

Doctora honoris causa

Margarita Salas Falgueras



UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

Doctora *honoris causa*

MARGARITA SALAS FALGUERAS

Discurs llegit
a la cerimònia d'investidura
celebrada a la sala d'actes
de l'edifici Rectorat
el dia 18 d'abril
de l'any 2018

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

Índex

Presentació de Margarita Salas Falgueras per Montserrat Llagostera	5
Discurs de Margarita Salas Falgueras	23
<i>Currículum vitae</i> de Margarita Salas Falgueras	39
Acord de Consell de Govern	45

PRESENTACIÓ
DE
MARGARITA SALAS FALGUERAS
PER
MONTSERRAT LLAGOSTERA

Rectora Magnífica,
Señores Vicerrectores,
Señores Decanos,
Apreciados colegas,
Estimados estudiantes,
Señoras y Señores,

El pasado 3 de septiembre se cumplieron cien años de la publicación del artículo de Félix D'Hérelle titulado «Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysenteriques» en el número 165 de la revista *Comptes Rendus* de la Académie des Sciences. En él se utilizó por primera vez en la historia de la ciencia el término *bacteriófago*, que significa «comedor de bacterias». Desde entonces se ha utilizado la palabra *bacteriófago* para denominar a los virus que infectan bacterias.

Y también el pasado septiembre se cumplieron cincuenta años de dedicación intensa de la Dra. Margarita Salas Falgueras al estudio y comprensión de la biología molecular del bacteriófago $\phi 29$, un virus bacteriano que consta tan solo de veinte genes pero que esconde una maquinaria molecular muy compleja. Teniendo presentes ambos hitos como telón de fondo, es para mí un honor pronunciar esta *laudatio* en nombre del profesorado de las facultades de Ciencias y Biociencias para exponerles brevemente los rasgos más relevantes que definen la talla humana y profesional de esta eminente científica.

La profesora Margarita Salas, nacida en Canero, Asturias, estudió Ciencias Químicas en la Universidad Complutense de Madrid. Siendo aún estudiante, floreció su interés por la bioquímica gracias a la influencia del Dr. Severo Ochoa, con quien mantuvo contacto a partir de 1958, año en que este laureado premio Nobel visitó su tierra, Asturias. Tras licenciarse en 1960, a instancias del Dr. Severo Ochoa, realizó su tesis doctoral en el laboratorio del Dr. Alberto Sols, bioquímico de reconocido prestigio internacional, estudiando una enzima de la levadura que interviene en el metabolismo de los azúcares. Este trabajo fue para ella uno de sus primeros logros en ciencia, ya que sus resultados se publicaron en la notoria revista *Journal of Biological Chemistry*. Durante su época de estudiante conoció a quien sería una de las personas más importantes en su vida, su esposo y también destacado científico Eladio Viñuela, quien también realizó su tesis doctoral en el laboratorio del Dr. Alberto Sols. Posteriormente, Margarita y Eladio aterrizaron en 1964 en Nueva York, en el laboratorio del Dr. Severo Ochoa, donde realizaron una estancia postdoctoral de tres años. En esta época reafirmaron su fuerte y decidida convicción de dedicar su vida a la ciencia y, concretamente, a la biología molecular, área de conocimiento independiente cuyo nacimiento podría remontarse a 1945, año en que el Dr. William Thomas Astbury ocupó la primera cátedra de Estructura Biomolecular (Universidad de Leeds) y en que el físico cuántico Dr. Erwin Schrödinger publicó el libro *¿Qué es la vida?* Eran tiempos de intensa actividad científica, de apasionados debates, de nuevos paradigmas; piensen que tan solo hacía algo más de una década que se había propuesto el conocido modelo de la doble hélice del DNA y su posible modo de replicación. En este marco científico, la Dra. Margarita Salas investigó el proceso de traducción del RNA mensajero utilizando modelos bacterianos y de bacteriófagos, centrándose en determinar el sentido de lectura de dicha molécula, descubriendo los mecanismos moleculares del inicio de la síntesis de proteínas e identificando tripletes de final de traducción. A pesar del ambiente científico que se respiraba en el laboratorio del Dr. Severo Ochoa, la pareja Salas-Viñuela decidió introducir

en España la investigación y la enseñanza de la biología molecular. Por ello, regresaron a Madrid en 1967, primero al Centro de Investigaciones Biológicas del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Posteriormente, en 1977, se instalaron en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa del CSIC y de la Universidad Autónoma de Madrid. A su regreso, su objetivo científico fue utilizar el bacteriófago $\phi 29$, que infecta la bacteria *Bacillus subtilis*, como modelo de estudio de la biología molecular de los procesos de morfogénesis, replicación y transcripción, ambicioso proyecto que pudieron iniciar gracias a la financiación que consiguieron en EE. UU. Ambos trabajaron conjuntamente hasta 1970, año en el que el Dr. Eladio Viñuela centró su investigación en el virus de la peste porcina africana, lo que permitió que la Dra. Margarita Salas fuera la líder indiscutible a escala mundial en el estudio de la biología molecular del bacteriófago $\phi 29$. Son muchos los descubrimientos que la Dra. Salas ha realizado a lo largo de sus cincuenta años de dedicación a este bacteriófago. Por ejemplo, desde sus comienzos, uno de sus objetivos fue purificar y caracterizar la RNA polimerasa de *Bacillus subtilis*, ya que esta enzima bacteriana es la que utiliza el bacteriófago $\phi 29$ para la transcripción de su DNA. Sus resultados se publicaron en la revista *Nature* en 1970 y le valieron a la Dra. Margarita Salas una invitación del Dr. James Watson, premio Nobel de Fisiología o Medicina (1962), para asistir al prestigioso simposio de Cold Spring Harbor y presentar sus resultados. Junto a sus hallazgos, en su laboratorio se realizaba constantemente una revolución tecnológica, ya que el tipo de estudios que la Dra. Margarita Salas ha llevado a cabo ha implicado siempre la incorporación de las metodologías más novedosas. A modo de apunte, fue en su laboratorio donde se secuenció DNA por vez primera en España. Pero, quizás por lo que la Dra. Margarita Salas es más conocida es por su trabajo sobre la replicación del bacteriófago $\phi 29$, proceso en el que ha identificado las diferentes proteínas virales que participan, los mecanismos de inicio y terminación de dicha replicación y la relación entre la estructura y la función de la DNA polimerasa viral, enzima responsable de replicar el

DNA del bacteriófago. En el curso de estos últimos trabajos, descubrió que dicha DNA polimerasa posee una elevada fidelidad de copia en comparación con otras enzimas de este tipo de otros organismos. Además, también demostró que posee una excepcional capacidad de desplazamiento de hebra del DNA, y una elevada procesividad y que es capaz de utilizar DNA de cadena sencilla como molde, lo que da lugar a una replicación en círculo rodante que genera concatémeros de cadena sencilla con más de diez copias de la molécula molde. Estas características hicieron que la Dra. Margarita Salas y sus colaboradores propusieran a la DNA polimerasa del bacteriófago $\phi 29$ como una enzima ideal para aplicarla al proceso de amplificación del DNA. Dado su interés biotecnológico, dicha enzima fue patentada en 1989 y posteriormente se han desarrollado productos comerciales para la amplificación del DNA con la DNA polimerasa de $\phi 29$ como enzima clave. Debe resaltarse en este punto que la técnica de amplificación de DNA no solo es hoy en día una técnica fundamental en investigación biológica, sino que, entre otras aplicaciones, se utiliza habitualmente en laboratorios clínicos como herramienta de diagnóstico. Dado el interés biotecnológico de esta enzima, la Dra. Salas ha continuado trabajando en ella hasta conseguir obtener proteínas quiméricas con un significativo aumento de su rendimiento en la amplificación de DNA y hoy en día ya hay productos comerciales basados en estas nuevas proteínas. El trabajo realizado por la Dra. Margarita Salas en sus cincuenta años de dedicación a descifrar la biología del bacteriófago $\phi 29$ es un paradigma de cómo el interés científico por aspectos fundamentales de la biología molecular puede conducir a la obtención de productos biotecnológicos que, además de ser útiles en investigación biológica y en biomedicina, han generado la mitad de los ingresos por derechos de patente del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, institución propietaria de la patente. La Dra. Margarita Salas a menudo recuerda lo que dijo su mentor, el Dr. Severo Ochoa: «Hay que hacer investigación básica de calidad, pues de esta investigación saldrán resultados, que no son previsibles *a priori*, y que redundarán en beneficio de la sociedad».

La importancia de la trayectoria investigadora de la Dra. Margarita Salas se refleja en sus más de cuatrocientos artículos científicos publicados, de los cuales unos doscientos se han publicado en revistas del primer cuartil del *Journal Citation Reports*, entre las que destacan *Nature*, *Cell*, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States* o *EMBO Journal*. Sus aportaciones a la ciencia pueden medirse también por un número de citas cercano a las 11.500 y un índice H de 57. Ha impartido más de 480 conferencias o seminarios y ha inventado nueve patentes. Ha sido directora del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, ha formado parte del consejo editorial de doce prestigiosas revistas de ámbito internacional y también del consejo asesor o científico de diferentes entes, como por ejemplo el Max-Planck Institut für Molekulare Genetik de Berlín o el Institut Pasteur de París.

Pero la Dra. Margarita Salas no tan solo es una destacada investigadora de nivel internacional, sino que prácticamente desde su regreso a España en 1967 ha mantenido un contacto regular con la universidad para hacer realidad su deseo de introducir y enseñar biología molecular en el Estado español. Así, ha sido profesora de la asignatura Genética Molecular desde 1968 hasta 1992 en la Universidad Complutense de Madrid, y desde 2009 participa en el Máster de Biología Molecular y Celular de la Universidad Autónoma de Madrid. Además, ha mantenido una elevada actividad de formación de investigadores, ya que ha dirigido treinta y cinco tesis doctorales. Ha sabido transmitir a sus alumnos no solo conocimiento, sino también rigor, dedicación y entusiasmo por la ciencia, entre otros valores. Entre sus discípulos se encuentran notables y conocidos investigadores que hoy en día ocupan puestos destacados en diferentes universidades, centros de investigación o empresas. En este punto, debo resaltar que la prestigiosa revista *Nature* ha reconocido a la Dra. Margarita Salas su extensa labor como mentora de estudiantes de doctorado y postdoctorado con la concesión del premio *Nature Mentoring in Science* a finales del año 2017. Esta es, probablemente, una de las distinciones más entrañables que ha recibido a lo largo de toda su vida.

El contacto prolongado de la Dra. Margarita Salas con la universidad le ha llevado a comprender las características de la labor del profesor universitario en su triple vertiente: investigación, docencia y gestión. En una entrevista publicada por *Unelibros* en otoño de 2009 respecto a la investigación en la universidad declaró: «En algunas universidades tienen 240 horas anuales de carga docente y yo siempre digo que en estas circunstancias los que hacen investigación además son héroes porque prácticamente no tienen tiempo. Eso hace que muchos tiren la toalla. Llega un momento en el que no pueden más. Y, encima, si la financiación es escasa...». La Dra. Margarita Salas ha defendido siempre una mayor financiación para la ciencia española y para la reinserción de nuestros jóvenes investigadores. Recientemente, en un artículo publicado en *La Vanguardia* el 23 de enero de 2017, decía al respecto: «Hay que aumentar la financiación, porque si no, los jóvenes, que son los que más lo están sufriendo, una vez que hacen muy buenas tesis, deben salir fuera, porque aquí no los mantenemos». Y también señalaba: «Salir para formarse es bueno, pero luego hay que crear más puestos y dotar de mayor financiación para que puedan volver». También es y ha sido una activa militante implicada en la defensa del papel de la mujer en nuestra sociedad. Como muestra de ello, en el año 2013 declaraba: «En un futuro no demasiado lejano, yo pongo quince años, la mujer ocupará en el mundo científico el puesto que le corresponda de acuerdo con su capacidad y su trabajo. Yo creo que sin cuotas vamos a llegar, lo que quiero es que no haya discriminación negativa por el hecho de ser mujer». Estos son algunos ejemplos del compromiso de la Dra. Margarita Salas con la ciencia, los jóvenes, las mujeres y la universidad, compromisos a los que dedica actualmente una parte importante de su tiempo desde su actual posición de profesora *ad honorem* del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

Su relación con la Universidad Autónoma de Barcelona se remonta a los años setenta, momento a partir del cual mantuvo diversos contactos con el Dr. Ricard Guerrero, catedrático de Microbiología de nuestra universidad. También impartió algunas charlas invitada por el

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la UAB. Más recientemente se ha intensificado su relación con la Unidad de Microbiología del Departamento de Genética y de Microbiología, concretamente con el grupo de investigación de Microbiología Molecular. Ello se debe a la concreción de una idea que llevaba un cierto tiempo gestándose entre el profesor de investigación Juan Carlos Alonso, del Centro Nacional de Biotecnología, y el catedrático de Microbiología Jordi Barbé, de la UAB, y yo misma. La idea era constituir una red de investigación que aglutinara a los diferentes grupos de investigación españoles con un claro interés científico en bacteriófagos. Esta idea contó desde sus albores con el beneplácito y el decidido apoyo de la Dra. Margarita Salas. La red, denominada Fagoma, obtuvo financiación, se fundó en 2010, fue renovada en 2015 y 2017, y ha sido y es un excelente marco que nos ha permitido mantener contactos más estrechos con ella, sus colaboradores y sus discípulos.

Su brillante carrera científica, unida a su calidad humana, ha sido reconocida con numerosos premios y distinciones, entre los que destacan: el premio Carlos J. Finlay de la UNESCO, que compartió con Eladio Viñuela y Jean-Marie Ghuysen, en reconocimiento a su contribución en el campo de la microbiología y sus aplicaciones (1991), premio Rey Jaime I de Investigación (1994), medalla del Principado de Asturias (1997), premio México de Ciencia y Tecnología (1998), medalla de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (1999), premio Nacional de Investigación Santiago Ramón y Cajal (1999), Gran Cruz de la Orden Civil de Alfonso X el Sabio (2003), medalla de Honor de la Real Academia de Medicina (2015) y medalla Echeagaray de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales (2016). Por su valía es también de las pocas mujeres académicas de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales (1988) y de la Real Academia Española (2003). Asimismo, también es miembro de la American Academy of Arts and Sciences (2005) y de la National Academy of Sciences of USA (2007). Ha sido nombrada doctora *honoris causa* por las universidades de Oviedo, Politécnica de Madrid,

Extremadura, Murcia, Cádiz, Rey Juan Carlos de Madrid, Málaga, UNED, UIMP y Jaén.

Su figura como mujer cuya trayectoria científica se forjó en épocas oscuras de la investigación española, y en tiempos en los que era casi impensable que una mujer dedicara su vida a la ciencia, le ha sido reconocida con la concesión de diferentes premios o nombramientos, como por ejemplo el premio a los Valores Humanos del Grupo Correo (1998) o el premio L'Oréal-UNESCO «Women in Science» (1999).

Es por todo ello que tengo el placer, el honor y el privilegio de solicitar a la Rectora Magnífica de la Universidad Autónoma de Barcelona que se otorgue el grado de doctora *honoris causa* a la señora Margarita Salas Falgueras.

Rectora Magnífica,
Vicerectors,
Degans,
Benvolguts col·legues,
Benvolguts estudiants,
Senyores i Senyors,

El 3 de setembre es van complir cent anys de la publicació de l'article de Félix D'Hérelle titulat «Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysenteriques» en el número 165 de la revista *Comptes Rendus* de l'Académie des Sciences. En aquest article es va utilitzar per primera vegada en la història de la ciència el terme *bacteriòfag*, que significa «menjador de bacteris». Des de llavors s'ha utilitzat la paraula *bacteriòfag* per denominar els virus que infecten bacteris.

I també el setembre passat es van complir cinquanta anys de dedicació intensa de la Dra. Margarita Salas Falgueras a l'estudi i comprensió de la biologia molecular del bacteriòfag $\phi 29$, un virus bacterià que consta tan sols de vint gens però que amaga una maquinària molecular molt complexa. Tenint presents les dues fites com a teló de fons, és per a mi un honor pronunciar aquesta *laudatio* en nom del professorat de les facultats de Ciències i Biociències per exposar-los breument els trets més rellevants que defineixen la talla humana i professional d'aquesta eminent científica.

La professora Margarita Salas, nascuda a Canero, Astúries, va estudiar Ciències Químiques a la Universitat Complutense de Madrid. Quan encara era estudiant, va néixer el seu interès per la bioquímica gràcies a la influència del Dr. Severo Ochoa, amb qui va mantenir contacte a partir de 1958, any en què aquest lloreat premi Nobel va visitar la seva terra, Astúries. Després de llicenciar-se el 1960, a instàncies del Dr. Severo Ochoa, va fer la tesi doctoral al laboratori del Dr. Alberto Sols, bioquímic de reconegut prestigi internacional, estudiant un enzim del llevat que intervé en el metabolisme dels sucres. Aquest treball va ser per a ella un dels primers èxits en ciència, ja que els resultats es van publicar en la notòria revista *Journal of Biological Chemistry*. Durant l'època d'estudiant va conèixer qui seria una de les persones més importants en la seva vida, el seu espòs i també destacat científic Eladio Viñuela, qui també va fer la tesi doctoral al laboratori del Dr. Alberto Sols. Posteriorment, Margarita i Eladio van aterrar el 1964 a Nova York, al laboratori del Dr. Severo Ochoa, on van fer una estada postdoctoral de tres anys. En aquesta època van reafirmar la seva forta i decidida convicció de dedicar la seva vida a la ciència i, concretament, a la biologia molecular, àrea de coneixement independent, el naixement de la qual podria remuntar-se a 1945, any en què el Dr. William Thomas Astbury va ocupar la primera càtedra d'Estructura Biomolecular (Universitat de Leeds) i en què el físic quàntic Dr. Erwin Schrödinger va publicar el llibre *Què és la vida?* Eren temps d'intensa activitat científica, de debats apassionats, de nous paradigmes; penseu que tan sols feia una mica més d'una dècada que s'havia proposat el conegut model de la doble hèlix del DNA i el seu possible mode de replicació. En aquest marc científic, la Dra. Margarita Salas va investigar el procés de traducció de l'RNA missatger utilitzant models bacterians i de bacteriòfags, centrant-se a determinar el sentit de lectura d'aquesta molècula, descobrint els mecanismes moleculars de l'inici de la síntesi de proteïnes i identificant triplets de final de traducció. Malgrat l'ambient científic que es respirava al laboratori del Dr. Severo Ochoa, la parella Salas-Viñuela va decidir introduir a Espanya la recerca i l'ensenyament de la biologia molecular. Per

això, van tornar a Madrid el 1967, primer al Centro de Investigaciones Biológicas del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Posteriorment, el 1977, es van instal·lar al Centro de Biología Molecular Severo Ochoa del CSIC i de la Universidad Autónoma de Madrid. Un cop a Espanya, el seu objectiu científic va ser utilitzar el bacteriòfag $\phi 29$, que infecta el bacteri *Bacillus subtilis*, com a model d'estudi de la biologia molecular dels processos de morfogènesi, replicació i transcripció, ambicions projecte que van poder iniciar gràcies al finançament que van aconseguir als EUA. Tots dos van treballar conjuntament fins al 1970, any en què el Dr. Eladio Viñuela va centrar la seva recerca en el virus de la pesta porcina africana, la qual cosa va permetre que la Dra. Margarita Salas fos la líder indiscutible a escala mundial en l'estudi de la biologia molecular del bacteriòfag $\phi 29$. Són molts els descobriments que la Dra. Salas ha fet al llarg dels seus cinquanta anys de dedicació a aquest bacteriòfag. Per exemple, des del començament, un dels seus objectius va ser purificar i caracteritzar l'RNA polimerasa de *Bacillus subtilis*, ja que aquest enzim bacterià és el que utilitza el bacteriòfag $\phi 29$ per a la transcripció del seu DNA. Els resultats es van publicar a la revista *Nature* el 1970 i li van valer a la Dra. Margarita Salas una invitació del Dr. James Watson, premi Nobel de Fisiologia i Medicina (1962), per assistir al prestigiós simposi de Cold Spring Harbor i presentar-hi els seus resultats. Juntament amb les seves troballes, al seu laboratori es feia constantment una revolució tecnològica, ja que el tipus d'estudis que la Dra. Margarita Salas ha dut a terme ha implicat sempre la incorporació de les metodologies més innovadores. A tall d'apunt, va ser al seu laboratori on es va seqüenciar DNA per primera vegada a Espanya. Però la Dra. Margarita Salas potser pel que és més coneguda és pel seu treball sobre la replicació del bacteriòfag $\phi 29$, procés en el qual ha identificat les diferents proteïnes virals que hi participen, els mecanismes d'inici i terminació d'aquesta replicació i la relació entre l'estructura i la funció de la DNA polimerasa viral, enzim responsable de replicar el DNA del bacteriòfag. En el curs d'aquests últims treballs, va descobrir que aquesta DNA polimerasa té una elevada fidelitat de còpia en comparació amb

enzims d'aquest tipus d'altres organismes. A més, també va demostrar que posseeix una capacitat excepcional de desplaçament de la cadena del DNA i una elevada processivitat i que és capaç d'utilitzar DNA de cadena senzilla com a motlle, la qual cosa dona lloc a una replicació en cercle rodant que genera concatèmers de cadena senzilla amb més de deu còpies de la molècula motlle. Aquestes característiques van fer que la Dra. Margarita Salas i els seus col·laboradors proposessin la DNA polimerasa del bacteriòfag $\phi 29$ com un enzim ideal per aplicar-lo al procés d'amplificació del DNA. Atès el seu interès biotecnològic, aquest enzim es va patentar el 1989 i posteriorment s'han desenvolupat productes comercials per a l'amplificació del DNA amb la DNA polimerasa de $\phi 29$ com a enzim clau. Cal destacar en aquest punt que la tècnica d'amplificació de DNA no sols és avui dia una tècnica fonamental en recerca biològica, sinó que, entre altres aplicacions, també s'utilitza habitualment en laboratoris clínics com a eina de diagnòstic. Atès l'interès biotecnològic d'aquest enzim, la Dra. Salas ha continuat treballant-hi fins a aconseguir obtenir proteïnes quimèriques amb un significatiu augment del seu rendiment en l'amplificació del DNA i actualment ja hi ha productes comercials basats en aquestes noves proteïnes. El treball fet per la Dra. Margarita Salas en els seus cinquanta anys de dedicació a desxifrar la biologia del bacteriòfag $\phi 29$ és un paradigma de com l'interès científic per aspectes fonamentals de la biologia molecular pot conduir a l'obtenció de productes biotecnològics que, a més de ser útils en recerca biològica i en biomedicina, han generat la meitat dels ingressos per drets de patent del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, institució propietària de la patent. La Dra. Margarita Salas sovint recorda el que va dir el seu mentor, el Dr. Severo Ochoa: «S'ha de fer recerca bàsica de qualitat, ja que en sortiran resultats que no són previsibles *a priori* però que redundaran en benefici de la societat».

La importància de la trajectòria investigadora de la Dra. Margarita Salas es reflecteix en els seus més de quatre-cents articles científics publicats, dels quals uns dos-cents s'han publicat en revistes del pri-

mer quartil del *Journal Citation Reports*, entre les quals destaquen *Nature*, *Cell*, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States* o *EMBO Journal*. Les seves aportacions a la ciència poden mesurar-se també per un nombre de citacions pròxim a les 11.500 i un índex H de 57. Ha impartit més de 480 conferències o seminaris i és inventora de nou patents. Ha estat directora del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, ha format part del consell editorial de dotze prestigioses revistes d'àmbit internacional i també del consell assessor o científic de diferents ens, com ara el Max-Planck Institut für Molekulare Genetik de Berlín o l'Institut Pasteur de París.

Però la Dra. Margarita Salas no tan sols és una destacada investigadora de nivell internacional, sinó que pràcticament des que va tornar a Espanya el 1967 ha mantingut un contacte regular amb el món universitari per fer realitat el seu desig d'introduir i ensenyar biologia molecular a l'Estat espanyol. Així, ha estat professora de l'assignatura Genètica Molecular des de 1968 fins a 1992 a la Universidad Complutense de Madrid, i des de 2009 participa en el Màster de Biologia Molecular i Cel·lular de la Universidad Autónoma de Madrid. A més, ha mantingut una elevada activitat de formació d'investigadors, ja que ha dirigit trenta-cinc tesis doctorals. Ha sabut transmetre als seus alumnes no només coneixement, sinó també rigor, dedicació i entusiasme per la ciència, entre altres valors. Entre els seus deixebles es troben notables i coneguts investigadors que avui dia ocupen llocs destacats en diferents universitats, centres de recerca o empreses. En aquest punt, vull destacar que la prestigiosa revista *Nature* ha reconegut a la Dra. Margarita Salas l'extensa tasca com a mentora d'estudiants de doctorat i postdoctorat amb la concessió del premi *Nature Mentoring in Science* a finals de l'any 2017. Aquesta és, probablement, una de les distincions més entranyables que ha rebut al llarg de tota la seva vida.

El contacte prolongat de la Dra. Margarita Salas amb la universitat l'ha portat a comprendre les característiques de la labor del professor universitari en un triple vessant: recerca, docència i gestió. En una

entrevista publicada per *Unelibros* la tardor de 2009 respecte de la recerca a la universitat va declarar: «Algunes universitats tenen 240 hores anuals de càrrega docent i jo sempre dic que en aquestes circumstàncies els qui fan recerca a més són herois perquè pràcticament no tenen temps. Això fa que molts llancin la tovallola. Arriba un moment en què no poden més. I, a sobre, si el finançament és escàs...». La Dra. Margarita Salas ha defensat sempre un major finançament per a la ciència espanyola i per a la reinserció dels nostres joves investigadors. Recentment, en un article publicat a *La Vanguardia* el 23 de gener de 2017, deia respecte d'això: «Cal augmentar el finançament, perquè si no, els joves, que són els que més ho pateixen, un cop han fet molt bones tesis, han de sortir fora, perquè aquí no els podem mantenir». I també assenyalava: «Sortir per formar-se és bo, però després s'han de crear més llocs i aconseguir més finançament perquè puguin tornar». També és i ha estat una activa militant implicada en la defensa del paper de la dona en la nostra societat. Com a mostra d'això, l'any 2013 declarava: «En un futur no gaire llunyà, diria que d'aquí a quinze anys, la dona ocuparà en el món científic el lloc que li correspongui d'acord amb la seva capacitat i la seva feina. Crec que sense quotes hi arribarem, el que vull és que no hi hagi discriminació negativa pel fet de ser dona». Aquests són alguns exemples del compromís de la Dra. Margarita Salas amb la ciència, els joves, les dones i la universitat, compromisos als quals dedica actualment una part important del seu temps des de la seva actual posició de professora *ad honorem* del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

La seva relació amb la Universitat Autònoma de Barcelona es remunta als anys setanta, moment a partir del qual va mantenir diversos contactes amb el Dr. Ricard Guerrero, catedràtic de Microbiologia de la nostra universitat. També va impartir algunes conferències convidada pel Departament de Bioquímica i Biologia Molecular de la UAB. Més recentment s'ha intensificat la seva relació amb la Unitat de Microbiologia del Departament de Genètica i de Microbiologia, concretament amb el grup de recerca de Microbiologia Molecular. Això és degut a la

concreció d'una idea que feia temps que es gestava entre el professor de recerca Juan Carlos Alonso, del Centre Nacional de Biotecnologia, el catedràtic de Microbiologia Jordi Barbé, de la UAB, i jo mateixa. La idea era constituir una xarxa de recerca que aglutinés els diferents grups de recerca espanyols amb un clar interès científic en bacteriòfags. Aquesta idea va tenir des dels inicis el beneplàcit i el decidit suport de la Dra. Margarita Salas. La xarxa, denominada Fagoma, va obtenir finançament, es va fundar el 2010, va ser renovada el 2015 i el 2017, i ha estat i és un marc excel·lent que ens ha permès mantenir contactes més estrets amb ella, els seus col·laboradors i els seus deixebles.

La seva brillant carrera científica, unida a la seva qualitat humana, ha estat reconeguda amb nombrosos premis i distincions, entre els quals destaquen: el premi Carlos J. Finlay de la UNESCO, que va compartir amb Eladio Viñuela i Jean-Marie Ghuysen, en reconeixença de la seva contribució en el camp de la microbiologia i les seves aplicacions (1991), premi Rei Jaume I de Recerca (1994), medalla del Principado de Asturias (1997), premi México de Ciencia y Tecnología (1998), medalla de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (1999), premi Nacional de Investigación Santiago Ramón y Cajal (1999), Gran Cruz de la Orden Civil de Alfonso X el Sabio (2003), medalla de Honor de la Real Academia de Medicina (2015) i medalla Echegaray de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales (2016). Per la seva vàlua és també de les poques dones acadèmiques de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales (1988) i de la Real Academia Española (2003). Així mateix, també és membre de l'American Academy of Arts and Sciences (2005) i de la National Academy of Sciences dels Estats Units (2007). Ha estat nomenada doctora *honoris causa* per les universitats d'Oviedo, Politécnica de Madrid, Extremadura, Murcia, Cádiz, Rey Juan Carlos de Madrid, Málaga, UNED, UIMP i Jaén.

La seva figura com a dona amb una trajectòria científica que es va forjar en èpoques obscures de la recerca espanyola, i en temps en què

era quasi impensable que una dona dediqués la seva vida a la ciència, li ha estat reconeguda amb la concessió de diferents premis o nomenaments, com ara el premi als Valors Humans del Grupo Correo (1998) o el premi L'Oréal-UNESCO «Women in Science» (1999).

És per tot això que tinc el plaer, l'honor i el privilegi de demanar a la Rectora Magnífica de la Universitat Autònoma de Barcelona que s'atorgui el grau de doctora *honoris causa* a la senyora Margarita Salas Falgueras.

DISCURS
DE
MARGARITA SALAS FALGUERAS

El bacteriófago ϕ 29. De la biología molecular a la biotecnología

Rectora Magnífica, Autoridades, Claustro de Doctores, Sras. y Sres.,

En primer lugar, quiero dar las gracias a todos los miembros de la Universidad Autónoma de Barcelona por la distinción que hoy voy a recibir. Mi agradecimiento especial a la rectora, la profesora Margarita Arboix, a mi madrina, la profesora Montserrat Llagostera, así como a las facultades de Ciencias y Biociencias por su propuesta. Es para mí un gran honor estar hoy aquí recibiendo el doctorado *honoris causa* por esta universidad.

En mi discurso voy a resumir cómo llegué a la biología molecular, así como mis vivencias científicas de los cincuenta y seis años de mi vida dedicada a la investigación. De estos, cerca de cuarenta van unidos a Eladio Viñuela, con quien compartí este período importante de nuestras vidas.

Yo nací en Canero, un pequeño pueblo asturiano cerca de Luarca, que fue cuna de Severo Ochoa, mi maestro y amigo. Cuando tenía un año, mis padres se instalaron en Gijón, que fue donde pasé mi infancia y primera juventud junto a mis hermanos Pepe y Marisa.

Mi hermana y yo tuvimos la suerte de que nuestros padres nunca nos discriminaron respecto a mi hermano por el hecho de ser mujeres.

Ellos tenían muy claro que nuestro futuro dependería de nuestro trabajo y que debíamos seguir una carrera universitaria. Así, cuando después de seis años de bachillerato, durante los cuales adquirí una buena formación en ciencias y humanidades, inicié el curso preuniversitario, tuve que elegir entre ciencias y letras. Me decidí por las ciencias, pero, cuando llegó la hora de iniciar la carrera universitaria, dudaba entre estudiar ciencias químicas o medicina. Debido a que la licenciatura de Medicina no existía en Oviedo, la ciudad más próxima a Gijón, tomé la decisión de ir a Madrid para cursar lo que se llamaba el curso selectivo que me daría la opción de elegir, un año más tarde, la carrera que quería estudiar. Finalmente, me decidí por la licenciatura de Ciencias Químicas. Creo que hice una buena elección, pues pronto me fascinaron las largas horas que pasábamos en el laboratorio, en especial en el de química orgánica, asignatura impartida por D. Manuel Lora Tamayo en el tercer curso de la licenciatura. Cuando terminé ese curso pensaba que mi futuro podría ser la investigación en química orgánica. Pero me equivoqué. Ese verano me fui a Gijón a pasar las vacaciones y allí tuve la suerte de conocer a Severo Ochoa, quien influyó decisivamente sobre mi futuro. Asistí a una conferencia que dio sobre su trabajo, que me fascinó, y tuve la ocasión de hablar con él debido a la amistad y a la relación familiar que le unía con mi padre. En aquel momento yo aún no había estudiado bioquímica, que se impartía en el cuarto curso de la licenciatura. Ochoa prometió enviarme un libro de bioquímica cuando llegase a Nueva York. Cumplió su palabra y me envió el libro *General Biochemistry*, de Fruton y Simmonds, con la siguiente dedicatoria: «Para Margarita Salas, en tan grato cumplimiento de mi promesa. Afectuosamente, Severo Ochoa». El libro lo leí con gran entusiasmo, y la asignatura de Bioquímica de cuarto curso me atrapó, por lo que, cuando estaba a punto de terminar la carrera, le dije a Ochoa que quería dedicarme a la investigación en bioquímica. Ochoa me recomendó que hiciese la tesis doctoral en Madrid con un excelente bioquímico, Alberto Sols, para después irme con él a Nueva York a realizar una estancia postdoctoral e iniciarme en la biología molecular.

Mi trabajo de tesis consistió en el estudio de la conversión de glucosa-6-fosfato en fructosa-6-fosfato en una reacción catalizada por la glucosafosfato isomerasa, haciendo especial hincapié en una actividad tipo anomerasa de la enzima, cuyo producto intermedio es glucosa-6-fosfato acíclico. Con este trabajo vislumbré por primera vez en mi carrera científica lo que Severo Ochoa llamaba la emoción de descubrir. Había descubierto una propiedad de la glucosafosfato isomerasa inédita hasta la fecha, que era su actividad de anomerización.

Durante mi fase de doctorado colaboré con Eladio en el estudio de la glucoquinasa de hígado, una nueva enzima que había descubierto Eladio como primer paso en la ruta de la glucosa al glucógeno en hígado, que daba lugar a la formación de glucosa-6-fosfato. Posteriormente, demostramos que la síntesis de la glucoquinasa de hígado de rata es dependiente de insulina. La enzima desaparece en animales diabéticos o en animales sometidos a ayuno, y se resintetiza por administración de insulina o por realimentación, respectivamente. Quiero resaltar aquí la generosidad de Eladio, quien me hizo participar en un tema de un indudable interés al que él le había dedicado ya mucho tiempo y esfuerzo.

En 1964, una vez finalizada nuestra tesis doctoral, nos marchamos al laboratorio de Severo Ochoa en el Departamento de Bioquímica de la Escuela de Medicina de la Universidad de Nueva York. En aquel momento, se acababa de terminar la fase febril del desciframiento de la clave genética. Ochoa me dio como tema de investigación determinar la dirección de lectura del mensaje genético. Un año más tarde publicábamos el primer trabajo sobre este tema y demostramos que el RNA mensajero se lee en la dirección 5' a 3'. Posteriormente, en 1966, descubrí dos nuevas proteínas en *Escherichia coli*, que resultaron ser los dos primeros factores de iniciación de la síntesis de proteínas. Este fue el segundo momento de mi vida científica en que sentí la emoción de descubrir. Aunque Eladio y yo trabajamos mayoritariamente de un modo independiente en esa etapa postdoctoral, también colaboramos

en determinar que todas las proteínas sintetizadas en *E. coli* después de la infección con el fago MS2 comienzan con formil-metionina, utilizando la técnica de electroforesis en gel de poliacrilamida en presencia de dodecilsulfato sódico que había puesto a punto Eladio.

De la estancia en el laboratorio de Severo Ochoa guardo un recuerdo imborrable. Severo Ochoa nos enseñó no solamente la biología molecular que después pudimos desarrollar y enseñar a nuestra vuelta a España, sino también su rigor experimental, su dedicación y su entusiasmo por la investigación. Él seguía día a día el trabajo que se hacía en el laboratorio, a diario discutíamos con él los experimentos que se habían hecho y planeábamos los que había que realizar. Tengo un recuerdo especialmente agradable de los almuerzos en los que, además de largas discusiones sobre ciencia, también se hablaba de música, de arte, de literatura, de viajes. Era un rito el paso de Severo Ochoa, a las 12 en punto, por nuestros laboratorios para recogernos de camino al comedor de la Facultad.

También tengo un excelente recuerdo de las clases que los profesores del Departamento impartían a los estudiantes de Medicina, a las que asistíamos todos los miembros del mismo. Ello nos dio ocasión de aprender la biología molecular desde el punto de vista teórico de la mano de Severo Ochoa y de otros grandes profesores del Departamento.

Cuando se acercaban los tres años de estancia en el laboratorio de Ochoa, Eladio y yo tomamos la decisión de volver a España y tratar de hacer investigación en biología molecular en nuestro país. Pensamos que no deberíamos seguir trabajando en nuestros temas de trabajo respectivos, muy competitivos en aquella época, ya que éramos conscientes de que teníamos que organizar un laboratorio e iniciar un nuevo grupo de investigación. Habíamos asistido a un curso sobre virus bacterianos o bacteriófagos en los laboratorios de Cold Spring Harbor. Precisamente el estudio de los bacteriófagos había dado lugar

al nacimiento de la genética molecular en los años cincuenta mediante el trabajo del llamado grupo de los fagos dirigido por Max Delbrück. Así pues, elegimos como sistema de trabajo el bacteriófago $\phi 29$, que infecta a *Bacillus subtilis*, no muy estudiado por entonces, de tamaño relativamente pequeño (~ 19.000 pares de bases) para poder estudiarlo en profundidad a escala molecular, pero a la vez morfológicamente complejo, lo que lo hacía un modelo atractivo desde el punto de vista del estudio de la morfogénesis de la partícula viral, es decir, cómo se ensamblan las distintas proteínas que forman la estructura del virus para dar lugar al virus maduro.

En aquella época, a mediados de 1967, no existía en España ningún tipo de ayuda estatal para realizar investigación, por lo que hicimos nuestra primera petición de una ayuda a Estados Unidos, a la Jane Coffin Childs Memorial Fund for Medical Research, y, con el apoyo de Severo Ochoa, conseguimos la financiación, algo que fue esencial para nuestros comienzos en España. En el Centro de Investigaciones Biológicas de Madrid recibimos también el apoyo de José Luis Rodríguez Candela, director del Instituto Gregorio Marañón del CSIC, quien generosamente nos cedió un laboratorio donde comenzamos nuestra andadura científica en España. Afortunadamente, a finales de 1967 se convocaron las primeras becas del Plan de Formación de Personal Investigador promovidas por el entonces ministro de Educación y Ciencia, Manuel Lora Tamayo, con lo que pudimos tener nuestros primeros estudiantes predoctorales.

Con nuestro primer doctorando, Enrique Méndez, estudiamos la estructura de la partícula viral y la caracterización de las diferentes proteínas que forman las distintas estructuras del fago, lo que dio lugar al primer trabajo del nuevo grupo, en la revista *Virology*, y también a la primera tesis doctoral.

En paralelo, iniciamos el estudio de la genética del fago con el aislamiento de mutantes letales condicionales (sensibles a temperatura y

sensibles a supresor). Ello llevó al estudio de la morfogénesis de la partícula viral y al descubrimiento de la existencia de proteínas morfogenéticas, que forman parte transitoriamente de la partícula viral, pero no están presentes en el fago maduro.

Por otra parte, con Jesús Ávila iniciamos el estudio de la transcripción del DNA del fago mediante la purificación y caracterización de la RNA polimerasa de la bacteria huésped de $\phi 29$, *B. subtilis*. Posteriormente, con José Miguel Hermoso demostramos la existencia de un control temporal en la transcripción del DNA del virus; los llamados genes tempranos se transcriben al comienzo de la infección por la RNA polimerasa de *B. subtilis* y los genes tardíos se transcriben posteriormente y requieren, además, de la RNA polimerasa, un gen viral temprano, el gen 4.

En 1972, utilizamos por primera vez una nucleasa de restricción en España, la EcoRI, que purificó José M^a Lázaro, e hicimos el primer mapa en el que se correlacionaba el mapa físico y genético de $\phi 29$.

En 1970, Eladio se aventuró en un nuevo tema de trabajo: el estudio del virus de la peste porcina africana. Esto tenía para él un doble aliciente: por una parte, iniciaba un tema muy importante tanto desde el punto de vista básico como de sus aplicaciones en la resolución de un problema que afectaba gravemente a la cabaña porcina española, en particular en sus tierras extremeñas; por otra parte, me dejaba a mí el camino independiente en el estudio del bacteriófago $\phi 29$.

La llegada de la nueva tecnología de la ingeniería genética nos abrió nuevos caminos en el estudio del fago $\phi 29$: el clonaje de genes para la sobreproducción de las proteínas correspondientes, así como la mutagénesis dirigida para realizar estudios de correlación de estructura y función. Así, clonamos el gen 4, y la proteína producida en cantidades altas se purificó y se desarrolló un sistema de transcripción *in vitro* en el cual la proteína p4 se requería para la transcripción del promotor

tardío en presencia de la RNA polimerasa de *B. subtilis*. Demostramos que la proteína p4 es un activador transcripcional que, además de activar la transcripción tardía, es un represor de dos promotores tempranos. Por otra parte, la proteína viral temprana producto del gen 6, que se requiere para la iniciación de la replicación del DNA viral, coopera con la proteína reguladora p4 en la activación del promotor tardío y en la represión de dos promotores tempranos. Así pues, el sistema de regulación de la expresión del DNA de $\phi 29$ es un sistema complejo que puede servir como modelo de mecanismo de control de la expresión genética. Quiero citar aquí, entre otros, a Isabel Barthelemy, Fernando Rojo, Mario Mencía, María Monsalve, José Antonio Horcajadas, Ana Camacho y Monserrat Elías-Arnanz. Más recientemente, en colaboración con el grupo dirigido por Miquel Coll en el Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona (IRB), hemos obtenido la estructura tridimensional de la proteína p4, así como la de la p4 unida al DNA, lo que nos ha abierto el camino para el estudio de las interacciones que tienen lugar entre la p4 y el DNA, así como de la p4 con otras proteínas, como la RNA polimerasa y la p6.

El estudio de la replicación del DNA de $\phi 29$ surgió como consecuencia del descubrimiento por Juan Ortín de una proteína unida covalentemente a los extremos 5' del DNA que daba lugar a formas circulares que se convertían en DNA lineal de longitud unidad por tratamiento con enzimas proteolíticas. Por microscopía electrónica, José Manuel Sogo pudo visualizar dicha proteína en los dos extremos del DNA de $\phi 29$. Esta proteína, producto del gen 3 viral, se denominó proteína terminal.

También por microscopía electrónica caracterizamos los intermedios replicativos en bacterias infectadas por $\phi 29$ y llegamos a la conclusión de que la replicación se inicia en los extremos del DNA por un mecanismo de desplazamiento de cadena. Posteriormente, en 1982, con Miguel Ángel Peñalva, demostramos que la iniciación de la replicación del DNA de $\phi 29$ tiene lugar utilizando la proteína terminal

como iniciador. Esto ha supuesto el descubrimiento de un nuevo mecanismo para la iniciación de la replicación de genomas lineales. Las dos proteínas esenciales para la iniciación de la replicación del DNA de $\phi 29$ son la proteína terminal y la DNA polimerasa viral, que forman inicialmente un heterodímero. Los genes fueron clonados por Juan Antonio García y Luis Blanco, respectivamente. Estas dos proteínas, una vez iniciada la replicación, se separan, quedándose la proteína terminal unida covalentemente al DNA, y la DNA polimerasa prosigue la replicación dando lugar *in vitro* a DNA de $\phi 29$ de longitud unidad de un modo muy procesivo. Esto quiere decir que la DNA polimerasa, una vez que inicia la replicación de una cadena de DNA, continúa hasta el final, sin pararse ni disociarse. Además, la DNA polimerasa tiene una actividad intrínseca de desplazamiento de cadena. Estas propiedades de la DNA polimerasa de $\phi 29$ caracterizadas por Luis Blanco han sido la base para su aplicación biotecnológica.

Por otra parte, con Juan Méndez demostramos que la replicación se inicia en la timina que ocupa la segunda posición desde el extremo 3' y no en la timina que ocupa la primera posición. Esto, junto con el requerimiento de una reiteración terminal de al menos dos nucleótidos, nos ha llevado a postular un nuevo mecanismo que hemos llamado de deslizamiento hacia atrás (*sliding back*). Este modelo tiene implicaciones importantes para mantener intactos los extremos del DNA de $\phi 29$.

En 1982, Cristina Garmendia realizó los primeros trabajos de mutagénesis dirigida en la proteína terminal de $\phi 29$ y, posteriormente, Luis Blanco, Antonio Bernad, María Antonia Blasco, Miguel de Vega y muchos otros doctorandos lo hicieron en la DNA polimerasa en un estudio de correlación de estructura y función.

Más recientemente, en colaboración con el grupo de Tom Steitz de la Universidad de Yale, se ha determinado la estructura tridimensional de la DNA polimerasa de $\phi 29$; es la primera vez que se determina la estructura de una polimerasa que utiliza una proteína terminal como

iniciadora. Esto nos ha permitido determinar la estructura responsable de las propiedades de procesividad y desplazamiento de cadena de la DNA polimerasa de $\phi 29$, que son únicas para esta polimerasa.

Otra proteína implicada en el proceso de replicación es la proteína p5, caracterizada como una proteína de unión a DNA de cadena simple. Por microscopía electrónica, Crisanto Gutiérrez demostró su unión a la cadena simple desplazada en los intermedios replicativos del DNA de $\phi 29$.

También me quiero referir de nuevo a la proteína p6, que el trabajo de Manolo Serrano, entre otros, demostró que se une a los orígenes de replicación del DNA de $\phi 29$ formando un complejo nucleoproteico que estimula la iniciación de la replicación favoreciendo la apertura de los extremos del DNA.

A su vez, Gemma Serrano demostró que otra proteína viral, la p56, interacciona con la uracil-DNA glicosilasa de *B. subtilis* (enzima implicada en el sistema de reparación por escisión de bases), y evita la inestabilidad del DNA de $\phi 29$ cuando se incorporan residuos de uracilo al mismo.

También quisiera resaltar el papel de proteínas de *B. subtilis* como las del citoesqueleto, que Daniel Muñoz-Espín demostró que se requieren para la replicación del DNA de $\phi 29$, o la proteína Spo0A, que Wilfried Meijer y Virginia Castilla demostraron que interfiere con la replicación y la transcripción del DNA de $\phi 29$ en bacterias que empiezan la fase de esporulación.

A su vez, Daniel Muñoz-Espín determinó que el fragmento N-terminal de la proteína terminal se requiere para la localización de esta en el nucleóide bacteriano, y Modesto Redrejo ha determinado que dicho fragmento N-terminal contiene una señal de localización nuclear y se localiza en el núcleo eucariótico.

Quisiera terminar el breve resumen que he hecho de nuestro trabajo con un aspecto práctico del sistema de replicación *in vitro* del DNA de $\phi 29$, que da lugar a amplificación del DNA. Con Luis Blanco demostramos que, en presencia de las cuatro proteínas de replicación esenciales, la proteína terminal, la DNA polimerasa y las proteínas p5 y p6, cantidades pequeñas de DNA de $\phi 29$ se amplifican unas mil veces, dando lugar a la síntesis *in vitro* de DNA de unidad de longitud. El DNA amplificado *in vitro* es tan infectivo como el DNA aislado de partículas virales cuando se transfectan células competentes de *B. subtilis*. Por otra parte, la actividad de apertura de doble hélice de la DNA polimerasa de $\phi 29$, unida a su procesividad y a su capacidad de corrección de errores de replicación, han dado lugar a una aplicación biotecnológica de la DNA polimerasa de $\phi 29$ con unos excelentes resultados en la amplificación de DNA circular con iniciadores múltiples mediante el mecanismo llamado de la rueda giratoria. Posteriormente, se extendió la aplicación biotecnológica a la amplificación de DNA genómico lineal. Quiero citar aquí a los inventores de la patente que ha dado lugar a estas aplicaciones: Luis Blanco, Antonio Bernad, José M^a Lázaro y yo misma.

Más recientemente, Miguel de Vega ha construido DNA polimerasas quiméricas con una mayor capacidad de amplificación del DNA y Mario Mencía ha podido amplificar, utilizando la proteína terminal como iniciadora, DNA heterólogo, que contiene los orígenes de replicación del DNA de $\phi 29$ sin la proteína terminal paterna.

Quiero resaltar que, de un trabajo fundamentalmente básico, se han derivado importantes aplicaciones biotecnológicas para la amplificación de DNA. También quiero indicar que nuestros estudios de replicación con el DNA de $\phi 29$ son un modelo extrapolable a otros virus de interés sanitario y económico, como el adenovirus humano, el virus de la poliomielitis, el de la encefalomiocarditis, los virus de la hepatitis B y C y una variedad de virus de plantas.

Como decía Severo Ochoa, hay que hacer investigación básica de calidad y hay que dejar libertad al investigador. De este trabajo libre surgen los grandes descubrimientos que redundan en beneficio de la humanidad. Aplicaciones prácticas que ha dado la biología, como por ejemplo el desarrollo de los anticuerpos monoclonales o la tecnología del DNA recombinante, han surgido como resultado de proyectos de investigación básica. Como es bien sabido de todos y como también decía Severo Ochoa, un país sin investigación es un país sin desarrollo. Es necesario que potenciemos nuestra investigación básica de calidad, pues ella será la base para el desarrollo de nuestro país.

Otra gran satisfacción que me ha dado la investigación es la enseñanza, tanto en el nivel de licenciatura como, en particular, en el nivel de estudiantes de doctorado y postdoctorado.

En relación con la primera, yo impartí durante veintitrés años la asignatura de Genética Molecular en la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid. Esto me dio muchas satisfacciones y me permitió seleccionar a excelentes estudiantes de doctorado. Durante cincuenta años de mi vida científica con el fago $\phi 29$ se han realizado en el laboratorio un total de cincuenta y cinco tesis doctorales.

Es una enorme satisfacción formar a futuros científicos, dirigirlos y alentarlos en los muchos momentos de desánimo que existen a lo largo de los cuatro años que dura una tesis doctoral. Pero, sobre todo, ser testigo de sus éxitos, muchos de ellos como jefes de grupo con su investigación propia obteniendo importantes resultados científicos.

Quiero resaltar que los cincuenta y cinco doctorandos que se han formado en el laboratorio, otros muchos doctores que han obtenido una formación postdoctoral y los técnicos que han pasado o que están actualmente en el laboratorio constituimos una gran familia formada por hijos, nietos y hasta bisnietos científicos. Cuando nos reunimos con

ocasión de algún acontecimiento científico o personal, siento una gran alegría y una enorme satisfacción. El orgullo de ver que muchos discípulos me han superado.

Hemos recorrido un largo camino desde que Eladio y yo iniciamos nuestro trabajo en biología molecular a nuestra vuelta a España en 1967. La investigación en biología molecular se ha potenciado de un modo importante. Existen grupos de indudable calidad en España. Pero es necesario potenciar la cantidad, en particular la recuperación de jóvenes investigadores excelentemente preparados.

Finalmente, quiero resaltar que el trabajo que acabo de resumir es el resultado de la dedicación de muchas personas que han trabajado en el grupo de $\phi 29$ a lo largo de cincuenta años, muchas de las cuales tienen sus propios grupos de investigación y están realizando un trabajo excelente. Mi más profundo agradecimiento a todas ellas, y en particular a las personas que están actualmente en el grupo y a las que me ayudan en la dirección y buena marcha del mismo. Quiero mencionar de un modo especial a José M^a Lázaro, quien trabaja conmigo desde 1972 y representa la memoria histórica científica del grupo, y a M^a Ángeles Martínez, quien, desde hace veinte años, me ayuda y me protege como un verdadero ángel de la guarda. Mi agradecimiento a mis dos maestros de las fases predoctoral y postdoctoral, Alberto Sols y Severo Ochoa, respectivamente, quienes me enseñaron no solo la bioquímica y la biología molecular, sino también su rigor experimental, su dedicación y su entusiasmo por la investigación. A mis padres, quienes siempre me facilitaron el desarrollo de mi carrera profesional. A mis hermanos, Pepe, quien ya no está con nosotros, y Marisa, ambos científicos, por su continuo apoyo, a mis colegas y amigos, por su apoyo y amistad. A nuestra hija Lucía, pues siempre me ha apoyado en mi dedicación a la investigación. Y muy especialmente a Eladio, con quien compartí los momentos difíciles de iniciar la investigación en España sobre el bacteriófago $\phi 29$. Tener a Eladio a mi lado ha sido para mí un estímulo constante. Su consejo siempre acertado ha estado

apoyándome continuamente. Eladio ha sido para mí no solo un marido, sino también un amigo y un maestro; de hecho, el mejor de mis maestros. Ciertamente, sin su ayuda, apoyo y estímulo constantes no estaría yo aquí recibiendo este doctorado *honoris causa* por la Universidad Autónoma de Barcelona que tanto me honra y satisface.

Muchas gracias.

CURRICULUM VITAE
DE
MARGARITA SALAS FALGUERAS

Margarita Salas Falgueras

La labor investigadora de la Dra. Salas comenzó en 1961 con la realización de su tesis doctoral, bajo la dirección del Prof. Alberto Sols, sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. Durante esa primera etapa, la Dra. Salas obtuvo resultados de gran interés, entre los que cabe destacar el descubrimiento, conjuntamente con el Dr. Eladio Viñuela, de la glucoquinasa específica para la fosforilación de glucosa en hígado de rata dependiente de insulina. Posteriormente, en la Universidad de Nueva York realizó investigación postdoctoral durante tres años bajo la dirección del Prof. Severo Ochoa. En estos años llevó a cabo trabajos de gran importancia sobre los mecanismos de traducción del mensaje genético y descubrió la dirección de lectura del mensaje genético y dos proteínas que se requieren para la iniciación de la síntesis de proteínas. Ambos descubrimientos se encuentran en los más prestigiosos libros de texto de bioquímica y biología molecular.

A su vuelta a España y tras su incorporación al Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), creó un grupo de investigación dedicado al estudio del bacteriófago $\phi 29$, que ha mantenido unos extraordinarios niveles de calidad y producción desde el comienzo hasta la actualidad. En este campo de investigación ha realizado contribuciones científicas decisivas sobre los mecanismos de replicación del material genético. Su descubrimiento de que el genoma del bacteriófago $\phi 29$ posee una proteína terminal unida covalentemente a sus extremos que actúa como iniciadora de la replicación, y la posterior confirmación por otros grupos de investigación de que se trata de un mecanismo general que ocurre en muchos virus, ha supuesto la apertura de todo un campo de investigación en la genética molecular. Por tanto, cabe considerar el trabajo realizado por la Dra. Salas

durante los últimos años como pionero y seminal en el campo de la replicación del DNA, Muchos de sus artículos son de una gran originalidad y trascendencia para el conocimiento detallado de nuevos mecanismos de replicación de DNA. Estos descubrimientos también aparecen en libros de texto como *DNA Replication*, de Arthur Kornberg.

La investigación de la Dra. Salas ha sido financiada no solamente por la Dirección General de Investigación Científica y Técnica y por la Unión Europea, sino también por los prestigiosos National Institutes of Health de Estados Unidos de forma ininterrumpida durante veinticuatro años.

Además de la importante labor investigadora de la Dra. Salas, cabe destacar también su entrega a la formación de nuevos científicos, muchos de los cuales han establecido sus propios grupos de investigación, que ya gozan de un merecido reconocimiento científico en sus áreas de trabajo, tanto en el ámbito nacional como internacional, así como el extraordinario empeño y dedicación de la Dra. Salas al desarrollo del Centro de Biología Molecular «Severo Ochoa» (centro mixto del CSIC y la UAM), del cual ha sido directora en los años 1992-1993.

La actividad de la Dra. Salas ha tenido y tiene un gran impacto en el panorama científico de nuestro país. Junto con el Dr. Eladio Viñuela, han sido creadores de una escuela de biología molecular española de gran calidad. Su labor científica ha sido reconocida con la concesión de numerosos premios y distinciones, entre los que cabe destacar el Premio C. J. Finlay de la UNESCO, el Premio Jaime I de Investigación, el doctorado *honoris causa* por las universidades de Oviedo, Politécnica de Madrid, Extremadura, Murcia, Cádiz, Rey Juan Carlos, Málaga, UNED, UIMP y Jaén, el Premio de Investigación de la Comunidad de Madrid, el Premio México de Ciencia y Tecnología, el Premio L'Oreal-UNESCO «Women in Science», el Premio Nacional de Investigación Santiago Ramón y Cajal, el nombramiento de Española Universal por la Fundación Independiente, la Medalla de Oro de la Comunidad de Madrid, la Gran Cruz al Mérito Civil Alfonso X el Sabio, la Medalla de Honor de la Universidad Complutense de Madrid y de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo, la Medalla de Oro del Mérito al Trabajo, la Medalla Echegaray de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales y el Nature Mentoring Award 2017, entre otros. Es académica numeraria de la Real Academia de

Ciencias Exactas, Físicas y Naturales y de la Real Academia Española. Es miembro de la European Molecular Biology Organization (EMBO), de la Academia Europaea, de la Academia Europea de Artes y Ciencias, de la American Academy of Microbiology, de la American Academy of Arts and Sciences y de la US National Academy of Sciences. Ha sido presidenta del Instituto de España (1995-2003) y del Consejo Social de la Universidad de Oviedo (1999-2004). Desde 2010 hasta 2015 ha sido presidenta del Real Patronato de la Biblioteca Nacional de España. Desde 1997 es presidenta de la Fundación Severo Ochoa y desde 2016 es miembro del Consejo Rector de la Agencia Estatal de Investigación.

Es autora de más de cuatrocientas publicaciones en revistas internacionales del máximo prestigio. En su laboratorio se han realizado un total de cincuenta y cinco tesis doctorales, de las que ha dirigido treinta y seis. En 2017 se ha cumplido el cincuenta aniversario del trabajo en España de la Dra. Margarita Salas sobre el bacteriófago ϕ 29.

ACORD 33/2017 en relació amb el punt 8.2 de l'ordre del dia de la sessió del Consell de Govern de data 23 de març de 2017: Nomenament de doctors Honoris Causa: Facultat de Ciències i Facultat de Biociències.

Vist l'acord de la Junta Permanent de la Facultat de Ciències de data 21 de desembre de 2016 pel qual se sol·licita al Consell de Govern el nomenament de la doctora Margarita Salas Falgueras, com a doctora honoris causa de la UAB.

Vist l'acord de la Junta Permanent de la Facultat de Biociències de data 13 de febrer de 2017 pel qual aquesta Facultat s'adhereix a la proposta de nomenament de la doctora Margarita Salas Falgueras, com a doctora honoris causa de la UAB.

Atès que tant del currículum de la candidata com de la memòria justificativa dels seus mèrits i de les circumstàncies que concorren, queda acreditat que la seva activitat en el camp de la docència i de la recerca la fan mereixedora d'obtenir la distinció de doctora honoris causa de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Atès que la Normativa que regula el procediment per a l'atorgament del títol de doctor Honoris Causa aprovada pel Consell de Govern en data 26 de maig de 2004 en el seu article 5.2 estableix que el Consell de Govern podrà atorgar un nomenament cada dos anys a la Facultat de Ciències, la Facultat de Filosofia i Lletres i a la Facultat de Medicina, i un nomenament cada quatre anys a cadascun dels centres restants.

Atès que la proposta de la Facultat de Ciències compleix els requisits exigits a la normativa abans esmentada.

Vista la conformitat del Gabinet Jurídic.

Per tot això, a la vista de les consideracions anteriors, a proposta de la Facultat de Ciències i l'adhesió de la Facultat de Biociències, el Consell de Govern ha adoptat els següents

ACORDS

Primer.- Nomenar la doctora Margarita Salas Falgueras, doctora honoris causa de la UAB.

Segon.- Encarregar a la secretària general i al vicerector de Relacions Institucionals i de Cultura l'execució i el seguiment d'aquest acord.

Tercer.- Comunicar el present acord a la Facultat de Ciències i a la Facultat de Biociències.

Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), 23 de març de 2017