

In Memoriam: Mis recuerdos con Pepe Casadesús

FRANCISCO GARCÍA DEL PORTILLO

Laboratorio de Patógenos Bacterianos Intracelulares, Centro Nacional de Biotecnología (CNB)-CSIC. Darwin, 3. 28049 Madrid.

✉ fgportillo@cnb.csic.es

Josep Casadesús, Pepe para todos los que le conocíamos, falleció el pasado 2 de agosto del presente año a la edad de 70 años. En esa fecha era Catedrático Emérito del Departamento de Genética de la Universidad de Sevilla. Desde entonces, se han publicado numerosos resúmenes sobre su trayectoria como científico, su trabajo como docente, sus importantes contribuciones y sus innumerables actividades de difusión, colaboración y divulgación de la Microbiología. Un ejemplo fue su labor en el marco del Grupo de Microbiología Molecular de la SEM, del que fue socio fundador. Todas estas notas han coincidido en que una de sus mayores virtudes era su predisposición para ayudar y el sentirse feliz cuando las personas que él apreciaba alcanzaban éxitos. Esa generosidad no es fácil encontrarla dentro de la incomprensible competición que en ocasiones encontramos en la arena científica.

No ha sido tampoco fácil seleccionar para esta nota un contenido que no solapase con lo ya escrito con anterioridad en medios nacionales e internacionales. En particular y con respecto a las publicaciones de nuestra Sociedad, la SEM, evitar solapar con la reciente y entrañable descripción de los logros y recuerdos de Pepe que sus discípulos María Antonia Sánchez y Francisco Ramos, ambos del Departamento de Genética de la Universidad de Sevilla, ilustraron en el número de Septiembre de Noticias SEM. No es mi intención por tanto en estas líneas repetir lo ya escrito sobre Pepe, sino, si me permite, relatar algunos de los momentos que compartí con él y que estimo ilustran y ahondan aún más en su enorme talento.

Mi primer contacto con Pepe fue a mediados de la década de los 90 en una reunión de la SEM, después de regresar de un postdoctoral en la Universidad de la Columbia Británica en Vancouver, Canadá. En ese postdoctoral aprendí técnicas de infección de cul-

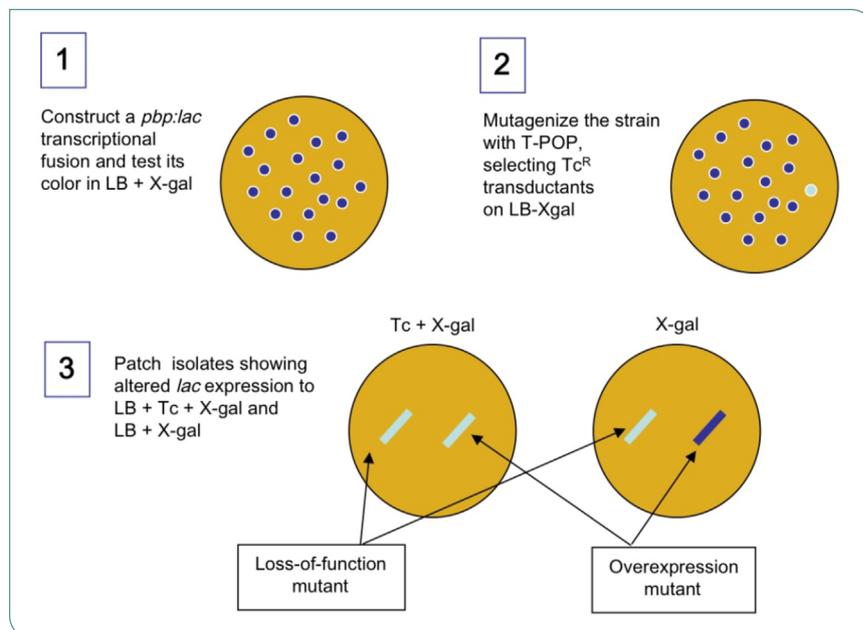


Figura 1. Procedimiento genético diseñado por Pepe para la identificación en *Salmonella* de funciones que controlan la expresión de genes “*pbp*” codificantes de proteínas fijadoras de penicilina utilizando el transposón T-POP. Este transposón T-POP permite la expresión de regiones flanqueantes mediante un promotor inducible por tetraciclina (Tc). Nótese la claridad del esquema para diferenciar mutaciones de pérdida de función de aquellas en genes reguladores (sobreexpresión). El esquema se incluyó en una solicitud de proyecto coordinado al Ministerio.

tivos de células de mamífero con bacterias patógenas, entre ellas *Salmonella*, lo que le llamaba mucho la atención a Pepe dado que por aquella época no había todavía grupos nacionales que las desarrollaran. Recuerdo a Pepe hablándome en esos inicios sobre una “DNA-metilasa” denominada Dam, para la que había obtenido evidencia en *Salmonella* de un papel importante en regulación de la expresión génica además del ya conocido papel en reparación e inicio de replicación del DNA. La apuesta estaba servida tras nuestra primera conversación: “si regula expresión de muchos genes, seguro que esa modificación en el DNA es necesaria en *Salmonella* para la correcta expresión de funciones de virulencia...”. Los ensayos con las cepas que envió Pepe desde Sevilla carentes de la metilasa Dam demostraron

que se afectaba la capacidad de *Salmonella* para invadir y proliferar en el interior de células de mamífero además de atenuar virulencia en el modelo animal de ratón. Esta primera colaboración culminó con un artículo en la revista PNAS. Ambos nos percatamos desde ese momento de la perfecta complementariedad entre nuestros laboratorios y decidimos explotarla solicitando proyectos coordinados al Ministerio. La claridad y capacidad de síntesis mostradas por Pepe al exponer tareas en estos proyectos era sobresaliente (Figura 1), como se reflejaba también en todas sus publicaciones. Por entonces, acordamos igualmente el codirigir la tesis doctoral de un estudiante, David Cano, hoy investigador independiente en el Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS).

El período de codirección de tesis de David fue uno de los más intensos de nuestro trabajo conjunto. En mi laboratorio habíamos caracterizado un fenómeno algo inusual no descrito con anterioridad para *Salmonella*, consistente en el establecimiento de una infección persistente dentro de una célula no fagocítica como el fibroblasto. A pesar de no ser una célula diseñada para ingerir y destruir microorganismos invasores, el fibroblasto frenaba el crecimiento intracelular de *Salmonella*. Un día, tras larga conversación con Pepe, apostamos que el bajo crecimiento de *Salmonella* en el fibroblasto fuera una estrategia de permanencia en ese ambiente intracelular orquestada por el patógeno. Tirando de sus profundos conocimientos de Genética, Pepe propuso enseguida la selección de “mutantes de sobrecimiento” utilizando una banca de mutantes generados por transposición en su laboratorio. Tras varios ciclos consecutivos de infección y recuperación de la bacteria intracelular, aislamos mutantes que crecían en el ambiente intracelular a tasas mayores que la estirpe parental. El mapeo de las mutaciones responsable nos mostró, no sin cierta sorpresa, que muchas de las funciones cuya ausencia causaba sobrecimiento eran reguladores de virulencia ya conocidos. Entre ellos el sistema PhoP-PhoQ, el regulador transcripcional SlyA, el factor sigma SigB y una nueva proteína de membrana interna, a la que denominamos “Intracellular growth attenuator A” (IgaA), y que posteriormente caracterizamos conjuntamente como represor del sistema Rcs implicado en respuesta a daños en la envoltura celular. En esta etapa también identificamos mutantes de *Salmonella* con capacidad aumentada de persistencia en el interior de fibroblastos. Todo ello mostraba que el conocimiento de Genética por parte de Pepe había sido crucial y dado un gran fruto, ahora aplicándose al estudio de la interacción de *Salmonella* con la célula eucariota.

A medida que nuestra relación científica se intensificaba, así ocurría con la personal. En numerosas ocasiones realizábamos viajes conjuntos a congresos (Figura 2). Pepe también visitaba asiduamente el CNB en Madrid y por mi parte me desplazaba a Sevilla, dedicando estas jornadas a repasar el grado de cumplimiento de los objetivos del proyecto coordinado y aprovechar para dar paseos por el parque de María Luisa en Sevilla o el campus de la UAM en Madrid. Continuamos trabajando en muchas nuevas empresas, como el análisis a nivel transcripcional del estado de persistencia y la elucidación de cambios en la pared celular tras



Figura 2. Estancia compartida con Pepe en un congreso internacional celebrado en Alemania, segunda mitad de la década de los 90. Junto a nosotros, Joaquín Torreblanca, uno de sus numerosos discípulos. Foto cedida amablemente por su mujer, Laura Serrano, con autorización para su publicación.

la exposición de *Salmonella* a bilis. Todo ello se plasmó en un total de 16 publicaciones conjuntas. Aunque nuestra última publicación conjunta data de 2015 en la revista PLoS Genetics, en la que Pepe describe la importancia de cambios epigenéticos asociados a metilación Dam en un operón que controla la longitud del antígeno-O del lipopolisacárido, nuestra comunicación fue siempre asidua. En nuestras conversaciones telefónicas Pepe siempre se interesaba por nuestros últimos resultados y también frecuentemente resaltaba nuestra capacidad de aislar material de bacteria intracelular (proteínas, RNA, peptidoglicano) con un alto nivel de pureza, lo que facilitaba el posterior estudio encaminado a descifrar el estado fisiológico de la bacteria persistente. Pepe era feliz viendo el progreso del entorno que apreciaba y esa era sin duda una de sus grandes cualidades. Su constante visión y seguimiento de lo que hacíamos lo demostró en uno de los últimos correos electrónicos que me envió el pasado febrero, en que me felicitaba por un artículo publicado en PLoS Pathogens conjuntamente con el grupo de Felipe Cava, de la Universidad de Umea.

Nunca dejaré de agradecer a Pepe el envío de una cepa merodiploide de *Salmonella* con duplicación en la región génica que codifica importantes proteínas implicadas en división celular. Con ella pudimos generar mutantes de *Salmonella* en genes implicados en morfogénesis y considerados “esenciales” en *Escherichia coli*, demostrando así la existencia de un programa morfogenético paralelo que el patógeno usa en el ambiente intracelular. Una vez más, la “Genética clásica” fue crucial para desvelar un fenómeno que no se habría podido identificar median-

te otro abordaje. Curiosamente, Pepe había generado esta cepa merodiploide y otras similares para desarrollar un método rápido de mapeo de mutaciones en base al genotipo que se obtenía en las poblaciones segregantes. Este método lo publicó en la revista Genetics, que él tanto admiraba.

Como ya han reflejado sus colegas y amigos en nuestro país y en el extranjero, el conocimiento de Pepe en diversidad de temáticas, incluyendo gastronomía, historia y geografía entre otras, era desbordante, además de ser un asiduo lector de todo tipo de literatura. Mis visitas a Sevilla siempre las hacía diferentes, mostrándome nuevos lugares donde degustar comidas exquisitas en un ambiente distendido y donde ya no sólo hablábamos de ciencia, sino de viajes, exploraciones y empresas futuras. La última vez que vi a Pepe fue en Sevilla inmediatamente anterior a la pandemia COVID, con motivo de mi visita a la exposición “El Viaje más Largo” en el Archivo de Indias, y en la que se conmemoraba los 500 años de la primera vuelta al mundo de Magallanes-Elcano. Pepe me dijo: ¡no puedes perdértela, tienes que venir...! y ese día, después de visitarla, fui a su laboratorio y paseamos luego de nuevo por el Parque de María Luisa. Después vino la pandemia y aquella tarde sería la última en disfrutar en persona de su amistad.

Querido Pepe, los microbiólogos de nuestro país siempre te tendremos como un referente, agradeciéndote habernos transmitido esa pasión por el trabajo bien hecho y la amistad sincera. Descansa en paz.