

*Excmo. Señor Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia,*

*Excmas. Señoras y Señores Académicos,*

*Señoras y Señores:*

Cuando empezaba a elaborar estas líneas se agolpaban en mi mente viejas y nuevas experiencias y siempre entrañables amistades. Hoy me encuentro aquí, en este lugar, porque amigos de ahora y de siempre han querido que así fuese y ellos han sido los que con perseverancia me han inducido a que persistiera para ingresar en esta Real Academia. Manuel Ruiz Amil, Julio R. Villanueva, Román de Vicente Jordana, Antonio Portolés Alonso, Bartolomé Ribas Ozonas, Federico Mayor Zaragoza, María Cascales Angosto, fueron en una o en otra ocasión o en todas, amables presentadores, pero estoy convencido, porque hubo continuos ofrecimientos de otros académicos, que los nombres antes señalados se hubieran ampliamente incrementado. Gracias a todos. Permítanme, estimados amigos, que en este ámbito esquemático resalte para mí un nombre especial y entrañable, el de Antonio Portolés Alonso, que nos ha dejado cuando ya había iniciado el escribir el presente discurso de ingreso.

Hoy me encuentro aquí para este acto. Pero la verdad es que en este salón amarillo o en el rojo habré estado dos centenares de ocasiones desde que el 2 de diciembre de 1999 leí mi discurso de entrada como Académico Correspondiente, por tanto bien puedo decir, en esta Casa me siento en mi casa.

Como es costumbre tradicional en esta Real Academia, es mi deseo pronunciar unas palabras sobre mi antecesor en la ocupación de la Medalla número 11. Fue el Profesor Doctor Don Manuel Gómez-Se-

rranillos Fernández, nacido en Talavera de la Reina (Toledo), el 14 de noviembre de 1914, y fallecido en Madrid el 26 de marzo de 2003, Catedrático de Farmacognosia General y Especial de la Universidad Complutense entre 1968 y 1975, sustituyendo en la Cátedra a Don César González Gómez, que la desempeñó cerca de cuarenta años hasta su jubilación.

La trayectoria profesional del Profesor Gómez-Serranillos estuvo marcada, en sus primeros años, por la situación que se desarrollaba en España, ya que se licenció en 1936 en la Universidad de Madrid. Fue destinado en 1937 a la Farmacia Militar de Talavera de la Reina; en 1938 a la Farmacia Móvil de Campaña de la División número 12 en la que permaneció hasta el final de la guerra, siendo destinado en 1939 a la Farmacia Central Regional número 1 de Madrid.

Ya en la década de los años cuarenta se adentra en la docencia obteniendo en 1943 la Cátedra de Materia Farmacéutica Vegetal en la Facultad de Farmacia de Santiago de Compostela, pasando en 1946 a ser Catedrático de Farmacognosia y Farmacodinamia de la misma Universidad hasta su traslado a Madrid en 1968 donde permaneció hasta su jubilación. Sinceramente le rindo homenaje de aprecio y cariño.

Pertenezco a un curso de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense que si por algo se caracterizó fue por la entrañable rivalidad en el estudio y por la gran amistad de sus componentes, la cual ha permanecido a lo largo de más de medio siglo.

Allá por 1947, entré por primera vez al amplio vestíbulo de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense tras cursar el primer año en la Facultad de Ciencias. Aquel fue un hecho que ha marcado toda la trayectoria de mi vida. Transcurrido tanto tiempo, aún recuerdo, como dije en otra ocasión, la primera excursión de botánica al Valle de la Fuenfría... «cada uno debe traer en la mano derecha la *Amanita muscaria* y en la izquierda el Helecho macho», nos instaba Don Salvador Rivas Goday a unos alumnos entre ingenuos y asustados.

Creo que todos los alumnos de aquel tiempo tenemos en la memoria a los profesores de entonces. El 8 de abril de 1999, con ocasión de la recepción como Académico de Honor del Profesor Don Manuel Losada Villasante, hizo referencia a todos ellos. Su recuerdo también es el

mío; vaya uno especial en este momento a Don Ángel Santos Ruiz, mi último Catedrático, que nos dejó hace relativamente pocas fechas y que siempre tuvo un especial afecto y cariño por esta Real Academia.

Permítanme que haga una pequeña semblanza de uno de ellos: don José María Albareda Herrera, Catedrático de la Facultad de Farmacia y miembro de esta Corporación.

Don José María Albareda Herrera fue para muchos y desde luego para mí, la figura trascendente para la Ciencia y la Investigación en la etapa que se inicia en 1939, a él se debe, en primerísimo término, la ley de noviembre de 1939, de creación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Hace ya 66 años de su fundación y creo conveniente recordar que a través de su magisterio se hizo posible esa institución en cuyo cobijo muchos científicos españoles, y entre ellos quien les habla, tuvo posibilidades y acogida. Sin embargo, en estos momentos, no deseo ser yo, por mi vinculación afectiva y siempre reafirmada hacia don José María Albareda, el que exponga la valoración del Consejo y de su valioso promotor.

El 28 de mayo de 1952 tomaba posesión como Académico de Número de la Real Academia de Medicina Don José María Albareda. La presentación fue leída por Don Gregorio Marañón Posadillo, y decía: ...«como yo no estoy en el centro de la ortodoxia política, a cuyo calor ha surgido la gran estructura del Consejo, creo que tengo autoridad para que mi elogio alcance el doble valor que la sinceridad rigurosa de espectador y colaborador añade a la estricta verdad. Nada hay más difícil en nuestros días (y ahora también, añado yo) porque la pasión viene perturbando desde largo atrás, que el reconocimiento de la justicia. Nada hay más difícil que esto tan sencillo de decir, cuando debe decirse, que las cosas son como son. Y es lo cierto que en nuestros días no han tenido los hombres de ciencia tantas posibilidades de trabajo y de ser ayudados por el Estado en sus afanes como bajo la tutela del Consejo...» ...«supo, Albareda, eludir no ya los impulsos de la pasión, lo cual es condición habitual de los hombres dignos, sino alcanzar, lo que es más arduo todavía, ignorar que esa pasión existe y realizar su obra con la serenidad que exige el sentido universal de la Ciencia».

Cuando el Profesor Doctor Gregorio Marañón leía su discurso de presentación, un grupo de jóvenes estudiantes estábamos, a un mes

vista, finalizando nuestra carrera académica en la Facultad de Farmacia; Manuel Losada, Julio Rodríguez Villanueva, Manuel Ruiz Amil, María Rosa Villarejo, José Antonio Cabezas, José Avelino Pérez Geijo, Pedro Malo García, María del Carmen Alvarado, Eugenio Laborda, Isabel Bernal, Antonio Vélez, etc., etc., e iniciábamos nuestro futuro.

Cuatro años antes (1948), es decir, cuando realizábamos el primer curso en la Facultad de Farmacia, Don José María Albareda pronunciaba una conferencia en el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza y en ella manifestaba: «...hoy la Facultad de Farmacia orienta investigaciones en Química, en Bioquímica, en Físico-Química Fisiológica, en Farmacognosia, en Fisiología Vegetal y Genética, en Microbiología, en Ciencias del Suelo... Dentro de muy pocos años, España tendrá centros de investigación en los que las aplicaciones de la Biología, de la Química, alcanzarán su desarrollo culminante, de tono internacional ... donde convergerán todos los que sepan...»

En 1951, un año antes de finalizar la carrera, recibí una ayuda del Consejo para trasladarme los meses de verano a Lisboa e iniciarme en investigación sobre Citología Vegetal con el profesor Flavio Resende de la Facultad de Ciencias; en 1953 lo hice a la Estación Experimental de Aula Dei en Zaragoza con el Doctor J. Hin Tjio, un javanés de origen chino al que el profesor E. Sánchez Monge recomendó traer a España por sus estudios en Citogenética Vegetal. En 1956 Tjio y Levan publicaron el número exacto del cariotipo humano. Así, cuando mediante una beca predoctoral me trasladé al Max-Plank Institut für Züchtungsforschung en Voldagsen (en Hannover, Alemania) ya había dado mis primeros pasos junto a personas de conocido prestigio. El Max-Plank de Voldagsen estaba en aquel entonces ubicado en una finca que fue del barón Karl Friedrich Hieronymus von Münchhausen, y era dirigido por el Profesor Doctor W. Rudolf, experto en Mejora Vegetal. Allí inicié mis estudios sobre el desarrollo embrionario de dos especies del género *Phaseolus*, *vulgaris* y *multiflorus*, así como de los cruzamientos recíprocos entre ambas especies; la elaboración de los resultados daría lugar posteriormente a mi Tesis Doctoral. A finales de 1954 me trasladé al Botanisches Institut de la Universidad de Münster con el Profesor Doctor S. Strugger. Hacía ya más de medio año que Manuel Losada Villasante se encontraba trabajando allí.

Tres meses estuve en Münster, dedicándome a la aplicación de la microscopía óptica y electrónica al estudio del desarrollo de los plástidos, antes de mi regreso a España.

En el segundo semestre de 1955 nos trasladamos M. Losada Villasante y G. Giménez Martín al Carlsberg Laboratorium de Copenhague, y Giménez Martín posteriormente a la Sveriges Ütsadesförening de Svalöv y a la Genetiska Institutionem de Lund (Suecia). Podría referirme a los científicos que por aquel entonces traté en ambas instituciones, pero no creo que sea ésta la ocasión ni el momento de hacerlo.

De regreso a España comencé a preparar la organización de un grupo de trabajo al que se adhirieron jóvenes estudiantes de la Facultad de Farmacia. Sin embargo, pensé razonablemente que debía ampliar más mi formación y en 1960 regresé a Alemania y posteriormente me trasladé a Suiza (Zürich) a la Eidg. Technische Hochschule, Institut für Allgemeine Botanik que dirigían los Profesores Frey-Wysling y Mühlethaler, Centro que poseía las más sofisticadas técnicas para el estudio del desarrollo y composición de las estructuras celulares. En este Centro, en 1963, fue un científico de nuestro Grupo, el Profesor Doctor Jorge Fernández López-Sáez, una de las mentes más claras y brillantes que he conocido, quien describió el proceso de la citocinesis vegetal en 1963-64 y más tarde se completó en Madrid; años después, en el mismo Instituto, el Doctor Sogo Sánchez, que provenía igualmente de nuestro grupo, hizo una publicación detallada del primer viroide, en este caso, en las células de *Solanum tuberosum*.

Volvamos atrás. Al regresar a Madrid en 1960 ya tenía mentalmente esbozada cuál sería la línea básica para el estudio e investigación en el futuro para el grupo que pudiera constituirse. El tema era y es atractivo. Por aquel entonces se sabía poco más que la descripción del proceso de la división del núcleo celular. El año 1953 trajo dos trabajos científicos de gran importancia e interés: la descripción por Watson y Crick de la estructura del DNA y el hallazgo por Howard y Pelc de los periodos interfásicos de la división de la célula, para algunos el inicio del conocimiento del ciclo celular proliferativo ... y aquí vamos a iniciar esta historia.

Primeramente deseo exponer un propósito y, a este fin, me he llevado de la letra, y espero que de la música, de don Alonso de Ercilla

y Zúñiga, que en el canto XXVI de la segunda parte de su poema épico *La Araucana*, escribe esta ilustrativa octava real:

Siempre la brevedad es una cosa,  
con gran razón de todos alabada,  
y vemos que una plática es gustosa  
cuanto más breve y menos afectada;  
y aunque sea la prolija provechosa  
nos importuna, cansa y nos enfada,  
que el manjar más sabroso y sazonado  
os deja cuando es mucho empalagado.

## **PROLEGÓMENOS SOBRE LA CÉLULA Y SU CICLO PROLIFERATIVO**

La célula es la unidad morfológica y fisiológica de los organismos vivos y es capaz de reproducirse en un ambiente adecuado. La proliferación celular puede ser considerada como la propiedad fundamental de los seres vivos. El mantenimiento de la vida depende directamente de la capacidad de reproducción celular; la permanencia de una especie radica en la reproducción de sus células germinales, mientras la supervivencia de cada individuo depende de la reproducción de sus células somáticas. Sólo algunos tipos celulares son capaces de sobrevivir largo tiempo sin reproducirse, tales como las esporas, en espera de condiciones adecuadas para su desarrollo a individuos; las células quiescentes en semillas y bulbos; las neuronas en el tejido nervioso para su mantenimiento estable... La inmensa mayoría de las células se encuentran frente al dilema, no el de Fidel Castro, «Revolución o muerte», sino el biológico, «Reproducción o muerte».

Los organismos unicelulares presentan como característica esencial que tras cada división celular se duplica el número de individuos. Una célula da lugar a dos células, pero aquí un organismo da lugar a dos organismos y su capacidad de reproducción viene unida a la capacidad de nutrientes de su ambiente. Ahora bien, en los organismos pluricelulares la situación es más compleja. Existen claramente dos vías de la actividad celular proliferativa: por una parte, la ontogénesis de un organismo que se efectúa a través del proceso de división celular so-

mática, con el que se constituyen todas sus unidades celulares, seguido de la diferenciación de las mismas, y por otra el proceso de formación de las células sexuales (gametogénesis) que tras la fecundación hace que se multiplique el número de individuos.

Con la fecundación dos células haploides (gametos) forman un cigoto, diploide, el cual, tras divisiones celulares somáticas, da lugar a los componentes celulares del organismo. La existencia de varios cientos de tipos celulares, por ejemplo, en los mamíferos, requiere necesariamente un detallado control de cada tipo para no poner en peligro a la «sociedad celular» y permitir una asociación cooperativa que dé origen a la actividad mancomunada del ser vivo.

Si nosotros miramos al microscopio un óvulo, éste no es más que una célula pequeña, redondeada, que es ajena, aparentemente, al ser complejo que por diferentes etapas del desarrollo, por multiplicaciones y diferenciaciones celulares, se convierte en el ser adulto. De hecho, se sobrepasa a cualquier imaginación de qué manera de una célula se pueden alcanzar masas de millones de células a través del proceso de proliferación celular, pero aún se puede considerar más maravilloso, la exacta organización que se observa a través de las células constituidas. Con una planificación extraordinaria se conforman tejidos y órganos y de una manera coordinada y fija se va originando el nuevo ser perfectamente en el tiempo y en el espacio.

El óvulo fecundado, pequeño y libre de cualquier estructura predecible, posee pues, tras los procesos de multiplicación y diferenciación celulares que conforman su desarrollo, a un nuevo ser adulto, en el que sus componentes constituyen una sociedad altamente estructurada al bien común. En este óvulo fecundado se encuentra el nuevo ser. Se puede decir que jamás se vio salir tanto de tan poco.

Dentro del conjunto trascendente de la reproducción celular para originar un organismo, el mantenimiento de éste exige al proceso celular reproductivo unas tasas de multiplicación sorprendentes. Veamos un caso puntual. Si un hombre adulto contiene 5 litros de sangre con  $5 \times 10^{13}$  de eritrocitos por  $\text{mm}^3$  y la vida media de un eritrocito son 120 días, es decir,  $10^7$  segundos, quiere decir que para el mantenimiento de la población de los glóbulos rojos, las células precursoras de los eritrocitos deben producir  $2,5 \times 10^{13}$  células nuevas cada 120 días, lo

cual equivale a una continua sustitución de los eritrocitos a razón de  $2,5 \times 10^6$  eritrocitos cada segundo. Por tanto, 2,5 millones de divisiones celulares cada segundo de nuestra vida es preciso a nuestro organismo para mantener la población normal de glóbulos rojos; 200.000 divisiones celulares por segundo, se ha calculado, para mantener estable la cantidad de linfocitos, y 20 millones de divisiones celulares por segundo son precisas para que diversos tejidos puedan renovarse en sus componentes celulares a medida que puedan deteriorarse en el transcurso de su actividad fisiológica.

En general, en la región basal de estos tejidos de renovación existe una franja de células cuya «diferenciación» estriba en estarse dividiendo siempre; por cada célula que desaparece en la región superficial del tejido es sustituida por otra que proviene de una capa más interna y de esta manera el tejido se muestra estable en su actividad y estable en el número de células. Los tejidos epiteliales son un buen ejemplo entre las células animales y los meristemos en los vegetales. Estos tipos de células que se están dividiendo siempre son las células troncales.

Este continuo y fabuloso hacer de la vida, que implica paralelamente un continuo deshacer, lleva a considerar a cada ser, en cada instante, como si fuese permanente y estable su composición y estado vital, una instantánea de una fotografía. El hecho que, en este estado, toda célula que desaparece es reemplazada por otra nueva, implica algo más que una sustitución, implica una renovación.

Viene a mi memoria en estos momentos aquellas proezas de aquellos españoles que relata Gonzalò Fernández de Oviedo, cronista de Indias por su Cesárea Majestad, que en el libro XVI de su monumental obra «Historia General y Natural de las Indias», manifiesta: «...por las cosas que habían oído de los indios de la isla de Boriquen, de la conquista y guerras pasadas en la isla La Española, e sabiendo como sabían ellos que la isla es muy grande e que estaba muy poblada e llena de gente de los naturales de ella, creían que era imposible el haberla sojuzgado los cristianos, sino porque debían de ser inmortales ... e que como habían venido de donde sale el sol así peleaban e que era gente celestial». Juan Ponce de León, Gobernador de Boriquen, por el Comendador Mayor de Alcántara, Fray Nicolás de Ovando, oyó esos relatos y otros que señalaban que hacia la banda Norte había infinidad de islas y entre ellas una especial de nombre Bimini en la que existía un



manantial inagotable que tenía la gran virtud que aquel anciano que bebía de él, rejuvenecía, y aquel joven, si lo hacía, jamás envejecería: «la fuente de la eterna juventud».

Todo tejido de renovación va formando continuamente células nuevas que rejuvenecen al tejido y «la fuente de la eterna juventud» se muestra en cada ser como un flujo continuo de nueva vida que aporta nueva savia y con ella el organismo trata de permanecer joven.

## PEQUEÑAS ELUCUBRACIONES

Desde sus orígenes el hombre se interesó siempre por la interpretación del mundo que le rodea y fruto de esta preocupación ha sido la creación de la Ciencia. Este conocimiento del Universo está dirigido a cubrir dos deseos esenciales de la naturaleza humana: el ansia de conocer y el ansia de dominar. En el frontispicio de una vieja casa en la provincia de Soria se encuentra esculpida sobre la piedra centenaria una frase, que por obvia, supera toda reflexión: «La Ciencia es poder».

El hombre ha ido elaborando sus conocimientos en un continuo observar y reflexionar y, finalmente, explicar y concluir ante un hecho dado. Cuando siguiendo la misma pauta otro hecho viene a contradecir al primero, se vuelve de nuevo a tratar de explicar ambos de acuerdo a las similitudes o diferencias que poseen, dando lugar a una teoría que los unifique. Así, el descubrimiento de contradicciones o de hechos nuevos inexplicables promueve, en general en el científico, la elaboración de una nueva teoría que intenta incluirlos a todos. No puede decirse que la teoría primera es ineficaz, pues sigue explicando los hechos que le sirvieron de base, lo que sucede es que la teoría nueva se presenta como una mejor aproximación a la realidad.

Hasta hace unos años el idealismo germánico y el racionalismo francés declaraban malas dichas teorías y procedían a la elaboración de otras que denominaban «buenas». El curso de la historia se encargó siempre de demostrar la relatividad de las nuevas concepciones y en manos del positivismo anglosajón se condujo al desarrollo del concepto de «aproximación». Desde este punto de vista, cualquier teoría es sólo una aproximación a la realidad, suficientemente buena mientras resulte razonable para explicar los fenómenos conocidos.

Este concepto de aproximación, íntimamente ligado a la cuantificación de los fenómenos, se muestra como una de las directrices esenciales en el desarrollo de las Ciencias Biomédicas. La Biología Celular actual, influenciada por la época, no es lógicamente una excepción. Hoy resulta imprescindible el abordar los hechos con criterios cuantitativos o semicuantitativos. No se trata, como pueden sospechar algunos morfólogos, de reducir la importancia de las observaciones cualitativas, sino de robustecerlas con el objetivo tratamiento matemático.

Por otra parte, científicos que tratan de acercarse a la verdad de un proceso biológico consideran con demasiada autosuficiencia o frivolidad, que hallazgos realizados por morfólogos carecen de actualidad, de tal manera que los hechos que se detallaron a través de imágenes y de descripciones basados en ellas pertenecen a una época científica obsoleta. ¡Qué ingenuos! Nadie podrá borrar del conocimiento humano lo que el hombre ha cimentado en el transcurso del tiempo.

«Pasito a pasito, como dice un nieto, mi abuelita me lleva al colegio».

## **BOSQUEJO HISTÓRICO**

El florecimiento renacentista trajo a la cultura universal una renovación del arte del pasado y con la mirada en el futuro condujo igualmente al interés por los hechos y razones científicas. Los sabios de la antigua Grecia exigían una actualización y la mente humana estaba preparada para darla. El conocimiento de numerosos fenómenos físicos y concretamente ópticos se evidenciaron. Se reconoció el poder de ampliación de las lentes y se aprendió a combinarlas del modo adecuado. El fruto no se hizo esperar. Con pocos años de diferencia Galileo inventa el telescopio y Jansen construye un aparato óptico compuesto por dos lentes destinado a observar los objetos pequeños. Se había abierto el camino hacia el estudio de dos mundos antitéticos, el macrocosmo y el microcosmo.

El siglo XVII se presentaba ya con unos medios que podían facilitar a jóvenes curiosos de la naturaleza, el comienzo de la observación del más allá de lo que se veía o vislumbraba. El microscopio venía a ser, según el decir de Robert Hooke, el aparato que «remediaría la invalidez de los sentidos».

Robert Hooke describe, por primera vez, en su libro *Micrographia* de 1665, cómo estarían constituidos los organismos, «por un conjunto de diminutas celdillas». Por células.

Robert Hooke, A.; Van Leeuwenhoek's; N. Grew; M. Malpighi; J. Swamendam; F. Fontana; J. B. Lamarck; H. Dutrochet, W. Hewson... y llegamos a 1833 con R. Brown (ver *European Journal of Cell Biology*, Vol. 47, 1988), cinco años antes de que Mathias Jacob Schleiden publicara su libro *Beiträge zur Phytogenesis* en el que el botánico alemán trata de explicar de qué manera se formaban las unidades celulares. En 1839, T. Schwann publica su libro *Mikroskopische Untersuchungen über die Übereinstimmung in der Structur und dem Wachsthum der Thiere und Pflanzen* e insertó al final un capítulo sobre la «Teoría celular»:... «todos los organismos y sus partes están constituidos por innumerables formaciones de características definidas. Hay un principio universal que rige el desarrollo de estas formaciones elementales en los organismos, por diferentes que sean, y este principio consiste en la formación de células».

Pero, ¿cómo se forman las células?

Correctamente expuesta la teoría celular, la de la formación de las células lo fue totalmente errónea. Schleiden describe en su *Beiträge zur Phytogenesis* tres posibilidades para que se originen las células: en la superficie de una masa celular preexistente; en los espacios intercelulares, o en el interior de las células. Se decidió por el último, en la superficie interna de cada célula epidérmica se origina una formación por engrosamiento, la cual actúa como un «citoblasto» constituyendo la «sustancia madre» de la nueva célula. De este modo las nuevas células se formarían dentro de cada «célula madre» desarrollándose como un embrión y en consecuencia las nuevas células se originarían por «endocitogénesis».

Quizás, al menos en parte, desde esta concepción provenga el llamar a las células que proliferan con el nombre de «células madre» y a su resultado como «células hijas», cuando, en verdad, la célula que se divide no realiza «un parto celular» sino que desaparece tras la división y a su vez el resultado de la división no es una célula (la madre) y su descendiente (la hija) sino dos células idénticas en contenido genético entre ellas y la célula original, la cual ha desaparecido como

tal: la división de la célula no es un parto celular sino un «reparto celular».

Las ideas, por otra parte, de Schleiden, a las que se sumó Schwann, de la formación de células, ya en el interior por coagulación o cristalización, o ya en el exterior (*freie Zellbildung*), supusieron errores de gran importancia, pero, a su vez, marcaron con un gran énfasis la pregunta de cómo se constituyen las células.

Seis años más tarde de la publicación de *Phytogenesis*, Kölliker con células animales y Nägeli y Hofmeister con células vegetales, empiezan a describir el proceso real de cómo se forman las células. Las figuras dibujadas por W. Hofmeister son definitivamente aclaratorias de etapas por las que transcurrirían núcleo y citoplasma durante la división de la célula. Remak en 1852 estudiando, independientemente de Kölliker, las células embrionarias del conejo, llega a conclusiones similares: las células en su división lo hacen, tanto de la masa del núcleo celular como del citoplasma. Sin embargo, estos estudios fueron aparcaados, salvo comunicaciones puntuales, unos veinte años. Quizás ello se deba a la alta autoridad de Virchow, que describe a la división de la célula como un sencillo estrangulamiento directo del núcleo y citoplasma, que daba lugar a dos mitades celulares cuyo posterior desarrollo constituirían las dos nuevas células. Este proceso se denomina actualmente «amitosis».

En 1855 aparece el libro de R. Virchow, «Cellular Pathologie», en el que subraya la importancia de la célula sobre las enfermedades y la necesidad de su estudio para el conocimiento de las mismas. Virchow, considerado el «padre» de la patología celular, fue contundente al señalar que la célula era el origen sólo de nuevas células y cada una de ellas de otra precedente, estableciendo el llamado «linaje celular», en otras palabras, su famoso aforismo

*Omnis cellula e cellula*

Tuvieron que transcurrir cerca de 20 años. La década de 1870 fue crucial para el estudio de la división celular. En 1873 Hermann Fol describe la célula que se divide, y en ella el huso y los rayos astrales como un haz de finos filamentos, que a manera de dos polos magnéticos constituyen un huso que atrae hacia cada uno de ellos a parte de los

componentes del núcleo celular disuelto, constituyendo lo que él designa bajo el nombre de «Karyolitische Figur».

Los dos puntos de atracción, como polos magnéticos de Fol, fueron señalados por Eduard van Beneden (1876) con el nombre de «corpúsculos polares» y simultánea e independientemente por Theodor Boveri como «Polkörperchen» (cuerpos polares), considerando que tales formaciones se originaban al comienzo de la división celular. Fue Flemming (1891) quien demuestra que estos cuerpos son persistentes y les da el nombre de «Zentralkörperchen» o «Zentriol» y ellos constituyen los polos del huso acromático y durante la división son responsables del transporte de los filamentos cromáticos (cromosomas de Waldeyer) a cada polo, como ya habían determinado van Beneden y Boveri.

En 1874 Eduard Strasburger (1844-1912) describe el huso acromático en las células vegetales e inicia una continua y persistente investigación sobre la división de la célula. Desde entonces las investigaciones en células vegetales y animales iban a correr paralelas y a los hallazgos en unas iban a sucederse en las otras y tantos unos como otros se iban a apoyar mutuamente. Las investigaciones fueron un continuo aporte simultáneo y entrecruzado de resultados. Strasburger publicó en su libro «Zellbildung und Zelltheilung», tras varias ediciones, sus estudios e investigaciones efectuadas en el mismo material que Nägeli y Hofmeister: los pelos estaminales de *Tradescantia*. En 1884 Strasburger designa las diferentes fases de la división del núcleo celular cuyos nombres han llegado hasta nuestros días. Strasburger dibujó extraordinariamente las fases de la Mitosis en las células vegetales.

Los estudios cruciales del siglo XIX aportaron una visión objetiva y una descripción detallada del proceso de división del núcleo celular hasta originar dos núcleos. Los trabajos de W. Schleicher (*Die Knorpelzelltheilung- Ein Beitrag zur Lehre der Theilung von Gewebezellen*) y de W. Flemming (*Beiträge zur Kenntniss der Zelle und ihrer Lebenserscheinungen*) publicados uno a continuación del otro en *Archiv für Mikroskopische Anatomie Bd. 16*, pp. 248-295 el primero y pp. 302-480 el segundo, separados sólo por una contribución de M. Flesch, que trata de un fijador compuesto por una mezcla de ácido crómico y ácido ósmico para invertebrados, de cinco páginas, son las descripciones más importantes hasta entonces, juntamente con la de Strasburger, sobre cómo y de qué manera se dividía el núcleo de la célula. Schleicher

acuña el término de kariokinesis para designar a la división del núcleo, término que fue ampliamente utilizado hasta mediados del siglo XX, preferentemente en Europa Central. Esta denominación procedía de la observación de los movimientos contráctiles del núcleo durante su división, así como de la emigración de sus partes hacia los polos, mientras Flemming llama a la división del núcleo con la expresión «división nuclear indirecta», que venía a señalar al conjunto de transformaciones que experimentaba el núcleo antes de la división de la célula frente a la división directa por estrangulación de Virchow. Pocos años más tarde le daría el nombre de kariomitosis para, finalmente, determinarlo como Mitosis, en razón a los filamentos en que se traducía el núcleo en su división. Diez años posteriormente Heinrich William Waldeyer llamó a tales filamentos o «bastoncitos» con el nombre de «cromosomas» en virtud de ser coloreables con colorantes básicos.

Walter Flemming describió el proceso de división nuclear de una manera exhaustiva para aquel entonces e ilustró magistralmente las diferentes etapas del mismo. Partía de un estado nuclear que él llamó «Ruhekern» (núcleo en reposo) a través de diferentes estadios que dividió en dos fases, la progresiva, constituida por el estadio en que el núcleo empieza a «desenvolverse», apareciendo su contenido como un ovillo al que Flemming denominó *espirema* y nosotros llamaríamos profase inicial; seguido por un paulatino engrosamiento de las hebras anteriores (profase) para alcanzar más tarde el que los filamentos se sitúen en forma de estrella para alcanzar, una vez rota la envoltura nuclear, la configuración ecuatorial de tales filamentos completamente visualizados e independientes (metafase). Tras este estadio Flemming describe lo que él llama «fase regresiva». En el primer estadio se muestra la emigración de los cromosomas que se han separado longitudinalmente en dos mitades, hacia los dos polos (anafase). Llegados a cada polo los filamentos se condensan y se reconstituyen los dos núcleos descendientes (dispirema-telofase), que tras la división del citoplasma dan lugar a dos células independientes.

En 1965 el Instituto Rockefeller de Nueva York publicó en su revista *Journal of Cell Biology*, la traducción al inglés del trabajo de Flemming al que Daniel Mazia considera, en su especialidad, de la máxima categoría, semejante, si cabe, a los trabajos de Newton, Darwin, Mendel... en las suyas.

Se había logrado todo lo que se podía alcanzar a final del siglo XIX, referente a la división del núcleo celular. Los científicos de entonces podían estar satisfechos; los de ahora nos sentimos llenos de una saludable envidia por sus investigaciones y hallazgos. Sin embargo, quedaba mucho por hacer.

Pasito a pasito...

## EL CICLO CELULAR

En las últimas décadas se ha llegado a parecidas conclusiones a las alcanzadas a finales del siglo XIX, que podemos resumir en los hallazgos por Flemming en células animales y Strasburger en células vegetales: las semejanzas básicas en los procesos que integran la proliferación de muy diversos tipos celulares son mucho más importantes que los matices que los diferencian, lo cual fue cristalizando en la idea de que los mecanismos reguladores esenciales podían ser similares para todas las células proliferantes; es decir, cabía la posibilidad de formular un concepto de multiplicación celular ideal adaptable a todos los seres vivos.

El científico había observado de qué manera de una célula se originaban dos y cómo de cada una de éstas otras dos y así sucesivamente. También, el mismo Flemming había señalado que entre dos divisiones nucleares había un espacio al que él denominó *Ruhekern* (núcleo en reposo) y posteriormente, interfase. Interfase y mitosis se sucedían cíclicamente. Se puede considerar que el ciclo celular de una célula proliferante es el periodo que va desde su nacimiento hasta el momento en que ella desaparece para constituir, a su vez, dos células idénticas a la original en el momento de su formación.

Es evidente que los sistemas vivos son muy conservadores en sus características celulares, tanto morfológicas como fisiológicas y moleculares y en condiciones naturales sus cualidades medias se mantienen constantes a través de generaciones. En condiciones experimentales es posible conseguir una proliferación celular en equilibrio fluido, que se caracteriza por poseer todos los parámetros medios del sistema constantes al paso del tiempo dando lugar a un crecimiento equilibrado; en él,

considerando el momento de su nacimiento, la masa de la célula se presenta como una constante para cada tipo celular, tejido y especie.

**(Bibliografía:**

J. F. LÓPEZ-SÁEZ; G. GIMÉNEZ MARTÍN and A. GONZÁLEZ FERNÁNDEZ: «Duration of the division cycle and its dependence on temperature». *Zeitschrift für Zellforschung*, **75**, 591-600, 1966).

El ciclo celular viene a representar una ordenada secuencia de sucesos destinados a duplicar y posteriormente dividir todos los componentes celulares. En eucariotas el mantenimiento del orden de estos sucesos, así como su ordenamiento secuencial, está regulado con precisión, de tal manera que la existencia de errores en dicha regulación obliga a la célula a su reparación y si no se consigue provoca ya la muerte celular, ya la alteración de su contenido genético.

La importancia en la exactitud de la duplicación y división de los componentes celulares es, sin embargo, diferente según la propia naturaleza de cada orgánulo/molécula que conforman la célula. Así, por ejemplo, las células parecen carecer de mecanismos que aseguren una división exacta del Aparato de Golgi o del número de mitocondrias que se reparten de manera aproximada. No ocurre así con el material genético; éste es responsable directa o indirectamente de cada proceso necesario para la supervivencia de la célula, del organismo y de la especie.

Esta capacidad reguladora ha sido ampliamente confirmada con muy diversos diseños experimentales, tales como el desarrollo de células animales multinucleadas por fusión cuyos núcleos son heterofásicos, homo o heterocarióticos (Johnson y Rao, 1971) y de células multinucleadas homocarióticas euploides o heteroploides en células vegetales (Grupo de Madrid).

**[Bibliografía:**

- a) R. JOHNSON and P. RAO: «Nucleo-cytoplasmic interactions in the achievement of nuclear synchrony in DNA synthesis and mitosis in multinucleate cells». *Biology Rev.*, Cambridge Press, 46, 1971.
- b) A. GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ; G. GIMÉNEZ-MARTÍN; J. L. Díez, C. DE LA TORRE and J. F. LÓPEZ-SÁEZ: «Interphase development and beginning of mitosis in the different nuclei of polynucleate homokaryotic cells». *Chromosoma* **36**, 100-111, 1971.



- c) G. GIMÉNEZ-MARTÍN; F. PANZERA, J. L.; CÁNOVAS, C. DE LA TORRE and J. F. LÓPEZ-SÁEZ: «A limited number of chromosomes makes a nucleus competent to respond to inducers of replication and mitosis in a plant». *Eur. J. Cell Biol.* **58**, 163-171, 1992].

Los estudios sobre el ciclo celular se considera, por algunos, que se iniciaron en 1953 por Howard y Pelc, cuando empezaron a analizar la interfase celular. Para ello utilizaron isótopos radiactivos, un producto de la segunda guerra mundial y detectaron que la interfase no era un espacio homogéneo de la división, sino que estaba constituido por tres etapas diferenciadas. Ellos emplearon raíces de *Vicia faba* y les aportaron P<sup>32</sup>. El P, mediante autoradiografía, se comprobó, que sólo era captado por aquellos núcleos que se encontraban en una determinada zona de la interfase. Esta zona la llamaron periodo S, de Síntesis, con referencia al DNA, y otros dos periodos, G<sub>1</sub> y G<sub>2</sub>, el primero que se extendía desde el final de la mitosis y el comienzo del periodo S, y el segundo desde el final del periodo S hasta el comienzo de la mitosis. La letra G proviene de la palabra inglesa *gap*, indicativa del desconocimiento que se tenía sobre el significado fisiológico de esos periodos.

**[Bibliografía:**

HOWARD A. and PELC. S.: «Synthesis of deoxyribonucleic acid in normal and irradiated cells and its relations to chromosome breakage». *Heredity* **6** (sup.) 261-273, 1953].

La sexta década del siglo XX se caracterizó por el estudio de la cinética de la proliferación celular. No se trataba de la descripción del proceso sino de su cuantificación, lo cual llevaba consigo a la elaboración de métodos para seguir a las células a través de las diferentes etapas del mismo; era la manera que se presentaba al científico para poder analizar en el futuro cada periodo. Así se hizo a través de las dos décadas siguientes e inhibidores de síntesis de macromoléculas, aportados en distintos momentos, comenzó a dar una radiografía de lo que ocurría en el ciclo.

**[Bibliografía:**

a) G. GIMÉNEZ-MARTÍN; A. GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ y J. F. LÓPEZ-SÁEZ: «A new method of labeling cells». *J. Cell Biol.* **26**, 305-309 (1965).

- b) A. GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ; J. F. LÓPEZ-SÁEZ y G. GIMÉNEZ-MARTÍN: «Duration of the division cycle in binucleate and mononucleate cells». *Experimental Cell Research*, **43**, 255-267 (1966).
- c) G. GIMÉNEZ-MARTÍN; A. GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ, y J. F. LÓPEZ-SÁEZ: «Duration of the division cycle in diploid, binucleate and tetraploid cells». *Experimental Cell Research*, **43**, 293-300 (1966)].

Al comienzo de los años setenta, Mitchison propone un modelo en el que el ciclo celular es el resultado de la integración de dos ciclos: el del crecimiento en masa de la célula, que es continuo, y el de replicación y segregación del DNA, que está constituido por dos etapas discretas. La integración de ambos ciclos debe depender de su acoplamiento. El requerimiento de una cierta masa para que la célula inicie la replicación se demostró tanto en células procarióticas como eucarióticas, e igualmente se tuvo evidencia que, de un modo análogo, las células requerían un determinado tamaño para dividirse. En consecuencia, los periodos  $G_1$  y  $G_2$  se podían considerar estadios virtuales del ciclo en los que la célula debía alcanzar un determinado tamaño compatible con la iniciación, respectivamente, de replicación y de mitosis.

**[Bibliografía:**

- a) MITCHISON, J. M.: *The biology of the cell cycle*. Cambridge University Press. London, 1971.
- b) NAVARRETE, M. H.; CUADRADO, A. and CÁNOVAS, J. L.: «Partial elimination of  $G_1$  and  $G_2$  periods in higher plant cells by increasing the S period». *Experimental Cell Res.* **148**, 273-280 (1983)].

## **BIOLOGÍA MOLECULAR DEL CICLO**

Durante esos años los biólogos celulares contemplaron este juego que incluía el crecimiento celular, la síntesis del DNA, la mitosis y la citocinesis, pero se ignoraba, en gran parte, lo que había detrás del telón controlando los acontecimientos. La feliz conjunción al final de los años ochenta de los estudios morfológicos, fisiológicos y moleculares ha permitido comprender la maquinaria que mueve a la célula a lo largo del ciclo y controla su desarrollo.

La célula proliferante puede ser, en un sencillo ejemplo, comparada con un móvil y por ello necesita de dos mecanismos básicos, a saber, los de aceleración y los de frenado. Este móvil debe realizar distintas funciones a lo largo del recorrido, funciones que implican los apartados esenciales del ciclo: duplicación de la biomasa, duplicación exacta del contenido genético, un reparto perfecto de ese contenido, así como una distribución aproximada de los componentes citoplásmicos. Parte de estos procesos se realizarían en serie mientras otros lo harían en paralelo. Sin duda, la biosíntesis debe estar regulada por retroalimentación y para evitar «catástrofes» deberían actuar los mecanismos de frenado para impedir tanto la redundancia, que se solapen las diversas fases del ciclo, o que alteraciones en la replicación necesiten una actividad reparadora. La célula no debe dejar las cosas al azar, en ello le va la vida. La célula ha sabido, a través de millones de años de evolución y probablemente con innumerables alternativas de ensayos y errores, alcanzar los fundamentos básicos de su maquinaria molecular en el ciclo.

Aunque los acontecimientos científicos ponen como punto de conjunción de los hallazgos el año 1988, la verdad es que sus inicios se remontan a principio de la década de los setenta en la que se demuestra la existencia de una sustancia que estaba implicada en el disparo de la mitosis y en el comienzo del desarrollo de la meiosis en anfibios (*Xenopus laevis*). A esta sustancia Y. Masui y C. Markert la denominaron «Factor Promotor de la Maduración» (MPF). En 1988 M. Lohka, M. Hayes y J. Maller lo purifican y encuentran que estaba constituido por una proteína-quinasa, que era esencial para su actividad.

#### [Bibliografía:

- a) MATSUI, Y. and MARKET, C. L.: «Cytoplasmic control of nuclear behavior during meiotic maturation of frog oocytes». *J. Exp. Zool.* **117**, 129-145, 1971.
- b) LOHKA, M. J.; HAYES, M. K. and MALLER, J. M.: «Purification of maturation-promoting factor, an intracellular regulator of early mitotic events». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **85**, 3009-3013, 1988].

El estudio del Factor Promotor de Maduración, hallado en *Xenopus*, llevó a reconocer que la quinasa dependiente de una ciclina que inducía en las levaduras a la mitosis era exactamente la misma. Este factor resultó ser un componente indispensable del citoplasma de los oocitos

en maduración después de un tratamiento con progesterona. Por estos motivos, las siglas MPF son empleadas indistintamente para significar Factor Promotor de Mitosis, de Meiosis y de Maduración. El MPF resulta ser la proteína-quinasa dependiente de ciclina que induce específicamente la transición de  $G_2$  a Mitosis en los muy diversos tipos celulares eucariotas. Los estudios realizados en levaduras de gemación y de fisión a ambos lados del Atlántico convergieron con los de *Xenopus*, erizos marinos y células de mamíferos y dieron lugar a un increíble incremento del análisis molecular del ciclo. La gran cantidad de información acumulada sobre las transiciones en el ciclo, las dependencias y correlaciones entre sus diferentes etapas, así como el conocimiento detallado de muchos genes del ciclo de división ha permitido un extraordinario salto en nuestros conocimientos sobre su control molecular y en su progresión, así como el relacionar entre sí las investigaciones morfológicas, fisiológicas y moleculares.

#### [Bibliografía:

- a) NURSE, P.: «Universal control mechanism regulating onset of M-phase». *Nature* **344**, 503-508, 1990.
- b) HARTWELL L. H. and KASTAN M. B.: «Cell cycle control and cancer». *Science* **266**, 1821-1828, 1994].

## PROLIFERACIÓN CELULAR Y SUS CONTROLES

Desde los años setenta, los científicos habían venido detallando la existencia en el ciclo de puntos de control en los que la célula ciclante se podía detener si se le aportaba una determinada sustancia inhibidora. Tales puntos recibieron diferentes nombres: *start*, puntos de restricción, puntos principales, y puntos de control, en general. Tales zonas se mostraron marcadamente constantes y dieron la pauta sobre la existencia de síntesis concretas implicadas en la transición de la célula por distintos lugares clave del ciclo. Así, en el  $G_1$  temprano se detectó un lugar decisivo para que la célula continuara en el ciclo o saliera de él, hacia un hipotético  $G_0$  y recíprocamente un lugar en el que las células quiescentes retornaban a células ciclantes; en el  $G_1$  tardío, se estimó existía una síntesis de proteínas disparadora de la replicación. E igualmente, en el  $G_2$  temprano, la proteína que se detectaba en un lugar fijo, ni antes

ni después, era la causante de la iniciación de la Mitosis y singularmente, otra síntesis proteica realizada en la profase venía a significar el que la célula prosiguiera su división o retornara a interfase. Todos estos puntos permanentes y estables y que cíclicamente se mostraban como controles venían a representar, en las células vegetales, la existencia de una regulación perfectamente determinada de la transición entre los diferentes estadios.

#### **(Bibliografía:**

G. GIMÉNEZ-MARTÍN; C. DE LA TORRE and J. F. LÓPEZ-SÁEZ: *Cell Division in Higher Plants, in: Mechanisms and Control of Cell Division*, T. L. Rost and E. M. Gifford, eds. pp. 261-307, Stroudsburg, Pennsylvania. 1977).

### **CONTROLES MOLECULARES - POSITIVOS**

Existen dos tipos de controles sobre la progresión de la célula a través del ciclo proliferativo: unos positivos y otros negativos. Los positivos se llevan a cabo mediante proteínas codificadas por genes del ciclo de división (genes *cdc*, en levadura). Cuando estos genes mutan o son inhibidos por acción de un compuesto determinado, el ciclo se detiene en su progresión en un lugar concreto. Los genes que codifican las quinasas dependientes de ciclina son los verdaderos regulares de la proliferación celular. El mecanismo molecular del ciclo está basado, por tanto, en proteín-quinasa que se activan cíclicamente. Las subunidades de estas quinasas heterotrímeras, las ciclinas, son lábiles y son las limitantes de la progresión del ciclo en su lugar de síntesis y con ello regulan sus diferentes estadios.

Las quinasas dependientes de ciclina, cuando son activas, fosforilan residuos de serina y treonina y están integradas en un complejo heterotrímico formado por: *a*) la proteín-quinasa que constituye la unidad catalítica; *b*) la ciclina que actúa como unidad reguladora y es el factor limitante para la activación de la quinasa; y *c*) un pequeño polipéptido que se asocia a la quinasa y tiene también actividad reguladora.

Como ha escrito López-Sáez es tentador el postular que las células eucarióticas ancestrales tuvieran un solo tipo de unidad catalítica y probablemente de ciclina.

Todos los genes que actúan sobre la transducción de señales mitogénicas y activan las quinasas dependientes de ciclina se les ha denominado genes mitogénicos o protooncogenes.

## CONTROLES MOLECULARES - NEGATIVOS

Las células eucariotas poseen también controles capaces de frenar la progresión del ciclo. Estos controles pueden ser considerados mecanismos de seguridad y son más sofisticados que los controles positivos. Las llamadas rutas de chequeo para la progresión del ciclo constituyen uno de los mecanismos más sofisticados a nivel celular y con ello se asegura que la célula que prolifera lo hace con total fidelidad. Para conseguir esto, se chequean, se examinan, las condiciones externas e internas relacionadas, sobre todo, con una adecuada iniciación de la proliferación. El control negativo integra señales hormonales, información sobre el estado de un tejido, la biomasa celular, nivel de precursores de macromoléculas... Los controles integrados en la ruta de chequeo pueden parar temporalmente la progresión del ciclo si la viabilidad o la capacidad de reparación compromete la vida de la célula.

Cuando la replicación o el reparto del material genético carece de la fidelidad necesaria, las deficiencias en el ciclo del DNA conducen a la célula a la adquisición de un fenotipo mutador, una de las características de la célula cancerosa. Ocasionalmente la actividad de un punto de chequeo puede conducir a una célula que contenga un daño no reparable a una ruta del «suicidio» o muerte programada denominada «apoptosis».

### (Bibliografía:

J. F. LÓPEZ-SÁEZ; C. DE LA TORRE; J. PINCHEIRA and G. GIMÉNEZ-MARTÍN: «Invited Review. Cell proliferation and Cancer». *Histol. Histopathol.* **13**: 1197-1214, 1998).

Los mecanismos de chequeo establecen una relación de dependencia entre dos procesos celulares no relacionados bioquímicamente (Clarke y Giménez Abián, 2000). Básicamente constan de un sensor que monitoriza la correcta terminación de un proceso relevante, un transductor que transmite la señal emitida por el sensor y una diana o receptor que

responde a la señal. La respuesta a la actividad de un punto de chequeo consiste invariablemente en provocar un frenado transitorio de la maquinaria celular para proporcionar un tiempo adicional a fin de que se pueda llevar a cabo la correcta terminación del proceso chequeado.

**(Bibliografía:**

D. J. CLARKE and J. F. GIMÉNEZ-ABIÁN: «Checkpoints controlling entry into mitosis». *Bioessays*, **22**: 351-363, 2000).

Los genes que codifican las proteínas del chequeo son los llamados *chk* o genes supresores de tumores.

## LA DIVISIÓN CELULAR: ACTUALIDAD

La célula está preparada para entrar en división. Hacía un tiempo que su disparo ya se había efectuado en el periodo  $G_2$ . Desde comienzos de los años setenta, González-Fernández et al., ya habían señalado el momento concreto en que se biosintetizaba una proteína implicada en el comienzo de la división en células vegetales; de la misma época son los estudios de Masui y Markett sobre anfibios. Una década más tarde fue la detección de una proteína por el grupo de Hunt en el ciclo celular de erizos marinos, que aparecía cíclicamente en el periodo premitótico y desaparecía posteriormente, la que se tuvo más en cuenta para señalarla y no los anteriores hallazgos como base para el comienzo del estudio molecular del ciclo.

Como ya dijimos, en 1988 se identificó al disparador de la Mitosis como una quinasa dependiente de ciclina; la primera ciclina que recibió el nombre de ciclina mitótica.

La célula inicia la división, ha pasado el control que le pregunta sobre si su situación es idónea y pasa, si se encuentra correctamente e inicia la profase. Algún autor había señalado que toda célula que inicia la profase termina la división, pero eso no es así. García Herdugo et al. (1974) demostraron que, a nivel de profase media, existe otro control que vuelve a revisar la idoneidad o no de la célula; si es correcta, sigue, si no, la célula no sólo es detenida, sino obligada a volver a interfase. Este segundo control está relacionado igualmente por otra síntesis de proteínas.

El hecho que existan estos y otros controles de subsanación de errores en la duplicación y reparto del material genético no debe descansar sobre estos mecanismos de ruta de chequeo, ya que ellos son algo así como la policía a la entrada de un país, pero la circulación y la propia entrada no tienen que sufrir ninguna controversia, si la célula, el móvil, se encuentra en normales condiciones. La fidelidad debe residir en la naturaleza misma de cada proceso, ya en el de replicación ya en el de división.

La replicación semiconservativa del DNA, basada en sus propias características, es la principal responsable en la duplicación del genoma; la naturaleza helicoidal del DNA, así como de la generación de concatenaciones en el proceso replicativo son responsables parciales de la fidelidad en el reparto del genoma.

La primera condición que el genoma debe cumplir para poder repartirse entre las dos células descendientes es la adquisición de identidad estructural definida, proceso mediado por la actividad decatenante de la Topoisomerasa II y conocido como «individualización cromosómica» (Giménez Abián et al., 2000). Los cromosomas deben también adoptar un nivel de compactación y una morfología definida llamada «modelación cromosómica», que les permita segregarse sin enmarañarse en un proceso mediado por la actividad de los complejos de condensinas (On et al., 2003. Hirano, 2003). Finalmente cada hebra hija de DNA adquiriría entidad estructural, siendo visualizadas a nivel citológico como cromátidas hermanas, «resolución de cromátidas hermanas» (Giménez Abián et al., 1995; Giménez Abián et al., 2000). Estos tres procesos son ampliamente desconocidos. Se realizan a través de Profase, Prometáfase y Metafase.

Con la adquisición de bipolaridad por la célula, según progresa a través de la mitosis, la única manera de que cada cromátida hermana migre a polo opuesto al que lo haría la otra hermana, es biorientando al cromosoma en el ecuador de la célula (Metafase). Un mecanismo de chequeo asegura la correcta biorientación de todos y cada uno de los cromosomas, pero el hecho mismo de que cada cromosoma pueda biorientarse se basa en que sus dos cromátidas permanezcan todavía unidas (Haering y Nasmyth, 2003; Nasmyth, 2001-2003). Este hecho obvio ha pasado desapercibido a los investigadores interesados en el proceso de división del núcleo celular. Sólo el mantenimiento de la cohesión entre



cromátidas hermanas, puede asegurar que ambas cromátidas, de un mismo cromosoma, orienten hacia polos opuestos y segreguen, así, durante la Anafase.

El primer mecanismo en ser identificado como responsable de que las cromátidas hermanas permanezcan unidas durante el tiempo que transcurre desde su duplicación hasta su separación en Anafase, se basa en la naturaleza helicoidal del DNA. Al encontrarse dos horquillas de replicación se forman concatenaciones entre las moléculas hijas del DNA que las mantienen unidas entre sí. La única enzima conocida capaz de cortar una doble hebra de DNA, pasar a su través y sellar con posterioridad el corte originado, es la Topoisomerasa II (Topo II), la ausencia de capacidad catalítica de la Topo II, ya en mutantes termosensibles de levaduras, como por el empleo de un inhibidor altamente específico como el ICRF-193, impide la segregación anafásica de cromátidas hermanas.

La actividad decatenante de la Topo II está estrechamente ligada a lo largo del ciclo celular. Un punto de chequeo en G<sub>2</sub>, específico para Topo II, determina si la célula es capaz de progresar o no a mitosis al examinar si hay enmarañamientos cromosómicos. Por otro lado, es la actividad decatenante de la Topo II la que conlleva la resolución de cromátidas hermanas en la temprana Mitosis, proceso probablemente examinado por otra ruta de chequeo.

Finalmente, el punto de chequeo del huso, responsable de monitorizar la biorientación de los cromosomas en Prometafase-Anafase y si se mantienen concatenaciones entre cromátidas hermanas hasta que el último cromosoma bioriente y se licencie el disparo de la Anafase (Giménez Abián et al., 2002 a; Giménez Abián et al., 2002 b). La actividad de la Topo II parece estar estimulada tanto por complejos de cohesinas como de condensinas.

Adicionalmente la Topo II posee un papel estructural como constituyente del eje cromosómico (Scaffold), estando también implicada en su diseño durante el periodo replicativo del ciclo celular (Giménez Abián y Clarke, 2003; Giménez Abián et al., 1999).

Un segundo mecanismo de cohesión entre cromátidas hermanas proviene de la existencia de los complejos proteicos (cohesinas) que man-

tienen la cohesión entre cromátidas hermanas hasta ser cortadas por la enzima separasa en el comienzo de la Anafase. La regulación de la cohesión mediada por las cohesinas tiene lugar, tanto a nivel de su incorporación a los cromosomas (sólo es efectiva en términos de cohesión si se incorporan ligadas al proceso de replicación del DNA) como a nivel de su liberación.

En cuanto al corte de la unidad proteica que mantiene unidas a las cromátidas mediante la acción de la separasa, la regulación parece ser más compleja. Existe una proteína inhibidora de la separasa, denominada securina, sobreabundante en numerosos tumores, que al iniciarse la Anafase es ubiquitinada por la APC (Complejo Promotor de Anafase), quedando así marcada para su degradación por el Proteosoma. La degradación de la securina libera separasa activa que posibilitará la separación de las cromátidas hermanas mediante el corte de la unidad correspondiente del complejo de cohesinas. La separasa posee, a su vez, actividad autoproteolítica generando un corte en el interior de su propia secuencia que parece ser necesario para incrementar su actividad sobre el complejo de cohesinas (Waizenegger et al., 2002; Uhlmann, 2001).

Mientras el proceso anteriormente descrito es suficiente para la pérdida de cohesión entre cromátidas hermanas en levaduras, las células eucariotas con genomas más complejos han desarrollado otro mecanismo complementario de liberación de cohesinas. Concretamente, el modelo actualmente aceptado establece que, por ejemplo, en las células humanas se libera la mayor parte de las cohesinas siguiendo dos mecanismos diferentes: 1) liberación de cohesinas de los brazos cromosómicos por fosforilación mediada por las proteínas Plk y Aurora durante la Profase, y 2) liberación de la cohesión situada en la región centromérica por el corte de la proteína puente del complejo mediante la separasa, lo cual sirve para el disparo de la Anafase (Sumara et al., 2002; Waizenegger et al., 2001; Hauf et al., 2001). Sin embargo, se ha hallado que existen cantidades apreciables de cohesina en los brazos cromosómicos, tanto durante la Prometafase como en Metafase temprana.

Este segundo modelo de cohesión, mediada por cohesinas, se basa en evidencias provenientes de investigación en levaduras. Sin embargo, su validez en eucariotas superiores se ha basado casi exclusivamente en trabajos en sistemas *in vitro* de *Xenopus* y en correlaciones circunstanciales en el caso de mamíferos.

Recientemente, la validez del modelo en mamíferos ha sido puesta en entredicho en una serie de trabajos publicados en noviembre de 2005 en la revista *Cell Cycle* (Giménez Abián et al., 2005).

En esos trabajos los autores hacen uso de las nuevas técnicas de interferencia de RNt para suprimir la expresión de las proteínas implicadas en eliminar la cohesión/cohesinas del centrómero en respuesta al punto de chequeo del huso. En todos los casos estudiados el punto de chequeo del huso se mantuvo funcional y los centrómeros hermanos se separaron en respuesta a su apagado. Tan sólo se observaron defectos en la liberación de la cohesión entre los brazos cromosómicos.

Por tanto, hasta que la controversia quede resuelta, el único dato realmente seguro es que la separación de los centrómeros/cromátidas hermanas responde al control por parte del punto de chequeo del huso.

#### [Bibliografía:

- T. HIRANO: «Chromosome shaping by two condensins». *Cell Cycle* **3** (in press).
- J. F. GIMÉNEZ-ABIÁN and D. J. CLARKE: «Replication-coupled topoisomerase II activity templates the mitotic chromosome scaffold?» *Cell Cycle* **2** (3): 230-232, 2003.
- C. H. HAERING, K. NASMYTH: «Building and breaking bridges between sister chromatids». *Bioessays* **25**: 1178-1191, 2003.
- I. C. WAIZENEGGER; J. F. GIMÉNEZ-ABIÁN; D. VERNI and J. M. PETERS: «Regulation of human separase by securin binding and autocleavage». *Current Biology* **12**: 1368-1378, 2002.
- K. NASMYTH: «Segregating sister genomes: the molecular biology of chromosome separation». *Science* **297** (5581): 559-565, 2002.
- I. SUMARA; E. VORLAUFER; P. T. STUKENBERG; O. KELMI; N. REDEMANN; E. A. NIGG and J. M. PETERS: «The dissociation of cohesin from chromosomes in prophase is regulated by Polo-like kinase». *Mol Cell*. **9**: 515-525, 2002.
- J. F. GIMÉNEZ-ABIÁN; M. WEINGARTNER; P. BINAROVA; D. J. CLARKE; R. G. ANTHONY; O. CALDERINI; E. HEBERLE BORS; S. MORENO DÍAZ DE LA ESPINA; L. BOGRE and C. DE LA TORRE: «A topoisomerase II-dependent checkpoint in G2-phase plant cells can be bypassed by ectopic expression of the mitotic cyclin B2». *Cell Cycle*, **3**: 187-192, 2002.
- J. F. GIMÉNEZ-ABIÁN; D. J. CLARKE; G. GIMÉNEZ-MARTÍN; M. WEINGARTNER; M. GIMÉNEZ-ABIÁN; J. A. CARBALLO; L. BOGRE; S. MORENO DÍAZ DE LA ESPINA and C. DE LA TORRE: «DNA catenations that link sister chromatids until the onset of

anaphase are maintained it - by a checkpoint mechanism». *Eur J Cell Biol.* **81**: 9-16, 2002.

- F. UHLMANN: «Secured cutting: controlling separase at the metaphase to anaphase transition». *EMBO Rep.* **2**: 487-492, 2001.
- S. HAUF, I. C.; WAIZENEGGER, J. M. PETERS: «Cohesin cleavage by separase required for anaphase and cytokinesis in human cells». *Science* **293**: 1320-1323, 2001.
- I. C. WAIZENEGGER; S. HAUF; A. MEINKE, J. M. PETERS: «Two distinct pathways remove mammalian cohesin from chromosome arms in prophase and from centromeres in anaphase». *Cell.* **103**: 399-410, 2000.
- J. F. GIMÉNEZ-ABIÁN; D. J. CLARKE; J. DEVLIN; M. I. GIMÉNEZ-ABIÁN; C. DE LA TORRE; R. T. JOHNSON; A. M. MULLINGER, C. S. DOWNES: «Premitotic chromosome individualization in mammalian cells depends on topoisomerasa II activity». *Chromosoma* **109** (4): 235-244, 2000.
- J. F. GIMÉNEZ-ABIÁN; D. J. CLARKE; C. DE LA TORRE; G. GIMÉNEZ-MARTIN; A. M. MULLINGER; C. S. DOWNES, R. T. JOHNSON: «Competence for assembly of sister chromatid cares is progressively acquired during S phase in mammalian cells». *Eur J Cell Biol* **78**: 601-603, 1999.
- J. F. GIMÉNEZ-ABIÁN; D. J. CLARKE; C. S. DOWNES; A. M. MULLINGER, R. T. JOHNSON: «A post-prophase topoisomerase II-dependent chromatid core separation step in the formation of metaphase chromosomes». *J Cell Biol.* **131** (1): 7-17, 1995.
- J. F. GIMÉNEZ ABIÁN; L. A. DÍAZ-MARTÍNEZ; K. G. WIRTH; C. DE LA TORRE, D. J. CLARKE: «Proteasome activity is required for centromere separation independently of securin degradation in human cells». *Cell Cycle* (in press)].

Las cromátidas (ya cromosomas hijos) emigran a los polos, lo cual hace 150 años describió Fol, y sus centrómeros se dirigen hacia los centriolos ya señalados por van Beneden, Boveri y Flemming en los años ochenta del siglo XIX, conducidos por las fibras del huso y convergen en ellos en las células animales y en los centros de atracción en las células vegetales. Se puede decir que se da comienzo a la Telofase, el último periodo de la Mitosis.

Varias características presenta la Telofase, además de la convergencia de los cromosomas hijos en los centriolos. En primer lugar, se reconstituye la envoltura nuclear a partir de restos del retículo endoplásmico transportados por los telómeros; se inicia la nucleogénesis por medio de los cuerpos prenucleolares, que son llevados por los cromosomas y procedentes del nucleolo desintegrado en la profase; y se reinicia la transcripción y con ella da comienzo el periodo  $G_1$  en el que

ocurrirá la mayor biosíntesis de macromoléculas destinadas a aumentar la biomasa celular. La cromatina se relaja, dejando de estar compactada, y la transcripción se incrementa hasta el máximo del ciclo.

Simultáneamente, cuando se lleva a cabo la mitad de la Telofase comienza la división citoplásmica o citocinesis y con ella la independencia de las dos células descendientes.

Aquí lo dejamos, el *omnis cellula e cellula* se ha llevado a cabo.

## EPÍLOGO

Ahora viene la despedida. Llego al final de mis palabras tratando de cumplir con lo indicado. Si lo he hecho me alegraré, si no, pido disculpas.

Gracias a cuantos me han ayudado, que han sido muchos, y en especial a mi mujer y a mis hijos; a aquéllos con los que hemos colaborado en las investigaciones y cuyos nombres están en las publicaciones, tanto personal científico como auxiliar. Gracias a todos los de este lado y del otro de la mar oceana; son muchos, y no quisiera olvidar ninguno; lo sentiría en demasía.

Termino, pero ruego un poco de paciencia. No quiero dejar en el tintero algunos pensamientos que vienen a la mente. Si así no lo hiciera yo no sería yo mismo.

Ha cambiado mucho todo desde hace pocos años a esta parte. Todo se ha ido diluyendo camino de la nada. La crisis profunda que atañe a esta civilización, llamada occidental, y en mayor medida europea, destruyendo, sin más, valores en los que creemos, han empezado a forjar seres humanos en los que la libertad la confunden con la licencia. El hombre está mutilando la libertad al no creer en ella como valor ético sino, sencillamente, el considerar al libre albedrío como el hacer lo que se quiera sin norma alguna de moral, ni limitaciones de conciencia y de fe, porque la conciencia enmudece y la fe tampoco, porque se ha dejado de creer.

Nos encontramos ante el hecho de que la mediocridad se ha extendido en nombre de la mayoría, y la mayoría, en una votación, se cree,

dogmáticamente, que dice la verdad. Se prefiere a menudo al conformista mediocre a espíritus independientes y originales. El igualitarismo de los jacobinos, como dice Bernhard, se sirve del nombre de la justicia para proteger a los incapaces que tienen miedo a un trabajo exigente.

Yo suscribo, con ímpetu, el grito de Francisco de Quevedo y Villegas:

«Miré los muros de la patria mía  
si un tiempo fuertes ya desmoronados  
de larga edad y de vejez cargados  
obedeciendo al tiempo y muerte fría.

Salíme al campo, vi que el sol bebía  
los arroyos del hielo desatados  
y del monte quejosos los ganados  
porque en sus sombras dio licencia el día.

Entré en mi casa, vi como cansada  
entregaba a los años sus despojos;  
miré mi espada de la misma suerte;  
hallé mi ropa de servir gastada  
y no vi cosa en qué poner los ojos  
que no me diese nuevas de la muerte».

Es fácil encontrar actualmente a científicos brujuleando a orillas del poder; la cota del mismo no es tan importante, lo que se necesita es manejar algo de lo que se pueda alardear y permitir intervenir en esta o en aquella decisión. Importan poco los candidatos y su formación, lo que sí es necesario es estar en una mayoría que seleccione «hoy por ti y mañana por mí», a mi protegido, y por eso se busca estar allí. Lo demás no importa. La ciencia es la disculpa o el pretexto.

El que rehúsa ese juego se hace sospechoso. El derecho a la diferencia irrita, e irrita más aún la persona que con constancia, sacrificio y exigencia de sí misma alcanza metas vedadas al mediocre. Ese espejo hay que romperlo porque esa imagen está diciendo lo que debía ser y no es.

En esta España que nos ha tocado vivir, en la que continua y reiteradamente se habla, desde hace años, de la ciencia y de la investigación

como prioridades y en la que aparece el consabido político buscando el voto como finalidad permanente y no el bien de la Patria olvidada, vienen perdidas en el recuerdo las quejas de aquel gaucho, que asomado al infinito de su pampa y cansado de tanto olvido, exclamaba algo así:

«De los males que sufrimos  
hablan los politiqueros,  
pero hacen como los teros  
para ocultar sus niditos,  
en un lado pegan los gritos  
y en otro esconden los güevos».

Es de esperar, y así lo deseo, que nuevas generaciones de científicos irrumpen con afán de trabajo y de fe y tomen la antorcha que está siendo entregada en el *Campus* de la Universidad Complutense y prosigan la labor que, sin desmayo, otros científicos encendieron. La ciencia se construye, «pasito a pasito», como he dicho en varios momentos de esta plática, y aunque el tiempo nos ha llenado de canas y sinsabores, no deja, no permite, que se nuble el sueño de haber ido buscando la verdad.

Les aseguro que quien observa por primera vez una célula viva, jamás la olvidará. Entre ella y la que acaba de morir no hay otra diferencia más que la vida; en la que ésta no está se encuentra todo el material de la célula viviente, pero no la vida. La vida es mucho más. Es difícil definir lo que es la vida y el hombre ha tratado de buscar a través de las cualidades del ser vivo una definición de la vida, pero se nos escapa entre las manos. La cualidad más manoseada, como puede ser, la de reproducirse a sí mismo, no basta. La célula al multiplicarse da copias de ella, pero en último término lo que trasmite es vida; si no fuese por eso, la célula con toda su maravillosa maquinaria sería incapaz de proliferar. La vida lo que hace es emplear toda esta maquinaria fabulosa para trasmitirse ella misma. Pero la vida no es esa maquinaria:

«Esta vida es el camino  
de la otra que es morada  
sin pesar»...

escribe en una de sus coplas don Jorge Manrique, castellano viejo, austero y profundo, en recuerdo de su padre el Maestre don Rodrigo Manrique.

Y el Génesis... «modeló Yahvé-Dios al hombre de la arcilla y le inspiró en el rostro aliento de vida. Y fue así el hombre ser animado».

Aliento, suspiro, soplo, hálito divino...

Cansado estoy; la brega ha sido dura.  
Blanco el papel, la pluma en el tintero,  
cierro el libro... Las hojas por el suelo  
pregonan el fin a esta singladura.

Me encuentro en Castilla, la Soria pura  
contemplando a la ermita en el roquero  
y allá en el horizonte al padre Duero  
lamiendo al robledal en la espesura.

Ya lo he dicho, la pluma está agotada,  
desea de esta suerte descansar  
en quietud y silencio sosegada;  
así se afana el alma en encontrar  
la paz por tanto tiempo deseada  
como luz hecha vida ante el altar.

Gracias por haberme escuchado.



**DISCURSO  
DE  
CONTESTACIÓN**

**POR EL EXCMO. SR. D. MANUEL RUIZ AMIL**  
*Académico de Número*

*Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia,*

*Excmos. Sres y Sras Académicos:*

Gonzalo Giménez Martín es mi amigo. Somos amigos desde hace más de medio siglo y una amistad así no tiene, ni ha tenido, quebrantamiento alguno. Como él dice, pertenecemos a un curso de la Facultad de Farmacia en el que la rivalidad no fue nunca con menoscabo de la amistad.

Así como la mayor parte de los compañeros de entonces, que nos dedicaríamos a la docencia y a la investigación, lo hicimos en el campo de la Bioquímica o de la Biología Molecular, Gonzalo Giménez Martín lo haría hacia el estudio de la célula, de la Biología Celular propiamente dicha y en ella, ante todo, sobre los mecanismos de regulación del ciclo proliferativo.

Gonzalo Giménez Martín inició sus investigaciones en un momento en que el análisis del ciclo celular se encontraba en sus comienzos. En 1953 Howard y Pelc describen los tres estadios de la interfase celular que para algunos es el comienzo del estudio del ciclo proliferativo; precisamente un año después de la terminación por nosotros de la carrera de Farmacia.

Poco tiempo más tarde, unos dos años, tres compañeros de curso, Gonzalo Giménez Martín, Manuel Losada Villasante y quien les habla salieron de la Estación del Norte, camino de Alemania, vía París. Por la Gare du Nord proseguimos nuestro camino hacia Europa central. En

la Estación de Colonia, Manuel Losada Villasante se despidió; él iba para Münster en Westfalia; Gonzalo Giménez Martín y yo continuamos hasta Hannover. Allí fue la despedida, Giménez Martín iría hacia Hameln, camino de Voldagsen, y por mi parte a Braunschweig Volkenrode. Nos volveríamos a reencontrar los tres en Alemania ante una visita que meses más tarde realizó Don José María Albareda a Braunschweig.

Gonzalo Giménez Martín regresó a España y pocos meses más tarde se trasladó a Copenhague, al Laboratorio Carlsberg y más tarde a la Estación Experimental de Svalöv en Suecia. Volvería a Alemania posteriormente, al Instituto Botánico de Münster, y de aquí al de Botánica General de la Escuela Técnica Superior de Zürich (Suiza), desde donde regresó definitivamente a España en 1960.

A principios de los años sesenta, Manuel Losada Villasante, Julio Rodríguez Villanueva y Gonzalo Giménez Martín unifican las tres Secciones de las que eran responsables y constituyen el Instituto de Biología Celular, el primer instituto con este nombre creado en España y que persistió, como tal, hasta los años ochenta en que vicisitudes organizativas modificaron el organigrama del Consejo.

Al final de la década, en 1968, en unos momentos relativamente graves para el personal investigador, el Doctor Giménez Martín fue elegido Presidente de la Asociación de Personal del CSIC, entidad que agrupaba al personal científico del Consejo.

En 1971 es galardonado con el Premio Nacional «Francisco Franco» de Investigación Científica en Ciencias. Posteriormente fue nombrado Secretario General del Patronato «Santiago Ramón y Cajal» de Investigaciones Biomédicas. Miembro del Consejo Ejecutivo del Superior de Investigaciones Científicas y Presidente de la División de Ciencias Matemáticas, Médicas y de la Naturaleza, uno de los tres organismos del Consejo por aquel entonces y el mayor entre ellos, siendo el primer miembro científico propio del CSIC en alcanzar esta posición.

Por esta época empieza a organizar cursos sobre Biología Celular en diferentes países iberoamericanos, patrocinados por el Instituto de Cultura Hispánica y el Instituto de Cooperación Iberoamericana. Participa en los Comités Internacionales de los Congresos Internacionales de Biología Celular y Europeos y toma parte en el grupo de Gobernadores

de la Sociedad Europea de Biología Celular. Fundador de la Sociedad Iberoamericana de Biología Celular y directivo de la misma durante doce años, colaborando en todos los Congresos Iberoamericanos de Biología Celular como miembro de la dirección de los mismos.

El primer trabajo que conozco de Giménez Martín se remonta a 1955 y el último al 2005, y entre ellos 159 trabajos publicados en las más prestigiosas revistas internacionales. Tengo entendido que fue el primer español que publicó en el *Journal of Heredity*, en el *Journal of Cell Biology* de la Universidad Rockefeller, en *Nature*, en el *Journal of Experimental Cell Research*, en *Citobiologie* y en el *European Journal of Cell Biology*, etc., etc.

Uno de los trabajos publicados en 1964 fue trascendente para la labor investigadora del Grupo de Madrid al establecer una metodología para el estudio del ciclo que permitió su medida cuantitativa y la de sus diferentes parámetros, al analizar la localización de los lugares de control y de la biosíntesis de macromoléculas; la definición de los índices de fases y de número, la de flujo celular como indicativo del número de células que transitan por cada parte del ciclo por unidad de tiempo, etc. Por primera vez detalló el Grupo de Madrid, la permanencia de la proporcionalidad de la longitud de los diferentes estadios del ciclo con relación a diversas temperaturas y con ello se logró una nueva metodología para el estudio de la duración del ciclo celular.

Paralelamente a los estudios en células animales por un grupo británico de la Universidad de Cambridge, que dirigía el profesor Johnson, el cual empleaba fusiones celulares para obtener células multinucleadas, el Grupo de Madrid utilizó inhibiciones sucesivas de citocinesis, obteniendo células multinucleadas homocarióticas y permitiendo analizar las relaciones núcleo-citoplásmicas con relación a la transición, preferentemente, del G1 al comienzo de replicación, del desarrollo de replicación y del G2 al inicio de la Mitosis.

En los años noventa el Grupo de Madrid publicó una técnica original para abordar la disección de un genoma, y de esta manera poder atribuir factores determinados del ciclo a cromosomas concretos de dicho genoma, que fue considerado por algunos críticos uno de los trabajos más destacados sobre el ciclo proliferativo en el año 1998.

Giménez Martín ha dirigido 18 Tesis Doctorales; ha presentado 175 comunicaciones a Congresos; ha realizado 86 conferencias en centros nacionales o extranjeros y dirigido o participado en 22 proyectos de investigación.

Fue dos veces becario de la Fundación «Juan March» al inicio de sus estudios; Premio Extraordinario de Doctorado de la Facultad de Farmacia; Consejero de Número de CSIC; miembro extraordinario de la Sociedad Francesa de Biología. Profesor Honorario de seis Universidades Iberoamericanas; miembro electo de la *Internacional Cell Research Organization* (ICRO); miembro del Grupo de Gobernadores de la *European Cell Biology Organization*; miembro electo de la *Society for Experimental Biology*; Académico de la Academia Europea; miembro del Comité Editorial de la Revista Internacional *Biocell*.

Este es su esquemático, muy esquemático, currículum vitae. Para mí es imposible el relatar todo lo de él.

\* \* \*

Ahora voy a exponer unas breves palabras sobre lo que el Profesor Giménez Martín ha señalado en su discurso.

Giménez Martín finalizó su discurso y todos o cada uno podrá glorarlo por su parte, pero yo lo debo hacer en voz alta.

Así empezó, con un sentido recuerdo a profesores, amigos y compañeros, como introducción a su disertación y de aquí se introdujo al tema que abordaba a través de unos prolegómenos en los que la célula y su importancia biológica se nos presentaron en bandeja como base fundamental del ser vivo. Este apartado finalizó, como no es para menos, en el Doctor Giménez Martín, con una referencia a hechos acaecidos en el siglo XVI, en los que Juan Ponce de León descubría en 1513, en un día de Pascua de Resurrección, la Península de la Florida, el mismo año en que Vasco Núñez de Balboa lo hacía del Mar del Sur (el Pacífico).

Desde «pequeñas elucubraciones» (aunque él no lo haya dicho, la frase «la Ciencia es Poder» se encuentra labrada quizás desde varios siglos, en el frontispicio de su propia casa) se adentra hacia el «bos-

quejo histórico» donde establece una panorámica del desarrollo de los estudios de la célula, desde que Robert Hooke en 1665 establece el criterio de que todos los organismos se encuentran compuestos por células, pasando por Schleiden y Schwann, con la teoría celular de los seres vivos, para alcanzar a Virchow, en cuyo Tratado «Celular Pathologie» escribe el famoso aforismo «Omnis cellula e cellula», título de su discurso.

Giménez Martín muestra una admiración no disimulada de los científicos del último cuarto del siglo XIX y en especial de Walter Flemming, quien acuñó el término de Mitosis y por los que señala una «saludable envidia».

«Pasito a pasito»... como él dice, hemos alcanzado a la segunda mitad de su discurso, la cual trata del Ciclo Celular Proliferativo.

Poco a poco nos va llevando desde el momento en que se describen los estadios de la interfase celular, del nacimiento de métodos para el estudio cuantitativo del ciclo y de sus apartados, así como el análisis por medio de inhibidores de síntesis de macromoléculas, hasta el conocimiento actual de los mecanismos moleculares de control del ciclo proliferativo, ya por intermedio de los controles positivos aportados por los genes mitogénicos, ya por los controles negativos llevados a cabo por los genes que controlan la rutas de chequeo.

El Profesor Giménez Martín finaliza describiendo los resultados de las últimas investigaciones sobre los mecanismos de separación de las cromátidas hermanas durante la Anafase. Quisiera resaltar, en este apartado, que al Doctor Giménez Martín le lleva de la mano su hijo el Doctor Giménez Abián. Lo pueden ustedes comprobar a través de la bibliografía.

En este caso el «Omnis cellula e cellula» que sintetiza al linaje celular, también podemos pensar que con él se establece el linaje «de los Giménez».

No quiero ni debo omitir en este momento la participación y colaboración de su familia en la carrera científica de mi amigo Gonzalo, como le decimos los compañeros, que ingresa hoy en esta Real Academia Nacional de Farmacia; quiero hacer una mención especial a su

querida esposa Pepita, que con su bondad, entusiasmo y abnegación ha contribuido, en gran manera, a la excelente carrera científica de su marido; a Pepita la apreciamos mucho todos los compañeros de Gonzalo y la conocimos cuando estudiábamos la carrera de Farmacia, que ella realizaba unos cursos posteriores. Pepita ha vivido permanentemente todas las vicisitudes de Gonzalo, participando en sus éxitos y alegrías y también en los sinsabores, que de todo hay en la viña del Señor. No quiero ser demasiado prolijo, pero debo indicar, en este caso, aquí y ahora, que se puede aplicar la conocida sentencia que detrás de un gran hombre hay siempre una gran mujer.

Voy a finalizar con un epílogo al epílogo. El Profesor Doctor Giménez Martín nos deleita, al menos a mí, con su epílogo.

Comienza con un pensamiento dolorido sobre la situación actual en la que nos desenvolvemos, que viene enmarcada perfectamente en el soneto de Francisco de Quevedo.

Sin embargo, muestra posteriormente un deseo de esperanza para finalizar con otro profundo de fe.

El soneto con que finaliza me da la impresión que engloba su vida. Espero que ésta sea larga. Este es mi amigo. Yo le doy la bienvenida como Académico a esta Casa, que como él dice y ahora más legítimamente, es su casa.

He dicho.