LAUDATIO DEL DOCTOR MANUEL MARÍ BEFFA

Excelentísima Sra. Rectora Magnífica,
Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades Académicas,
Excelentísimo Profesor García-Bellido
Queridos compañeros del Claustro de profesores,
Alumnas y alumnos,
Señoras y Señores:

La Universidad de Málaga honra con su máxima distinción a personas que por su trayectoria científica o humanística se identifican con el espíritu y la esencia de la Institución Universitaria. Por la razón científica nuestra Universidad, en sus escasos 43 años de edad, ya tiene entre sus doctores *Honoris Causa* a Don Severo Ochoa y Albornoz, a Don Federico Mayor Zaragoza, a Doña Margarita Salas Falgueras, a Don Manuel Elkin Patarroyo, a Don Esteban Rodríguez Cairo, o recientemente a Don Miguel Delibes de Castro, entre otros investigadores, cuyos logros han recibido el aplauso y premio de múltiples Instituciones fuera y dentro de nuestras fronteras. Es de nuevo un honor para esta Universidad recibir al Excelentísimo Sr. Don Antonio García-Bellido y García de Diego, “Profesor vinculado *ad honorem*” del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, CSIC, quien por sus muchos méritos de investigación en el Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa” de Madrid es objeto de esta *Laudatio*.

En relación a aquellos interesados en la Historia romana de España o en la Filología latina y española sepan que Don Antonio García-Bellido y García de Diego, o Antonio, como cotidianamente le llamamos los que le conocemos, es hijo del historiador y arqueólogo español Don Antonio García y Bellido, antiguo miembro ordinario de la “Real Academia de la Historia de España”, y nieto del filólogo Don Vicente García de Diego, que ocupó el sillón A de la “Real Academia Española”, *RAE*, desde 1926 a 1978. En esta familia ilustre, nació el 30 de abril de 1936 en Madrid, y estuvo casado con Doña María Paz Capdevila, con la que tuvo cuatro hijos y de quienes ha tenido diez nietos. Hoy con nosotros tenemos a una hija, Doña Elvira García-Bellido Capdevila, y a una nieta, Doña Sara García-Bellido Ruiz, a quienes damos cariñosamente la bienvenida.

El profesor García-Bellido estudió la carrera de Ciencias Biológicas en la Universidad Complutense de Madrid, se licenció en 1958 con brillantes calificaciones y fue becario del CSIC. En 1962, obtuvo el doctorado en Ciencias por la Universidad Complutense y posteriormente amplió sus estudios con figuras científicas de la élite mundial como Sir Vincent. B. Wigglesworth en la Universidad de Cambridge, Ernst Hadorn en la Universidad de Zürich, y tanto Alfred H. Sturtevant como Edward B. Lewis, premio Nobel de Medicina y Fisiología de 1995, en el Instituto Tecnológico de California, el famoso *Caltech*, realizando,

durante estos años, una estancia intermedia en el Instituto “Ramón y Cajal” del CSIC, donde conoció a nuestro antiguo catedrático de Biología Celular, D. Fernando Marín Girón, primer catedrático y Director de nuestro Departamento proponente y primer Decano de la Facultad de Ciencias de la UMA. Aunque recibió ofertas de trabajo de alguna prestigiosa Universidad internacional, decidió trabajar en España y formar parte del “Instituto de Genética y Antropología” desde 1972 para ser luego Profesor de Investigación del CSIC desde 1974. Durante esos años, se empezaban a abrir en España nuevos Centros de Investigación que permitieran revertir la conocida “fuga de cerebros”. En 1975, este insigne doctorando fue miembro Fundador del “Centro de Biología Molecular”, que se abrió con la participación de nuestro Premio Nobel D. Severo Ochoa y Albornoz, dirigiendo allí el Laboratorio de Genética del Desarrollo durante 34 años.

Aunque su producción científica no es llamativamente extensa, con algo más de un centenar de artículos en revistas indexadas, 119 para ser exactos, la calidad y originalidad de sus aportaciones le han llevado a ser miembro de la mayoría de las Academias científicas más selectas del mundo. Entre éstas se encuentran la *Royal Society of London*, la *National Academy of Sciences* de Estados Unidos, la Academia Europea, *l'Académie des Sciences* de Francia, o la Pontificia Academia de Ciencias, donde es el único español junto a 25 Premios Nobel o personalidades comparables de la talla de Stephen Hawking. Vemos también que ha recibido siete premios de máximo nivel internacional, como el Premio Príncipe de Asturias de Investigación Científica y Técnica, el Premio “Charles-Leopold Mayer”, el Premio Nacional de Investigación Científica “Santiago Ramón y Cajal”, o el premio “Rey Jaime I”. Ha sido además presidente de 5 Sociedades científicas nacionales e internacionales, miembro electo de 8 organizaciones científicas o consejero científico de 10 Instituciones internacionales. Ha recibido también los doctorados *Honoris Causa* de seis universidades o academias, incluida la Academia de Ciencias de Rusia, y ha impartido lecciones magistrales por todo el mundo.

Al leer detenidamente la obra del profesor Antonio García-Bellido, encontramos la verdadera razón de todo este éxito. Nuestro invitado es uno de los máximos exponentes del cambio de paradigma que llevó a la Embriología desde una visión fisiológica a la actual Genética del Desarrollo, desde pensar que la respiración celular, o las hormonas de crecimiento de los animales y las plantas, lo hacían todo, a pensar que existía un programa heredable constituido por los llamados genes del desarrollo.

En el Prof. Antonio García-Bellido descansa parte de este cambio paradigmático y una decidida apuesta por nuestro país. Este padrino, junto a Don Javier Camprodón Orúe, hemos sido los estudiantes de nuestra Universidad que han trabajado en dicho laboratorio de élite internacional al que el propio Francis Crick, Premio Nobel de Medicina y Fisiología por su descubrimiento de la estructura de doble cadena del ADN, nombrara como la “Escuela Española de Genética del Desarrollo” en la prestigiosa revista *Science*.

Más de 70 becarios de investigación nacionales o extranjeros, muchos de ellos ahora profesores o científicos en plantilla de centros internacionales como la Universidad de Harvard, la Universidad de Cambridge o el Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa”, se han formado en dicho laboratorio y en sus famosos Seminarios de *Drosophila*. En estos seminarios, los estudiantes jóvenes, muchos ahora miembros relevantes de la actualidad científica española, se han venido forjando en innumerables debates y confrontaciones dialécticas. Una escuela respetada internacionalmente al igual que las creadas por embriólogos insignes de la talla de Hans Driesch o Theodor Boveri, o de los premios Nobel Hans Spemann, John Gurdon, Christine Nüsslein-Volhard, Edward Lewis o Eric Wieschaus. Algunos representantes ilustres de dicha Escuela son los Premios Príncipe de Asturias, Don Ginés Morata Pérez y Don Peter Lawrence, el ex-Secretario de Estado de Universidades, Don Pedro Ripoll Quintás, o el actual Director del CBMSO, Don José Félix de Celis Ibeas.

Esta apuesta por los estudiantes españoles tiene su reflejo además en trabajos que suponen una verdadera seña de identidad científica de nuestro país. En ese sentido, Don Antonio García-Bellido descubre, por primera vez, genes que determinan la diferenciación de las neuronas y los elementos de la glía, por lo que resulta digno heredero de Don Santiago Ramón y Cajal, neurohistólogo español, Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1906, quien descubriera dichas células y que dibujara su distribución en el encéfalo humano y en el de especies animales, para honra internacional de España y que inspirara la carrera de muchos, incluida nuestra querida Rectora.

Nuestro invitado analizó genéticamente los genes del complejo *achaete-scute* de una especie modelo que ha aportado muchísimo al progreso de la Biología, la mosca del vinagre *Drosophila melanogaster*, y estudió, en colaboración con su estudiante Pedro Santamaría, su función en pequeños grupos de células inducidos por un método que revolucionó su vida, la recombinación mitótica inducida por rayos X, a la que aludiré más adelante. Fruto de estos estudios, nuestro doctorando propuso que estos genes promovían la diferenciación de las células de los sistemas nervioso central y periférico y animó a muchos investigadores a seguir este estudio, en especial al también Profesor de Investigación “vinculado *ad honorem*” Joan Modolell. Hoy se sabe que si una célula indiferenciada sintetiza las proteínas codificadas por alguno de estos genes se transforma en una precursora de las células del sistema nervioso que posteriormente se podrá diferenciar en neuronas o en células de la glía. Con anterioridad a estos estudios genéticos pioneros, no se conocía ningún gen que por sí mismo permitiera la diferenciación de estas células. Fue el primero y siguió la senda que abrió nuestro célebre premio Nobel.

Aunque muchos investigadores españoles, entre los que muy modestamente se encuentra este padrino, han colaborado en estos estudios, el progreso de los mismos ha venido de la mano de innumerables grupos de investigación en otros países, en particular los liderados por sus grandes amigos Alain Ghysen

y José Antonio Campos-Ortega. En la actualidad, se han encontrado genes muy similares a estos en cada especie animal estudiada, genes cuya función es siempre parecida en el control del sistema nervioso. Todos estos avances suponen un verdadero carácter científico español, una seña de identidad con proyección internacional de primer orden.

Pero además seguimos leyendo que el Profesor García-Bellido ha asumido un verdadero liderazgo europeo que ha impulsado el desarrollo de esta disciplina y actualizado conceptos clásicos bajo la luz de la actual revolución molecular. Estas señas de identidad internacional en su obra surgen desde el principio, tras aprender sobre el funcionamiento de los genes del complejo *bithorax*, los llamados ahora genes *Hox*, y aplicar el ya nombrado método de recombinación mitótica inducida por rayos X durante su estancia en el laboratorio de Edward Lewis. Nuestro doctorando fue fiel a estos conocimientos toda su vida profesional, aplicándolos al análisis genético de los organismos mosaico y siendo nominado por ello al Premio Nobel en 1979 y 1995.

El método de la recombinación mitótica inducida por rayos X fue inicialmente propuesto por los investigadores americanos Patterson y Stern a principios del siglo XX y aplicado por otros autores hasta la mitad de ese siglo. Este método permite marcar genéticamente las células epidérmicas de la mosca durante su crecimiento y estudiar los genes del desarrollo en un pequeño grupo de ellas. Durante la meiosis que origina los gametos, la recombinación crea variabilidad genética en las poblaciones de organismos. Durante las mitosis que originan las células del organismo, la misma recombinación crea variabilidad genética en el interior de los llamados organismos mosaico. En el embrión, las irradiaciones a bajas dosis favorecen que la recombinación se dé en una única célula del organismo y ese cambio genético es transmitido a sus células descendientes durante el crecimiento. Aunque la pérdida de cromosomas inestables ya permitía estudiar la función de algunos genes, este método hacía más sencilla dicha investigación al poder ser aplicado a cualquier gen y en cualquier fase del desarrollo. Estos organismos mosaico genético originados por la recombinación mitótica han sido cruciales para el avance de esta disciplina.

Anteriormente, para estudiar el fenotipo celular epidérmico de estas mutaciones, nuestro invitado tenía que disgregar los tejidos y re-agregarlos en experimentos de cultivo celulares o en implantes. Gracias a este método de irradiación, los cambios genéticos producían fenotipos mutantes en una pequeña región de la cutícula secretada y esto favorecía una interpretación *in vivo* e *in situ* de la función génica en las células. Nuestro doctorando fue sensible al potencial que guardaba este método y, en colaboración con John R. Merriam, empezó a irradiar moscas del vinagre para estudiar así los linajes celulares durante el desarrollo. De vuelta a España y en colaboración con Pedro Santamaría, nuestro invitado inició el investigación de los diversos genes del desarrollo que actúan durante este proceso, analizando por

primera vez una mutación en el gen *engrailed*. Así nuestro doctorando y su equipo desarrollaron el análisis *in vivo* de la función que muchos genes del desarrollo ejercen sobre fenómenos celulares tales como la proliferación, la polaridad, el tamaño, el reconocimiento, la adhesividad, la apoptosis, la determinación, la diferenciación o la comunicación entre células durante el crecimiento de las alas de *Drosophila melanogaster*. Todos estos datos le han llevado además a proponer diversos modelos teóricos sobre el desarrollo que han mejorado los anteriores y actualizado el concepto filosófico clásico de *entelequia*.

En su filosofía hilemórfica, el primer embriólogo, Aristóteles, propuso el concepto de *entelequia*, del griego “*entelés-échein*” que significa etimológicamente “lo que tiene el fin en sí mismo”. La *entelequia* era tanto lo que tiene la semilla que hace que crezca para ser árbol, causa eficiente, como el árbol en lo que se convierte, causa final. El alma, según define Aristóteles en su *De Anima*, es el principio de animación, “*la entelequia primera de un cuerpo natural que tiene la vida en potencia*” como nos recuerda nuestro querido profesor Ignacio Núñez de Castro en su libro *Sobre la dignidad del embrión humano*. Así esta *entelequia* guardaría relación con las tres facultades del alma: la vegetativa, responsable de funciones orgánicas como el desarrollo, la sensitiva o la intelectual. Aunque comúnmente este concepto se aplica solo como causa final, y así lo recoge la *RAE*, en su versión original, es también causa eficiente.

Esta idea de la *entelequia* ya había sido recogida por Hans Driesch, uno de los padres de la embriología moderna. A finales del siglo XIX y principios del siglo XX, una Escuela alemana de embriología experimental empezaba a tomar cuerpo con muchos científicos relevantes como Hans Driesch, Theodor Boveri, o Hans Spemann. Fruto de la investigación de ellos, dos líneas fundamentales empezaron a consolidarse. Gracias a los trabajos de Theodor Boveri, la Teoría cromosómica de la herencia de Sutton y Boveri proponía, por primera vez, que es en los cromosomas donde se encuentra la causa del desarrollo. De modo complementario, Driesch, que después se convirtiera en un famoso filósofo neo-vitalista, descubrió que, durante las primeras fases de la embriogénesis, las células necesitaban de sus vecinas para que se diera un desarrollo armónico. Este autor retomó el concepto de *entelequia*, aunque de modo impreciso como “fuerza vital”, para explicar la causa de dicha armonía. Esto fue rebatido por otro autor alemán Hans Spemann, Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1935, quien, tras uno de los experimentos más famosos de esta Escuela, el trasplante heterotópico del labio dorsal del blastoporo de la gástrula de los tritones, propuso que dicha armonía dependía en realidad de procesos celulares, entre los que se encontraba el que nombró “inducción embrionaria”. Debido a esta interpretación de Spemann, el concepto de *entelequia* cayó en desuso, pero como resultado quedó establecido que se daban fenómenos de comunicación entre las células del embrión y que tales interacciones constituían también una de las causas del desarrollo armónico.

El estudio de los organismos mosaico de D. Antonio García-Bellido es lo que ha permitido la fusión de ambas líneas de pensamiento sobre las causas del desarrollo. Nuestro doctorando y sus colaboradores han descrito cómo las células de *Drosophila* en crecimiento activan muchos de sus genes del desarrollo ubicados en el ADN de sus cromosomas para controlar diversos procesos, como pueda ser la comunicación celular, necesarios tanto para su crecimiento armónico como para la finalización del mismo en una forma definitiva. Esta fusión de ideas es la que ha llevado a nuestro doctorando a retomar el concepto clásico de *entelequia*.

Durante este desarrollo de su mente aventurera, como tildara su amigo Alain Ghysen, el Prof. García-Bellido ha venido proponiendo diversos modelos teóricos. En primer lugar y junto a Ginés Morata y Pedro Ripoll, propuso la teoría de compartimentos, artículo con más de 600 citas por el que fue candidato al Premio Nobel en 1979. Con posterioridad, nuestro doctorando ayudó a ordenar los genes del desarrollo dentro de una jerarquía de activaciones, estableciendo el concepto de *sintagmas* como extensión del concepto “ruta del desarrollo”, o *developmental pathway*, de su maestro Edward Lewis. Estos modelos han sido relevantes porque han permitido comprender la realización del desarrollo como el resultado de un programa genético, de una causa eficiente.

A continuación, nuestro invitado estudió la función de estos *sintagmas* en la comunicación celular usando el método de irradiación. Primero y en colaboración con diversos colaboradores, entre los que se encuentran José Félix de Celis y este padrino, fue perfilando un modelo sobre la inhibición lateral que en su versión actual describe cómo los genes del complejo *achaete-scute* controlan la ruta de *Notch* durante el desarrollo del sistema nervioso periférico. A continuación el modelo de “refuerzo-extinción”, con Juan Botas y Carlos Cabrera, y finalmente su último modelo, el modelo de *entelequia*, como una extensión de todos sus modelos anteriores. En este modelo más definitivo se integran sus experimentos sobre el reconocimiento celular, los mapas blastodérmicos, el análisis clonal, y el análisis genético del patrón de venación y del tamaño y forma del ala, estos últimos trabajos iniciados por las tesis doctorales de Fernando Díaz-Benjumea, Marcos González-Gaitán y José Félix de Celis. Un largo camino experimental que ha venido acompañado por una segunda nominación al Premio Nobel en 1995. Estos trabajos le permitieron no solo comprender mejor la “causa eficiente”, sino también abordar el análisis de la terminación armoniosa del crecimiento y entender el control del tamaño y forma del ala como “causa final”.

Aunque García-Bellido propone en su modelo la llamada “condición de Entelequia”, para describir la función del genoma activo tan sólo como “causa final”, tal y como aparece en la *RAE*, también ayudó sustancialmente a entender dicho genoma activo como “causa eficiente” en su modelo de *sintagmas* y así comprender mejor que nadie el concepto original de *entelequia* del Estagirita, como al fin nos explica

en su último artículo científico publicado en 2009. Todo esto supone una verdadera actualización del conocimiento clásico, un nuevo punto de encuentro entre filosofía y biología descubierto por una mente aventurera que desde su familia humanista se adentró en el proceloso mundo de las ciencias de la vida.

A esta tarea genética enorme se han unido muchos más estudiantes, a quienes pido perdón por no nombrarlos, cuyas líneas de investigación extienden estos avances a disciplinas como la Biología Molecular o la Biología Celular, o bien aplican estas estrategias al mejor conocimiento del desarrollo de otros órganos de *Drosophila* u otras especies animales o vegetales. En las mejores universidades, podemos encontrar a estos discípulos, o a otros investigadores inspirados por nuestro invitado, que van reforzando su escuela en todo el mundo.

Estas nuevas concepciones, además, están trascendiendo al ámbito del desarrollo de los organismos, siendo la medicina, la neurobiología o la teoría de la evolución, tema sobre el cual el profesor nos hablará hoy, disciplinas que se están nutriendo de esta tarea investigadora. Algunos de los genes descubiertos, y estudiados por este investigador pionero, están siendo utilizados como indicadores moleculares en el estudio de enfermedades humanas, como pueda ser el cáncer, o han sido asociados a posibles procesos evolutivos de organismos animales. Igualmente, esta estrategia experimental ha precedido al desarrollo de importantes protocolos médicos como los incluidos en la llamada terapia celular.

Las aportaciones de Don Antonio García-Bellido, por último, están sirviendo para mejorar la docencia e impulsar la fundación de nuevos centros de investigación. Sus resultados aparecen en los mejores libros de texto tales como son *Genetics* de Strickberger, *Molecular Biology of the Gene* de James Watson y colaboradores, o *Molecular Biology of the Cell* de Bruce Alberts y colaboradores. Además, el Centro Andaluz de Biología del Desarrollo de Sevilla fue fundado por Don José Becerra Ratia, Director de nuestro Departamento proponente, en colaboración directa con Antonio. Por último, Don Ramón Muñoz-Chápuli y Don José María Pérez Pomares del Departamento de Biología Animal de nuestra Facultad de Ciencias, o Don Diego Franco Jaime, profesor de la Universidad de Jaén y antiguo alumno de nuestra Universidad, son miembros activos de la Sociedad Española de Biología del Desarrollo que fundara y dirigiera nuestro admirado profesor.

Anecdóticas quedarán las múltiples ocasiones en que profesores de nuestra Universidad han conversado con nuestro invitado o que este humilde padrino haya presentado esta *Laudatio* para honrar a su insigne maestro de genética del desarrollo y a la tarea enorme que ha venido realizando. Por todas estas razones, y con la firme convicción de que su pertenencia al cuerpo de doctores de la Universidad de Málaga también realzará nuestra propia seña de identidad, este profesor titular solicita se proceda a

investir al Excelentísimo Sr. Don Antonio García-Bellido y García de Diego del grado de Doctor *Honoris Causa* por la Universidad de Málaga.