

REAL ACADEMIA DE DOCTORES
DE ESPAÑA

**REFLEXIONES SOBRE EL CONCEPTO DE
“MODELO”
DESDE LA CIENCIA DE LA VIDA**

DISCURSO A PRONUNCIAR POR EL

Excmo. Sr. Dr. D. Víctor Jiménez Cid

EN EL ACTO DE TOMA DE POSESIÓN
COMO ACADÉMICO DE NÚMERO
EL DÍA 16 DE OCTUBRE DE 2024

Y CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO DE NÚMERO

Excmo. Sr. Dr. D. Antonio Luis Doadrio Villarejo



**MADRID
MMXXIV**

INDICE

A MODO DE INTRODUCCIÓN	5
DEFINICIONES DE MODELO	6
LA LEVADURA Y EL SER HUMANO	8
SOBRE LA TEORÍA DE MODELOS	13
DE LA EPISTEMOLOGÍA A LA GENÓMICA	17
MODELOS EN BIOMEDICINA	21
MODELO DENTRO DE UN MODELO.....	29
EPÍLOGO: MODELOS A IMITAR	36
Referencias bibliográficas	42
Contestación del Excmo. Sr. D. Antonio Luis	
Doadrio Villarejo.....	47

**Reflexiones sobre el concepto de “modelo”
desde la Ciencia de la Vida**

*Discurso pronunciado por el Excmo. Sr. Dr. D. Víctor Jiménez
Cid en el acto de toma de posesión como académico de
número.*

A MODO DE INTRODUCCIÓN

Excelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia de
Doctores de España,
Excelentísimas y Excelentísimos Señoras y Señores
Académicos,
Queridos y queridas colegas, familiares, amigas y amigos,
respetable audiencia.

Tomo la palabra desde esta tribuna para invitarles a una
reflexión universal que, formulada desde mi modesta
experiencia vital y profesional, confío sea útil para todos

ustedes. Como quedará patente en mi discurso, mi trayectoria como investigador, al igual que las de muchos de mis colegas en el Departamento de Microbiología y Parasitología de la Universidad Complutense, se fundamenta en la investigación sobre el hongo unicelular *Saccharomyces cerevisiae*, considerado un “organismo modelo” en Biomedicina. No pretendo abrumarles con aspectos concretos de la biología celular de este microorganismo sino, con ese pretexto, brindarles una serie de razonamientos, meditaciones, e incluso especulaciones sobre el propio concepto de “*modelo*”.

DEFINICIONES DE MODELO

En realidad, atribuyendo a la levadura la calidad de “modelo” estoy acaso cayendo en una tergiversación del término o, al menos, sirviéndome de una argucia lingüística, puesto que, si consultamos la definición de “modelo” en el diccionario de nuestra prima hermana, la Real Academia Española de la Lengua, ninguna de las acepciones se ajusta claramente al concepto de “modelo biológico” al cual quiero conducirles. Quizás la más similar alude a un “***esquema teórico, generalmente en forma matemática, de un sistema o de***

una realidad compleja (...) que se elabora para facilitar su comprensión y el estudio de su comportamiento". Se adecúa esta definición de forma muy concreta a los modelos matemáticos, basados en fórmulas o algoritmos. Los modelos predictivos que proporciona la moderna Biología de Sistemas, por ejemplo, se ajustan a esta definición. Sustentada en la informática y en los vastos conocimientos biofísicos y bioquímicos de que disponemos, la Biología de Sistemas reproduce en los microprocesadores el comportamiento de la célula o la estructura tridimensional de las proteínas, añadiendo a las rutinas de investigación clásica *in vivo* e *in vitro* la posibilidad de experimentar en nuestros días *in silico* (debería decirse, en correcto latín, *in silicium*: que Catón el Censor y Cicerón perdonen a los ignorantes biólogos modernos). Sin embargo, aunque hablaré de la "teoría de modelos" en un contexto epistemológico, esta acepción del término como tal, la más científica que el diccionario de la Academia nos ofrece, no refleja mi propuesta, centrada hoy en el concepto de modelo biológico experimental u "organismo modelo". Se aproxima acaso más la acepción general de ***"arquetipo o punto de referencia para imitarlo o reproducirlo"***. En el caso que nos ocupa, la levadura *S. cerevisiae*, el arquetipo nos lo proporciona la misma naturaleza

que, en su enorme y fascinante diversidad, nos ofrece seres vivos que parecen haber sido diseñados para satisfacer nuestra curiosidad sobre sus propios secretos.

LA LEVADURA Y EL SER HUMANO

¿Qué relación tiene la levadura con el ser humano? Domesticada de manera empírica desde el Neolítico, este microorganismo unicelular ha sido el aliado invisible responsable de la mágica elevación de la masa panadera y de la fermentación del mosto de vino y otras bebidas como la cerveza o la sidra. Sin embargo, hasta la segunda mitad del s. XIX, la comunidad científica no atribuyó definitivamente a este microorganismo el milagro de la **fermentación**: la conversión de los azúcares procedentes de los cereales o de la vendimia en alcohol etílico y anhídrido carbónico. Fue el químico y retratista *amateur* galo Louis Pasteur, padre de la Microbiología, el responsable de que la magia alquímica de la fermentación entrase a formar parte definitivamente del *corpus* de la Ciencia moderna.

La etimología del binomio linneano que define su género y especie responde a “hongo del azúcar” (*Saccharo-mycetes*),

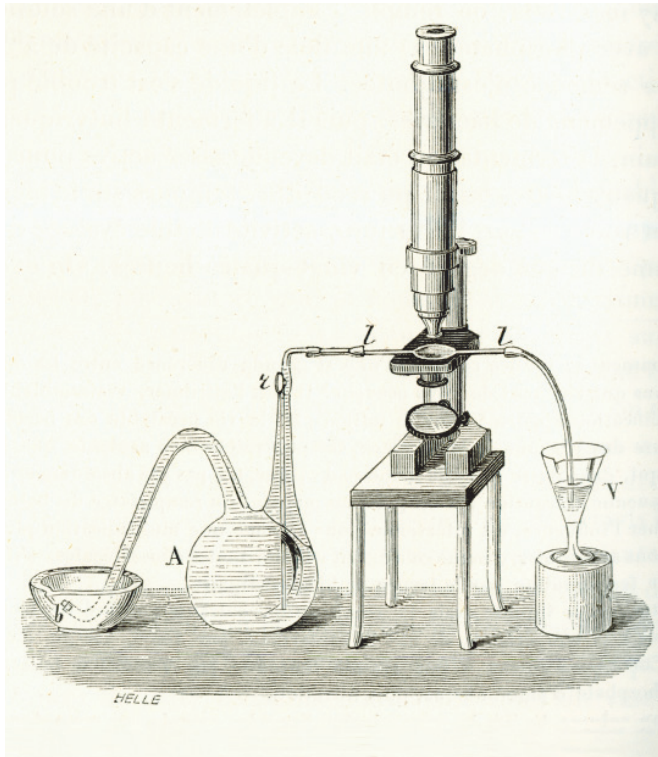


Ilustración del libro *“Etudes sur la Bière”* publicado por Louis Pasteur en 1876. En ella se describe un método que permite examinar las levaduras en un microscopio compuesto durante el proceso de fermentación sin exponer a muestra a contaminación por otros organismos. Pasteur no solo desveló el papel de las levaduras en la fermentación alcohólica, sino que sentó las bases de los procesos de control de los microorganismos para evitar la contaminación y el deterioro de alimentos, que asimismo inspiraría las técnicas asépticas en medicina para evitar infecciones.

haciendo referencia a su capacidad fermentadora de mono u oligosacáridos, seguido de *cerevisiae*, literalmente “de la cerveza”, un término latino que alude al cereal o a la correspondiente diosa homónima romana de la agricultura y las cosechas, Ceres, que a su vez deriva de la raíz protoindoeuropea *ker*, presente en “**crecer**”, “**crear**”. Gracias a la importancia económica de la industria cervecera y enológica, así como a su utilización en biotecnología verde (producción de bioetanol) y blanca (producción de fármacos, como la insulina humana o ciertas vacunas), esta levadura es en nuestros días el microorganismo de uso industrial más rentable del mundo. Se estima que, solamente en Europa, producimos anualmente un millón de toneladas de levadura con fines comerciales.

Una vez expuesta su relevancia en el mundo material, y más allá de los aspectos de interés biomédico que explicaré luego, permítanme un inciso en este punto para ilustrar la trascendencia de este invisible aliado en el desarrollo de nuestro patrimonio inmaterial, nuestra **cultura**. Estamos hablando del ente responsable de la elaboración del pan y del vino, elementos característicos no solo de nuestra dieta desde hace milenios, sino también utilizados en los rituales de los antiguos cultos místicos de las culturas mediterráneas,

Grecia y Roma, ritos probablemente derivados de festivales solsticiales y equinocciales aún más arcanos que celebraban la cosecha del cereal y la vendimia. Me refiero, por ejemplo, a los misterios de Démeter en Eleusis, en torno al mito de Perséfone, celebración del renacimiento anual de la naturaleza sintetizado en la capacidad germinativa del grano de cebada; o a los misterios dionisiacos, por ejemplo, en los que la embriaguez causada por el vino, milagrosamente transmutado a partir del mosto de uva en libación divina, proporcionaba a los iniciados un nivel de consciencia (o acaso inconsciencia) que les acercaba a esos dioses que, desde una dimensión sobrenatural, regían las fuerzas de la naturaleza. No parece casual, por tanto, la elección por las primeras comunidades cristianas de estos elementos para el ritual eucarístico, instaurado, como bien saben, por el propio Jesús en la última cena según la tradición evangélica y basado en la sacralización del vino y del pan.

Si bien el pan del ritual cristiano es ácimo, elaborado sin levadura siguiendo la tradición de la Pascua judía, para los iniciados, conocedores de los cultos místéricos en ese momento histórico, se produjo una asimilación por parte de la nueva fe de símbolos que, desde la antigüedad, representaban los ciclos astronómicos y estacionales de muerte y

resurrección y, por extensión, la adopción para la nueva fe de una dimensión espiritual del cosmos característica de las culturas del Mediterráneo y Oriente Próximo. No pretendo con esto ni mucho menos concebir hipótesis científicas para los misterios trascendentes que dictan los textos sagrados, sino simplemente poner de relieve cómo el dominio de la levadura de forma empírica por parte de las primeras comunidades contribuyó no solamente al desarrollo de la civilización en torno a la transformación y durabilidad de los alimentos, sino que se introdujo también en el plano espiritual proporcionando elementos simbólicos que perduran en nuestros días.



Impresión de un sello cilíndrico sumerio (aprox. 2600 AC procedente de las excavaciones de Ur; Museo Británico, Londres). En el nivel superior se muestra a personas consumiendo cerveza de un recipiente grande mediante largas cañas huecas. Las recetas de esta bebida fermentada se han conservado en tablillas cuneiformes. En la fila inferior los personajes representados realizan libaciones, probablemente de vino, en el contexto de un banquete.

SOBRE LA TEORÍA DE MODELOS

Insisto ahora en el concepto de “modelo” sin abandonar del todo un plano inmaterial. Precisamente en la última definición antes citada (*“arquetipo o punto de referencia para imitarlo o reproducirlo”*) cabe la concepción filosófica del mundo de Platón en la metáfora del mito de la caverna. El mundo de las ideas, perfectas, se materializa en “modelos” perceptibles, sombras que vislumbramos con nuestros sentidos que, aun desde su imperfección, nos aproximan a la comprensión de realidades absolutas e inaprehensibles. Del mismo modo la palabra, el lenguaje en sí, es un poderoso instrumento para describir la realidad objetiva, si bien un instrumento netamente insuficiente cuando se trata de referir estados emocionales complejos, para los cuales es necesaria la transgresión de sus reglas lógicas por medio de la abstracción, utilizando las licencias de la poesía o buscando lenguajes alternativos, acaso más primitivos, como el lenguaje corporal mediante la danza o el maravilloso lenguaje de la música, ambos más expresivos que la palabra. El arte es, por tanto, una forma de comunicación que trasciende la semántica del lenguaje objetivo y apela a nuestras emociones. Aun así, aunque en esencia el arte evoluciona mediante la rotura de los modelos o

moldes clásicos en busca de nuevos lenguajes expresivos, el propio concepto de “modelo” también resulta esencial en el desarrollo de la expresión artística. Invirtiendo el razonamiento anterior, el modelo es ahora para el pintor o el escultor la “idea platónica” objetiva que su obra va a interpretar de manera subjetiva aplicando una técnica creativa de expresión personal.

Toda representación artística en el ámbito de la creación plástica es, en definitiva, la recreación de un modelo. La arquitectura, el diseño, son actividades creativas que también obedecen a patrones o modelos. La ingeniería necesita asimismo de moldes, módulos, modelos para dominar las leyes naturales de la física y así alcanzar objetivos prácticos. Queda claro, por consiguiente, que tanto la expresión artística en el plano abstracto como la ciencia aplicada en el plano concreto necesitan modelos, pero ¿qué papel desempeñan los modelos en el desarrollo del conocimiento científico?

En este sentido, el s. XX fue testigo de un debate intenso por parte de diversos filósofos, matemáticos y humanistas en torno al concepto de modelo y su utilidad en Ciencia. La disputa ha girado en torno a cuestiones ontológicas sobre la naturaleza de los modelos que facilitan la comprensión de los axiomas que sustentan el conocimiento científico. Los “realistas” proponen que los objetos descritos en los modelos deben existir, contra

los “anti-realistas” y más en concreto los “ficcionalistas”, inspirados por Bertrand Russell, que defienden que los objetos descritos en los modelos científicos son ficticios, no existen en realidad. Desde el pragmatismo, cuando un investigador propone un modelo no siempre se plantea formalmente estas cuestiones epistemológicas: la doble hélice de Watson y Crick es un modelo “realista”, que puede representarse, mientras que otros modelos son obviamente ficticios, si bien necesarios para comprender la realidad y plantear hipótesis, como por ejemplo una “esfera perfecta”. Más allá de este debate, lo que los modelos científicos deben proponer es un referente expresado en un lenguaje común inteligible, sea visual o escrito, para interpretar las conclusiones experimentales de la forma más acertada.

Resumidamente, la “**teoría de modelos**”, cuyos orígenes se deben a Alfred Tarski y su escuela en la Universidad de California en Berkeley en la década de 1950, propone un estudio matemático de la interpretación de los lenguajes naturales o formales en términos de estructuras teóricas y, por tanto, la expresión de fórmulas lógicas para que un lenguaje estructurado sintácticamente puede relacionarse semánticamente con una "realidad". Me atrevería a decir que esta teoría propone algoritmos para que las sombras de la

caverna (el lenguaje humano) se ajusten semánticamente de la forma más precisa posible a las ideas platónicas (la realidad o la verdad). Construir dicho lenguaje sería algo así como armonizar una ingeniería lingüística con una ingeniería conceptual. Tarski investigó los límites de la definición de “verdad”, una de las piedras angulares de la filosofía, utilizando como sistema el lenguaje formal, por ejemplo el idioma inglés como lengua franca en Ciencia. Concluyó que utilizando el lenguaje común no es posible distinguir entre silogismos verdaderos y falsos sin caer en incongruencias, pero esto sí sería posible utilizando un **“metalenguaje”** mucho más directo. Para construir dicho metalenguaje, una suerte de una concepción “semántica” de la verdad, sería preciso asignar clases de objetos a términos lingüísticos carentes de ambigüedad. La capacidad de un modelo para deducir la “verdad” dependerá del nivel de “satisfacción” con que los términos escogidos definan dichos objetos. La “teoría de modelos” parte de una visión epistemológica que bebe tanto de las fuentes del positivismo lógico del Círculo de Viena, notablemente de Rudolf Carnap, como del empirismo materialista de Bacon, Hobbes y Locke. Los neopositivistas, partidarios de que el único conocimiento auténtico deriva de la experimentación a través del método científico, siempre en liza

con los racionalistas que sostenían la supremacía de la razón sobre la experiencia, defendían que una filosofía auténticamente científica sólo es posible mediante un análisis lógico del lenguaje de la ciencia. Los segundos, los empiristas, mantenían que solo la experiencia sensorial puede considerarse como fuente del saber. El controvertido matemático Alain Badiou, durante un curso de filosofía para científicos organizado en el agitado París de 1968, propuso que los estudios epistemológicos deben orientarse al análisis de la estructura lógica del saber con el objeto de aclarar el contenido empíricamente verificable de los conceptos y afirmaciones científicas. Eso es precisamente lo que propone la teoría de modelos: una aplicación de la lógica matemática al estudio de estructuras y conjuntos en relación con las teorías axiomáticas. Además, permite estudiar en sí mismos los conjuntos de axiomas y su dependencia mutua, e incluso introducir cuestiones meta-lógicas.

DE LA EPISTEMOLOGÍA A LA GENÓMICA

Originalmente, la Metafísica de Aristóteles ya propone la sentencia raíz de todos los sistemas lógicos basados en el

lenguaje. Cito a Aristóteles: *“Decir de lo que no es que es, o de lo que es que no es, es falso, y decir de lo que es que es, o de lo que no es que no es, es verdadero”*. Pongamos la afirmación “el cielo es azul”. En definitiva, el metalenguaje de Tarski requeriría la elaboración de un glosario infalible en que la semántica de cada uno de los términos se correspondiera fiel y objetivamente con la realidad. Solo en el caso de que se definan inequívocamente los conceptos “cielo” y “azul” podremos considerar verdadera la afirmación “el cielo es azul”. De este modo, la semántica de un sistema formal dado requiere siempre una interpretación de dicho sistema basada en un “modelo” que, en este contexto, se define como *un dominio de objetos y relaciones, finito o infinito en extensión, que sirve para interpretar un sistema formal, de modo que la asignación de los términos intrínsecos de los axiomas de dicho sistema a objetos y relaciones del modelo, debe siempre responder a la verdad para tales objetos y relaciones*.

Simplificando, para afirmar que “lo que es, es”, con permiso de Parménides, es necesario un modelo que lo defina o, al menos, lo aproxime. La aplicación de la teoría de modelos a la búsqueda filosófica de la verdad pretende dotar a la lógica de herramientas matemáticas. Sin negar su utilidad, los detractores de la teoría de modelos argumentan que las

cuestiones genuinamente filosóficas, como la “verdad” en sí, no pueden abordarse satisfactoriamente mediante las matemáticas. Pero ¿qué ocurre en el caso de la “verdad” entendida como conocimiento puramente científico? Prescindiendo de si preferimos matices epistemológicos positivistas o empíricos, lo que la filosofía entiende como “verdadero” se define en ciencias experimentales como “demostrado” o “verificado” mediante el método científico. Puesto que la ciencia eventualmente se soporta en el lenguaje para su comunicación, tanto en el entorno académico como en el crucial contexto de su divulgación a la sociedad, un metalenguaje inspirado en el que propone la teoría de modelos puede resultar extremadamente útil para la comunidad científica. Les daré un ejemplo: la investigación en la era post-genómica ha forzado la realización de un catálogo de “ontología génica” consensuado por la comunidad científica internacional. Se trata de un glosario universal en que cada proceso biológico, función o componente celular están definidos de manera inequívoca, de modo que aludiendo a ese cuerpo semántico universal, nos es hoy posible asignar funciones evidentes a cada nuevo gen descubierto y anotado en un genoma. Este es un ejemplo de metalenguaje, basado en la lengua inglesa, pero ecuménico y orientado a definir la

“verdad” en el caso concreto de la anotación funcional de los genomas de acuerdo con axiomas y relaciones establecidas en los modelos experimentales. En definitiva, podría considerarse una versión pragmática de la teoría de modelos de Tarski aplicada a la investigación biológica.

Instintivamente, me he extendido en estas reflexiones filosóficas sobre la teoría de modelos para conducirles a una metáfora, una reflexión última según la cual la biología molecular y la genética, ni más ni menos que toda la vida que conocemos, se sustenta en un metalenguaje basado en el lenguaje genético que consta tan solo de cuatro letras ATGC (adenina, timina, guanina, citosina, las bases del ADN, con las cuales se escribe el código genético de todas las especies e individuos) y que se traduce en los ribosomas celulares a un alfabeto de veinte letras, los veinte aminoácidos esenciales que configuran todas las proteínas que definen las estructuras dinámicas y funciones bioquímicas y fisiológicas de todos y cada uno de los seres vivos que habitan nuestro planeta. De algún modo podemos interpretar que la naturaleza ha explotado la teoría de modelos creando un metalenguaje cuya lectura no solo es inequívoca, pues el código genético es universal y mantiene unas reglas inalterables, sino que está dotado de una enorme plasticidad que le permite, sin alterar su

perfecta ingeniería sintáctica, adaptar su semántica para evolucionar, adaptándose a las condiciones físico-químicas de un planeta eternamente cambiante.

MODELOS EN BIOMEDICINA

¿Resulta viable aplicar la teoría de modelos a un modelo biológico paradigmático, como por ejemplo mi estimada levadura *S. cerevisiae*? Si abordamos la cuestión de manera puramente semántica, los elementos del lenguaje universal del sistema y sus relaciones, es decir, las rutas bioquímicas, sus sistemas de regulación, los procesos fisiológicos que rigen la obtención de energía y otras funciones básicas como la síntesis proteica, el tráfico vesicular, el mantenimiento de orgánulos funcionales, la división celular o el ciclo sexual deberían representar, dentro del todo del modelo, una referencia para interpretar cualquier otro sistema basado en las mismas reglas y axiomas. De esta forma, interpelando al modelo, la levadura, podríamos comprender aspectos universales del funcionamiento de sistemas más complejos, como las células humanas. En este caso, el modelo, la levadura, no define en sí el metalenguaje, sino que aporta una

herramienta de trabajo o, mejor dicho, un “kit” de herramientas, que permite dotar de “verdad” al metalenguaje de la ontología génica mediante la aplicación del método científico de manera sencilla y directa. La levadura, desde esta perspectiva de organismo modelo eucariótico unicelular, proporcionaría un **microcosmos de referencia** que aporta significación “verdadera”, es decir, contrastable. Dicho de otra manera, podemos interrogar experimentalmente al modelo de levadura y obtener conclusiones ciertas que aportan un alto nivel de “satisfacción” o precisión al metalenguaje que aplicamos al conocimiento de organismos eucarióticos más complejos. De esta manera, el investigador transpone el metalenguaje objetivo de la naturaleza, el código genético y sus múltiples derivadas, al metalenguaje subjetivo del conocimiento científico, sus axiomas, relaciones e hipótesis, sombras de la caverna platónica que nos permiten al menos comprenderlo en la academia y comunicarlo a la sociedad.

¿En función de qué criterios elegimos un determinado modelo de estudio en el campo de las Ciencias de la Vida? Para contestar a esta pregunta debemos considerar en primer lugar qué organismos hemos utilizado como “modelos” para asentar el conocimiento bioquímico, fisiológico y genético que hoy poseemos. Analizando el uso histórico de organismos modelo

en biología encontramos dos criterios predominantes. El primero es estrictamente biomédico. Buscamos servirnos de modelos de experimentación **similares al propio organismo humano**. Históricamente los cobayas y diversas razas de ratas y ratones de laboratorio han sido el modelo para ensayos pre-clínicos en farmacología, pero también en biología celular, fisiología, neurobiología y otros muchos campos, como por ejemplo el estudio de las funciones de la microbiota intestinal, en auge en nuestros días. El macaco toma el relevo de los roedores cuando las investigaciones alcanzan un interés cercano a la posibilidad de iniciar ensayos clínicos en humanos. Sin embargo, no todas las conclusiones derivadas en estos modelos, incluso las obtenidas en primates, son útiles para su extrapolación al ser humano, como testifica por ejemplo el fracaso de los ensayos clínicos de prometedoras vacunas frente al HIV. Recuerdo, durante mi estancia postdoctoral en la Universidad de Berkeley, la desasosegante presencia de un hombre encerrado en una jaula las veinticuatro horas del día a la puerta del Campus, en protesta por el uso de animales en los laboratorios, lo que pone de manifiesto la sensibilidad de ciertos sectores de la sociedad por las cuestiones éticas que rodean a estos modelos de experimentación y su peso en

la opinión pública contemporánea. Esto, como saben, ha forzado regulaciones muy estrictas, especialmente en la Unión Europea, que limitan su uso o exigen unas condiciones de trabajo para garantizar el bienestar animal que implican costes muy elevados. El conocimiento derivado de la era genómica y la tecnología CRISPR-Cas de edición genética permite en nuestros días llevar a cabo una manipulación sin precedentes de estos modelos. Permítanme apuntar que se trata de una herramienta desarrollada por las Nobel, también laureadas Princesa de Asturias, Emmanuelle Charpentier y Jennifer Doudna, si bien basada en descubrimiento de nuestro colega, el microbiólogo Francis Mojica, de sobrado mérito intelectual para haber merecido compartir el Nobel. Pero incluso antes del desarrollo de estas nuevas tecnologías, por fortuna, el desarrollo de técnicas de cultivos celulares y, gracias a los avances en la manipulación de células madre *in vitro*, de “organoides”, ha permitido realizar grandes avances en el conocimiento de la biología de nuestros tejidos y sistemas sin que haya sido siempre estrictamente necesario recurrir a modelos animales.

Naturalmente, el segundo criterio a la hora de elegir un organismo modelo es su **adecuación al problema en estudio** lo que, unido a su versatilidad, es la clave del éxito de diversos

modelos bien establecidos, como la mosca de la fruta, *Drosophila melanogaster*, cuyas células poseen unos cromosomas enormes perfectamente visibles al microscopio que atrajo en un primer momento a los genetistas y que acabo convirtiéndola en el modelo de artrópodo por antonomasia, en el cual se han conseguido enormes logros en el campo de la biología del desarrollo. O de *Arabidopsis thaliana*, una planta cuyo rápido crecimiento y sencilla reproducción la consolidaron como el modelo en biología molecular del mundo vegetal. O bien del gusano *Caenorhabditis elegans*, un nematodo de tiempo de generación corto y fácil de propagar en el laboratorio, que porta un elenco sustancial de genes homólogos a los de organismos vertebrados, a pesar de la enorme distancia evolutiva. Por último, en el mundo microbiano, el grueso del conocimiento que poseemos de la célula procariótica, su versatilidad fisiológica y su genética, se lo debemos a *Escherichia coli*, una bacteria gramnegativa habitante natural de nuestro colon que fue adaptada muy temprano por los microbiólogos para estudios genéticos en el laboratorio. El desarrollo de la biología molecular en la segunda mitad del siglo XX, incluido el desciframiento del código genético y la clonación molecular que dio paso en la década de los 90 a la subsiguiente Era Genómica, se realizaron en este

microorganismo, una herramienta esencial aún para el trabajo en cualquier laboratorio de biología molecular.

Análogamente, el modelo al que he dedicado mi vida profesional, la levadura *S. cerevisiae*, tiene todas las ventajas de un modelo microbiano, comunes a las de los modelos bacterianos; es decir, resulta sumamente versátil en lo referente a su facilidad de cultivo y manipulación genética. Puesto que en la sucesiva domesticación a lo largo de los siglos la humanidad ha seleccionado de manera espontánea las cepas e híbridos más adecuados para la producción industrial de pan, vino y cerveza, su manipulación genética en la industria alimentaria probablemente carece de sentido. Un vino o una cerveza de calidad requieren una levadura seleccionada y cada producto, sea un *grand cru* bordelés, un tinto de la Ribera del Duero o una cerveza trapense belga, ya dispone de la levadura perfecta para su elaboración fruto de la interacción de enólogos y maestros cerveceros con estos microorganismos, avalada en ocasiones por siglos de tradición. Introducir organismos modificados genéticamente en la elaboración de estas bebidas y alimentos fermentados se enfrenta a objeciones tanto legales como lógicas. Por contraste, la mejora de cepas de levadura para la producción de biocombustibles o fármacos no solo es susceptible de

intervención mediante ingeniería genética o estrategias de biología sintética, sino que dicha actuación es clave. Y ello es posible gracias al desarrollo de la genética molecular en levaduras, de la que daré unos breves apuntes históricos.

Validado el rol esencial de la levadura en el proceso de la fermentación por Pasteur en 1870, tan solo ocho años más tarde Emil Christian Hansen en los laboratorios de la factoría Carlsberg en Copenhague aisló en cultivo puro la cepa responsable de la elaboración de su popular cerveza “lager”, un híbrido que hoy denominamos *Saccharomyces pastorianus* en honor al propio Pasteur. Hansen pretendía así asegurar la reproducibilidad del proceso industrial de producción, pero su trabajo sentó las bases que en la primera mitad del siglo XX permitieron el descubrimiento del ciclo sexual de la levadura de la cerveza y su posterior manipulación. Pronto la levadura se convirtió en un modelo óptimo para demostrar y expandir la genética mendeliana. A lo largo de las décadas, los investigadores desarrollaron una plétora de mutantes que ayudaron a entender las bases genéticas del metabolismo en eucariotas. El auge de la ingeniería genética y la clonación molecular en la década de los 80, de la mano de investigadores como el Nobel recientemente fallecido Paul Berg, con quien viví una inolvidable visita al Museo del Prado, dio lugar al

desarrollo de vectores genéticos. La aparición de plásmidos capaces de replicar tanto en *E. coli* como en *S. cerevisiae* inauguró una “edad de oro de la levadura” que culminaría con la secuenciación de sus dieciséis cromosomas en 1996. Este hito supuso el primer genoma eucariótico desvelado y un ensayo general para la obtención del primer borrador del genoma humano cinco años más tarde. Ser testigo presencial en primera fila de estos acontecimientos durante mi formación pre y postdoctoral fue una fuente de motivación para mi carrera científica que huelga describir.

El genoma de la levadura reveló algo que intuíamos: a pesar de cientos millones de años de evolución divergente, la base genética que define una célula eucariótica, homóloga en esencia a la de las células humanas, estaba intacta. La levadura, en definitiva, se revelaba como un modelo útil para dotar de semántica al metalenguaje del conocimiento biomédico. En un simposio en la Fundación Juan March en Madrid organizado por mis directores de Tesis, los profesores Miguel Sánchez y César Nombela en 1995, tuve el placer de conocer al gran genetista Ira Herskowitz (1943-2003), uno de los padres de la biología celular en la levadura. Herskowitz solía replicar a quienes cuestionaban la validez de *S. cerevisiae* como modelo en Biomedicina con la frase lapidaria

“yeast is a single-celled human being” (“la levadura es un ser humano unicelular”), zanjando así con ironía pero con determinación cualquier posible debate al respecto. De hecho, mientras yo estudiaba los determinantes genéticos de la morfogénesis en mi trabajo de Tesis Doctoral, mis compañeros y amigos, entre ellos los doctores Humberto Martín y María Molina, contribuían a descubrir en levadura un módulo de quinasas de la familia MAPK estructuralmente idéntico a los implicados en cáncer en nuestras células. Durante mi etapa postdoctoral en Berkeley, mi mentor, Jeremy Thorner, me presentó a Lee Hartwell y Randy Sheckman. Hartwell obtendría el Nobel en 2001 y Sheckman en 2013, por la elucidación de las bases genéticas del ciclo mitótico y el tráfico vesicular, respectivamente. Ambos, por supuesto, utilizaron la levadura como modelo genético.

MODELO DENTRO DE UN MODELO

Ninguno de los sistemas biológicos más complejos utilizados como organismo modelo resulta tan versátil como *S. cerevisiae*, lo que me conduce a una tercera acepción del término “modelo” en el diccionario de la Real Academia

Española de la Lengua, mucho más sencilla que las citadas anteriormente: ***“Representación en pequeño de alguna cosa”***. En efecto, la seducción de este modelo genético, bioquímico y fisiológico reside en que constituye, en cierta medida, una síntesis perfecta de todas las funciones celulares. Posee, en definitiva, todas las piezas esenciales que componen la maravillosa maquinaria que hace posible la vida. En este momento fascinante de la Historia de la Ciencia poseemos el catálogo de todas esas piezas, el genoma, y muchas páginas, aún desordenadas, del libro de instrucciones de este juguete que nos ayuda a comprender la vida. A pesar de ser considerado el organismo eucariótico que mejor conocemos, según vamos descubriendo en mayor profundidad su funcionamiento, más preguntas nuevas surgen. Como exclama Ortega y Gasset en el prólogo a las Meditaciones del Quijote: *“¿Sabemos tantas cosas que no comprendemos!”*

A modo de reflexión autobiográfica, si me permiten, indagando sobre las causas de ese temprano fervor por la levadura que me impulsó a llamar a la puerta del Prof. César Nombela en mi época de estudiante de Farmacia en la Universidad Complutense para realizar mi tesis doctoral en este modelo, encuentro nítidamente dos razones: en primer lugar mi entusiasmo por las bebidas fermentadas y su papel en nuestra

cultura; y en segundo lugar la pasión que destilaban las lecciones magistrales de María Molina, entonces una joven profesora del Departamento de Microbiología en la asignatura de Microbiología Industrial, donde escuché por primera vez las enormes posibilidades que abría la entonces incipiente ingeniería genética. No tardé mucho, sin embargo, en encontrarme con una cuestión científica que dejaba en entredicho la universalidad del modelo de levadura: su **asimetría**. La levadura de la cerveza se divide mediante gemación durante el ciclo mitótico, al contrario que las células de los vertebrados, e incluso que otros hongos unicelulares modelo, como *Schizosaccharomyces pombe*, que lo hacen por escisión binaria fisionándose en un plano central.

Mi tesis doctoral en la Universidad Complutense, así como mi etapa postdoctoral y una estancia reciente, ambas en el laboratorio de Jeremy Thorner en Berkeley, han tenido a las **septinas** como protagonistas. Estas proteínas fascinantes ensamblan un anillo en el plano de división desde el inicio del proceso de gemación, sincronizando la morfogénesis con la división nuclear y segmentado así la célula en un compartimento “madre” y un compartimento “hija”. Las septinas se descubrieron en *Saccharomyces* gracias al trabajo del ya mencionado Lee Hartwell. Posteriormente se describió

que son esenciales para el mantenimiento de estructuras celulares asimétricas en múltiples tipos celulares, ensamblando sus filamentos en la base de las dendritas y axones neuronales que representara cien años antes nuestro Nobel, D. Santiago Ramón y Cajal, así como en los cilios de nuestros epitelios respiratorios e intestinales o en la base de la cola de los espermatozoides. Por tanto, esta asimetría, en lugar de suponer una anomalía del modelo de levadura que comprometiese su universalidad, es una peculiaridad que extiende su interés al estudio de los mecanismos moleculares que rigen el establecimiento y mantenimiento de la polaridad y compartimentación celular.

Investigar haciendo uso de los modelos que sustentan la Ciencia, no obstante, no implica solamente “*des-cubrir*”, “*des-velar*”, literalmente quitarle el velo a la verdad, que está oculta, como diría mi admirado Fernando Baquero, microbiólogo y humanista. El fin último del conocimiento es aplicarlo a nuestro bienestar, lo que resulta especialmente obvio en Ciencias de la Salud. Es cierto que, como defiende Nuccio Ordine en su excelente y necesario ensayo “La utilidad de lo inútil”, *debemos considerar útil todo aquello que nos ayuda a hacernos mejores* y el conocimiento, sin duda, nos hace mejores. En otras palabras, el fin último del conocimiento científico,

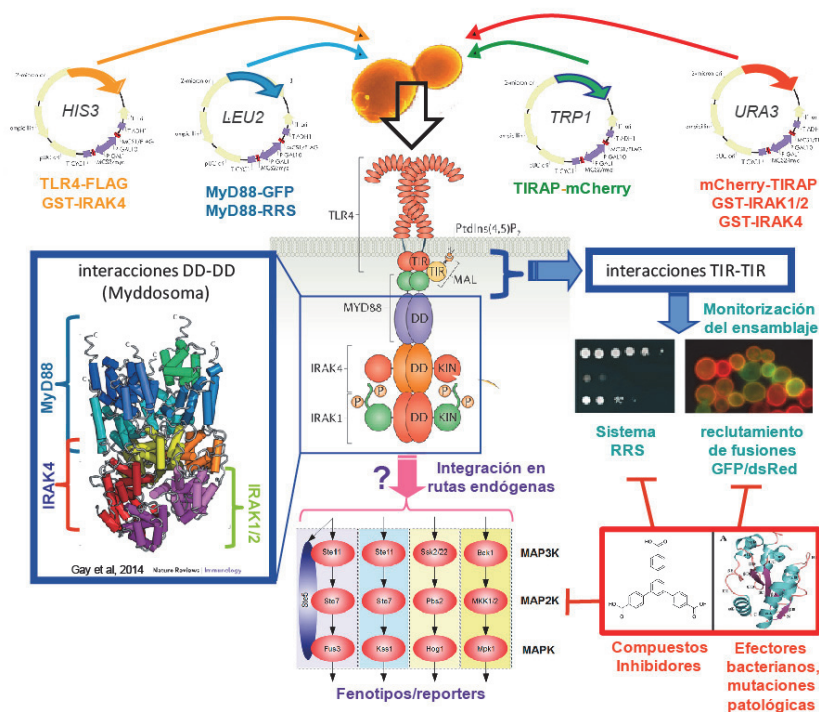
especialmente en el ámbito académico, no tiene por qué entrañar una aplicación de manera directa, aunque a la larga los conocimientos y teorías resultantes de nuestra investigación devengan en aplicaciones que redunden en nuestro bienestar y, especialmente, el de nuestro maltratado planeta, del que nuestra propia existencia depende. El Profesor Severo Ochoa, leyenda de nuestra Ciencia, un hombre enamorado de la ciencia, de la vida y de la música, a quien conocí ya anciano, causando en mí una profunda impresión por su enorme lucidez, lo expuso de manera más sencilla: *“La ciencia siempre vale la pena porque sus descubrimientos, tarde o temprano, siempre se aplican”*.

Junto al mero placer de descubrir, de ensanchar los límites del conocimiento humano, el motor de nuestra investigación académica debe ser desvelar la belleza de la naturaleza, aun por pura admiración o deleite. Puedo citar a Kant: *“el gusto en lo bello es la única satisfacción desinteresada y libre”*. E incluso a Mary Shelley *“If the study to which you apply yourself has a tendency to weaken your affections and to destroy your taste for those simple pleasures in which no alloy can possibly mix, then that study is certainly unlawful, that is to say, not befitting the human mind.”* (Si el estudio al que te aplicas tiende a debilitar tus afectos y a destruir tu gusto por los placeres más

sencillos y esenciales, entonces ese estudio es ciertamente ilícito, es decir, no es propio de la mente humana). Shelley escribe esto en su célebre novela “Frankenstein, el moderno Prometeo”, ficción en la que mi tocayo, como sabrán, enajenado por conseguir un avance médico sin precedentes, devolver la vida a los tejidos muertos, crea un monstruo que le torturará moralmente hasta el fin de sus días. Traigo a colación a Frankenstein como una frívola metáfora de mis actuales líneas de investigación, en las cuales intentamos implementar nuevas funciones en el modelo de levadura no consustanciales a su naturaleza mediante la introducción de genes humanos. Llamamos a esto “**levaduras humanizadas**”, pero no teman: el “monstruo” en este caso es inofensivo, una mera expansión del modelo que esperamos sea científicamente productiva.

Así, mediante el desarrollo de modelos de levadura humanizada, proponemos una “utilidad” para nuestra investigación, es decir, al tiempo que acuñamos o pulimos términos para el metalenguaje ontológico de la Ciencia, es decir, como he explicado, descodificamos la naturaleza alimentando el conocimiento humano, satisfacemos también el afán utilitarista que las agencias que financian nuestra investigación demandan, ciegas acaso a la mera utilidad de rendir el “saber por el saber” preconizado por Nuccio Ordine,

pero también por Aristóteles o San Alberto Magno. Esperamos que la expresión heteróloga en levadura de proteínas humanas que constituyen importantes dianas farmacológicas para el tratamiento del cáncer y las enfermedades infecciosas o



Estrategia de biología sintética para la reconstrucción del complejo de señalización mediado por TLR4 (mydosoma) en la levadura *S. cerevisiae*, seguido por las Dras Julia María Coronas-Serna y Elba del Val en nuestro laboratorio. El desarrollo de sistemas de levadura humanizada puede proporcionar herramientas muy útiles tanto en investigación básica como en aplicada a la búsqueda de fármacos.

autoinmunes, proporcione a la Ciencia plataformas útiles para estudios moleculares, genéticos y, especialmente, para el ensayo de fármacos. La moderna Biología Sintética nos ofrece herramientas para reconstituir en la célula de la levadura rutas bioquímicas completas, sean éstas o no homólogas a las intrínsecas. De hecho, pretendemos con ello construir un **“modelo dentro de un modelo”**, ensamblando, por ejemplo, el inflammasoma humano u otros complejos de señalización que regulan la inmunidad innata. La idea final es ser capaces de estudiar a nivel molecular las piezas humanas incorporadas en el mecanismo global del modelo, utilizar la levadura como un “microtubo de ensayo” de naturaleza celular en el que se proporciona a los complejos proteicos humanos un entorno bioquímico adecuado que permita realizar sobre ellos estudios funcionales sin necesidad de recurrir a los modelos animales.

EPÍLOGO: MODELOS A IMITAR

Reservo para terminar una acepción especial en el diccionario del término “modelo”, que reza así: ***En las obras de ingenio y en las acciones morales, ejemplar que por su perfección se debe seguir e imitar.*** Abriendo esta definición a las

personas, no puedo acabar este discurso sin mencionar a quienes han sido mis “modelos” en la vida y en la ciencia. Debo comenzar, por supuesto por mi familia biológica, mis padres, que me educaron en el libre pensamiento y apoyaron sin condiciones mi descabellada y errática empresa de seguir un camino inspirado por la pasión, la búsqueda de la verdad y de la belleza. Hablando de modelos, mi padre ha sido siempre un referente al que he aspirado parecerme. En vano, tal es su talla intelectual, velada al mundo por su actitud estoica y su modestia. En sus palabras y en sus silencios reside toda la sabiduría del mundo. Él, antes que la Ciencia, me ha demostrado con su ejemplo que todo se consigue con tiempo, constancia, dedicación y paciencia. También mi hermano, Alejandro, músico, bibliotecario y Doctor en Estudios del Mundo Antiguo quien, por su conocimiento y erudición en cultura clásica y contemporánea, sería un valor más digno para esta Academia que quien hoy tiene el honor de ser investido. De la misma manera aspiro a ser un modelo para Román y Patricia a quienes he procurado adiestrar entre la tolerancia y el espíritu crítico en una sociedad hiperconectada, compleja y llena de incertidumbre, en la que se nos obliga a menudo a vivir demasiado deprisa. También quiero recordar a quienes han caminado conmigo, desde mi juventud hasta este día. Sé que,

como en la investigación científica, en la vida se aprende a base de prueba y error. Espero que mis aciertos y mis errores les inspiren a mis compañeros y compañeras de viaje no dejar nunca de experimentar por sí mismas. En la vida y en la ciencia, en palabras de Séneca, *ningún descubrimiento se haría ya, si nos contentáramos con lo que sabemos.*

De igual modo, deseo dedicar un sentido homenaje con estas palabras a mi familia académica, mis colegas en la Universidad, maestros y discípulos. No puedo mencionar a todos, pero sí a María Molina, siempre apunalándome y, a la vez, confiando en mí, y a su brazo derecho, mi compañero y amigo el Dr. Humberto Martín y, por supuesto, en el recuerdo, al Profesor César Nombela, un modelo de integridad, templanza y perseverancia, un referente humanístico y moral para mí y para todos quienes trabajamos con él durante décadas. Mis agradecimientos estarían incompletos si no mencionase a quienes han creído en mis proyectos científicos a lo largo de mi carrera investigadora: los *senior*, como Miguel Sánchez, Mike Snyder, Jeremy Thorner, Rafael Pulido, Jaime Mota, Suzana Salcedo, Gunnar Schroeder, José Bengoechea, Jon Kagan, y los *junior*, jóvenes pero no menos brillantes, Gema González Rubio y Charlie Evavold, con quienes espero

seguir navegando, con el viento de la Ciencia a favor, en busca de inspiración.

Invierto ahora, señores y señoras, la pirámide académica y con su permiso otorgaré también la categoría de modelo a mis discípulos y discípulas, de quienes he aprendido tanto como de mis maestros y a quienes debo, sin duda, que se mantenga intacta a lo largo de tantos años y tribulaciones la llama de la motivación: Javier Jiménez, Isabel Rodríguez Escudero, María Jiménez, Teresa Fernández-Acero, Julia Coronas Serna, Marta Valenti, Elba del Val, Sara López Montesino, Óscar Barbero, y tantos otros que se han formado durante los últimos 32 años o aún se forman como Doctores a mi lado en la Unidad 3 de Investigación del Departamento de Microbiología y Parasitología de la UCM. Algunos de ellos, un día, sin duda ocuparán estos escaños.

No cerraré este discurso sin mi sincero agradecimiento a quienes han hecho posible que esté dirigiéndoles hoy estas palabras. En primer lugar a ustedes, Excelentísimos Señores Académicos que tuvieron a bien aprobar mi candidatura en los difíciles tiempos pandémicos, en los que gané cierta notoriedad, acaso inmerecida, en mi afán de traducir a la sociedad la compleja semántica del lenguaje babilónico con el

que se nos bombardeaba a tiempo real con los últimos avances en virología y vacunología. Y, por supuesto, a quienes presentaron y defendieron dicha candidatura, los Excelentísimos Señores Académicos, D. Antonio Doadrio Villarejo, también Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia, D. Federico López Mateos y D. José Luis Ocaña Moreno. Debo mencionar de manera especial a mi predecesora en la medalla que ostentaré, la Dra. María Teresa Miras, a quien conocí someramente, pero admiré profundamente. Su relevancia en el campo de las bases bioquímicas de múltiples procesos en el campo de la Neurobiología es sencillamente abrumadora, como lo era su desbordante personalidad y su capacidad de trabajo. Ocupar su escaño me otorga una enorme responsabilidad, dada su significación como investigadora y como farmacéutica. Sé que no voy a estar a la altura de una mujer de su estatura intelectual y simplemente aspiro a ocupar con dignidad el enorme vacío que ha dejado en esta Academia. Como profesor universitario, me atrae especialmente la responsabilidad de participar en la única magna institución académica nacional con representación interdisciplinaria, uno de cuyos fines es *contribuir al desarrollo de las Ciencias, las Letras, las Artes y de todo aquello que tienda a la difusión de la Cultura*. No hay

empresa más noble que esta. Llego a esta Academia con la ilusión de un niño, de la mano de mujeres y hombres que han sido mis guías, mis pilotos... En definitiva, mis modelos. Espero seguirlos encontrando aquí. Desde esta altura, a hombros de gigantes, solo cabe optimismo: se vislumbran grandes horizontes.

He dicho.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

Addison JW, Henkin L, Tarski A., Editores. 1963. The Theory of Models. Proceedings of the 1963 International Symposium at Berkeley.

Ahammed B, Kalangi SK. 2024. A Decade of Organoid Research: Progress and Challenges in the Field of Organoid Technology. *ACS Omega* 9(28):30087-30096. doi: 10.1021/acsomega.4c03683

Aristóteles. Metafísica. Libro IX, cap. X. De lo verdadero y de lo falso. García Yebra, Ed. Gredos, Madrid.

Ashburner M, Ball CA, Blake JA, Botstein D, Butler H, Cherry JM, Davis AP, Dolinski K, Dwight SS, Eppig JT, Harris MA, Hill DP, Issel-Tarver L, Kasarskis A, Lewis S, Matese GC, Richardson JE, Ringwald M, Rubin GM, Sherlock G. 2000. Gene Ontology: tool for the unification of biology. *Nature Genetics* 25: 25–29.

Bay JC. 1909. Emil Christian Hansen 1842-1909. Discoverer of the Principle of the Pure Culture in Fermentation Industries. *Scientific American* 68: 1764supp.

Bertile B, Matallana-Surget S, Tholey A, Cristobal S, Armengaud J. 2023. Diversifying the concept of model organisms in the age of –omics. *Comm Biology* 6: 1062. doi: s42003-023-05458-x.

Bonevac D. 2006. Fictionalism.
<<http://philosophical.space/papers/Fiction.pdf>> [Consultado en agosto 2023].

Carnap R. 1966. An Introduction to the Philosophy of Science. Gardner M., Ed. Dover Publications Inc., New York.

- Cid VJ, Adamíková L, Cenamor R, Molina M, Sánchez M, Nombela C. 1998. Cell integrity and morphogenesis in a budding yeast septin mutant. *Microbiology*;144 (12):3463-3474. doi: 10.1099/00221287-144-12-3463.
- Cid VJ, Durán A, del Rey F, Snyder MP, Nombela C, Sánchez M. 1995. Molecular basis of cell integrity and morphogenesis in *Saccharomyces cerevisiae*. *Microbiol Rev.* 59(3):345-86. doi: 10.1128/mr.59.3.345-386.1995.
- Cid VJ, Shulewitz MJ, McDonald KL, Thorner J. 2001. Dynamic localization of the Swe1 regulator Hsl7 during the *Saccharomyces cerevisiae* cell cycle. *Mol Biol Cell* 12(6):1645-69. doi: 10.1091/mbc.12.6.1645.
- Coronas-Serna JM, Del Val E, Kagan JC, Molina M, Cid VJ. 2021. Heterologous Expression and Assembly of Human TLR Signaling Components in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biomolecules*. 11(11):1737. doi: 10.3390/biom11111737.
- Coronas-Serna JM, Valenti M, Del Val E, Fernández-Acero T, Rodríguez-Escudero I, Mingo J, Luna S, Torices L, Pulido R, Molina M, Cid VJ. 2020. Modeling human disease in yeast: recreating the PI3K-PTEN-Akt signaling pathway in *Saccharomyces cerevisiae*. *Int Microbiol.* 23(1):75-87. doi: 10.1007/s10123-019-00082-4.
- Damerow P. 2012. Sumerian Beer: The Origins of Brewing Technology in Ancient Mesopotamia. *Cuneiform Digital Library Journal* (ISSN: 1540-8779) <https://cdli.mpiwg-berlin.mpg.de/> [Consultado en julio 2024]
- Duina AA, Miller ME, Keeney JB. 2014. Budding yeast for budding geneticists: a primer on the *Saccharomyces cerevisiae* model system. *Genetics*. 197(1):33-48. doi: 10.1534/genetics.114.163188.

- Feyder S, De Craene JO, Bär S, Bertazzi DL, Friant S. 2015. Membrane trafficking in the yeast *Saccharomyces cerevisiae* model. *Int J Mol Sci.* 16(1):1509-25. doi: 10.3390/ijms16011509.
- Friedberg, EC. 2014. A Biography of Paul Berg: The Recombinant DNA Controversy Revisited. World Scientific, Singapur.
- Gaikani HK, Stolar M, Kriti D, Nislow C, Giaever G. 2024. From beer to breadboards: yeast as a force for biological innovation. *Genome Biol.* 25(1):10. doi: 10.1186/s13059-023-03156-9.
- Goffeau A, *et al.* (1996) Life with 6000 genes. *Science* 274(5287):546, 563-7.
- Gómez Santos M. 1993. Severo Ochoa: la Emoción de Descubrir. Ed. Pirámide. Madrid.
- Gunawardena J. 2014. Models in biology: 'accurate descriptions of our pathetic thinking' *BMC Biology* 12: 29.
- Hartwell LH. 1991. Twenty-five years of cell cycle genetics. *Genetics* 129(4):975-80. doi: 10.1093/genetics/129.4.975.
- Herskowitz I. Building Organs and Organisms: Elements of Morphogenesis Exhibited by Budding Yeast. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 62: 57-63.
- Jiménez Cid A. Paisajes del Inframundo. La leyenda del agua de la vida en la *Novela de Alejandro*. Ed. Universidad de Sevilla, Sevilla.
- Jiménez Cid, V. 2023. Cómo el ser humano domesticó a la levadura. *The Conversation* <<https://theconversation.com/como-el-ser-humano-domestico-la-levadura-que-nos-regalo-el-vino-y-la-cerveza-209421>>
- Kant I. Crítica del Juicio. Ed. Austral, Barcelona (2013)

Liti G. 2015. The fascinating and secret wild life of the budding yeast *S. cerevisiae*. *Elife* 25:4:e05835. doi: 10.7554/eLife.05835

Livingstone PM. 2011. Badiou, Mathematics and Model Theory. University of New Mexico.
<<https://www.unm.edu/~pmliving/Badiou%2C%20Mathematics%2C%20and%20Model%20Theory.pdf>> [Consultado en Agosto 2023]

Mojica FJM, Montoliu L. 2016. On the Origin of CRISPR-Cas Technology: From Prokaryotes to Mammals. *Trends Microbiol.* 24(10):811-820. doi: 10.1016/j.tim.2016.06.005.

Miras Portugal MT. Los receptores de nucleótidos, piezas clave en la formación del sistema nervioso. Discurso pronunciado en su Toma de Posesión como Académica de la Real Academia de Doctores de España. 6 de marzo de 2019.

Navlakha, S. Bar-Joseph Z. 2011. Algorithms in nature: the convergence of systems biology and computational thinking. *Mol. Syst. Biol.* 8:7:546. doi: 10.1038/msb.2011.78.

Ordine, N. 2017. La Utilidad de lo Inútil. Ed. Acantilado, Barcelona.

Pasteur L. 1876. *Etudes sur la Biere, ses Maladies, causes qui les provoquent procede pour la rendre inalterable, avec une Theorie nouvelle de la Fermentation*. Ed. Gauthier-Villars, Paris.

Platón, República, Libro VII, Ed. Gredos, Madrid 1992.

Real Academia Española de la Lengua: Diccionario de la lengua española, 23.^a ed., [versión 23.7 en línea]. <<https://dle.rae.es>> [Consultado agosto 2023]

Rodríguez-Escudero I, Roelants FM, Thorner J, Nombela C, Molina M, Cid VJ. 2005. Reconstitution of the mammalian PI3K/PTEN/Akt pathway in yeast. *Biochem J.* 390(2):613-23. doi: 10.1042/BJ20050574.

Russell B. 1903. *The Principles of Mathematics*. Ed. 1992. Routledge, Londres.

Séneca LA. *Diálogos* (4^a ed.). Ed. Tecnos, Madrid.

Shedlock DJ, Silvestri G, Weiner DB. 2009. Monkeying around with HIV vaccines: using rhesus macaques to define 'gatekeepers' for clinical trials. *Nat Rev Immunol.* 9(10): 717–728. doi: 10.1038/nri2636.

Shelley, M. 1818. *Frankenstein, the Modern Prometheus*. University of California Press, 1998. California, EEUU.

Valenti M, Molina M, Cid VJ. 2021. Heterologous Expression and Auto-Activation of Human Pro-Inflammatory Caspase-1 in *Saccharomyces cerevisiae* and Comparison to Caspase-8. *Front Immunol.* 14;12:668602. doi: 10.3389/fimmu.2021.668602.

Walther A, Hesselbart A, Wendland J. 2014. Genome sequence of *Saccharomyces carlsbergensis*, the world's first pure culture lager yeast. *G3 (Bethesda)* 4(5):783-93.

*Se ofrece al lector una lista de publicaciones consultadas para la elaboración de este discurso con el fin de guiarle por las fuentes que inspiraron su redacción, sin ánimo de ser exhaustivo.

**Contestación al discurso del Excmo. Sr. D. Víctor
Jiménez Cid por el Excmo. Sr. D. Antonio Luis Doadrio
Villarejo**

Excelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia de
Doctores de España, Excelentísimos e Ilustrísimos
académicos, Señoras y Señores.

Si quisiéramos hacer una biografía académica muy breve de nuestro recipiendario, diríamos que: Víctor Jiménez Cid es Catedrático de Universidad en el Departamento de Microbiología y Parasitología de la Universidad Complutense de Madrid y que su investigación se centra en la biología molecular y celular de esta levadura, especialmente en procesos de señalización celular y en el estudio de genes relacionados con patologías humanas como enfermedades infecciosas, inflamación y cáncer. Además, es miembro correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia y, desde hoy, es académico numerario de nuestra querida Real Academia de Doctores de España.

Sin embargo, esta biografía no haría justicia a sus muy notables logros científicos, como son:

1. **Investigación en Señalización Celular:** Ha realizado investigaciones significativas sobre procesos de señalización celular en levaduras, lo que ha contribuido a nuestra comprensión de cómo las células responden a estímulos y regulan su funcionamiento.
2. **Genética y Morfogénesis:** Su tesis doctoral se centró en aspectos genéticos y moleculares de la morfogénesis en *Saccharomyces cerevisiae*, lo que proporcionó información valiosa sobre el desarrollo y los mecanismos responsables de la división celular y el mantenimiento de la integridad de la pared celular de esta levadura.
3. **Relación con Patologías Humanas:** Víctor Jiménez Cid también ha investigado genes relacionados con enfermedades humanas, como infecciones, inflamación y cáncer. Sus hallazgos pueden contribuir al desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas con implicaciones clínicas importantes.
4. **Editor Asociado:** Además de su investigación, ha servido como editor asociado en diversas revistas científicas internacionales del área de la Microbiología.

En resumen, su trabajo de investigación ha contribuido significativamente al desarrollo de estrategias de biología

molecular y celular, específicamente en el modelo biológico de la levadura, y ha tenido un impacto en ampliar la frontera del conocimiento en el campo de la biomedicina.

Actualmente, Víctor Jiménez Cid se centra en la señalización celular en el modelo eucariótico *S. cerevisiae*. Su investigación explora la aplicación de este modelo para estudios moleculares sobre genes relacionados con enfermedades humanas, tanto en el campo del cáncer y las enfermedades autoinmunes o de componente inflamatorio, como en la interacción de bacterias patógenas con el hospedador.

En su investigación sobre señalización celular, Víctor Jiménez Cid ha logrado avances significativos en la comprensión de los mecanismos moleculares que regulan las respuestas celulares. Algunos de los logros notables incluyen:

1. **Vías de Transducción de Señales:** Ha identificado componentes y caracterizado funcionalmente vías de señalización clave en oncogénesis, como la vía de la PI3K (fosfatidil-inositol quinasa) y las vías de MAPK (quinasa activada por mitógenos). Estas vías son esenciales para la comunicación entre células y la adaptación a cambios ambientales en el sencillo modelo

de levadura, pero regulan diversos aspectos del desarrollo tumoral en nuestros tejidos.

2. **Regulación de la Proliferación Celular:** Su investigación ha arrojado luz sobre cómo las señales extracelulares influyen en la proliferación celular y la diferenciación, en especial sobre la proteína supresora de tumores PTEN. Esto es relevante tanto en el contexto del cáncer como en el desarrollo normal de los tejidos. Durante su tesis doctoral en la Universidad Complutense y su etapa postdoctoral en la Universidad de California en Berkeley, publicó artículos seminales sobre la función y regulación de las proteínas denominadas septinas en la regulación de la división celular.
3. **Interacciones Proteína-Proteína:** Ha estudiado interacciones específicas entre proteínas en las vías de señalización, así como la interacción de factores de virulencia bacterianos que actúan sobre ellas. Estas interacciones son cruciales para la transmisión precisa de señales dentro de la célula y su manipulación por los patógenos intracelulares para establecer su nicho durante la infección.

4. **Modulación de la Respuesta Inmunitaria:** Mediante el desarrollo de modelos de levadura humanizada para realizar estudios genéticos y farmacológicos sobre proteínas humanas, el doctor Jiménez Cid también ha investigado cómo las señales celulares afectan la respuesta inmunitaria, lo que tiene implicaciones en enfermedades de componente inflamatorio, degenerativas y crónicas.

Su trabajo ha contribuido al conocimiento fundamental de diversas rutas de señalización celular y su relevancia en la salud y la enfermedad.

Los avances en la investigación de señalización celular tienen aplicaciones significativas en la medicina y la terapia. Algunas de estas aplicaciones incluyen:

1. **Cáncer y Terapias Dirigidas:** Comprender las vías de señalización permite desarrollar terapias dirigidas específicas para ciertos tipos de cáncer. Por ejemplo, inhibidores de quinasas pueden bloquear vías de señalización aberrantes en células cancerosas.
2. **Enfermedades Autoinmunes:** La modulación de la respuesta inmunológica a través de señalización celular

es relevante para tratar enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide o el lupus.

3. **Regeneración de Tejidos:** La señalización celular influye en la proliferación y diferenciación celular. Esto es crucial para la regeneración de tejidos dañados o la ingeniería de tejidos.
4. **Farmacología Personalizada:** Conocer las vías de señalización permite adaptar tratamientos farmacológicos según las características genéticas y moleculares del paciente.

Estos avances proporcionan herramientas para abordar enfermedades específicas de manera más precisa y efectiva. Además, tienen un impacto directo en la práctica clínica al mejorar la precisión y eficacia de los tratamientos.

El beneficiario que hoy toma posesión de su plaza, apoyado plenamente por nuestra sección de Farmacia, Víctor Jiménez Cid, se licenció en Farmacia por la Universidad Complutense en el año 1991, con calificación media de 9,43 sobre 10 y obtuvo su doctorado también en Farmacia, por la Universidad Complutense de Madrid en 1996 con la calificación de apto *cum laude*. Obtuvo el Premio Extraordinario de Licenciatura y Diplomatura por el área de Ciencias Biomédicas.

Ha completado su formación en las universidades norteamericanas de Yale (New Haven, CT), Harvard Medical School (Boston, MA) y California (Berkeley, CA) con becas postdoctorales y ayudas de movilidad de los programas Fullbright, del Amo, del Ministerio de Ciencia e Innovación y del Real Colegio Complutense en Harvard.

Después de su estancia en Berkeley, obtuvo por oposición una plaza de Profesor Titular en el área de Microbiología en la Universidad Complutense en 2003.

Desde 2018, es catedrático de Microbiología en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense, donde ejerce su actividad académica hace ya 28 años,

Ha tenido como maestros a destacadas figuras de la microbiología nacional, los Dres. César Nombela Cano y María Molina Martín, así como al Prof. Jeremy W. Thorner, Emeritus Professor en la UC Berkeley, su mentor en la etapa postdoctoral.

Tiene 5 sexenios de investigación, así como 5 tramos docentes, los máximos que se pueden obtener por su edad.

Ha dirigido hasta la fecha, 8 tesis doctorales. Ha publicado 60 artículos en revistas indexadas, de las que 38 se

corresponden con el primer cuartil y ha efectuado más de 60 comunicaciones en Congresos Internacionales.

Tiene un IH de 30 con 3.405 citas, lo que es muy relevante en el campo de la microbiología.

Ha participado en 27 proyectos de investigación, siendo actualmente investigador principal de un proyecto del Plan Nacional en vigor.

Es miembro de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Microbiología, donde ha promovido proyectos divulgativos en temas relacionados con la microbiología. Entre ellos, destaca el proyecto MicroMundo, consistente en una estrategia de Ciencia Ciudadana mediante Aprendizaje-Servicio que integra diversos niveles educativos para crear cultura científica en la sociedad sobre la resistencia a los antibióticos, un acuciante problema de salud global señalado por la OMS y la Asamblea de la Naciones Unidas.

MicroMundo se ha implementado con éxito en 30 universidades de España y Portugal y ha sido premiado por el Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos en su última edición y por el sistema de salud británico en 2019 con el

premio Antibiotic Guardian en la categoría de Community Engagement.

El Dr. Jiménez Cid, es un gran comunicador en el campo de la ciencia divulgativa donde también ha desempeñado una notable labor informativa en los medios de comunicación, especialmente durante la crisis del SARS-CoV-2, trascendiendo a la sociedad los hallazgos científicos, las medidas de prevención y el desarrollo de vacunas y fármacos en el contexto pandémico.

El Dr. Jiménez Cid, es una persona muy comprometida en todos los trabajos o proyectos que se le encomiendan. Un ejemplo, es su implicación como coordinador del programa COVID19 de la Universidad Complutense, realizando test PCR a todos los profesores de la Facultad de Farmacia de la Complutense, siguiendo el cribado y realizando los análisis pertinentes, en un excelente y no remunerado trabajo, en beneficio del colectivo docente y administrativo de la Facultad de Farmacia.

En su magistral discurso de ingreso, nos ofrece una reflexión sobre el concepto de “modelo” en ciencias, basado en su experiencia con el organismo modelo en el que ha basado su carrera investigadora, la levadura *Saccharomyces*

cerevisiae con el cual ha obtenido relevantes éxitos científicos y de cuya transcendencia en la comunidad científica y clínica hemos detallado anteriormente.

Posteriormente, pasa a relatar la relación histórica de esta levadura con el ser humano que la data desde el periodo Neolítico y de su atribución, ya en el siglo XIX, con la fermentación, responsable de la elaboración del pan y del vino.

Continúa con una discusión sobre la “teoría de modelos”, citando sus orígenes en la Universidad de California en Berkeley que tan bien conoce y su aplicación a *S. cerevisiae*, concluyendo que su modelo no define en sí el metalenguaje, sino que aporta una herramienta de trabajo o “kit” de herramientas al aplicar el método científico.

Después hace una pregunta: ¿En función de qué criterios elegimos un determinado modelo de estudio en el campo de las Ciencias de la Vida? Para contestarla, recurre primero al uso histórico de organismos modelo en biología, en el que se pueden utilizar modelos de experimentación similares al organismo humano, como cobayas, ratas y ratones con fines biomédicos en donde entra en la ética de la utilización de animales de laboratorio y en su sustitución con la utilización de cultivos con células madre. En segundo lugar, nos habla de su

adecuación al problema de estudio, clave del éxito de modelos ya establecidos, destacando el papel de la bacteria *Escherichia coli* en este campo y del desarrollo de la biología molecular y la Era genómica.

Nos habla después del rol esencial de la levadura en el proceso de fermentación de Pasteur y, más tarde, de la cerveza “lager” aislada en la factoría Carlsberg de Copenhague. Posteriormente, se refiere al auge de la ingeniería genética y la clonación molecular, lo que ha permitido el desarrollo de vectores genéticos y la aplicación de plásmidos capaces de replicar la *S. cerevisiae* y secuenciar sus cromosomas, llegando así a constituir el más versátil de los utilizados como organismo modelo y que conduce a la tercera acepción de “modelo” en la RAE: “Representación en pequeño de alguna cosa”, destacando que aunque su asimetría podía constituir un problema de universalidad del modelo, esto no es así, ya que no supone una anomalía, sino una peculiaridad que extiende su interés a otros campos de estudio.

Los plásmidos son moléculas pequeñas de ADN circular que se encuentran de forma natural en bacterias y algunas levaduras. Estas moléculas tienen la capacidad de replicarse de manera independiente dentro de las células hospedadoras.

Los plásmidos desempeñan varios roles importantes en las bacterias, como son:

1. **Resistencia a antibióticos:** Algunos plásmidos portan genes que confieren resistencia a antibióticos. Esto permite a las bacterias sobrevivir en presencia de medicamentos antimicrobianos.
2. **Transferencia de genes:** Los plásmidos pueden transferirse entre bacterias a través de un proceso llamado conjugación. Durante la conjugación, una bacteria donante transfiere su plásmido a una bacteria receptora. Esto permite la propagación de características beneficiosas, como la resistencia a antibióticos o la capacidad de degradar ciertos compuestos.
3. **Metabolismo y adaptación:** Algunos plásmidos llevan genes que codifican enzimas específicas o proteínas que ayudan a las bacterias a metabolizar nutrientes particulares. Estos plásmidos pueden conferir ventajas adaptativas en entornos específicos.
4. **Producción de toxinas y virulencia:** Algunos plásmidos contienen genes que codifican toxinas o factores de virulencia. Estos genes pueden aumentar la capacidad de la bacteria para causar enfermedades.

5. Expresión de proteínas recombinantes: En biotecnología, los plásmidos se utilizan como vectores para expresar proteínas recombinantes en bacterias. Los científicos pueden insertar genes de interés en un plásmido y luego introducirlo en una bacteria para producir grandes cantidades de la proteína deseada.

Finaliza con el “modelo dentro de un modelo”, cuyo propósito es el de estudiar a nivel molecular las piezas humanas incorporadas en el modelo.

No puedo terminar, sin añadir el aspecto humano del Dr. Jiménez Cid, el cual nació fortuitamente en Ciudad Real, pero su familia se trasladó pronto y de nuevo a Madrid donde ha transcurrido toda su vida. Sus padres, Paco y Mari Carmen, le han enseñado bien y han sido forjadores con su talante de la personalidad afable, considerada y generosa de Víctor Jiménez.

En su toma de posesión de una plaza de académico correspondiente en la Real Academia Nacional de Farmacia, la académica de número Dra. María Molina decía: “El amor a su familia, y en especial a sus hijos Patricia y Román, a los que adora, la amistad y compañerismo hacia los miembros de su Departamento y Facultad, a sus colegas de la comunidad

científica y su desvelo y cariño hacia los miembros de su grupo de investigación son también señas de identidad de este nuevo Académico”, lo que subrayo plenamente.

Concluyo mostrando mi convencimiento de que el Profesor Jiménez Cid, al que tengo hoy el honor de presentar, contribuirá con su mejor voluntad y entusiasmo a la actividad de la Real Académica Nacional de Doctores de España, desde la que le doy, en nombre de esta ilustre Institución, la más cariñosa bienvenida.

He dicho.