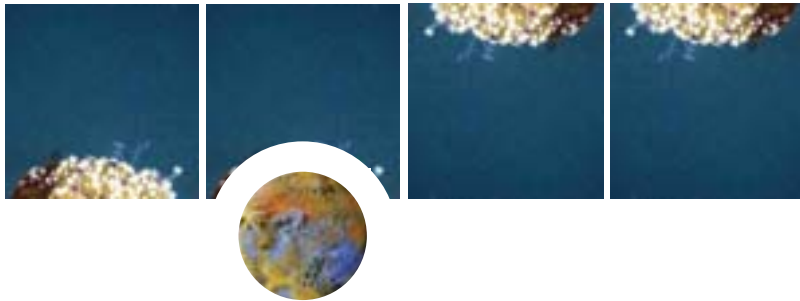




UNIVERSITAT DE BARCELONA



Aprendiendo de la mayoría invisible: reflexiones sobre la complejidad del mundo microbiano

Lliçó inaugural del Dr. **JOSÉ-GASPAR LORÉN EGEA**
Catedràtic de Microbiologia de la Universitat de Barcelona

INAUGURACIÓ DEL CURS ACADÈMIC
2004 - 2005

Aprendiendo de la mayoría invisible: reflexiones sobre la complejidad del mundo microbiano

Lliçó inaugural del Dr. **JOSÉ-GASPAR LORÉN EGEA**
Catedràtic de Microbiologia de la Universitat de Barcelona

INAUGURACIÓ DEL CURS ACADÈMIC
2004 - 2005

Barcelona, 4 d'octubre de 2004



UNIVERSITAT DE BARCELONA

U

B

Depósito legal: B-42098-04

Aprendiendo de la mayoría invisible: reflexiones sobre la complejidad del mundo microbiano

Magfco. y Excmo. Sr. Rector, Excmas. e Ilmas. Autoridades, Profesores y Estudiantes, miembros del Personal de Administración y Servicios, Sras. y Sres.

Es para mí un inmenso e inmerecido honor haber sido elegido para pronunciar la lección inaugural de este curso 2004-2005. Por ello, quiero empezar agradeciendo muy sinceramente este encargo al Sr. Rector, esperando ser digno de la confianza en mí depositada.

Introducción

“L'essentiel est invisible pour les yeux.”

Antoine de Sant-Exupéry.

Si me lo permiten, voy a dedicar esta lección a compartir con ustedes algunas reflexiones sobre el mundo microbiano y cómo pueden éstas modificar nuestra percepción del mismo. Dicho con más claridad, me gustaría pregonar la importancia del mundo microbiano en la comprensión del mundo que nos rodea. Asimismo, tengo la intención de compartir con Uds. algunas cavilaciones sobre el tema de la investigación científica que, desde hace algunos años, me preocupan.

La necesaria limitación de tiempo me ha decidido a limitar estas reflexiones al mundo de las bacterias, mundo al que se ha referido principalmente mi actividad investigadora y, en gran parte también, la docente. De modo que, de aquí en adelante, microbiano será sinónimo de bacteriano. Deseo que nadie vea en ello menoscabo alguno de la microbiología ni menosprecio de los demás microorganismos. Asimismo, usaré el término bacteria como sinónimo de procariota. Los especialistas sabrán disculparme estas imprecisiones en aras de una mejor comunicación.

El mundo microbiano es un mundo extraño para los seres humanos. Sin duda Uds. conocen que las bacterias son seres vivos de dimensiones muy pequeñas. La mayoría de ellas son organismos unicelulares, cuyo tamaño no excede el de unas pocas milésimas de milímetro y, por tanto, invisibles al ojo humano. Pero quizá es menos conocido hasta qué punto, este minúsculo tamaño condiciona la biología de las propias bacterias y su percepción por los seres humanos.

En efecto, a esta escala de tamaño, nada es como el ser humano lo percibe. Si Galileo hubiese dejado caer desde lo alto de la Torre de Pisa una bacteria en lugar de sus balas de cañón, aquella hubiera tardado más de cuatro días en llegar al suelo, eso suponiendo que no existiera ningún tipo de turbulencia en el aire.

No es de extrañar, pues, que un mundo así haya pasado desapercibido e incomprendido durante mucho tiempo y que su verdadera magnitud haya quedado ensombrecida por algunas propiedades de unas pocas bacterias, sobre todas ellas la de ser agentes de algunas enfermedades de los organismos denominados superiores, hombre incluido.

Las bacterias, como el resto de organismos, se denominan científicamente con arreglo a la nomenclatura binomial latinizada, propuesta por Carl von Linneo (1707-1778) en el siglo XVIII. Pero su invisibilidad, su falta de percepción sensorial directa ha sido causa de que las bacterias, o bien carezcan de nombres comunes o bien estén asociadas a enfermedades o a procesos que, para el ser humano, tienen connotaciones desagradables. El bacilo de la tuberculosis, el de la peste negra o las bacterias de la putrefacción son ejemplos de ello. No encontraremos en los textos de microbiología nombres como

«la madre selva», «el guepardo» o «la niña esmeralda»¹ con que el ser humano ha bautizado a los seres colindantes en el árbol de la vida.

Es evidente que, en general, las bacterias no gozan de una buena reputación. Esta percepción es comprensible, ya que la opinión pública acerca de los microbios se realiza mayoritariamente a través de los medios de comunicación y éstos, al referirse a ellos, en la mayoría de ocasiones nos hablan de enfermedades emergentes, bacterias asesinas, alimentos contaminados, bioterrorismo y lindezas por el estilo. En este contexto, alguien quizá recordará que Charles Chaplin eligió el nombre de Bacteria para el belicoso país gobernado por el dictador Benito Mussolini, en su película *El gran dictador*. Se puede considerar todo un símbolo.

Pero hay algo más. Creo que la percepción pública de un tema científico o bien refleja la opinión de la comunidad científica o bien la incapacidad de ésta para comunicarla a la sociedad. En el caso de las bacterias, estoy convencido de que la opinión actual es el reflejo del propio concepto que buena parte de la comunidad científica tiene del mundo microbiano. Los textos de biología general, de ecología o que tratan sobre la evolución biológica, dedican escasas líneas a las bacterias. La microbiología del siglo XIX, asociada fundamentalmente a la bacteria como agente de enfermedades, sigue dominando el concepto de microbio, incluso entre especialistas.

El hombre se ha enfrentado al problema de las enfermedades infecciosas con una mezcla de prepotencia precopernicana, radicalismo cartesiano e ingenuidad. La enfermedad infecciosa se ha considerado como el ataque de un enemigo externo, minúsculo e invisible: el «germen», el microorganismo patógeno. Para muchos médicos del siglo XIX, la teoría germinal de la enfermedad no podía ser cierta simplemente porque un hipotético organismo tan simple y pequeño no podía afectar a la «obra magna de la creación».

En 1876, Robert Koch (1843-1910) demuestra por vez primera la etiología bacteriana de una enfermedad: el carbunco. A partir de esta fecha y hasta mediados del siglo XX se lleva a cabo el descubrimiento de la mayoría de las bacterias patógenas. Recordemos que este período histórico es testigo de

1. Poético nombre común de *Lycaeides idas nevadensis*, un lepidóptero de la familia de los licénidos que habita las cumbres de Sierra Nevada.

importantes convulsiones políticas y acciones bélicas en toda Europa que concluirán con las dos guerras mundiales del siglo XX. El mismo Robert Koch sirvió como médico militar durante la guerra franco-prusiana.

Como ha sucedido en numerosas ocasiones en la historia de la ciencia, el hombre recurre a metáforas cuando el fenómeno que estudia o no se puede observar directamente o es de difícil percepción. No es de extrañar, por tanto, la consideración de la bacteria patógena como un «enemigo» y de la enfermedad infecciosa como un «ataque» externo.

Consecuentemente, la terapia de la enfermedad infecciosa se va a organizar en base a la estrategia militar, en el ataque y en la defensa. Hacia finales del siglo XIX, Paul Ehrlich (1854-1938), prusiano como Koch, basándose en su experiencia con la antitoxina de la difteria y la tinción selectiva de bacterias con colorantes de anilina, desarrolló la ingenua idea de «la bala mágica», sustancias ajenas al organismo humano, como los colorantes, que tuvieran una toxicidad diferencial: letales para las bacterias pero inocuas para el ser humano. En 1929, Alexander Fleming (1881-1955) descubre la penicilina y en 1935, Gerhard Domagk (1895-1964) descubre las sulfamidas, abriéndose de esta forma la vía para que la industria en pleno desarrollo en Europa, sobre todo la floreciente industria química alemana, viera en la quimioterapia de las enfermedades infecciosas una fuente potencial de nuevos beneficios.

Los antibióticos fueron utilizados masivamente a partir de la Segunda Guerra Mundial y es indudable que millones de seres humanos les deben la vida y que, gracias a ellos, se han mitigado graves complicaciones de muchas enfermedades y de la mayoría de intervenciones quirúrgicas, aunque con «efectos colaterales» nada despreciables. Pero, como la medicina ha podido comprobar durante la segunda mitad del siglo XX, el «enemigo» no es ni tan simple ni tan externo.

Sin embargo, esta visión del mundo microbiano, aunque con demasiada lentitud, está cambiando. Y de las razones en las que se fundamenta este cambio de percepción es de lo que quiero hablarles aquí.

Una de las limitaciones impuestas por el pequeño tamaño bacteriano es que, para ver a las bacterias, hay que recurrir a metodologías específicas. Debido a ello, los primeros avances en microbiología estuvieron ligados al

desarrollo de instrumentos específicos: los microscopios. Pero hasta hace muy pocos años, con los microscopios no podíamos observar a las bacterias en su medio natural, era necesario aislarlas y, para poder manipularlas, cultivarlas en medios artificiales en el laboratorio. Esta ha sido, y es, la metodología más peculiar de la microbiología: el cultivo puro, que ha constituido su grandeza pero también su gran servidumbre. Este proceder tiene dos consecuencias importantes: no permite conocer las relaciones entre distintas bacterias en su medio natural y su aplicación queda limitada a las bacterias que pueden crecer aisladas en medios artificiales, en cultivo puro.

En los años 70 del siglo pasado se inició, propiciada por los avances metodológicos en la biología molecular, una revolución metodológica. Si me permiten algunos tecnicismos, trataré de resumir el alcance de esta revolución. En efecto, los notables avances en la secuenciación de macromoléculas, notablemente del ácido ribonucleico ribosómico (rRNA 16S) y de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), han permitido superar las limitaciones impuestas por la metodología del cultivo puro.

Gracias a estos avances metodológicos, podemos detectar la presencia de las distintas especies de bacterias e incluso cuantificar su presencia sin necesidad de cultivarlas. Al mismo tiempo, mediante la secuenciación de algunas moléculas como el ácido ribonucleico ribosómico, podemos, no sin ciertas ambigüedades, estimar las relaciones evolutivas de las bacterias entre sí y de ellas con el resto de seres vivos.

Quisiera dejar muy claro que, contrariamente a lo que algunos microbiólogos piensan, la aparición de estas, por otra parte valiosísimas herramientas, no invalida las metodologías tradicionales, cuya utilidad y adecuación ha sido comprobada durante muchos años de uso, sino que las complementa y perfecciona. A pesar de una opinión muy en boga, en la investigación científica no hay técnicas «obsoletas» sino técnicas adecuadas o no adecuadas. Ante una pregunta acerca de un aspecto de la Naturaleza, la mejor técnica experimental es la que permite obtener una respuesta fiable, con la mayor rapidez posible y con la mayor economía de medios.

Es precisamente con la simbiosis entre las técnicas tradicionales y las moleculares, como los microbiólogos han conseguido en estos últimos años dibujar un panorama del mundo microbiano que revela una complejidad

hasta ahora no sospechada. Si me conceden unos minutos, me extenderé un poco en este punto, no sin antes añadir que utilizo el término complejidad en un sentido próximo a su etimología.² Intuitivamente, pues, un sistema será más complejo si podemos distinguir en él más partes o componentes o si éstos están más interconectados.

Aprendiendo de la mayoría invisible

«*Natura in minimis maxima*»

Plinio el Viejo

Si queremos conocer la importancia del mundo microbiano respecto al conjunto de los seres vivos, deberíamos conocer su número o su biomasa, al menos el orden de magnitud. El intento de conocer el número de bacterias que pueblan nuestro entorno es antiguo y podemos retroceder hasta el siglo XVII, cuando Antonie van Leeuwenhoek (1632-1723), vio por vez primera a las bacterias.

Leeuwenhoek, contemporáneo y paisano del pintor Johannes Vermeer (1632-1675), para el que parece que llegó a posar, fue un comerciante y funcionario del ayuntamiento de la ciudad holandesa de Delft. Aficionado al tallado y pulimentado de lentes con las que observaba toda clase de objetos y sustancias, el día de San Esteban del año 1676³ enfocó bajo su microscopio simple una gota de agua en la que, el día de antes había espolvoreado pimienta, describiendo y dibujando unos «animáculos» que con bastante probabilidad eran bacterias. Posteriormente, en una carta dirigida el 17 de Septiembre de 1683 a la *Royal Society of London*, escribe: «... El número de estos *animales* en el sarro dental de un hombre es tan grande que supera al de hombres en un reino.» Y continúa más adelante, intentando ser más cuantitativo «... hay

2. La voz viene del latín *complexus*, participio pasivo de *complecti*, que significa enlazar, poner en conexión unas cosas con otras.

3. Podemos conocer con tanta precisión la fecha dado que Leeuwenhoek era particularmente minucioso a la hora de registrar los detalles de sus observaciones.

tantos que creo que debe haber 1.000 en una cantidad de materia no superior a la centésima parte de un grano de arena.»

Hace unos 50 años, dos de los grandes microbiólogos del siglo xx, curiosamente asimismo vinculados a la ciudad de Delft, Albert J. Kluver y Cornelius B. van Niel, aventuraban que «la masa total de protoplasma microbiano supera con mucho al protoplasma animal. Ignorar el mundo microbiano implica obviamente no tener en cuenta a una parte importante, quizá la mitad, del protoplasma viviente de la Tierra».⁴

Pero ha sido en los últimos años cuando se ha podido estimar con suficiente fiabilidad el número total de procariontes que existen en nuestro planeta. En un ya famoso trabajo, William B. Whitman y sus colaboradores lo sitúan en unos cinco quintillones (5×10^{30}) de bacterias.⁵ Este número es tan asombrosamente grande que escapa a nuestra capacidad de imaginación. Para ayudarnos a concebir su magnitud, pensemos que tal número equivale a una masa de más siete billones de toneladas métricas, superando a la de todos los animales, hombre incluido, y casi igualando a la de todos los vegetales que viven en tundras, bosques y selvas del planeta, aunque a este respecto hay que advertir que desgraciadamente, tal y como van las cosas, dentro de poco la superarán.

Una bacteria tiene una masa de, aproximadamente, una billonésima de gramo. Si le suponemos una masa media de 70 kg un ser humano equivale a 70.000 billones de bacterias; pues bien, el número total de bacterias es tan grande que ¡su biomasa total superaría a la de toda la humanidad 100.000 veces! Como pueden ver, Kluver y van Niel no andaban equivocados y posiblemente, si tenemos en cuenta que mucha de la biomasa vegetal está compuesta de celulosa y otros polímeros estructurales, más de la mitad «del protoplasma viviente» es bacteriano. No es de extrañar, por tanto, que se haya acuñado la expresión «la mayoría invisible» para definir a este ingente número de bacterias que pueblan nuestro planeta. Aunque estas cuantías son apro-

4. Kluver, A.J. & van Niel, C. B. (1956). *The Microbe's Contribution to Biology*. Harvard University Press, Cambridge, MA. Pág. 3

5. William B. Whitman *et al.* (1998). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. Vol. 95. Pág. 6.578-6.583.

ximadas, no cabe duda de que el mundo microbiano representa una proporción considerable de la biosfera.

Esta gigantesca biomasa no es estática: unas células bacterianas mueren y otras se originan por división celular. La tasa de renovación es asimismo espectacular: más de un quintillón (10^{30}) de bacterias cada año. Lo cual significa que, cada segundo que pasa, se están produciendo en nuestro planeta ¡más de treinta mil toneladas métricas de bacterias!

Esta enorme abundancia no es uniforme; la mayor parte de las bacterias, más del 90 por ciento, se sitúa en el suelo y el subsuelo terrestre, hasta ocho metros de profundidad y en los océanos y sedimentos marinos. Las aguas dulces y los sedimentos acuáticos, los hielos polares así como los cuerpos de los vegetales y animales, constituyen otras localizaciones importantes de organismos procariotas, aunque en mucha menor cuantía que en océanos y suelo.

La ubicuidad de los microbios es espectacular. Los procariotas habitan desde las cumbres heladas del Himalaya hasta las solfataras volcánicas, desde las nubes hasta los sedimentos marinos a miles de metros de profundidad, en el agua de refrigeración de las centrales nucleares, como simbioses en los áfidos que infestan nuestros rosales, en nuestra boca y nuestro intestino, etc. Las bacterias son componentes de todos los ecosistemas de la biosfera. Su tolerancia a condiciones ambientales como temperatura, pH, presión, etc., les permite ocupar todo nicho ecológico imaginable. De hecho, los límites de tolerancia de la vida los definen las bacterias.

Pero esto ha sido así desde el origen de la vida en nuestro planeta. Las bacterias aparecieron increíblemente pronto en él. Se acepta por la mayoría de los expertos que la Tierra tiene una antigüedad de 4.600 millones de años, y se tiene evidencia suficiente para situar la aparición de los primeros procariotas entre 3.800 y 3.500 millones de años. La célula eucariota aparece, al menos en el registro fósil, hace unos 1.800 o 1.900 millones de años y las primeras formas de vida animal hace unos 600 millones únicamente. El ser humano, un recién llegado, apenas tiene, como máximo, entre dos o tres millones de años.

De modo que durante más de la mitad de la duración de la vida sobre la Tierra, durante unos dos mil millones de años, las bacterias han sido la

única forma de vida sobre el planeta. Al menos durante estos dos mil millones de años, los organismos procariotas fueron «los señores del planeta». Aunque, como hemos visto, las bacterias no son, en modo alguno, un residuo de una forma de vida del pasado, no constituyen el ruido de fondo del «*Big Birth*», si se me permite llamar así al más grande alumbramiento que ha visto el planeta Tierra: el origen de la vida. Durante 3.500 millones de años, las bacterias han seguido al pie de la letra el mandato bíblico: «creced, multiplicaros y llenad la Tierra».

Durante este tiempo, las bacterias no sólo han desarrollado una formidable biomasa, sino que han atesorado una espectacular diversidad genética. Cuando medimos esta diversidad genética, que en definitiva no es otra cosa que una medida de la cantidad de información acumulada en el genoma de un organismo, nos encontramos con que muchas especies bacterianas poseen más diversidad ¡que todos los vertebrados juntos! Aunque el concepto de especie, tal como se aplica a vegetales y animales, no puede aplicarse a las bacterias, los especialistas opinan que el número de especies bacterianas actual debe estar entre 100.000 y 10 millones. Como expresó el famoso paleontólogo y especialista en la evolución, Stephen Jay Gould (1941-2002): «Las bacterias son las triunfadoras en el relato de la vida».⁶

Sin duda debe haber una ventaja en el pequeño tamaño de las bacterias, habida cuenta que se ha conservado por la evolución durante 3.500 millones de años. Las bacterias, como cualquier forma de vida requieren materia y energía para crecer y reproducirse; materia y energía que intercambian con el entorno. Este intercambio, se ve muy afectado por la relación superficie/volumen. A mayor superficie, respecto al volumen, mayor capacidad para el intercambio. Esta es la razón de la ventaja del pequeño tamaño de las bacterias. En este sentido, es interesante darse cuenta de que los cinco quintillones de procariotas representan una superficie total equivalente a ¡más de 50.000 veces la superficie terrestre!

A lo largo de su evolución, las bacterias han ido desarrollando una enorme diversidad de formas de usar, como fuentes de materia y energía, multitud de compuestos orgánicos e inorgánicos, interviniendo de manera

6. Stephen Jay Gould. *Investigación y Ciencia*. Diciembre de 1994. Pág. 55-61.

decisiva en los ciclos biogeoquímicos de los elementos esenciales para la vida: carbono, hidrógeno, oxígeno, azufre, nitrógeno y fósforo, entre otros. Durante eones, estos ciclos biogeoquímicos fueron construidos por las bacterias edificando los primeros ecosistemas y creando las condiciones necesarias para la aparición de otras formas de vida.

No estamos pues, ante una minúscula forma de vida marginal cuya importancia es que, en ocasiones, es capaz de provocar una enfermedad en el ser humano, sino ante una gigantesca máquina metabólica capaz de modificar la composición química e incluso el aspecto físico del planeta y de afectar a todos los demás organismos. Un complejo sistema del cual depende el funcionamiento de toda la biosfera.

Hoy en día está plenamente aceptado el origen de la célula eucariota, el tipo de célula que conforma nuestro organismo, como resultado de la simbiosis entre dos o más tipos de células procariotas. Los microbios son los progenitores de todas las demás formas de vida. Las plantas y los animales emergieron dentro de un mundo microbiano y, constituyendo ellos mismos nuevos nichos a ocupar, establecieron íntimas conexiones con los microorganismos de las que, en la mayoría de casos, depende su supervivencia. En realidad, el resto de los seres vivos estamos inmersos en un microcosmos microbiano.

Un aspecto importante lo constituye el hecho de que la mayoría de los microorganismos que forman este complejo mundo no han sido cultivados. Algunos especialistas piensan que ¡únicamente el uno por ciento! de todas las especies de procariotas han sido cultivadas.⁷ No obstante, en los últimos años, basándose en estos datos y buscando nuevas formas de cultivar estos microorganismos, se están aislando nuevas especies a partir de muestras procedentes de lugares cada vez más insospechados. Difícilmente pasa un día sin que se publique otro importante descubrimiento que ponga de manifiesto el papel central de la vida bacteriana en los ciclos de los gases y nutrientes que mantienen la vida y afectan a las condiciones de nuestro planeta.

Si hemos llegado a conocer tantas cosas de ese uno por ciento del mundo bacteriano al que hemos aprendido a manipular, ¿se imaginan enton-

7. M. Claire Horner-Devine, *et al.* (2003). *Proc. R. Soc. Lond.*, 217, pág. 113-122.

ces lo que pueden enseñarnos aún los microbios que componen ese noventa y nueve por ciento de la mayoría invisible aún no cultivado? Hay mucho más por encontrar que lo que hasta ahora se ha descubierto.

La trama microbiana de la vida

«Estamos en la «edad de las bacterias». Lo fue en el principio y lo será siempre.»
Stephen Jay Gould

He querido mostrar cómo la microbiología va acumulando evidencia creciente de que los microbios son la base de nuestra biosfera. Representan un porcentaje muy grande de la biomasa y son los organismos más ubicuos que conocemos. Son los ancestros de las demás formas de vida y participan de un modo decisivo en los ciclos globales biogeoquímicos que mantienen vivo a nuestro planeta. En definitiva, y con toda la cautela que exige la expresión, constituyen la forma de vida de mayor éxito evolutivo del planeta. El tejido de la vida se ha urdido sobre una trama microbiana.

Esta afirmación puede parecer exagerada, lo admito, pero lo que parece cada día más cierto es que el mundo microbiano constituye un enorme y complejo sistema del que conocemos una ínfima parte, y cuyo funcionamiento apenas acabamos de entrever, pero de cuya comprensión quizá dependa nuestra supervivencia. Dada la abundancia de los procariotas y su importancia en las transformaciones biogeoquímicas, la ausencia de un conocimiento detallado de la diversidad procariótica es una grave omisión en nuestro conocimiento de la vida.

Los microbios son asimismo determinantes de la salud humana y fuente de productos, como los antibióticos, de gran importancia para la medicina y la industria. La microbiología es, por consiguiente, esencial para el estudio de la vida y su importancia paralela a la de la bioquímica, la genética o la biología molecular. Por estas razones, el estudio del mundo microbiano debería ser central en los programas no sólo de microbiología sino de disciplinas como la ecología o incluso la biología general.

Sin embargo, la realidad es que la microbiología se ve más y más minimizada en los planes de estudios de algunas facultades universitarias en donde, por la naturaleza de las licenciaturas que imparten, debería tener importancia. La enseñanza de los aspectos aplicados de una ciencia, sin que el estudiante tenga un conocimiento suficientemente profundo de los aspectos fundamentales de la misma, sólo conduce a que no sean comprendidos ni valorados y, por consiguiente, a que sean mal aplicados.

Otro tanto ocurre con la financiación de los proyectos de investigación. Actualmente, la microbiología, entendida como el estudio de este gran sistema complejo que es el mundo microbiano, de su diversidad, de su evolución y de su interacción con el resto de la biosfera, se encuentra constreñida por dos áreas de investigación que, al menos en parte, podemos considerar como sus hijas. Como un Saturno transfigurado, devorado esta vez por sus propios hijos, la microbiología ve como la financiación excesivamente prioritaria de proyectos de investigación relacionados con la biomedicina y la biología molecular, hace cada vez más difícil sacar adelante proyectos de microbiología básica. Asimismo, es más frecuente de lo deseable el éxodo de estudiantes hacia esas áreas en las que la financiación preferencial permite augurar una mejor logística.

La pregunta que nos hacemos con temor los microbiólogos es ¿qué sucederá ahora con las nietas: la genómica y la proteómica? Perdonen mi atrevimiento, pero creo que Shakespeare no estuvo en lo cierto, cuando en el acto II de *Romeo y Julieta* afirmó que la fragancia de una rosa sería la misma aunque ésta tuviera otro nombre.⁸ Al menos algunos evaluadores de proyectos de investigación son sensibles al hechizo de las palabras. Quizá deberíamos plantearnos cambiar la denominación de nuestra ciencia por la de «microbiómica»⁹

El éxito de la biología molecular ha sido, y sigue siendo, tan seductor que muchos departamentos universitarios de microbiología se han ido olvidando de la bacteria como ser vivo, de su fisiología, de que es parte integrante de

8. «*What's in a name? that wick call a rose
By any other name would smell as sweet ...*»
Romeo and Juliet, Act II. William Shakespeare.

9. El término «microbioma» lo he visto usado en Jian Xu y Jeffrey I. Gordon. (2003). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. Vol. 95. Pág. 10.452-10.459.

un todo más complejo, fruto no sólo de un ser sino de un devenir. Están perdiendo de vista que el estudio de la diversidad microbiana, su biología comparada, su ecología y el conocimiento de su historia evolutiva son indispensables para su inteligibilidad. Y que, para algunos microbiólogos, entre los que me encuentro, es cada vez más cierta la idea de que comprender al mundo microbiano estudiando cultivos puros de *Escherichia coli* sea equivalente a intentar comprender al ser humano estudiando cultivos de hepatocitos; necesario quizá, pero no suficiente.

Una de las características de los sistemas complejos consiste en la multiplicidad de formas de interactuar con ellos. Nadie duda de que este reduccionismo molecular, esta forma de mecanicismo, ha dado muchos frutos y que, usado con tiento y cordura, puede aportar mucha más información a nuestro conocimiento. Este enfoque molecular ha sido, y creo que aún lo será, de gran importancia para el análisis del fenómeno de la vida. No cabe duda de que la biología molecular es fuente de métodos de análisis de gran valor empírico. No se trata, por consiguiente, de negar que la biología molecular sea una parte importante de la biología contemporánea, sino que no es TODA la biología contemporánea. En el caso particular de la enfermedad infecciosa, el enfoque evolutivo y el ecológico pueden proporcionar respuestas a preguntas que el enfoque molecular, por sí solo, no ha podido hacer.

El caso del cólera creo que ilustra bien el concepto que quiero remarcar. Conocemos bien a la bacteria considerada el agente etiológico de la enfermedad: *Vibrio cholerae*. Fue observada por vez primera hacia 1854, en las heces de enfermos de cólera, por Filippo Pacini (1812-1883) y aislada en 1883 por Robert Koch. Conocemos muy bien las características fisiológicas, bioquímicas y genéticas de los cultivos de laboratorio de esta bacteria, incluso se dispone desde agosto del año 2000 de la secuencia completa del DNA de una cepa de esta especie bacteriana. Sus toxinas han sido caracterizadas molecularmente y los genes que las codifican identificados. Sabemos incluso que las cepas que son capaces de producir la toxina colérica, adquieren esta propiedad tras la infección secuencial de dos bacteriófagos. Pero hoy, en el año 2004, todavía no sabemos cómo y por qué se producen las epidemias de cólera ni cuándo ni dónde se van a producir.

El año pasado, una publicación en la prestigiosa revista *Proceedings of the National Academy of Sciences* da cuenta de algunos resultados de un proyecto

multidisciplinar, dirigido por la Dra. Rita Colwell, que considera al cólera como un problema microbiológico, ecológico y social, y llevado a cabo en varias poblaciones rurales de Bangladesh.¹⁰ Según este estudio, se consiguió una significativa reducción en el número de casos del cólera endémico, próxima al 50 %, y una disminución de la severidad de la enfermedad en los casos en que ésta se produjo, utilizando un procedimiento totalmente simple: filtrar el agua de consumo a través de pliegues de tejido de sari, el vestido usado por las habitantes de los poblados de Bangladesh. El procedimiento está basado en el descubrimiento de que la mayoría de bacterias de *V. cholerae* permanecen, al menos en los períodos entre epidemias, adheridos a los copépodos planctónicos del agua. Al parecer, los copépodos pueden jugar un decisivo papel en la multiplicación y supervivencia de *V. cholerae* y quizá en la transmisión de la enfermedad. Juzguen Uds. mismos si no hay motivos para inducir a un poco de humildad y tolerancia en los partidarios acérrimos de la primacía de algunos planteamientos reduccionistas.

La limitación de tiempo me impide comentar como merecería el problema de la resistencia a los antibióticos, pero creo que constituye un notable ejemplo de cómo los conocimientos adquiridos a un determinado nivel de organización pueden explicar el *cómo* pero no el *porqué* de un determinado fenómeno, cuya explicación puede estar en un nivel superior de organización, en este caso el estudiado por la genética de las poblaciones bacterianas.

Es quizá en este sentido que John Maddox, durante muchos años editor de la revista *Nature*, afirmaba en un artículo publicado en el año 2000: «... es muy poco lo que sabemos en cuanto a la protección de las personas frente a enfermedades infecciosas como el SIDA, la malaria, o las nuevas y virulentas cepas del bacilo de la tuberculosis.»¹¹

Hay más por hacer de lo que se ha hecho hasta ahora. Con todo, creo que estamos en un tiempo único, en el que la confluencia de avances tecnológicos y la explosión de conocimientos sobre la diversidad microbiana nos pueden permitir avances decisivos en el conocimiento de este complejo y fascinante mundo de los microbios, siempre que los esfuerzos de financiación se orienten en el camino adecuado.

10. Rita R. Colwell. *et al.* (2003). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. Vol. 100. Pág. 1.051-1.055.

11. En *Ciencia y sociedad. Nuevos enigmas científicos*. Francisco Mora Teruel y José M^a Segovia de Arana (Coordinadores). Fundación BSCH. Oviedo 2000. Pág. 13.

Algunas reflexiones sobre la ciencia y la investigación científica

«No hay cosa que estimule más la imaginación que el hecho de no tener la obligación de desarrollarla.»

Ramon Margalef

Sin embargo, el anterior optimismo está matizado por algunos tintes oscuros cuando uno contempla el escenario particular de la investigación en nuestras universidades. Este cambio de actitud hacia los planteamientos con que la ciencia se ha acercado al mundo microbiano, exige nuevos proyectos, libertad y financiación para llevarlos a cabo y, sobre todo, posibilidad de incorporar jóvenes investigadores con nuevas ideas, con enfoques menos reduccionistas y más multidisciplinares.

Por el contrario, al neófito que se inicia en la investigación se le induce, en cierto modo, a renunciar al conocimiento. En palabras del sociólogo Edgar Morin, «se le recuerda que Picco Della Mirandola murió hace más de quinientos años». ¹² Este aprendiz de investigador intuye que si quiere alcanzar la excelencia en investigación, debe alejarse de los aspectos generales de su ciencia, por demasiado vagos, por poco productivos y, por supuesto, dejar de lado a la filosofía o a la historia de la ciencia. Se dará cuenta de que a los científicos no se les premia por lo que saben sino por lo que descubren. Se le asegurará que si el filósofo Alfred North Whitehead escribiera ahora su famosa frase «Los científicos no descubren con el fin de saber sino que saben con el fin de descubrir.» cambiaría «descubrir» por «publicar».

Con el tiempo se dará cuenta, además, de que las publicaciones serán tenidas en cuenta de una peculiar manera. Si aspira a una plaza en la universidad, debido a la progresiva fragmentación y especialización de las áreas de investigación, con mucha probabilidad ninguna de las personas que evalúen su *curriculum*, habrá leído sus publicaciones, salvo quizá los coautores de los mismos, si se da la favorable circunstancia de que éstos formen parte de la

12. Edgar Morin. *El método. La naturaleza de la naturaleza*. Ediciones Cátedra. Madrid. 2001. Pág. 25.

comisión. Será juzgado basándose en el número de sus publicaciones, su factor de impacto y en el prestigio de los líderes de su grupo. Fuera de un grupo numeroso y productivo no hay futuro. Lo expresó con claridad André Lwoff: «El arte de un investigador consiste en elegir bien al jefe».¹³ La palabra utilizada por Lwoff fue *patron*, podríamos discutir lo que el premio Nobel francés quiso decir, pero aquí y ahora, muchos traducirían como «grupo bien situado y financiado».

Sin duda un mayor conocimiento de su disciplina le ayudaría en su labor docente, si no puede evitarla; pero si quiere alcanzar su meta, la excelencia investigadora, deberá concentrar todos sus esfuerzos en la pequeña parcela del conocimiento que el grupo de investigación en el que acaba de entrar a formar parte tiene como objetivo. Esta dedicación *full time* a su minúscula pieza del puzzle, le permitirá generar datos que podrán publicarse con un buen factor de impacto y obtener financiación para generar más datos que podrán publicarse con un buen factor de impacto y obtener así financiación para... , cerrando de esta forma el bucle. Entonces, se habrá convertido en un buen investigador y, con suerte, podrá conseguir un puesto como docente en alguna universidad y, llegado el caso, quizá pueda formar un grupo propio.

Pero, entonces, ya no será tan joven, y habrá acumulado suficiente «impacto» en su *curriculum* para que la continuidad de tema y orientación se vea enormemente facilitada. Por el contrario, cambiar radicalmente de línea de investigación, de orientación metodológica y no digamos de paradigma, significa desgajarse del grupo madre y pasar a la categoría de «grupo de pequeño tamaño y sin experiencia previa en el tema objeto de investigación» lo que conlleva, según los criterios actuales, la ausencia de financiación.

No he pretendido con esto hacer una crítica indiscriminada a esta metodología sino a sus excesos. Este proceder puede ser efectivo para la investigación, si medimos esta efectividad como el número de publicaciones generadas o incluso como el factor de impacto acumulado, si además se tienen en cuenta otros factores que serán distintos para cada área de conocimiento considerada. Pero si únicamente se tiene en cuenta este factor y el, últimamente puesto de moda, del tamaño del grupo, en mi opinión se está favoreciendo a determina-

13. Alexander N. Glazer. (2001). *Int. Microbiol.* 4, pág. 59-66.

das áreas de conocimiento «más productivas» a costa de las demás, a determinados grupos frente a otros. De modo que esperamos que unos pocos grupos de investigación acaparen la mayor parte de los recursos, dejando a la mayoría de grupos con recursos que apenas les permitan medrar en el mundo de la investigación, creando así un bucle cuya consecuencia final no es difícil de imaginar. Tengo mis dudas de que, de esta forma, este método sea efectivo para la Ciencia, aunque admito que puedo estar equivocado.

De lo que estoy plenamente convencido es de que el dogmatismo no es positivo ni para la investigación, ni para la Ciencia ni para los investigadores. Y honestamente creo que, en nuestro país, existe una dosis nada despreciable de dogmatismo en la forma de enfocar la evaluación de la capacidad científica y las prioridades en la financiación de proyectos de investigación. En algunas áreas de conocimiento existe una verdadera megalomanía del factor de impacto, unida a una querencia por los grupos de gran tamaño, tendencias que, al menos en algunas ocasiones, aparecen como interesadas.

Arriesgaré otra opinión: aunque a algunos les parezca increíble, la ciencia es algo más que el factor de impacto. Pienso que, desde el punto de vista individual, la ciencia es curiosidad metodológicamente encauzada, pero también un deleite por la belleza que esta experiencia del mundo puede aportar. Es muy conocido este poema japonés:

*«Vi unas hierbas silvestres
Cuando supe su nombre
Me parecieron más bellas»*

Siempre he pensado que la belleza de este poema adquiere una especial intensidad cuando el que la lee es un biólogo.

Pero, lo que más me preocupa es que el radicalismo antes comentado, este exceso en el procedimiento, destruya, poco a poco, uno de los motores de la creatividad científica. Estoy convencido de que la verdadera creatividad en ciencia, como en las demás ramas del saber humano, está ligada al entusiasmo, a la ilusión con que el científico se entrega al juego de la comprensión de la naturaleza. El entusiasmo, esa inspiración, como nos revela su

etimología, esa satisfacción que impulsa a la acción, es condición necesaria, aunque no suficiente, para la verdadera innovación científica.

Siempre he pensado que, paradójicamente, fue William Blake (1757-1827), el poeta y pintor exponente del Romanticismo británico, y muy poco partidario de la ciencia, quien mejor expresó esta idea de la ciencia como hechizo que transforma nuestra percepción del mundo, que nos ilusiona. En eso se hermana con la poesía. Se cree que fue hacia 1803 que Blake escribió esta famosa cuarteta:

*«Contemplan un mundo en un grano de arena
Y un cielo en una flor silvestre
Asir el infinito en la palma de tu mano
Y la eternidad en una hora»*¹⁴

Los grandes científicos han insistido siempre en esta idea. Isaac Newton (1642-1727), se presentaba a sí mismo ante algunos de sus discípulos como «... un niño jugando en la playa, divirtiéndose al encontrar de vez en cuando un guijarro más liso o una concha más bonita que de ordinario, mientras que el gran océano de la verdad se extiende desconocido ante mí.»¹⁵

En un sentido muy parecido, Richard Feynman (1918-1988), uno de los físicos más brillantes del siglo anterior, comentaba «...Pero solía disfrutar de la física y las matemáticas, y puesto que solía disfrutar con ellas, muy pronto desarrollé las cosas por las que más tarde gané el Premio Nobel.»¹⁶

Hace ya casi un cuarto de siglo, Roger Y. Stanier (1916-1982), uno de los microbiólogos más brillantes y originales del siglo xx, escribió un artículo autobiográfico que tituló «Lo que importa es el trayecto, no el destino»¹⁷ y estoy completamente de acuerdo, pero ¿estamos dando este mensaje a nuestros estudiantes? Creo que todos, profesores y autoridades académicas y res-

14. «*To see a world in a grain of sand/And a heaven in a wild flower/Hold infinity in the palm of your hand/And eternity in an hour.*» William Blake. *Augurios de inocencia* (aprox. 1803)..

15. Jesús Mosterín. *Ciencia viva. Reflexiones sobre la aventura intelectual de nuestro tiempo*. Espasa Calpe. Madrid 2001. Pág. 81.

16. Richard P. Feynman. *El placer de descubrir*. Crítica. Barcelona 1999. Pág. 22.

17. Stanier, R.Y. (1980). *Annu. Rev. Microbiol.* 34, pág. 1-48.

ponsables de la política universitaria deberíamos hacer una honesta reflexión sobre este tema.

Mi intención principal durante estos minutos no ha sido otra que compartir con Uds. estos breves comentarios con la esperanza de que sirvan, a modo de recordatorio, de que el complejo mundo de los procariotas es, todavía, algo majestuoso por investigar, algo sobre lo que reflexionar y, sin duda, una fuente de ideas aún muy lejos de su agotamiento. Asimismo, espero haber introducido aunque sea una pequeña duda sobre los mecanismos de evaluación y financiación que operan en nuestras universidades.

Para terminar, quisiera referirme al significado de este discurso. Etimológicamente, «paraninfo» significa padrino de bodas, pero además la voz se aplica a la persona que, en las universidades, pronuncia el discurso de inauguración de curso. Esto se suele hacer en una sala especial, como esta espléndida sala en la que nos encontramos, la sala del paraninfo. Antiguamente, una de las finalidades del discurso inaugural era la de estimular al estudio. No se me escapa la ingenuidad de un planteamiento tal en nuestros días. A pesar de ello, no quisiera despedirme sin cumplir con mi obligación de paraninfo e incitar encarecidamente a todos los estudiantes al estudio y desearles éxito en su esfuerzo. Ante todo quisiera recordarles que el verdadero aprendizaje, sin el cual ninguno de los demás tiene gran importancia, es el que nos enseña a ser hombres y mujeres auténticos, honestos e independientes. Capaces, sí, de aprender, pero también de desaprender y de reaprender, desarrollando así nuestro propio criterio. Vaya con todos vosotros mi deseo de que la Universidad os transmita su más preciado don: la fascinación por el saber.

Que así sea.

A todos ustedes, muchas gracias por su atención.