

Vida y Obra: Cristina Escarmís

CRISTINA ESCARMÍS: UNA PIONERA EN EL DESARROLLO DE LA CIENCIA EN ESPAÑA

por ARMANDO ARIAS

TECHNICAL UNIVERSITY OF DENMARK, DK-2800, KONGENS LYNGBY, DENMARK

ARAE@VET.DTU.DK



Cristina Escarmís junto con Martin Billeter en la Universidad de Zurich en 1975

La doctora Cristina Escarmís es una persona clave en el desarrollo de la Biología Molecular y de la Virología en España. Entre sus mayores contribuciones destaca el haber introducido en nuestro país las técnicas para la secuenciación del material genético. Cristina no se limitó a establecer la metodología sino que dedicó gran parte de su tiempo a transferir el conocimiento adquirido a numerosos científicos del Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (CBMSO), o de centros externos que acudieron a aprenderla. Yo viví de primera mano la dedicación absoluta y desinteresada de Cristina en enseñar métodos de secuenciación a diversos investigadores y técnicos de laboratorio interesados en aprenderlos. Las contribuciones de la Dra. Escarmís no se circunscriben al establecimiento de estos avances metodológicos de gran relevancia. Sus estudios científicos han ayudado a entender mejor la genética de los virus ARN. A destacar son sus numerosas aportaciones sobre la evolución de los virus y los mecanismos replicativos que la gobiernan. Cristina Escarmís se licenció en Ciencias Químicas por la Universidad de Barcelona (1965) y se doctoró en 1969 en Bioquímica por la misma Universidad. Su Tesis Doctoral fue dirigida por los Profesores Fernando Calvet y Jorge Bozal y trató sobre el estudio de inhibidores de la xantindeshidrogenasa hepática, una

enzima importante en el metabolismo de nucleótidos y producción de ácido úrico^[1]. Posteriormente, la doctora Escarmís viajó a los Estados Unidos donde realizó diversos estudios postdoctorales. De 1969 a 1970 investigó el proceso de carbamización del ARN transferente junto al Profesor Santiago Grisolia en el University of Kansas Medical Center. Tras estos estudios, se incorporó al laboratorio del Profesor Robert Warner (Universidad de California, Irvine) donde investigó desde 1970 a 1973 el mecanismo de transcripción de ARN polimerasas bacterianas dependientes de ADN, utilizando ADN de fagos como molde^[2]. En 1974 volvió a Europa para trabajar con el Profesor Martin Billeter en el Instituto de Biología Molecular de la Universidad Zurich donde adquirió conocimientos en las técnicas de secuenciación de ácidos nucleicos. Durante estos estudios, Cristina publicó las primeras secuencias del bacteriófago Q β , un virus ARN^[3]. En 1976 obtuvo la plaza de Colaborador Científico del Centro Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) incorporándose al laboratorio de la Profesora Margarita Salas (CBMSO) para el estudio de la genética del fago ϕ 29. En el transcurso de estas investigaciones, la Dra. Escarmís puso a punto diversas técnicas de secuenciación que fueron clave para el avance científico en el CBMSO y, por extensión, en nuestro país como antes he mencionado^[4]. Tras su etapa con la Prof. Salas, la Dra. Escarmís ingresó en el grupo del Prof. Esteban Domingo donde desarrolló la mayor parte de su carrera científica. Allí, Cristina Escarmís contribuyó decisivamente al trabajo pionero del laboratorio del Prof. Domingo en la caracterización de la variabilidad genética y las propiedades evolutivas de los virus ARN durante 22 años, desde 1986 hasta su jubilación en 2008. Durante estos años, Cristina ha realizado contribuciones muy importantes para entender las bases moleculares del trinquete de Muller en los virus ARN. El trinquete de Muller es un proceso descrito en genética evolutiva que predice que la ausencia de recombinación en organismos asexuales (e.g. los virus) conlleva la acumulación de mutaciones deletéreas^[5]. La adquisición de estas mutaciones desventajosas, sin posibilidad de poder ser

eliminadas por mecanismos sexuales o de recombinación o por mutaciones compensatorias debido a los continuos cuellos de botella poblacionales, conduce a la pérdida de eficacia biológica o fitness en el organismo. En sus estudios, la Dra. Escarmís demostró que sucesivos cuellos de botella, realizados mediante clonaje de virus aislado de placas de lisis, acercaban al virus de la fiebre aftosa (VFA) a la extinción^[6-8]. El análisis de genomas virales aislados de poblaciones sometidas a diversos regímenes poblacionales reveló mutaciones altamente infrecuentes que nunca aparecen en muestras naturales del virus pero que son componentes minoritarios de los espectros de mutantes^[7].



Cristina Escarmís trabajando en una cabina en el CBMSO en 2008

La Dra. Escarmís también demostró que los virus tienen múltiples vías moleculares para ganar fitness, una observación pionera en su tiempo recientemente confirmada con el virus de la hepatitis C, y que resulta clave para entender la base molecular de procesos adaptativos y respuesta a agentes antivirales^[9]. Además, logró la síntesis del primer clon infeccioso del VFA de serotipo C que permitió profundizar en la genética de este virus. Esta herramienta ha sido utilizada en numerosas ocasiones para identificar los determinantes moleculares en el genoma de VFA que contribuyen a la virulencia, la adaptación y/o resistencia a compuestos antivirales, la fidelidad de copia de la polimerasa viral y la segmentación genómica, entre otros^[10, 11]. Al igual que en la transferencia de sus conocimientos en secuenciación, la Dra. Cristina Escarmís no solamente proporcionó las herramientas (clon infeccioso) para la recuperación de variantes de VFA, sino que se involucró de manera entusiasta y altruista en estos estudios. Su labor como tutora de estudiantes es igualmente brillante. Durante todos estos años, Cristina supervisó de manera oficial a cuatro estudiantes de doctorado, aunque la lista de científicos predoctorales y postdoctorales que nos beneficiamos de su conocimiento y ayuda es muchísimo mayor de lo que

refleja su currículum. Cristina dirigió los estudios para la generación del clon infeccioso del VFA mencionado anteriormente (Tesis del Dr. Miguel Toja) y supervisó los proyectos de los Dres. Juan García-Arriaza y Samuel Ojosnegros sobre la caracterización de los mecanismos moleculares y evolutivos de la segmentación genómica de VFA. En estas investigaciones, se descubrió una transición evolutiva no descrita hasta entonces en la que un virus no segmentado daba lugar a un virus segmentado tras un proceso de evolución en cultivo. El virus segmentado producía una progenie infecciosa solamente durante la coinfección de la célula por ambos segmentos virales^[11, 12]. Tuve el privilegio de ser dirigido por la Dra. Escarmís sobre diversos aspectos evolutivos y replicativos del VFA. Durante mi Tesis en el laboratorio del Prof. Domingo conseguimos expresar y purificar la polimerasa viral del VFA, lo que nos permitió profundizar en los procesos bioquímicos que regulan la replicación y la fidelidad de copia (y consecuentemente la variabilidad genética) en este virus. En estudios colaborativos con la Profesora Nuria Verdaguer y la Dra. Cristina Ferrer (Instituto de Biología Molecular de Barcelona-CSIC) obtuvimos diversas estructuras tridimensionales que nos proporcionaron una visión detallada de los diferentes estadios de la replicación viral (inicio dependiente de una proteína-primer, unión al RNA, reconocimiento e incorporación de nucleótidos)^[13-15]. La Dra. Escarmís también contribuyó de manera activa a impulsar el desarrollo del Centro de Astrobiología, tras su fundación en 1999, a través de múltiples colaboraciones con varios de los grupos originales (e.g. Ester Lázaro, Susanna Manrubia y Carlos Briones). Fruto de estas actividades interdisciplinarias entre físicos, matemáticos y biólogos fueron diversas publicaciones en revistas de alto prestigio, incluyendo un manuscrito en PNAS comunicado por el premio Nobel en Física, el Prof. Murray Gell-Mann^[7, 8, 16, 17]. En este manuscrito se conectaban las observaciones experimentales de Cristina sobre el trinquete de Muller, antes mencionadas, con modelos matemáticos que predicen la evolución de fitness de un virus cuando se acerca a la extinción. En este pequeño resumen de su labor científica no queda suficientemente reflejado el tremendo impacto que Cristina Escarmís ha tenido en la ciencia española. Es imposible imaginar el éxito profesional relativo que muchos científicos que pasamos por el laboratorio del Prof. Domingo hemos logrado en nuestra carrera sin tener en cuenta la enorme contribución de la Dra. Cristina Escarmís.

Agradecimientos

Me gustaría aprovechar estas líneas para dar las gracias al Prof. Esteban Domingo por su enorme ayuda al proporcionar datos detallados de la biografía de la Dra. Escarmís para la preparación de este texto.

Referencias

- ¹Escarmís C y otros. Effect of colchicine and allopurinol on uricogenesis. I. Kinetics of their inhibitory action on hepatic xanthine dehydrogenase. *Rev Esp Fisiol* 26: 109-119, 1970.
- ²Escarmís C y otros. Temperature and salt effects on the formation of preinitiation complexes between RNA polymerase and phage DNA. *Biochim Biophys Acta* 402: 261-269, 1975.
- ³Escarmís C y otros. Determination of the first half of the coat protein cistron of bacteriophage Q β as an application of a mapping procedure for RNA fragments. *J Biol Chem* 253: 8390-8399, 1978.
- ⁴Escarmís C y Salas M. Nucleotide sequence at the termini of the DNA of Bacillus subtilis phage ϕ 29. *Proc Natl Acad Sci USA* 78: 1446-1450, 1981.
- ⁵Muller HJ. The relation of recombination to mutational advance. *Mutant Res* 106: 2-9, 1964.
- ⁶Escarmís C y otros. Genetic Lesions Associated with Muller's Ratchet in an RNA virus. *J Mol Biol* 264: 255-267, 1996.
- ⁷Escarmís C y otros. Repeated bottleneck transfers can lead to non-cytocidal forms of a cytopathic virus: implications for viral extinction. *J Mol Biol* 376: 367-379, 2008.
- ⁸Escarmís C y otros. Population bottlenecks in quasispecies dynamics. *Curr Top Microbiol Immunol* 299: 141-170, 2006.
- ⁹Escarmís C y otros. Multiple molecular pathways for fitness recovery of an RNA virus debilitated by operation of Muller's ratchet 1. *J Mol Biol* 285: 495-505, 1999.
- ¹⁰Herrera M y otros. Molecular basis for a lack of correlation between viral fitness and cell killing capacity. *PLoS Pathog* 3: e53, 2007.
- ¹¹García-Arriaza J y otros. Evolutionary Transition toward Defective RNAs That Are Infectious by Complementation. *J Virol* 78: 11678-11685, 2004.
- ¹²Ojosnegros S y otros. Viral genome segmentation can result from a trade-off between genetic content and particle stability. *PLoS Genet* 7: e1001344, 2011.
- ¹³Ferrer-Orta C y otros. Sequential structures provide insights into the fidelity of RNA replication. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 9463-9468, 2007.
- ¹⁴Arias A y otros. Mutant viral polymerase in the transition of virus to error catastrophe identifies a critical site for RNA binding. *J Mol Biol* 353: 1021-1032, 2005.
- ¹⁵Ferrer-Orta C y otros. The structure of a protein primer-polymerase complex in the initiation of genome replication. *Eur Mol Biol Organ J* 25: 880-888, 2006.
- ¹⁶Lazaro E y otros. Resistance of virus to extinction on bottleneck passages: Study of a decaying and fluctuating pattern of fitness loss. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 10830-10835, 2003.
- ¹⁷Manrubia SC y otros. Fitness distributions in exponentially growing asexual populations. *Phys Rev Lett* 90: 188102, 2003.
-
-