

## UNO DE LOS NUESTROS

### Alberto Sols: impulsor en España de la investigación bioquímica a nivel internacional

Juan J. Aragón

Departamento de Bioquímica e Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols”. Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

Alberto Sols (1917-1989) fue uno de los mayores científicos españoles, cuya labor a partir de la década de los años 50 hizo posible el despegue de la investigación bioquímica en nuestro país con relevancia comparable a la que se hacía fuera de nuestras fronteras. Su obra, unánimemente reconocida, fue decisiva dentro del campo de la enzimología y el control fisiológico del metabolismo, donde muchos de sus trabajos son hoy considerados clásicos. En este artículo he tratado de reflejar aspectos de su personalidad, su trayectoria y su actividad científica y docente, con el deseo de acercarle a aquellos que no tuvieron la oportunidad de conocerle.

Alberto Sols (**Fig. 1**) nació en Sax (Alicante) en 1917 y murió en Denia (Alicante) en 1989. En el acto *In Memoriam*, celebrado 3 meses más tarde en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM), entre los textos que se leyeron recordándole, Severo Ochoa tituló el suyo “Alberto Sols: Pionero de la Bioquímica en España” (Ochoa, 1989). Y es en esta categoría de promotor-motivada por la calidad de su labor científica y su difusión dentro y fuera de nuestro país-, como unánimemente se le reconoce: como el impulsor del desarrollo en España de una investigación bioquímica de calidad comparable a la que se hacía por entonces en los países científicamente desarrollados, esto es, a la que él mismo había realizado durante su estancia postdoctoral en los Estados Unidos (1951-1954), en el laboratorio de Carl y Gerty Cory -cuna de la bioquímica moderna-, en St. Louis, Missouri. De hecho, el poder realizar pronto investigación dentro de ese rango tras su vuelta a España (sopesando los medios de



**Figura 1.** Alberto Sols (1917 – 1989).

Forma de mencionar este artículo: Aragón, J.J. 2017, Alberto Sols: impulsor en España de la investigación bioquímica a nivel internacional. *AmbioCiencias*, 15, 47-55. ISBN: 1998-3021 (edición digital), 2147-8942 (edición impresa). Depósito legal: LE-903-07.

entonces), fue la condición que se impuso para continuar en nuestro país: “si en dos años no publico un artículo en una revista internacional, me vuelvo a los Estados Unidos”, me refirió en varias ocasiones que se dijo a sí mismo al llegar. Publicó dos, en 1956, uno sobre la hexokinasa intestinal (Sols, 1956 a) y otro sobre la fermentación de azúcares en levadura (Sols, 1956 b).

Fue médico de formación y se inició en la investigación a poco de licenciarse, haciéndolo desde la fisiología, como entonces hicieron tantos que luego fueron bioquímicos (su propio maestro Carl Cori). Su trabajo, con Francisco Ponz y Juan Jiménez Vargas -sus directores de tesis, en la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona-, se dirigió al estudio del mecanismo de la absorción intestinal de azúcares, interrogante que le seguiría interesando años más tarde, y para lo que diseñó un método original de evaluación de la absorción *in vivo* (Sols y Ponz, 1998), ya indicativo de la idea que fue siempre norte en su quehacer científico: la necesidad ineludible de someter cualquier hallazgo bioquímico a las condiciones fisiológicas. Durante corto tiempo trabajó también como analista clínico, desarrollando metodologías analíticas, varias de ellas vigentes por largo tiempo –ejemplo fue la determinación de colesterol total en suero-. El desarrollo de métodos, como arma poderosa para la investigación, sería otra de sus constantes. Con estos trabajos publicó diversos artículos en revistas fisiológicas nacionales e incluso tres en la revista *Nature* de entonces (Santasmases, 1998). Firmemente decidido a dedicarse a la ciencia, en 1950 le pide a Carl Cori que le admita en su laboratorio para completar su formación. En la carta que le dirige -cuya copia taquigráfica encontré al ordenar su documentación tras su fallecimiento-, le muestra con humildad su entusiasmo ferviente por trabajar con él y en lo que él considerase: “*But I do not ask for any particular kind of work. I simply want to work with you in order to learn from you. ... . Please give me an opportunity. I sincerely hope you will not be dissatisfied*” (con subrayado original). Su estancia allí, extraordinariamente positiva, decidió su futuro.

A poco de volver de los Estados Unidos ganó las oposiciones a colaborador científico del CSIC, creándose para él la Sección de Enzimología -de la que era investigador único-, instalándose en un laboratorio de los sótanos de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense, inmenso pero vacío. Suele hacerse hincapié en los escasos medios con que inició su trabajo, reactivos y algún aparataje que se procuró antes de volver –incluso a sus expensas-, sin embargo, él mismo escribió que lo que echó más en falta fue el ambiente científico: “... *en España, en los dos años que llevo lo que he echado más de menos no es la escasez de medios, sino la falta de ambiente, la dramática falta de ambiente*” (Sols, 1983). El ambiente lo creó él. Su entusiasmo contagioso por hacer ciencia pronto

le atrajo discípulos deseosos de trabajar con él: Eduardo Cadenas, Gertrudis de la Fuente, Francisco Alvarado, Carlos Asensio, Claudio Fernández de Heredia, Antonia M<sup>a</sup> Medina y Carlos Villar Palasí, fueron los primeros (Sols, 1988). En 1956 el grupo se trasladó al recién creado Centro de Investigaciones Biológicas (CIB). El crecimiento de su escuela y la relevancia de sus logros lo convirtieron pronto en líder indiscutible de la investigación bioquímica en nuestro país a nivel internacional, ejerciendo un papel aglutinante que cristalizó con la fundación - junto a sus colaboradores más cercanos- de la Sociedad Española de Bioquímica (SEB) en 1963, de la que fue Presidente-Fundador. Desde el CIB encabezó la organización del VI Congreso de la Federation of European Biochemical Societies (FEBS) celebrado en Madrid en 1969, el primero de esta envergadura en nuestro país, al que asistieron 2000 extranjeros, incluidos 8 Premios Nobel, y en el que se introdujo en España la presentación de comunicaciones en paneles o posters (Ochoa y Sols, 1983). Ejemplos de su empeño temprano por dotar a la bioquímica española de una dimensión internacional pueden apreciarse incluso en los estatutos de la SEB, siguiendo líneas similares a las de las sociedades de países científicamente desarrollados, como el rigor en las condiciones de admisión de socios o la no reelección de los cargos, al igual que en su negativa a la creación de un Spanish Journal of Biochemistry en pro de la publicación en revistas de gran difusión (Sols, 1983). Sus enseñanzas y la generosidad de sus ideas sobrepasaron ampliamente el límite de sus discípulos directos, por lo que fueron muchos más -en nuestro país y fuera de él- los que le consideraron como maestro.

Por su labor, Alberto Sols recibió numerosas distinciones, como el primer Premio Príncipe de Asturias de Investigación Científica y Técnica o el Premio Nacional de Investigación, entre otros, la Gran Cruz de Alfonso X el Sabio, el nombramiento como Doctor Honoris Causa por diversas universidades españolas y extranjeras, académico numerario de varias academias nacionales y foráneas, entre ellas la Real Academia Nacional de Medicina, Socio de Honor de la American Society of Biological Chemists al igual que de otras sociedades científicas extranjeras y miembro ejecutivo de organizaciones científicas del máximo nivel -como la FEBS, la Unión Internacional de Bioquímica, la International Cell Research Organization, o la European Molecular Biology Organization-, así como miembro de diversos comités editoriales de revistas de alta difusión internacional. De especial relevancia fue el homenaje que se le rindió en el VI Congreso de la SEB, celebrado en Sevilla en 1975, al que asistieron 5 Premios Nobel (Carl Cori, Hans Krebs, Severo Ochoa, Max Delbrück y Luis Leloir) más uno que lo fue después, Edmond Fischer, además de otros muchos bioquímicos extranjeros del máximo prestigio en el momento. Tras su fallecimiento se celebraron diversos

congresos y simposios internacionales en su memoria, el primero en el IV Congreso Luso-Español de Bioquímica, celebrado en Póvoa de Varzim (Portugal) en 1991, el último este año de 2017, en la Fundación Ramón Areces en Madrid conmemorando el centenario de su nacimiento.

Para adentrarse con mayor detalle en su trayectoria vital, puede consultarse su biografía, enjundiosa y sólidamente documentada, escrita por María Jesús Santesmases (Santesmases, 1998).



**Figura 2.** Alberto Sols y Robert Crane. Atlanta, Estados Unidos. Junio, 1978.

### **Obra científica**

La obra científica de Alberto Sols y sus colaboradores fue de importancia crucial dentro del campo de la catálisis enzimática, sus mecanismos de regulación y el control fisiológico del metabolismo celular, donde muchos de sus trabajos se convirtieron en clásicos.

Destacaremos solamente las que fueron sus aportaciones de mayor trascendencia. En primer lugar, el hallazgo del primer efecto alostérico conocido con relevancia fisiológica sobre la actividad de un enzima, junto a Robert Crane en 1954, cuando estudiaron la especificidad de sustrato de la hexokinasa de cerebro, encontrando que este enzima era inhibido específicamente por su producto, la glucosa 6-fosfato. Tras examinar más de una veintena de compuestos análogos a éste, resultó que la glucosa 6-fosfato sólo podía actuar uniéndose a un sitio del enzima independiente del que une al sustrato de la reacción, el centro activo, como ellos mismos indicaron con claridad: *“the data...leave no doubt that the inhibitor attaches to a different combination of groups on the enzyme than does the substrate”* (Crane y Sols, 1954). Un sitio, pues, estructuralmente diferente, esto es, alostérico, como unos años después acuñó Jacques Monod, cuando pro-

puso este formidable sistema general de regulación de la actividad biológica. El propio Sols me refirió en alguna ocasión, que lo novedoso y particular de este hallazgo hizo que él y Crane no se percatasen de que representara una forma universal de control enzimático. En otro orden de cosas, decía también Alberto Sols que no había investigación básica, por un lado, e investigación aplicada por otro en sentido estricto, sino investigación buena e investigación mala, puesto que la buena siempre acabará teniendo utilidad (Sols, 1977). Este mismo trabajo ofrece un ejemplo excelente: gracias a él pudo desarrollarse -bastantes años más tarde-, una de las técnicas de imagen médica de mayor potencia y utilidad actual en el diagnóstico oncológico y de otros procesos, la Tomografía de Emisión de Positrones, el PET, que revela zonas de elevado metabolismo glucídico, con alta actividad hexokinasa, como son los tumores, al detectar la fosforilación de la glucosa por este enzima utilizando un análogo del azúcar, la 2-deoxiglucosa marcada con un isótopo emisor de positrones, la cual es sustrato de la hexokinasa, pero cuyo producto, la 2-deoxiglucosa-6-fosfato se acumula al no ser ni inhibidor del enzima ni prácticamente metabolizable ulteriormente, características todas descubiertas por Sols y Crane (Crane y Sols, 1954; Sols y Crane, 1954).

Fue Alberto Sols, con sus entonces becarios Margarita Salas y Eladio Viñuela, quien describió el primer efecto de una hormona sobre la actividad de un enzima, como fue la inducción de la síntesis de la glucokinasa hepática (hoy identificada como hexokinasa IV) por insulina, mostrando la rápida desaparición de este enzima en la diabetes y su posterior reaparición tras la administración de la hormona, frente a la ausencia de cambio en la actividad hexokinasa del mismo órgano (hoy hexokinasa I) (Salas *et al.*, 1963). Efecto esencial para entender la fisiopatología de esta enfermedad.

También fue en su laboratorio, junto a Gertrudis de la Fuente y Rosario Lagunas, donde tuvo lugar la primera demostración experimental de la hipótesis del ajuste inducido propuesta por Daniel Koshland, según la cual la unión del sustrato al enzima le provoca un cambio conformacional que es responsable de la catálisis, siendo esta propuesta extrapolable a lo que le ocurre a prácticamente cualquier proteína tras la unión del ligante responsable de su función. Sols y sus colaboradores la demostraron al detectar un aumento extraordinario en la actividad ATPasa de la hexokinasa de levadura en presencia de xilosa, que no puede ser fosforilada por carecer del carbono 6 de la glucosa, pero que al ser prácticamente idéntica al resto de su estructura, se une entonces el centro activo induciendo el mismo cambio conformacional capaz de desencadenar la hidrólisis del ATP, actividad que es mínima en ausencia de glucosa o xilosa (De la Fuente *et al.*, 1970).



**Figura 3.** Última fotografía de Alberto Sols, con Juan J. Aragón. Julio, 1989.

Otro de sus trabajos clásicos fue el desarrollo, junto a Roberto Marco, de un sistema de evaluación de las concentraciones intracelulares de los intermediarios metabólicos en forma libre, en relación con la de los sitios ligantes presentes en la globalidad de los enzimas, que es esencial para entender y analizar con fiabilidad la regulación fisiológica del metabolismo celular (Sols y Marco, 1970). En línea con este trabajo, Sols fue también pionero investigando el papel que, sobre la actividad y el control de los enzimas, pueden jugar las condiciones intracelulares más abiertamente diferentes de la empleadas en los ensayos *in vitro*, y especialmente aquellas más difíciles de mantener en el tubo de ensayo, como es el caso de la concentración de enzima. Para responder a este interrogante, ideó metodologías diversas, desde la evaluación de la actividad enzimática en células permeabilizadas, *in situ*, hasta lograr reproducir *in vitro* aquellas condiciones de mayor relevancia *in vivo*, encontrando que no siempre los enzimas funcionan igual en ambos ambientes y que esta diferencia es trascendente para el control fisiológico del metabolismo (Aragón y Sols, 1991).

Su labor investigadora tuvo también relevancia en la medicina clínica, además de lo reseñado anteriormente. Un ejemplo en nuestro medio fue su extenso análisis crítico del mal empleo de los coenzimas, con pretensiones terapéuticas en muchas ocasiones infundadas. Sirva de exponente la fructosadifosfato, cuya proporción aprovechable de la dosis oral diaria recomendada (sólo la fructosa), calculó como equivalente al contenido en “1/40 de un sobrecito de azúcar”, o el ATP, cuya fracción aprovechable (adenosina) de la dosis ingerida es similar a la que se contiene en “10 g de carne” (Sols, 1978 a). Dentro de este campo, y de nuevo pionero, fue su trabajo mostrando el empleo de análogos de lactosa para la evaluación *in vivo* de lactasa intestinal (Martínez-Pardo *et al.*, 1979),

esencial para el desarrollo reciente sobre este concepto de metodologías no invasivas, hoy en uso hospitalario.

### **Actividad docente**

La figura del Profesor Alberto Sols no quedaría bien entendida sin su dimensión docente, que inició formalmente en 1968 con el traslado de su grupo, el Instituto de Enzimología del CIB, a la recién creada Facultad de Medicina de la UAM, para hacerse cargo de la enseñanza de la Bioquímica, fundando el Departamento de Bioquímica y continuar desarrollando aquí la actividad investigadora del Instituto. Este núcleo constituyó el germen del actual Instituto de Investigaciones Biomédicas que lleva su nombre, centro mixto UAM-CSIC. A la enseñanza de la Bioquímica, Sols imprimió los entonces nuevos aires de pedagogía atractiva huyendo de memorizaciones inadecuadas, descripciones asequibles y actuales de los procesos bioquímicos, hincapié en los sistemas de regulación y visión integradora del fenómeno biológico, que eran precisamente los presupuestos presentes en el magno texto de Bioquímica de Albert Lehninger -entonces recién publicado-, y del cual él se hizo eco de inmediato. Este texto marcó un verdadero hito en la enseñanza de la bioquímica, puesto que rellenó una necesidad acuciante como era la ausencia de textos actualizados que recogieran con claridad y atractivo los más aceptados de los grandes avances en bioquímica y biología molecular, que transformaron este campo en poco tiempo, ausencia de la que el propio Sols se había ya lamentado (Sols, 1958). Al igual que expresó repetidamente en los medios su preocupación por la masificación de las Facultades de Medicina en aquella época, frente a las posibilidades docentes y las necesidades reales de licenciados (Sols, 1978 c). En la enseñanza a los estudiantes de Medicina de la UAM, les acercó desde el principio a la investigación científica mediante seminarios de análisis de artículos científicos presentados por los propios alumnos y estancias veraniegas en los laboratorios del Departamento e Instituto de Enzimología participando en tareas investigadoras. Estas iniciativas marcaron desde entonces la enseñanza del Departamento e imprimieron en los estudiantes un talante definitivamente diferente.

El Profesor Sols expresó siempre un interés particular por el tercer ciclo de la enseñanza universitaria, pilar para la formación de futuros investigadores. En repetidas ocasiones señaló su queja sobre la escasa organización de los estudios de doctorado, ya en los años 70, con cursos que no infrecuentemente eran meramente formulistas (Sols, 1974), proponiendo mejoras con las que se anticipó a su tiempo, hoy recogidas muchas de ellas, como la necesidad de establecer escuelas graduadas, el desarrollo de cursos monográficos sólidos, la introducción del sistema de créditos o, entre otras, la votación secreta en los tribuna-

les de tesis para evitar la bochornosa plaga de los *cum laude* (Sols, 1974; Sols, 1978 b), además de la necesidad de perseguir la excelencia en la selección del profesorado universitario (Sols, 1978 d). Los cursos de doctorado y postgrado que promovió con sus colaboradores sobre El Método Científico en las Ciencias Biomédicas, Enzimología Médica, Biología Molecular, Enzyme Regulation o Regulación Biológica a Nivel Molecular y Celular, entre otros, algunos de ellos de carácter nacional e internacional, e incluso en algún caso itinerantes en otras Universidades y centros de investigación, gozaron de amplia aceptación y cimentaron la formación de abundantes investigadores y profesionales de diversos orígenes, además de ser seminales para la actual enseñanza del tercer ciclo en el Departamento que fundó.

Alberto Sols se jubiló como catedrático en 1985 a los 68 años, ante el anticipo de la jubilación entonces introducido en la legislación, siendo nombrado profesor emérito. Permaneció científicamente activo hasta su muerte repentina, manteniendo siempre su talante de optimismo entusiasta por investigar, reconocimiento de lo que aún no conocía y admiración sincera por los logros científicos de los demás, desde los de mayor relevancia hasta los del más humilde pero entusiasta y esforzado becario, cualquiera que fuese su condición.

### **Bibliografía**

- Aragón, J.J. y Sols, A. 1991. Regulation of enzyme activity in the cell: effect of enzyme concentration. *FASEB Journal* 5:2945-2950.
- Crane, R. y Sols, A. 1954. The non-competitive inhibition of brain hexokinase by glucose-6-phosphate and related compounds. *Journal of Biological Chemistry* 210:597-605.
- De la Fuente, G., Laguna, R. y Sols, A. 1970. Induced fit in yeast hexokinase. *European Journal of Biochemistry* 16:226-233.
- Martínez-Pardo, M., García-Montes, P., Martín-Lomas, M. y Sols, A. 1979. Intestinal lactase evaluation *in vivo* with 3-methylactose. *FEBS Letters* 98:99-102.
- Ochoa, S. 1989. Alberto Sols: Pionero de la Bioquímica en España. En: *Alberto Sols* (Santesmases, M.J. ed) pp. 334-337, Ayuntamiento de Sax, 1998.
- Ochoa, S y Sols, A. 1983. La Bioquímica en España. En: *La Bioquímica en América del Sur y España*. Directorio Investigadores Bioquímica. ICI.
- Salas, M., Viñuela, E. y Sols, A. 1963. Insulin-dependent synthesis of liver glucokinase in the rat. *Journal of Biological Chemistry* 238:3535-3538.
- Santesmases, M.J. 1998. Relación de los trabajos del Dr. Alberto Sols. En: *Alberto Sols*, pp. 381-400, Ayuntamiento de Sax.
- Sols, A. 1956 a. The hexokinase activity of the intestinal mucosa. *Biochemistry and Biophysics Acta* 19:378-379.
- Sols, A 1956 b. Selective fermentation and phosphorylation of sugars by Sauternes yeast.



- Biochemistry and Biophysics*. Acta 20:62-68.
- Sols, A. 1958. Bioquímica de hoy, Medicina de mañana. *Revista de Medicina del Estudio General de Navarra* 2 (2):82-87.
- Sols, A. 1974. La formación de doctores como nivel académico. *Arbor* 348:103-106.
- Sols, A. 1977. La investigación científica en la Universidad. *Arbor* XCVI, 363-374.
- Sols, A. 1978 a. Coenzimas en terapéutica: mitos, fraudes y realidades. *Información Terapéutica de la Seguridad Social* 2 (8):137-144.
- Sols, A. 1978 b. Estructura y dinámica del curriculum. En: *Tercer Ciclo de la Formación Universitaria en España*. Coloquios de El Escorial 1978, pp. 21-32. Asociación Cultural Hispano-Norteamericana.
- Sols, A. 1978 c. Hacer buenos médicos no es fácil ni barato. *ABC* 29-I-1978, 35.
- Sols, A. 1978 d. Selección del profesorado superior. *ABC* Tribuna Pública 1-VI-1978.
- Sols, A. 1983. Influencia norteamericana en las ciencias biomédicas. En: *Influencia Norteamericana en el Desarrollo Científico Español*. Coloquios de El Escorial 1982, pp. 47-56. Asociación Cultural Hispano-Norteamericana.
- Sols, A. 1988. Historia e impacto del Centro de Investigaciones Biológicas. En: *XXX Aniversario del Centro de Investigaciones Biológicas* (García Gancedo, A. García Villalón, M.D. eds), pp. 15-25. Madrid.
- Sols, A. y Crane, A. 1954. Substrate specificity of brain hexokinase. *Journal of Biological Chemistry* 210:597-605.
- Sols, A. y Marco, R. 1970. Concentrations of metabolites and binding sites. Implications in metabolic regulation. En: *Current Topics in Cellular Regulation* (Horecker, B.L. and Stadman, E.R. eds) vol.2, pp. 227-273. Academic Press, New York.
- Sols, A y Ponz, F. 1947. A new method for the study of intestinal absorption. *Revista Española de Fisiología* 3:207-211.



**Juan José Aragón Reyes** es doctor y licenciado en Medicina. Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid desde 1989. Desde 1974 ha desarrollado su labor científica en el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid e Instituto Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols" UAM- CSIC, y en el Graduate Department of Biochemistry of Brandeis University en Boston, Estados Unidos (1977-1980). Su investigación ha sido financiada regularmente como investigador principal desde 1981 con fondos públicos y privados, y se ha dirigido al campo de la enzimología a nivel del estudio de las bases moleculares y genéticas de la función de enzimas del metabolismo energético y del control metabólico, y al desarrollo de metodologías para el diagnóstico no invasivo de la deficiencia de disacaridasas intestinales, hoy en uso clínico. Sus trabajos se han visto reflejados de forma regular en la dirección de tesis doctorales, publicaciones en revistas internacionales de relevancia, libros, comunicaciones y conferencias en centros de investigación y congresos internacionales y nacionales, así como en la invención de diversas patentes. Es académico numerario de la Real Academia de Doctores de España.