

Miguel Ángel Rodríguez Marcos: el tesón de un científico

María Luisa Toribio¹ y Elena Fernández-Ruiz²

¹Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa". CSIC-UAM. Madrid, España.

²Unidad de Biología Molecular. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid, España.

Recibido: 7 Junio 2010

Miguel Ángel Rodríguez Marcos, científico de profesión y de corazón, nos dejó el pasado mes de Diciembre en mitad de una aventura que, aunque injustamente corta, no le impidió ejercer su pasión por la ciencia ni desarrollar su innata avidez por el estudio y el conocimiento, constantes en su vida siempre admiradas por aquellos que tuvimos el privilegio de conocerlo.

Miguel Ángel nació en 1957 en Madrid, donde su madre -con RH negativo- hubo de trasladarse desde Sotobañado en Palencia, para dar a luz en un hospital especializado y poder salvar la vida de su hijo. Este inicio marcó dramáticamente el futuro de Miguel Ángel, infectado posiblemente en aquella exsanguino-transfusión con el virus de la hepatitis C (VHC). A los nueve años dejó el núcleo familiar para vivir como interno, hasta los dieciséis, en el colegio La Salle de Palencia, donde cursó brillantemente el bachillerato. Comenzó la carrera de Medicina en Valladolid en 1974, año en el que la Universidad estuvo prácticamente cerrada debido a las continuas huelgas de estudiantes que precedieron a la muerte de Franco al año siguiente. Durante esos años la atmósfera en las facultades de toda España fue como una explosión de energía tras la lucha de tantos años por una libertad prohibida. Miguel Ángel no fue ajeno a esta convulsión, que enraizó en firmes convicciones políticas que le valieron, años después, el sobrenombre de "Rojí-drez", siendo representante del colectivo MIR. Acabó la carrera en Bilbao en 1980 y superó entre los primeros cien números el examen MIR.

Miguel Ángel realizó la residencia en Medicina Interna entre 1981 y 1985 en la Clínica Puerta de Hierro de Madrid, que en aquel momento era un hospital puntero donde se fraguaba un resurgimiento de la investigación y la medicina experimental apoyadas y estimuladas por el Director

Médico, Profesor Segovia de Arana⁽¹⁾. La última rotación de su residencia fue en el Servicio de Inmunología, donde coincidió con María Luisa Gaspar, que sería después su mujer. Al terminar la residencia Miguel Ángel decide prolongar esta estancia para "aprender" a hacer "Investigación". Las horas que pasa en el laboratorio discutiendo de "Ciencia" con Carlos Martínez-A, recién llegado de su estancia posdoctoral en Basilea, embebido del entusiasmo contagioso del Basel Institute for Immunology⁽²⁾, fueron determinantes en su trayectoria, hasta el punto de que un día -tras conseguir trabajo como médico adjunto internista en un nuevo hospital de Madrid- se presentó en el laboratorio con una tarta: "¿Qué? ¿Vamos a celebrar tu plaza de internista?" le preguntó Carlos. "¡Sí!" Contestó Miguel Ángel con una sonrisa de oreja a oreja: "¡¡He dicho que no!!" Y empezó a hacer la Tesis Doctoral en Inmunología⁽³⁾, llevando a la práctica sus hipótesis sobre la patogénesis de la autoinmunidad, mediante el desarrollo de un modelo de autoinmunidad inducida por ciclosporina en animales irradiados y auto-reconstituidos⁽⁴⁾. Desde ese día nunca le abandonó la determinación. Tenía prisa. Necesitaba demostrar sus teorías sobre los mecanismos inmunitarios que subyacen al espectro clínico de la infección por VIH⁽⁵⁾, o sus ideas acerca de la función y generación de los linfocitos B1 del peritoneo⁽⁶⁾, y conseguía implicar a quién fuera necesario con tan solo mirarlo con sus ojos brillantes y juguetones. Cirujanos, reumatólogos, internistas, radiofísicos, seducidos por su entusiasmo y el de Carlos, participaban de estos proyectos incipientes de "medicina traslacional" y se acercaban al animalario en sus horas libres a operar o a extirpar timos de ratones neonatos, o a irradiar ratones en la bomba de cobalto. No había límites en sus ansias de conocimiento y ponía en ello tal pasión, que contribuía con su empuje a lo que



Figura 1. Miguel Ángel Rodríguez Marcos. Año 2008.

todos sentían: que eran un equipo, un solo organismo que se movía al unísono, nutrido de entusiasmo e ilusión en la búsqueda de conocimiento. Y eso a pesar de que falló la financiación y el grupo se quedó sin proyecto, y de que el propio Servicio de Inmunología se asustó ante el empuje y la complicidad de semejante equipo de carácter incendiario. No podías permanecer ajeno a la combustión que latía en la conjunción de esos caracteres apasionados por su trabajo, capaces de todo; si había que trabajar y hacer experimentos, se hacían por encima de cualquier eventualidad. Tras un par de años, el equipo se trasladó al Campus de la Universidad Autónoma, al Centro de Biología Molecular (CBM), en el módulo CX de la Facultad de Ciencias. ¡Qué mudanza aquella, con los experimentos en marcha!; las hibridaciones se incubaban hasta el último momento, incluso cargadas en el camión, y se continuaban inmediatamente en el nuevo laboratorio rodeados de cajas, aparatos y archivadores. Fue el inicio de la aventura científica soñada por todos, a la que cada uno contribuía con frenesí y duro trabajo. Y nadie ponía mala cara, incluso cuando había que acarrear por el sótano las bombonas de CO₂ para los incubadores. El mismo sótano en el que hubo que instalar el citómetro y donde, a pesar de los crujidos y movimientos en la oscuridad, la atención no se desviaba del fluir de la fluorescencia en los histogramas de la pantalla.

Miguel Ángel y María Luisa se trasladaron en el año 1988 al Institut Pasteur de París⁽⁷⁾, en donde compartieron su estancia posdoctoral, él en el laboratorio del Dr. Antonio Couthino y ella en el del Dr. Tomaso Meo. Allí, Miguel Ángel gozó de la libertad de desarrollar su propio proyec-

to, y tras una serie de trabajos sobre diferentes aspectos de la biología de células B^(8,9), se centró en el estudio de la ontogenia temprana del sistema hematopoyético del ratón, en colaboración con la Dra. Françoise Dieterlen, discípula de su admirada Nicole Le Douarin, ambas pioneras en el estudio ontogénico de la hematopoyesis en aves⁽¹⁰⁾. Desde los años 60, con los trabajos de Moore y Metcalf, se había establecido que el sistema linfohematopoyético emergía en el saco vitelino a los siete días de la gestación del ratón⁽¹¹⁾. El trabajo de Miguel Ángel demostró que la linfohematopoyesis definitiva adulta se inicia, por el contrario, en nichos intraembrionarios situados en la esplanchnopleura paravertebral⁽¹²⁾, lo que supuso un punto de inflexión en el estudio de los mecanismos que controlan la generación hematopoyética en mamíferos.

Tras su retorno a España en 1991, Miguel Ángel inicia una nueva etapa como Profesor Titular en la Universidad de Salamanca y obtiene financiación para seguir trabajando en la ontogenia de las células B y para estructurar su propio grupo. Las dificultades en el animalario y la distancia de María Luisa le empujan a viajar a Madrid todos los fines de semana acompañado de sus ratones. Es ahora cuando Miguel Ángel acusa los primeros síntomas de cansancio y falta de energía que achaca al ritmo de vida que lleva. Viajes continuos, experimentos en curso entre Madrid y Salamanca y las dificultades logísticas propias del investigador español de inicios de los años 90, son retos a los que se enfrenta con su conocido entusiasmo, pero con decreciente energía. En el año 1992 nace su primer hijo, Miguel, hecho determinante en su decisión de volver a Madrid. Lo consigue el año siguiente, tras aprobar las oposiciones de Colaborador Científico del CSIC, instalándose en el CBM en el nuevo edificio de la Facultad de Biología de la Universidad Autónoma. Es una época de reencuentro con antiguos compañeros y amigos de siempre, de nuevos retos y renovado entusiasmo que se ve repentinamente truncado por el diagnóstico de una infección por el VHC. En 1994 le realizan el primero de los dos trasplantes de hígado a los que se vio sometido. Tenía sólo 38 años. A partir de ahí empezó su carrera por la vida. Conocedor de su dolencia como pocos podían serlo, por su condición de médico internista, su ímpetu se acrecentó en vez de reducirse. Se acentuaron su pasión y sus ganas de vivir y, si ya antes no se detenía en lo superfluo, a partir de ahora va directamente a la esencia de las cosas, sin detenerse en formalismos, lo que acentúa su fama de rebelde y luchador; e impulsa su afán de superar retos. Y aunque éste era demasiado grande, él se sentía capaz de arremeter contra él y tenía la certeza de superarlo. Sara nace en 1995, como un regalo de esa nueva promesa de vida. Desde entonces Miguel Ángel y María Luisa

deciden trabajar juntos, cada uno en su laboratorio, pero compartiendo un ambicioso proyecto coordinado dirigido a desentrañar los mecanismos implicados en la generación de las células hematopoyéticas a lo largo de la ontogenia, con el fin de obtener información sobre las diferencias/similitudes entre el desarrollo normal y la regeneración adulta. Esas ideas se encarnarán en experimentos de gran complejidad, que finalmente les permitirán determinar el momento en que aparecen los primeros progenitores de los linfocitos B en los embriones de ratón. Gracias a estos estudios hoy sabemos que la generación de los linfocitos B ocurre en los estadios post-gastrulación del desarrollo, en los días 10-12 de la gestación, o que los primeros reordenamientos genéticos de las inmunoglobulinas (Igs) en estas células, que representan la línea de base de la diversidad inmune B, utilizan maquinarias enzimáticas diferentes de las del adulto⁽¹³⁾. Estos trabajos condujeron posteriormente a la identificación de una nueva población de linfocitos B CD19⁺CD45R⁻ derivados del embrión, que permanecen posteriormente en el adulto como sistema inmune pseudo-innato produciendo altos niveles de anticuerpos naturales IgG/IgA⁽¹⁴⁾. Su interés por la ontogenia de los progenitores linfoides le llevarán al estudio del hígado embrionario, uniendo la visión inmunológica a la de la del desarrollo hepático, para desentrañar la relación entre las células hematopoyéticas y las hepatobiliares en la conformación del órgano completo. Esta estrategia condujo a la identificación de los progenitores hepáticos bipotenciales más tempranos en el embrión, que dan lugar a los hepatocitos y a los colangiocitos y poseen capacidad de regeneración hepática⁽¹⁵⁾.

En el año 2.000, y tras un año en lista de espera, consigue un segundo trasplante. Los tratamientos inmunosupresores son extremadamente duros, y le ocasionan todos los posibles efectos secundarios descritos, pero se enfrenta a ellos con la confianza del vencedor, racionalizando el esfuerzo de su lucha. Durante tres años pasa largas jornadas trabajando entre el laboratorio y casa, donde convoca lab meetings con los miembros del equipo que comparten entonces su lado más humano. En este tiempo, contribuye con generosidad en proyectos más generales: la planificación y ejecución de un nuevo animalario en el CBM, del Parque Científico de la Comunidad de Madrid en el Campus de la Universidad Autónoma, o de la Comisión de Bioética del CSIC. Lee sin parar, más si cabe que antes y, si ya era una persona erudita, ahora expande sus lecturas a múltiples campos de la ciencia. Saca tiempo para sus hijos, que desde pequeños asisten a las lecturas que su padre les hace cada noche de los clásicos, desde *El Quijote* a *Moby-Dick*. Los instruye en el valor del esfuerzo, el estudio, la lectura, la música, que considera imprescindibles para su forma-

ción. De forma inflexible y tenaz, pero con paciencia infinita, sabe que les está proporcionando las herramientas que les permitirán su desarrollo como seres humanos.

Miguel Ángel era exigente consigo mismo y con los demás, y no toleraba la desidia ni la falta de interés, pero siempre tenía una sonrisa y palabras de aliento para los becarios que empezaban, o para la legión de investigadores de otras áreas, como los expertos en *Drosophila* del CBM con quienes discutía cuestiones de desarrollo y de regeneración tisular que le apasionaban, y hacia las que estaba reconduciendo su línea de investigación. Sabía ganárselos estableciendo complicidades y le entusiasmaba discutir y contrastar con ellos sus hipótesis. En los últimos meses de 2009 continuó trabajando, sometido a un nuevo en tratamiento antiviral, en una carrera contra reloj, hasta que lo ingresaron un domingo de Diciembre en el nuevo Hospital de Puerta de Hierro. Llegó pensando que superaría la nueva complicación una vez más y hablando con María Luisa sobre qué figuras irían en el nuevo manuscrito que estaban preparando, en el que se aborda el origen hepático de los megacariocitos embrionarios.

Algunos tuvimos la suerte de compartir con Miguel Ángel buenos y malos momentos; de contar con su opinión, nunca condescendiente; pero, sobre todo, de tener un gran amigo. Siempre con tiempo para hablar de ciencia y de no-ciencia, para transmitirte su exquisito bagaje cultural y para compartir su entusiasmo ante cada experimento del laboratorio, para darte una visión panorámica de tu problema científico, para él siempre demasiado concreto y, muchas veces, para criticar tu actitud excesivamente "convencional". Nada extraño viniendo de un médico especialmente atípico con una arrolladora personalidad. Miguel Ángel, no sabes cuánto nos has enseñado de la ciencia...y de la vida... y cuánto te echamos de menos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1964-2004. 40 años Hospital Universitario Puerta de Hierro. Editores Médicos, S.A. EDIMSA. 2005.
(<http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DLibro+40+Aniversario+Hospital+Puerta+de+Hierro.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DHospitalPuertaHierroMaja&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1220355918784&ssbin ary=true>)
- http://en.wikipedia.org/wiki/Basel_Institute_for_Immunology
- Miguel Ángel Rodríguez Marcos. Papel fisiológico de la autorreactividad en el Sistema Inmune. Implicaciones en patología autoinmune. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Mayo 1988.

4. Marcos MA, de la Hera A, Gaspar ML, Márquez C, Bellas C, Mampaso F, Toribio ML, Martínez-A C. Modification of emerging repertoires by immunosuppression in immunodeficient mice results in autoimmunity. *Immunol Rev* 1986; 94: 51-76.
5. Marcos MA, Alonso JM, Márquez C, Toribio ML, de la Hera A, Gaspar ML, Bárcena A, Martínez-A C. Human Immunodeficiency Virus (HIV) induces a clinical syndrome based on anti-self responses. *Arch AIDS Res* 1988; 2: 13.
6. Marcos MAR. Huetz , F, Pereira, P, Andreu, JL, Martínez-A, C, and Coutinho, A. Further evidence for coelomic-associated B lymphocytes. *Eur J Immunol* 1989; 19: 2031-2035.
7. The Pasteur Institute by François Jacob 1965 Nobel Laureate for Physiology or Medicine http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/articles/jacob/index.html. Douarin
8. Marcos MA, Malenchere E, Sundblad A, Coutinho A. Peritoneal B cells regulate the numbers of allotype-matched pre-B and B cells in the bone marrow. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991, 88: 9944-9948.
9. Marcos MA, Malenchere E, Sundblad A, Huetz F, Grandien A, Martínez-A C, Coutinho A. Coelomic and bone marrow-derived B cells. Developmental constraints versus antigen-specific selection. *Ann N Y Acad Sci* 1992; 651: 433-442.
10. Le Douarin NM, Dieterlen-Lièvre F, Oliver PD. Ontogeny of primary lymphoid organs and lymphoid stem cells. *Am J Anat* 1984; 170:261-299.
11. Moore MA, Metcalf D. Ontogeny of the haemopoietic system: yolk sac origin of in vivo and in vitro colony forming cells in the developing mouse embryo. *Br J Haematol* 1970; 18:279-296.
12. Godin IE, Garcia-Porrero JA, Coutinho A, Dieterlen-Lièvre F, Marcos MA. Para-aortic splanchnopleura from early mouse embryos contains B1a cell progenitors. *Nature* 1993 ; 364:67-70.
13. de Andrés B, Gonzalo P, Minguet S, Martínez-Marin JA, Soro PG, Marcos MA, Gaspar ML. The first 3 days of B-cell development in the mouse embryo. *Blood* 2002; 100:4074-4081. 2002.
14. de Andrés B, Cortegano I, Serrano N, del Rio B, Martín P, Gonzalo P, Marcos MA, Gaspar ML. A population of CD19^{high}CD45R^{-/low}CD21^{low} B lymphocytes poised for spontaneous secretion of IgG and IgA antibodies. *J Immunol* 2007; 179:5326-5334.
15. Minguet S, Cortegano I, Gonzalo P, Martínez-Marin JA, de Andrés B, Salas C, Melero D, Gaspar ML, Marcos MA. A population of c-Kitlow(CD45/TER119)- hepatic cell progenitors of 11-day postcoitus mouse embryo liver reconstitutes cell-depleted liver organoids. *J Clin Invest* 2003; 112:1152-1163.