ) de las inmunoglobulinas. Pronto se vio que dicho factor estaba relacionado con una familia de proteínas de *Drosophila* (Rel) implicadas en la respuesta inmune y el desarrollo embrionico temprano. Numerosos estudios, tanto en mamíferos como en insectos, han puesto de manifiesto que esta ruta de transducción de señales juega un papel clave en la defensa del organismo frente a patógenos, aparte de mediar en numerosos procesos biológicos. Es-

to resulta particularmente importante durante la inflamación y en respuestas del sistema inmunológico innato.

Estos factores de transcripción están constituidos por subunidades homo o heterodiméricas pertenecientes a una familia de proteínas que guardan estrecha relación estructural, y se denominan Rel/ NF- κ B. Todas ellas poseen un Dominio de Homología Rel (RHD) que incluye regiones particulares de unión a ADN y de dimerización, –así como regiones de señalización nuclear (NLS)–. Todas estas características estructurales permiten que las proteínas NF- κ B activadas viajen al núcleo celular donde son capaces de reconocer a los promotores de genes específicos y de estimular o reprimir la actividad de dichos genes. Este efecto modulador de la expresión génica es el que explica últimamente los efectos biológicos observados.

«Modificación y empleo de virus de ARN como bio-vectores seguros»

Entre el 21 y el 23 de octubre se celebró el workshop titulado *Engineering RNA Virus Genomes as Biosafe Vectors*, organizado por los doctores Charles M. Rice (EE UU) y Luis Enjuanes (España). Hubo 21 ponentes invitados y 30 participantes.

Los virus son patógenos capaces de replicarse únicamente en el interior de las células, utilizando la maquinaria enzimática del huésped. Las partículas virales (viriones) están constituidas por una envuelta exterior (nucleocápsida) formada por uno o pocos tipos de proteínas diferentes; en el interior de esta cápsida albergan un genoma de ADN o ARN. Dentro del grupo de los virus de ARN se distinguen las clases reovirus, polio y simbdis virus, virus de estomatitis vesicular, virus de la gripe y retrovirus. En términos generales, los virus de ARN constituyen un grupo heterogéneo, en cuanto a los mecanismos de replicación y a la presencia o no de un genoma segmentado. Son responsables de numerosas enfermedades de im-

portancia, tales como el sarampión, la polio, la gripe, la rabia o el sida. Una de las características más relevantes de estos virus es su capacidad de evolucionar rápidamente, consecuencia de la menor fidelidad de las polimerasas de ARN. El interés por el estudio de estos virus va más allá del hecho evidente de que causen enfermedades. Numerosas herramientas y descubrimientos sobre las células han sido consecuencia de estos estudios. No menos importantes son las aplicaciones potenciales que ofrece este campo en Biomedicina. Este *workshop* se ha centrado justamente en este aspecto, por lo que ha permitido revisar los numerosos sistemas virales en los que se está produciendo una activa investigación en este sentido. Debe mencionarse que los virus de ARN presentan, en principio, la ventaja de su poco probable integración en el genoma de la célula, lo que los hace más atractivos por motivos de bioseguridad. Una excepción importante a esta regla la constituyen los retrovirus, pero esto también puede ser ventajoso en otras aplicaciones.

«Factores de intercambio»

Entre el 4 y el 6 de noviembre se desarrolló el workshop titulado *Exchange Factors*, organizado por los doctores X. R. Bustelo (España), J. Silvio Gutkind (EE UU) y Piero Crespo (España). Hubo 20 ponentes invitados y 31 participantes.

En un organismo superior las células tienen que intercambiar información entre ellas; de hecho, la propia supervivencia del organismo depende de una intrincada red de interacciones que coordinan el crecimiento, diferenciación y metabolismo de las células de diferentes órganos y tejidos. El término «comunicación celular» alude a este conjunto de procesos, sumamente complejos, cuyos tres elementos indispensables son: una molécula mensajera, un receptor celular y un proceso de transducción de señal intracelular que a su vez consta de numerosos elementos, y que es responsable último de los cambios observados. Dentro del conjunto de procesos de

transducción de señal, la denominada superfamilia de las GTPasas constituye un grupo de proteínas de enorme importancia biológica. Estas proteínas se caracterizan por la capacidad de hidrolizar el nucleótido GTP de forma concomitante a su mecanismo de acción. De forma resumida, el proceso se inicia cuando una molécula señalizadora o ligando se une a un receptor específico y esto provoca un cambio de conformación que permite la unión de éste con la proteína G correspondiente. Dentro de esta superfamilia proteica cabe destacar a la familia Ras, que interacciona con receptores de tirosin kinasa e interviene en un amplísimo abanico de fenómenos, incluyendo la regulación de la proliferación celular, diferenciación y modulación del metabolismo. Asimismo, la familia Rho interviene en la regulación del citoesqueleto de actina y la familia Rab regula la fusión de vesículas, por citar sólo algunos ejemplos.

«El sistema ubiquitina proteasoma»

Entre el 18 y el 20 de noviembre se celebró el workshop titulado *The Ubiquitin-Proteasome System*, organizado por los doctores Aaron Ciechanover (Israel), Daniel Finley (EE UU), Thomas Sommer (Alemania) y Cristóbal Mezquita (España). Hubo 22 ponentes invitados y 30 participantes.

A mediados del siglo XX el descubrimiento del proceso de la síntesis de proteínas por la maquinaria celular sentó las bases de la Biología moderna. Curiosamente, sólo en los últimos años se está empezando a apreciar la importancia del proceso inverso, es decir de la degradación de proteínas en la célula.

Naturalmente, los fenómenos de proteólisis que ocurren durante la digestión eran conocidos desde hace mucho tiempo. Sin embargo, estos procesos difieren radicalmente de la destrucción proteica en el interior de la célula y por buenas razones: en el primer ca-

so el propósito es una destrucción inespecífica de polipéptidos mientras que el segundo tiene que estar cuidadosamente controlado, ya que las consecuencias de la proteólisis indiscriminada serían fatales para la célula. La destrucción selectiva de proteínas intracelulares está asociada al concepto de recambio proteico o vida media de las proteínas.

Esto responde en primer lugar a razones de regulación: proteínas biológicamente activas, como la adenilato ciclasa, deben ser degradadas rápidamente para que el efecto se disipe; por otro lado, proteínas estructurales como las histonas deben tener vidas medias más largas. Otro aspecto importante del fenómeno de recambio proteico es la necesidad de mantener un control de la calidad de las proteínas, lo que requiere un mecanismo que degrade aquellas cuyo plegamiento es incorrecto o que hayan sufrido los efectos de la oxidación.

«Fabricando bacterias: diseño, producción y ensamblaje de los componentes de la división celular»

Entre el 16 y el 18 de diciembre se desarrolló el workshop titulado *Manufacturing Bacteria: Design, Production and Assembly of Cell Division Components*, organizado por los doctores Piet de Boer (EE UU), Jeff Errington (Gran Bretaña) y Miguel Vicente (España). Hubo 18 ponentes invitados y 32 participantes.

La mayoría de los procariotas se dividen mediante el proceso llamado «fisión», en el cual la célula original da lugar a dos células hijas con características fisiológicas y genéticas prácticamente iguales a la primera. Uno de los sucesos más tempranos en este proceso es la formación de un tabique o «septum» situado en el ecuador de la célula original y a partir del cual tendrá lugar posteriormente la partición en dos células hijas. Dicho «septum» se forma por invaginación de la membrana y la pared celular. A pesar de su aparente simplicidad, se trata de un suceso muy complejo y exquisita-

mente regulado a través de diversos mecanismos de control espaciales y temporales, los cuales deben coordinarse con el estado fisiológico de la célula, así como con la replicación del cromosoma.

Se ha identificado aproximadamente una decena de proteínas implicadas en la división celular de un buen número de especies bacterianas. De este grupo de proteínas, la que parece jugar un papel más importante y en consecuencia atrae la atención de numerosos investigadores es FtsZ. Dicha proteína aparece en los primeros pasos de la septación y resulta necesaria hasta la finalización del proceso. Los correspondientes procesos de plegamiento, activación y asociación son objeto de numerosos estudios. Otro descubrimiento sumamente interesante es el hecho de FtsZ presente cierta homología estructural con la tubulina, una proteína eucariota implicada en numerosos procesos de motilidad celular.

Publicaciones del Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología

En 2002 aparecieron 15 títulos de la colección que publica el Centro:

- Nº 132: *2001 Annual Report*. Recoge las actividades realizadas en 2001 en el Centro.
- Nº 133: *Stress in Yeast Cell Biology... and Beyond, workshop* organizado por **J. Ariño** (28-30/I/2002).
- Nº 134: *Leaf Development, workshop* organizado por **S. Hake** y **J. L. Micol** (11-13/II/2002).
- Nº 135: *Molecular Mechanisms of Immune Modulation: Lessons from Viruses*, organizado por **A. Alcami**, **U. H. Koszinowski** y **M. del Val** (25-27/II/2002).
- Nº 136: *Channelopathies*, organizado por **T. Jentsch**, **A. Ferrer-Montiel** y **J. Lerma** (11-13/III/2002).
- Nº 137: *Limb Development*, organizado por **D. Duboule** y **M. A. Ros**. Co-patrocinado por European Molecular Biology Organization (EMBO) (8-10/IV/2002).
- Nº 138: *Regulation of Eukaryotic Genes in their Natural Chromatin Context*, organizado por **K. S. Zaret** y **M. Beato** (22-24/IV/2002).
- Nº 139: *Lipid Signalling: Cellular Events and their Biophysical Mechanisms*, organizado por **E. A. Dennis**, **A. Alonso** e **I. Varela-Nieto** (20-22/V/2002).
- Nº 140: *Regulation and Functional Insights in Cellular Polarity*, organizado por **A. R. Horwitz** y **F. Sánchez Madrid** (3-5/VI/2002).
- Nº 141: *The Structure of the Cortical Micro-circuit*, organizado por **R. Yuste**, **E. M. Callaway** y **H. Markram** (17-19/VI/2002).
- Nº 142: *Control of NF-κB Signal Transduction in Inflammation and Innate Immunity*, organizado por **M. Karin**, **I. M. Verma** y **J. Moscat** (7-9/X/2002).
- Nº 143: *Engineering RNA Virus Genomes as Biosafe Vectors*, organizado por **C. M. Rice** y **L. Enjuanes** (21-23/X/2002).
- Nº 144: *Exchange Factors*, organizado por **X. R. Bustelo**, **J. S. Gutkind** y **P. Crespo** (4-6/XI/2002).
- Nº 145: *The Ubiquitin-Proteasome System*, organizado por **A. Ciechanover**, **D. Finley**, **T. Sommer** y **C. Mezquita** (18-20/XI/2002).
- Nº 146: *Manufacturing Bacteria: Design, Production and Assembly of Cell Division Components*, organizado por **P. de Boer**, **J. Errington** y **M. Vicente** (16-18/XII/2002).

Reflejo del Centro en publicaciones científicas

Durante 2002 algunas reuniones celebradas en el Centro quedaron reflejadas en los artículos siguientes:

— Murray, J. A. H. (2002). *Plant Development Meets Cell Proliferation in Madrid*. **Developmental Cell** **2**: 21-27. (Sobre la reunión *Cross Talk between Cell Division and Development in Plants*, celebrada en noviembre de 2001).

— Serrano, R. and Rodríguez, P. L. (2002). *Plants, genes and ions*. **EMBO Reports** **3** (2): 116-119. (Sobre la reunión *Molecular Basis of Ionic Homeostasis and Salt Tolerance in Plants*, celebrada en octubre de 2001.)

— Boniotti, M. A. and Griffith, M. E. (2002). «Cross-Talk» between Cell Division Cycle and Development in Plants. **The Plant Cell** **14**: 11-16. (Sobre la reunión *Cross Talk bet-*

ween Cell Division and Development in Plants, celebrada en noviembre de 2001.)

— Smith, C. I. E. (2002). *Disease Models for Every Field. Molecular Basis of Human Congenital Lymphocyte Disorders*. **EMBO Reports** **3** (6): 516-520. (Sobre la reunión *Molecular Basis of Human Congenital Lymphocyte Disorders*, celebrada en diciembre de 2001.)

— Valverde, M. A. and Parker, M. G. (2002). *Classical and Novel Steroid Actions: A Unified But Complex View*. **Trends in Biochemical Sciences** **27** (4): 172-173. (Sobre la reunión *Genomics vs Non-Genomic Steroid Actions: Encountered or Unified Views*, celebrada en diciembre de 2001.)

— Aizenman, E. and Sanguinetti, M. C. (2002). *Channels Gone Bad: Reflections from a Tapas Bar*. **Neuron** **34**: 679-683. (Sobre la reunión *Channelopathies*, celebrada en marzo de 2002.)

— Mellman, I. and Ridley, A. (2002). *Regulation and Functional Insights in Cellular Polarity*. **The Journal of Cell Biology** **158** (1): 12-16. (Sobre la reunión *Regulation and Functional Insights in Cellular Polarity*, celebrada en junio de 2002.)

— Orlando, V. and Jones, K. A. (2002). *Wild Chromatin: Regulation of Eukaryotic Genes in Their Natural Chromatin Context*. **Genes & Development** **16**: 2039-2044. (Sobre la reunión *Regulation of Eukaryotic Genes in Their Natural Chromatin Context*, celebrada en abril de 2002.)

— Alcamí, A., Ghazal, P. and Yewdell, J. W. (2002). *Viruses in Control of the Immune System*. **EMBO Reports** **3** (10): 927-932. (Sobre la reunión *Molecular Mechanisms of Immune*

Modulation: Lesson from Virus, celebrada en febrero de 2002.)

— Torres, M., Couso, J. P. and Ros M. A. (2002). *Building Limb Buds*. **EMBO Reports** **3** (10): 933-937. (Sobre la reunión *Limb Development*, celebrada en abril de 2002.)

— Dustin, M. L. (2002). *Shmoos, Rafts, and Uropods-The Many Facets of Cell Polarity*. **Cell** **110**: 13-18. (Sobre la reunión *Regulation and Functional Insights in Cellular Polarity*, celebrada en junio de 2002.)

— Número especial de **FEBS Letters** **531** (1) (2002), con 20 artículos firmados por invitados y participantes de la reunión sobre *Lipid Signalling: Cellular Events and Their Biophysical Mechanisms*, celebrada en mayo de 2002.

— Dixit, V. and Mak, T. W. (2002). *NF- κ B Signaling: Many Roads Lead to Madrid*. **Cell** **111**: 615-619. (Sobre la reunión *Control of NF- κ B Signal Transduction in Inflammation and Innate Immunity*, celebrada en octubre de 2002.)

— Nelson, S. B. (2002). *Cortical Microcircuits: Diverse or Canonical?* **Neuron** **36**: 19-27. (Sobre la reunión *The Structure of the Cortical Microcircuit*, celebrada en junio de 2002.)

Responsables de relevantes publicaciones científicas han participado en encuentros del Centro en 2002: **Cell** (seis ocasiones); **Developmental Cell** (una ocasión); **Neuron** (dos ocasiones); **Nature Reviews Immunology** (una ocasión); **Nature Reviews Neuroscience** (dos ocasiones); **Nature Immunology** (una ocasión); **Nature Cell Biology** (una ocasión); **EMBO Journal** (una ocasión); **Genes & Development** (una ocasión); **FEBS Letters** (una ocasión).