

# ANALES

## DE LA

# REAL ACADEMIA NACIONAL DE

# FARMACIA



---

**2008**

VOLUMEN LXXIV

Núm. 1

Publicación trimestral

---

Domicilio de la Academia

FARMACIA, 11



28004 MADRID



## Arilesterasa. Aspectos metodológicos y funcionales de una enzima clave en la enfermedad cardiovascular. Parte I

Recibido el 9 de julio de 2007

MERITXELL NUS<sup>1</sup>, FRANCISCO J. SÁNCHEZ-MUNIZ<sup>1</sup>,  
JOSÉ M. SÁNCHEZ-MONTERO<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Dpto. de Nutrición y Bromatología I (Nutrición); <sup>2</sup>Grupo de Biotransformaciones, Dpto. de Química Orgánica y Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid

---

\* Prof. Dr. J. M. Sánchez-Montero.

Grupo de Biotransformaciones. Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense.

Plaza de Ramón y Cajal, s/n. Ciudad Universitaria. 28040-Madrid.

e-mail: [jsanchez@farm.ucm.es](mailto:jsanchez@farm.ucm.es)

**Abreviaturas:** **ECV:** enfermedad cardiovascular; **LDL:** lipoproteínas de baja densidad; **HDL:** lipoproteínas de alta densidad; **PON1:** paraoxonasa; **PDB:** protein data bank; **Apo:** apolipoproteína; **PDGF:** factor de crecimiento derivado de plaquetas; **FGF:** factor de crecimiento de fibroblastos; **TNF- $\alpha$ :** factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ; **IL-1:** interleukina-1; **LDL-ox:** lipoproteínas de baja densidad oxidadas; **AGPI:** ácidos grasos poliinsaturados; **AGMI:** ácidos grasos monoinsaturados; **PL-A<sub>2</sub>:** fosfolipasa A<sub>2</sub>; **VLDL:** lipoproteínas de muy baja densidad; **IDL:** lipoproteína de densidad intermedia; **Lp (a):** lipoproteína (a); **LT:** leucotrienos; **VCAM-1:** moléculas de adhesión vascular; **ICAM-1:** molécula de adhesión intracelular; **MCP-1:** proteína quimioatrayente de macrófagos; **MCSF:** factor estimulante de colonias de macrófagos; **TGF- $\beta$ :** factor de crecimiento transformador; **QM:** quilomicrones; **HB-EGF:** factor de crecimiento epidérmico unido a heparina; **LPL:** lipoproteína lipasa; **LCAT:** Lecitín-colesterol-acil-transferasa; **CETP:** proteína transferidora de ésteres de colesterol; **PAF-AH:** factor activador de plaquetas acetil-hidrolasa; **VHDL:** lipoproteínas de muy alta densidad; **ABCA-1:** transportador ATP-binding cassette; **AAPH:** hidrocloreuro de azo-bisamidinopropano; **PAPC:** palmitoil araquidonil fosfatidilcolina; **LPC:** lisofosfatidilcolina; **CA-ox:** araquidonato de colesterilo oxidado; **PHMB:** benzoato de p-hidroximetilmercurio; **PON1-Q192R:** polimorfismo de la PON1 en posición 192; **PON1-L55M:** polimorfismo de la PON1 en posición 55.

## RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) suponen la primera causa de muerte en los países desarrollados y se ha estimado que en el año 2010 también liderarán las causas de muerte en los países en vías de desarrollo. Numerosos estudios epidemiológicos han confirmado la relación entre colesterolemia y ECV, postulándose que el descenso de los niveles séricos de colesterol produce una disminución de la incidencia y la prevalencia de muerte por cardiopatía isquémica y ECV. Además se ha demostrado que la concentración elevada de lipoproteínas de baja densidad (LDL) es un factor de riesgo, mientras que la de lipoproteínas de alta densidad (HDL) es un factor protector frente a la ECV.

Muchos autores han sugerido que esta acción beneficiosa de las HDL se debe a que unida a su molécula existe una enzima denominada paraoxonasa (PON1). La PON1 es un enzima que presenta varias actividades *in vitro*: paraoxonasa, arilesterasa, y lactonasa. Parece inhibir la oxidación tanto de las LDL como de las HDL y facilitar el transporte reverso del colesterol, disminuyendo así el riesgo de aterosclerosis.

Su mecanismo de acción, propiedades catalíticas y sustratos naturales aún se desconocen. Se han desarrollado algunos métodos espectrofotométricos y calorimétricos para determinar su actividad arilesterasa que aunque muy utilizados no son muy sensibles y los resultados obtenidos no son muy reproducibles. En este trabajo se revisan muchos aspectos centrales referentes a esta enzima: mecanismos de acción, regulación por diferentes sustratos y mecanismos genéticos y dieta. Además se presenta un método que utilizando como tampón un mimético de suero permite obtener resultados más fiables y reproducibles de actividad arilesterasa en humanos y ratones. Por otra parte, se detectan posibles efectos de los polimorfismos sobre los valores basales de actividad arilesterasa en individuos con riesgo cardiovascular incrementado.

**Palabras clave:** Arilesterasa.—Aterosclerosis.—LDL-oxidada.—Mimético de suero humano.—Polimorfismos.

## SUMMARY

### **Arylesterase. Methodological and Functional Aspects of a Key Enzyme in the Cardiovascular Disease. Part I**

Cardiovascular diseases (CVD) are the first cause of death in developed countries and it is estimated that by 2010 they will also be the leading cause of death in developing countries. Epidemiologic studies have demonstrated that reduction of total serum cholesterol decreases prevalence and death rates associated with ischemic cardiopathy and CVD. Furthermore, a high concentration of LDL is considered a risk factor, while high levels of HDL are thought to be a protective factor.

Many authors have suggested that HDL-bound PON1 enzyme may confer the protective effects to HDL. PON1 is an enzyme with several *in vitro* activities: paraoxonase, arylesterase, and lactonase. It has been reported that PON1 inhibits LDL and HDL peroxidation, as well as it facilitates the cholesterol reverse transport, helping to inhibit the development of atherosclerosis.

Its native substrates, its *in vivo* mechanism of action and its molecular targets in the human body are still unknown. Nevertheless, calorimetric and spectrophotometric methods, very often employed but reaching to low very precise and sensible results, to determine its arylesterase activity have been developed. In this paper several aspects of this enzyme such as the mechanism of action, the regulation by substrates, genes and diet, are reviewed. Moreover, we present a method that uses a serum mimetic buffer that permits to obtain more precise and reproducible results of the arylesterase activity in humans and mice. Furthermore the relationship between PON1 polymorphisms and arylesterase activity is also tested in subjects at increased CVD-risk.

**Keywords:** Arylesterase.—Atherosclerosis.—Oxidized-LDL.—Human serum mimetic.—Polymorphisms.

Las enfermedades del corazón y del sistema circulatorio ocasionan 1,9 millones de muertes al año en la Unión Europea (1). Este dato representa aproximadamente la mitad de todas las defunciones que se producen en los países europeos; de este grupo de enfermedades, la cardiopatía isquémica es una causa fundamental de defunción. La cardiopatía isquémica conduce a muchas muertes prematuras y, dado que la asistencia sanitaria de las ECV es cara y prolongada, constituye también una gran carga económica en Europa. En España el coste debido al tratamiento de las ECV supone casi unos 7.000 millones de euros al año (1).

En España, las enfermedades cardiovasculares se mantuvieron como primera causa de muerte, representando el 33,3% del total de defunciones (una de cada tres) (2). Dentro de este grupo, la cardiopatía isquémica fue la primera causa de muerte entre los hombres (con 21.898 defunciones), mientras que las enfermedades cerebrovasculares fueron la principal causa entre las mujeres (20.049 defunciones) (2).

## ATEROSCLEROSIS

Se considera que la aterosclerosis es un tipo de arteriosclerosis. El término arteriosclerosis describe el engrosamiento y rigidez de las arterias. Existe una arteriosclerosis fisiológica que obedece a cambios constitucionales debidos fundamentalmente al envejecimiento arterial, entre los que destacan el entrecruzamiento de las fibras de colágeno y la disminución de la elastina en la pared arterial.

Sin embargo, el término aterosclerosis se aplica a diversos tipos de procesos que producen una lesión proliferativa de las capas íntima y media arterial tras la formación de acúmulos fibroadiposos, que terminan por invadir la luz de las arterias y junto con procesos trombóticos, comprometen la funcionalidad circulatoria de los vasos originando un proceso de índole isquémica. La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial que comienza a desarrollarse en la infancia y tarda muchos años en manifestarse.

La pared de los vasos consta de tres capas que desde su luz al exterior son: la íntima, compuesta de células endoteliales, la media, formada por células de músculo liso, y la adventicia por tejido conjuntivo. La etiología de la aterosclerosis no está aun bien definida, aunque existen varias hipótesis que explican su inicio. Goldstein y col. (3) desarrollaron la teoría lipídica de la aterosclerosis, según la cual, la presencia de niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad (LDL), quilomicrones (QM) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) incrementan la captación de las células endoteliales, células del músculo liso y macrófagos por un incremento en la expresión de los receptores específicos de dichas lipoproteínas. Particularmente, los niveles de LDL regulan la expresión de los receptores que hacen que las LDL se introduzcan en las células y liberen su colesterol acumulándose en el interior de las células. El acúmulo de colesterol en las células produce, por algún mecanismo no bien conocido, el desarrollo de la aterosclerosis. Posteriormente Ross (4) desarrolla la teoría del daño tisular, en la que propone que son los cambios que tienen lugar en el endotelio vascular los que inician el desarrollo de la aterosclerosis. Este daño en el endotelio vascular produce una disfunción endotelial que se traduce en un incremento de la permeabilidad a las lipoproteínas y otros constituyentes del plasma, en la activación de la adhesión molecular de los leucocitos

y de la migración de los mismos a través del endotelio vascular. En 1989 se desarrolla la hipótesis unificadora de la teoría lipídica de la aterosclerosis y la respuesta al daño endotelial con los conocimientos sobre el papel de las LDL oxidadas tanto en el inicio como en la progresión del proceso aterosclerótico (comprobado en numerosos estudios *in vitro* así como en experimentación con animales) (5).

Las LDL se sintetizan en el hígado y transportan en el hombre más de dos tercios del colesterol hacia los tejidos periféricos. Se acepta universalmente que altos niveles de LDL en plasma constituyen un factor importante de riesgo de ECV (6). Sin embargo, el mecanismo por el que las LDL penetran en la pared arterial no se conoce todavía; si bien es cierto que hay algunos factores que inducen la entrada de las LDL en la capa íntima, tales como la predisposición genética, el aumento de su concentración plasmática, su menor tamaño, el aumento de la permeabilidad en los lugares susceptibles a la formación de la placa de ateroma, la presión arterial, la disminución del flujo sanguíneo en las zonas dañadas y el daño mecánico o inmunológico. Además también se han relacionado altos niveles plasmáticos de TG (TG) con el riesgo de desarrollar ECV y aterosclerosis. Así se cree que las lipoproteínas ricas en TG (TRL) participan en el desarrollo de la placa de ateroma (7).

Como posible mecanismo de entrada de estas lipoproteínas en los monocitos y en las células musculares lisas, se ha propuesto la fagocitosis a través de varios receptores como el receptor de LDL y el receptor de VLDL. Aunque aún no se conoce con claridad, se cree que en el reconocimiento de las LDL está implicada la apolipoproteína (Apo) B100 que se unirá al receptor de LDL cuya expresión está regulada por la concentración del colesterol libre en la célula. A su vez, esta unión es promovida por mediadores inflamatorios (citoquinas y factores de crecimiento) como: factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleukina-1 (Il-1) que estimulan la transcripción de los receptores de LDL en la superficie celular (7).

Dentro de la capa íntima, las LDL sufren modificaciones tanto en la fracción proteica, la ApoB se fragmenta en péptidos más pequeños susceptibles de reaccionar con moléculas oxidadas (7) como en la fracción lipídica, produciéndose la peroxidación lipídica que las convierte

en LDL-oxidadas (LDL-ox) (8). Dicho proceso de oxidación de las LDL sigue un mecanismo caótico y autopropagativo (8) en el que se forman LDL-ox y LDL-ox mínimamente oxidadas (mmLDL-ox).

Además de producirse una acumulación de LDL, también se encuentran en la subíntima lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), QM y lipoproteína (a) [Lp (a)] que parecen favorecer la llegada y adhesión de los monocitos a las células endoteliales, que constituye el siguiente paso del proceso aterosclerótico y contribuirá a la formación de la estría grasa (7). Sin embargo, son necesarios más estudios para determinar el papel de todas estas lipoproteínas en la formación de la placa de ateroma.

Las LDL-ox son reconocidas por los receptores scavenger promoviendo la adhesión de monocitos y neutrófilos a la pared endotelial a través de moléculas derivadas de los lípidos como son los leucotrienos (LT) y la P-selectina (7), y la formación de las células espumosas que constituyen la estría grasa. En los estadios iniciales de la aterosclerosis aparecen altos niveles de moléculas de adhesión vascular (VCAM-1) e intracelular (ICAM-1), proteína quimiotáctica de macrófagos (MCP-1) y el factor estimulante de colonias de macrófagos (MCSF) (6).

El siguiente paso como consecuencia de la migración y división de células musculares lisas y la formación de fibras de elastina y colágeno es la formación de la capa fibrosa (7). En esta fase disminuye el grosor de la capa media y se aumenta el tamaño y la inestabilidad de la lesión endotelial. Esta etapa está regulada por factores de crecimiento y quimiotácticos liberados por monocitos, células musculares lisas, células espumosas y células endoteliales, como son: PDGF, TNF- $\alpha$ , Il-6, Il-1 $\beta$ , factor de crecimiento transformador (TGF- $\beta$ ) y el factor de crecimiento epidérmico unido a heparina (HB-EGF) (7). Las LDL-ox favorecen la migración de las células musculares a la íntima y el depósito de sustancias insolubles en el interior de la placa, colágeno y fibroblastos. Este proceso debería ser inhibido por las metaloproteinasas (MMP) que tienen un efecto proteolítico de la placa, sin embargo son inhibidas por las LDL-ox (7).

En las lesiones ateromatosas avanzadas se observa una gran fragilidad arterial que suele producir la ruptura de la placa, hemorra-

gias internas y trombosis (6). Se ha postulado que la calcificación de las placas de aterosclerosis puede deberse a la diferenciación de los fibroblastos en osteoblastos (7).

Por último, se produce una necrosis tisular como consecuencia de la apoptosis de los macrófagos, los fibroblastos y las células endoteliales por acción de los productos oxidados derivados del colesterol (7). Por lo tanto, esta etapa necrótica se basa en la apoptosis celular que favorece la calcificación de la placa.

### **HDL Y ATEROSCLEROSIS**

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado la relación inversa entre concentración de HDL y riesgo cardiovascular (9). También se ha señalado que las HDL tienen actividad antioxidante y son capaces de inhibir la peroxidación lipídica de las LDL (9).

Las HDL son las lipoproteínas más pequeñas (diámetro = 7, 4-12 nm) y más densas ( $1,063 < d < 1,21$  g/mL). No obstante, se trata de una familia muy heterogénea de lipoproteínas, habiéndose definido varias subpoblaciones de diferente composición lipídica y proteica, y por tanto, con densidad, tamaño y carga distintas (10). Estas diferencias estructurales condicionan, a su vez, que cada subpoblación de HDL tenga funciones fisiológicas diferentes.

Se sintetizan en el hígado y en el intestino (10). Su Apo principal es la Apo-AI, aunque las de origen hepático también suelen llevar ApoA-II, Apo-C y Apo-E. Las HDL nacientes son pobres en lípidos, de estructura discoidal constituidas por una bicapa fosfolipídica rodeada de Apo A1. Por captación de colesterol y fosfolípidos de las VLDL y los quilomicrones (QM) por acción de la lipoproteína lipasa (LPL), y esterificación del colesterol por acción de la lecitín colesterol acil transferasa (LCAT) se convierten en esféricas (10). Se han descrito dos subpoblaciones de HDL esféricas diferentes:

- HDL<sub>3</sub>: ricas en ésteres de colesterol por acción de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP).
- HDL<sub>2</sub>: ricas en fosfolípidos, triglicéridos y ésteres de colesterol.

El metabolismo y formación de las HDL se esquematiza en la Figura 1.

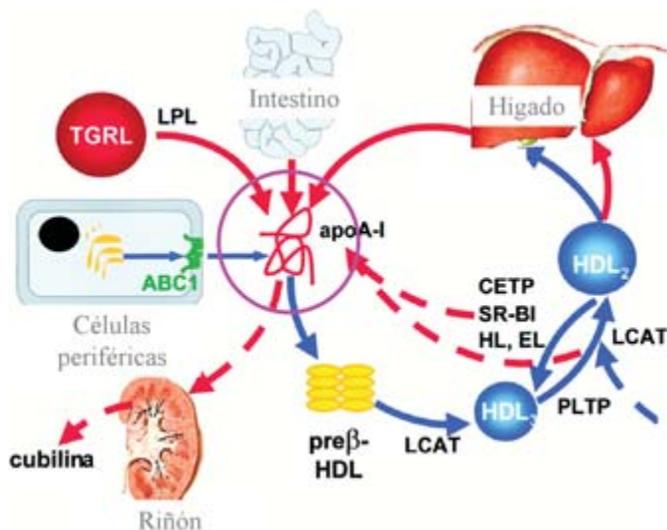


FIGURA 1. **Esquema de la síntesis y metabolismo de las HDL.**  
*LPL: lipoproteinlipasa; CETP: proteína transferidora de ésteres de colesterol;*  
*LCAT: lecitina colesterolacil transferasa; SRB1: receptor scavenger B1;*  
*ABCA1: transportador ATP binding cassette A1.*

Por otro lado, otra de las funciones más importantes de las HDL es el transporte reverso del colesterol desde los macrófagos y células tisulares al hígado donde será excretado directamente o tras su conversión en ácidos biliares (10) (Figura 2). Este ciclo comienza con la transferencia de FL desde las células por el transportador ABCA1 a las Apo A1 pobres en lípidos formando las preβ-HDL, que por un mecanismo aún desconocido comienzan a cargarse también de colesterol libre (10). Estas preβ-HDL por acción de la LCAT (que esterifica el colesterol libre) las convierte en α-HDL esféricas y pequeñas (Figura 3). Por acción de la LCAT y la PLTP sobre estas α-HDL esféricas y pequeñas se convierten en α-HDL grandes y esféricas. Las HDL son transportadas al hígado por dos rutas:

1. Directamente por unión al receptor scavenger SR-B1.
2. Los ésteres de colesterol y los FL, por acción conjunta de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP) y la

HL, son transferidos de nuevo a las LDL y VLDL, quienes a su vez transfieren TG a las HDL formando HDL pobres en ésteres de colesterol y ricas en TG. Las LDL y las VLDL ingresarán en el hígado a través de los receptores de LDL (10) y las HDL perderán sus TG convirtiéndose de nuevo en pre $\beta$ -HDL.

El colesterol de las HDL será excretado en forma de ácidos biliares, cerrando el ciclo del transporte reverso del colesterol.

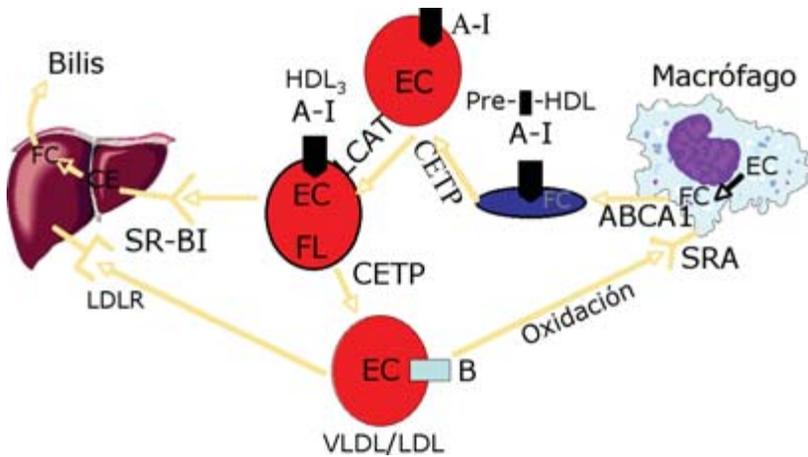


FIGURA 2. *Esquema del transporte reverso del colesterol.*  
 EC: ésteres de colesterol; FL: fosfolípidos; CETP: proteína transferidora de ésteres de colesterol; LCAT: lecitín carnitiltransferasa; ABCA1: transportador ATP binding cassette A1; A1: apolipoproteína; SRA y SRB1: receptores scavenger A y B1.

Además se ha comprobado que inhiben la proliferación de células endoteliales que favorecen la adhesión de monocitos y fibroblastos en la formación de la placa de ateroma (11).

Finalmente se ha demostrado una actividad inhibitoria de las HDL sobre la oxidación de las LDL (12), sin embargo los mecanismos por los cuales se desarrolla esta actividad inhibitoria aun no están claros. Se han propuesto varias hipótesis por las cuales las HDL podrían tener un efecto antioxidante:

1. Por su capacidad para quelar metales de transición: esta propiedad es debida a que las HDL tienen adheridas en su super-

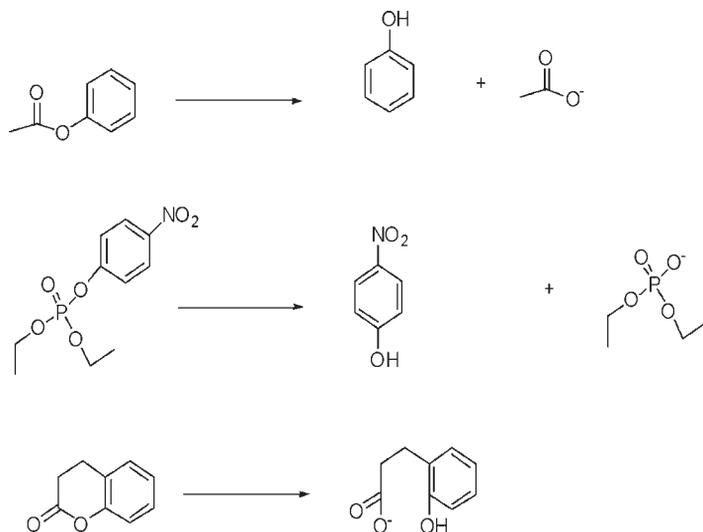


FIGURA 3. *Esquema de las reacciones catalizadas por la PON1.*

ficie ceruloplasmina y transferrina, sin embargo parece que estas proteínas tienen al mismo tiempo efectos pro y antioxidantes (13).

2. Por su capacidad para captar los hidroperóxidos de las LDL-ox y de la superficie celular, transportándolos hasta el hígado donde serán eliminados (12).
3. La acción antioxidante más importante es la debida a las enzimas que tiene unidas aunque sus mecanismos de acción, localización y funciones aún no se conocen con certeza (10):
  - 3.1. Factor activador de plaquetas acetil hidrolasa (PAF-AH) que inhibe la oxidación de las LDL (10).
  - 3.2. Paraoxonasa 1 (PON1) que inhibe la oxidación de las LDL y facilita el transporte reverso del colesterol (12). El mecanismo de acción y propiedades de este enzima van a ser comentadas en extensión a lo largo de este artículo.
  - 3.3. LCAT fosfolipasa D y proteasas: que activan el transporte reverso del colesterol (10).

## PON1 Y ATEROSCLEROSIS

La enzima PON 1 obtenida por inmunopurificación se localiza en una subfracción de las HDL donde a su vez se hallan la Apo AI y la Apo J o *clusterina* (14, 15). Su presencia se ha detectado en las HDL<sub>3</sub> y en las lipoproteínas de muy alta densidad (VHDL) (14). Dicha Apo J interviene en la regulación y prevención de la histolisis, el transporte lipídico, la apoptosis y la protección de las membranas celulares en las que se expresa (15). Todo esto hace pensar que la Apo J es un factor protector del endotelio. De hecho, la concentración de esta Apo está aumentada en las fases agudas de la aterosclerosis. Algunos autores sugieren además que la Apo J circula unida a las HDL con el propósito de regular el transporte y la redistribución lipídica (15).

La PON 1 es una glicoproteína Ca<sup>2+</sup>-dependiente de 44 kDa que presenta varias actividades principalmente (15) (Figura 3):

- Paraoxonasa (EC 3.1.8.1). Hidroliza compuestos organofosforados (paraoxón, soman, sarin, etc.).
- Arilesterasa (EC 3.1.1.2). Hidroliza ésteres aromáticos como el acetato de fenilo.
- Lactonasa. Hidroliza lactonas aromáticas y alifáticas (dihydrocumarina, lactona del ácido homogentísico) además de catalizar la reacción reversa de lactonización de ácidos hidroxicarboxílicos.

La PON1 acaba de ser recientemente purificada y cristalizada por Harel y col. (16, 17) mediante evolución directa a 2,2 Å de resolución. La PON1 parece tener una estructura helicoidal de seis hojas- $\beta$ , cada hoja formada por cuatro hebras. La hoja beta está estabilizada por un cierre tipo «cremallera» constituido por puentes de hidrógeno entre el grupo amida y el grupo carboxilo de un filamento adyacente y los radicales se disponen alternativamente a uno y otro lado de la cadena polipeptídica y se complementa además por un puente disulfuro entre la cisteína (cys) 42 (hebra 6D) y la cys353 (hebra 6C) (16). Contiene dos moléculas de Ca<sup>2+</sup> en el túnel central de la hélice, una en la parte superior (Ca1) y otra en el centro (Ca2) con una separación entre ambos de 7,4 Å (16). Se cree que la molécula Ca2 tiene una función

meramente estructural pero cuya disociación da lugar a una desnaturalización irreversible (16). Sin embargo al Ca1 se le ha denominado el «calcio catalítico» (18). Harel y col. (16, 17) sugieren que el centro activo de la PON1 está formado por un  $\text{Ca}^{2+}$  en la parte superior, un  $\text{PO}_4^{3-}$  y una pareja de histidinas (hys) unidas por enlace de hidrógeno en posición 115 y 134 (Figura 4). Estudios posteriores de mutagénesis dirigida sustituyendo en la posición H115 histidina por triptófano han demostrado que aunque se inhibe la hidrólisis del acetato de fenilo la PON1 sigue manteniendo su actividad frente al paraoxón (19).

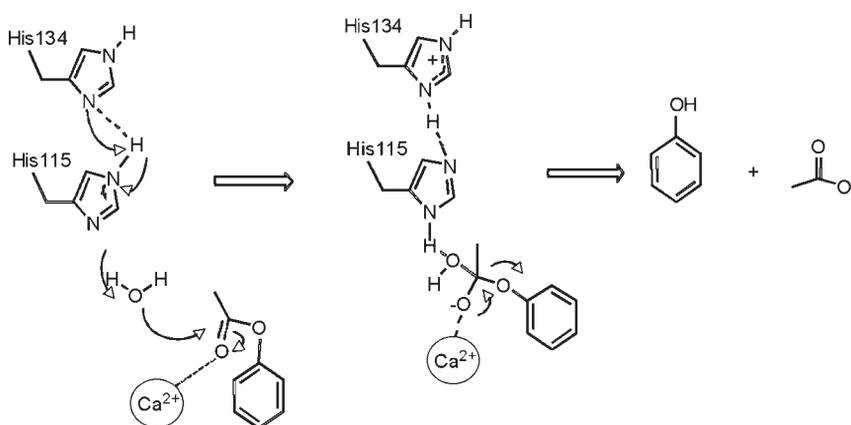


FIGURA 4. Centro activo de la PON1 propuesto por Harel y col. (16, 17) y mecanismo sobre el acetato de fenilo propuesto por Sánchez-Montero y Nus (20).

En la actualidad se desconocen sus propiedades catalíticas, sus sustratos naturales, su mecanismo de acción *in vivo* y su diana en el organismo. Sin embargo, numerosos estudios han llegado a la conclusión de que las propiedades antiaterogénicas de la PON1 se deben a:

## 1. Inhibición de la peroxidación de las LDL

Aviram y col. (21) han demostrado que la PON1 inhibe la oxidación lipídica tanto de las LDL como de las HDL. Se ha sugerido que para inhibir la oxidación de las LDL actúa hidrolizando fosfolípidos oxidados e hidroxiperóxidos del linoleato de colesterol que están

presentes en las LDL oxidadas (21). Además se cree que también actúa hidrolizando peróxidos presentes en las lesiones ateroscleróticas inhibiendo por tanto la progresión de la placa de ateroma (21).

Además se ha visto que el grado de oxidación de las LDL se relaciona inversamente con la actividad arilesterasa. Aviram y col. (22) han desarrollado dos hipótesis por las cuales la PON1 podría inhibir la oxidación de las LDL:

- a) debe tener una actividad peroxidasa que inhibe el inicio de la peroxidación de las LDL;
- b) debe actuar estequiométricamente como un «enzima suicida» con lípidos oxidados unidos a las LDL-Ox.

A su vez, las LDL-Ox producirían su efecto inhibitorio sobre la PON1 por tres posibles mecanismos de acción:

- a) por la unión de un ión  $\text{Cu}^{2+}$  a la PON1;
- b) por la unión directa de los radicales libres a la PON1;
- c) por la unión de peróxidos asociados a las LDL-Ox.

## 2. Inhibición de la producción de moléculas de adhesión

Algunos estudios han señalado que la concentración elevada de HDL inhibe la expresión de algunas citoquinas (23). El grupo de Macneess y col. (23) estudiaron la posible acción que podría ejercer la PON1 sobre este efecto, y verificaron que tanto la PON1 purificada como la unida a las HDL inhiben la síntesis de MCP1 a diferencia de las HDL sin PON1 que no ejercían este efecto. La hipótesis que enunciaron fue que la expresión MCP1 se ve estimulada por una elevada concentración de LDL-ox. Dado que la PON1 inhibe la peroxidación lipídica, la síntesis de este enzima también disminuía en su presencia.

## 3. Inhibición de la formación de células espumosas

En un estudio llevado a cabo por Fuhrman y col. (24) observaron que al inyectar PON1 en macrófagos de ratones se disminuía el

contenido en lípidos oxidados en su interior, lo que resultaba en una disminución en la síntesis del receptor «scavenger» CD36 y por tanto en una disminución de la captación de LDL-ox en la lesión aterosclerótica.

#### **4. Inhibición de la biosíntesis de colesterol por los macrófagos**

La acumulación de colesterol en las células endoteliales y en los macrófagos de la lesión aterosclerótica puede deberse a sobreexpresión de receptores scavenger aumentando la captación de LDL-ox, a disminución del transporte reverso del colesterol o a un aumento en la biosíntesis celular del colesterol (25). Por otro lado, se ha encontrado en las lesiones ateroscleróticas, la enzima PON1 de la cual se ha descrito una actividad similar a la de la PLasa-A<sub>2</sub> hidrolizando aldehídos de proteoliposomas fabricados con fosfatidilcolinas e isoprostanos de fosfatidilcolina en la posición *sn*-2 dando lugar a liso fosfatidilcolina (LPC) (25). Las LPC inhiben la biosíntesis hepática del colesterol por inhibición de la formación de lanosterol un precursor del colesterol (25).

#### **5. Activación del transporte reverso**

En un estudio llevado a cabo por Rosenblat y col. (26) concluyeron que el transporte reverso del colesterol desde los macrófagos vía el transportador ABCA1 estaba incrementado cuando las HDL estaban unidas a la PON1, sin embargo en HDL mutantes sin PON1 el transporte reverso se inhibía. Concluyeron que una vez más, la síntesis de LPC por la PON1 era la que favorecía la adhesión de las HDL al transportador ABCA1 facilitando el flujo de colesterol desde los macrófagos (26).

### **PON1 Y FACTORES DE RIESGO DE LA ATROSCLEROSIS**

La actividad arilesterasa se encuentra disminuida en pacientes con enfermedad coronaria diagnosticada por angiografía (27). Ade-

más se puede utilizar como factor de riesgo de un episodio cardiovascular (28).

Por otro lado, en numerosos estudios epidemiológicos la PON1 ha sido relacionada con muchos de los factores de riesgo que se consideran controlables en la prevención de la aterosclerosis. Las actividades paraoxonasa/arilesterasa se encuentran disminuidas en pacientes con hipercolesterolemia familiar (28), y tras el tratamiento con simvastatina la actividad paraoxonasa aumenta significativamente mientras que la arilesterasa sólo tiene una tendencia a aumentar.

Se ha detectado una menor actividad arilesterasa en diabéticos tipo-1 y tipo-2 respecto a controles sanos, aunque no se ha encontrado una menor concentración de PON1 (29). Se postuló que habría moléculas glicosiladas en la sangre de los diabéticos que inhibirían la actividad arilesterasa. En un estudio realizado por Sutherland y col. (30) en una población de mujeres postmenopáusicas y con diabetes tipo-2 a las que se les sometía a un tratamiento hormonal sustitutorio durante seis meses, se concluyó que la actividad arilesterasa aumentaba significativamente y este aumento estaba relacionado positivamente con las HDL.

Se ha determinado que la actividad PON1 está disminuida en cirrosis y hepatitis crónica ya que es sintetizada en hígado (31), empleándose como marcador de daño hepático.

La actividad arilesterasa se encuentra disminuida en pacientes sometidos a hemodiálisis respecto a sujetos sanos, seguramente como consecuencia del desarrollo paralelo de una enfermedad cardiovascular (32).

Se han hecho algunos estudios para ver qué efecto ejercería la dieta sobre la actividad de este enzima. Así, Sarandol y col. (33) observaron una disminución de la actividad arilesterasa y lo asociaron a un mejor status antioxidante positivo que produce un consumo moderado de vino. Wallace y col. (34) concluyeron que el aceite de oliva tiene un efecto antiaterogénico postprandial por aumentar la concentración de arilesterasa en mujeres diabéticas y de mediana edad.

Por otro lado, la actividad arilesterasa se he visto disminuida en fumadores y por la exposición a radiaciones ionizantes (15).

## **POLIMORFISMOS DE LA PON1 Y RIESGO CARDIOVASCULAR**

El gen que codifica el enzima PON1 se localiza en el brazo largo del cromosoma 7 entre los pares de bases 94.571.639 y 94.598.495, y está formado por 26.856 pdb (15). Hasta el momento se han identificado siete polimorfismos en el gen de la PON1 (15).

### 1. En la región reguladora:

- 1.1. En la posición -909. Se debe a la sustitución de una guanina (G) por una citosina (C). Este polimorfismo no parece afectar a la expresión de la actividad arilesterasa de forma independiente, pues presenta un desequilibrio de enlace con el resto de los polimorfismos (35).
- 1.2. En la posición -832. Se debe a la sustitución de una adenina (A) por una G. Los individuos con el polimorfismo -832A presentan una mayor actividad arilesterasa y una mayor concentración de PON1 que los individuos -832G (35).
- 1.3. En la posición -162. También debida a la sustitución de una A por G. Se ha observado una mayor actividad arilesterasa en los individuos que presentan A en lugar de T (35). Esta diferencia de actividad es menor que para el polimorfismo de la posición -108, pero está muy poco influenciada por el desequilibrio de enlace con los nucleótidos de las posiciones 55 y 192 (35).
- 1.4. En la posición -126. Se debe a la sustitución de una C por G (35). No se ha observado ningún efecto significativo sobre la actividad arilesterasa (35).
- 1.5. En la posición -108. Debida a la sustitución de una C por una timina (T). Se ha observado una mayor actividad arilesterasa para el haplotipo C que para el T, pero parte de esta diferencia es debida en un 6% al polimorfismo 192 y en un 4% al polimorfismo 55 de la región codificadora (35). Se trata de una posición muy importante para la expresión de PON1 en humanos, seguramente porque está asociado al sitio de unión del factor

de transcripción SP1 (35). El alelo -108T se ha asociado con riesgo cardiovascular incrementado en pacientes con diabetes tipo 2 (36).

2. En la región codificadora:

- 2.1. En la posición 55. Se debe a la sustitución de una leucina (L) por una metionina (M) (15). Aunque en un principio asociaron sus diferencias de actividad al polimorfismo 192, posteriormente se ha definido una mayor actividad paraoxonasa en los portadores PON1-55L que es independiente de PON1-192 (37). La mayoría de los estudios de intervención han asociado también el polimorfismo PON1-55L con un incremento del riesgo cardiovascular (37), pero aparecen resultados contradictorios en función de factores intrínsecos tales como la raza y la edad (37).
- 2.2. En la posición 192. Se produce una sustitución de una glutamina (Q) por una arginina (R) (15). Los portadores PON1-192R presentan una mayor actividad frente al paraoxón y una menor actividad frente a soman y sarin que los portadores PON1-192Q (38). La actividad arilesterasa frente al acetato de fenilo no se ve afectada por ambos polimorfismos (38). Por otro lado, se ha asociado una mayor capacidad para prevenir la oxidación de las LDL en las HDL que contienen PON1-192R (15). En cuanto a su papel predictor de ECV, aun existen muchas controversias, ya que algunos estudios indican que el polimorfismo PON1-192R está relacionado con la ECV, pero en otros estudios no se encuentra dicha asociación (15).

Todos estos resultados han llevado a plantear un tema de debate muy importante entre los investigadores, ya que los mismos polimorfismos que se han relacionado con una mayor actividad paraoxonasa PON1-55L y PON1-192R se han relacionado también con un mayor riesgo de desarrollar una ECV, surge por tanto la pregunta ¿qué es más importante el genotipo o el fenotipo (actividad) para predecir el riesgo de ECV? Aún no se ha llegado a un consenso para resolver esta cuestión, por lo que esperamos colaborar con nuestro estudio.

## **ESTUDIO DE LOS EFECTOS DE LOS POLIMORFISMOS PON1-L55M Y PON1-Q192R SOBRE LA ACTIVIDAD ARILESTERASA EN INDIVIDUOS CON RIESGO CARDIOVASCULAR INCREMENTADO**

Nuestro equipo ha determinado el genotipo en 23 voluntarios con riesgo cardiovascular incrementado para los polimorfismos PON1-L55M y PON1-Q192R (39). Los pacientes seleccionados con riguroso control debían cumplir los siguientes criterios de inclusión: edad: hombres > 45 años; mujeres postmenopáusicas (> 50 años); IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>. Además, una de las siguientes características debía ser presentada: colesterol total  $\geq$  5,69 mmol/L, ser fumador ( $\geq$  10 cigarrillos al día) y/o hipertensión (140-90 mm Hg de presión arterial sistólica/diastólica respectivamente). Se determinó su actividad arilesterasa por el método de Eckerson y col. (40) y por el de Nus y col. (41).

La frecuencia genotípica en ambos sitios de restricción del enzima (55 y 192) de los voluntarios con riesgo cardiovascular incrementado cumplía el equilibrio de Hardy-Weinberg ( $\chi^2 < 3,84$ ;  $p > 0,05$ ). Además los participantes presentaron unas frecuencias genotípicas que se encontraban entre las frecuencias descritas para sujetos sanos y sujetos hipercolesterolémicos (28) (Tabla 1).

No se encontraron diferencias significativas en función de ninguno de los dos polimorfismos para la actividad arilesterasa cuando ésta fue medida por el método de Eckerson y col. (40), coincidiendo con el resto de las fuentes bibliográficas (15). Sin embargo, se encontró una interacción PON1-L55M\*PON1-Q192R casi significativa ( $p < 0,1$ ) para la actividad arilesterasa medida por el método de Nus y col. (41). Estratificando la población en cuatro grupos en función del genotipo para PON1-L55M y PON1-Q192R: [LL, QQ]; [LL, (QR+RR)]; [(LM+MM), QQ]; [(LM+MM), (QR+RR)] y desechando los grupos con genotipo [LL, QQ] y [(MM+ML), (QR+RR)] debido al bajo número de individuos que los presentaban, se buscaron si existían diferencias significativas entre ellos. Los voluntarios con genotipo [(LM+MM), QQ] presentaban una menor actividad arilesterasa medida por el método de Nus y col. (41) ( $p=0,014$ ) que el grupo [LL, (QR+RR)] (39) (Figura 5).

TABLA 1. Frecuencias genotípicas de sujetos con riesgo cardiovascular incrementado, hipercolesterolémicos (28) y controles sanos (28)

Genotipo	Riesgo cv incrementado	Hipercolesterolémicos (28)	Controles (28)
PON1-55			
LL	0,35	0,26	0,33
ML	0,52	0,62	0,50
MM	0,13	0,12	0,17
PON1-192			
QQ	0,52	0,62	0,50
QR	0,30	0,32	0,40
RR	0,17	0,06	0,11

Es la primera vez que se ha encontrado que los polimorfismos PON1-55L y PON1-192R están asociados a una mayor actividad arilesterasa. Se puede concluir que estas diferencias se deben al método de Nus y col. (41) empleado para medir la actividad arilesterasa, ya que el método de Eckerson y col. (40) sobreestima la actividad enzimática, y este efecto es más importante en muestras con muy baja actividad arilesterasa.

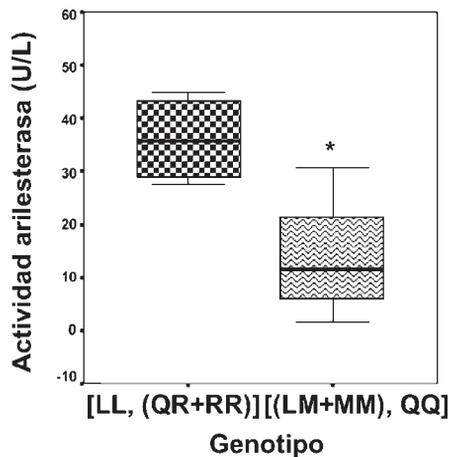


FIGURA 5. Actividad arilesterasa en sujetos con riesgo cardiovascular incrementado que presentan el genotipo [(LM+MM), QQ] y [LL, (QR+RR)]. \* $p < 0,05$ .

## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, queremos agradecer a la Real Academia Nacional de Farmacia y a los Laboratorios Cinfa la concesión del Premio de Investigación 2007 que ha sabido valorar nuestro esfuerzo y nos ha permitido publicar en esta revista.

También queremos agradecer al Ministerio de Educación y Ciencia la concesión de dos Proyectos de Investigación de referencias AGL2001-2398-C03-03 y AGL2005-07204-C02-01/ALI que han financiado toda la investigación, así como a la Universidad Complutense de Madrid la concesión de la Beca Predoctoral a Meritxell Nus Chimenno.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) LEAL, J.; LUENGO-FERNÁNDEZ, R.; GRAY, A.; PETERSEN, S., RAYNER, M. (2006): Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur. Heart J.* 27: 1610-1619.
- (2) INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA (2002): *Defunciones según causa de muerte*. [www.ine.es](http://www.ine.es)
- (3) GOLDSTEIN, J. L. and BROWN, M. S. (1977): The low-density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis. *Ann. Rev. Biochem.* 46: 897-930.
- (4) ROSS, R. (1999): Atherosclerosis an inflammatory disease. *N. Eng. J. Med.* 340: 115.
- (5) STEINBERG, D.; PARTHASARATHY, S. and CAREW, T. E. (1989): Beyond cholesterol: Modifications of low density lipoproteins that increase its atherogenicity. *N. Eng. J. Med.* 320: 915-924.
- (6) SÁNCHEZ-MUNIZ, F. J.; VARELA, P.; BASTIDA, S. and GONZÁLEZ, J. M. (2001): Enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial y dislipemias, en *Cuidados farmacológicos y nutricionales en el paciente en la edad avanzada* (Carvajal, A.; Varela, P. Eds.).
- (7) MESA, M. D.; AGUILERA, C. M.; RAMÍREZ-TORTOSA, C. L.; GIL, A. and RAMÍREZ-TORTOSA, M. C. (2006): Effect of olive oil on cardiovascular risk factor, LDL oxidation and atherosclerosis development, en *Olive Oil and Health* (Quiles, J. L.; Ramírez-Tortosa, M. C.; Yaqoob, P. Eds.), pp. 194-222. Cabi, Oxfordshire, UK.
- (8) SÁNCHEZ-MUNIZ, F. J. and SÁNCHEZ-MONTERO, J. M. (1999): Enzymatic methods for the study of thermally oxidized oils and fats, en *Frying of Food. Oxidation, Nutrient and Non-Nutrient antioxidants, Biologically Active Compounds and High Temperatures* (Boskou, D.; Elmadfa, I. Eds.), pp. 105-142, Technomic Publishing Co. Lancaster, USA.

- (9) ASZTALOS, B. F.; ROHEIM, P. S.; MILANI, R. L.; LEFEVRE, M.; MCNAMARA, J. R.; HORVATH, K. V. and SCHAEFER, E. J. (2000): Distribution of Apo A-I-containing HDL subpopulations in patients with coronary heart disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 20: 2670-2676.
- (10) BARTER, P. J. (2002): Hugh Sinclair Lecture: The regulation and remodelling of HDL by plasma factors. *Atherosclerosis Suppl.* 3: 39-47.
- (11) NAVAB, M.; BERLINER, J. A.; SUBBANAGOUNDER, G. and HAMA, S. Y. (2001): HDL and the inflammatory response induced by LDL-derived oxidized phospholipids. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 21: 481-488.
- (12) NAVAB, M.; BERLINER, J. A.; WATSON, A. D.; HAMA, S. Y.; TERRITO, M. C.; LUSIS, A. J., *et al.* (1996): The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 16: 831-842.
- (13) MINNA, L.; HANNUKSELA, M. E.; BROUSSEAU, S. M.; MEYN, H. N.; GIOVANNI BADER, R. D.; SHAMBUREK, P. A. and BREWER, H. B. JR. (2002): *In vivo* metabolism of apolipoprotein E within the HDL subpopulations LpE, LpE:A-I, LpE:A-II and LpE:A-I:A-II. *Atherosclerosis.* 165: 205-220.
- (14) BERGMEIER, C.; SIEKMEIER, R. and GROSS, W. (2004): Distribution spectrum of paraoxonase activity in HDL fractions. *Clin. Chem.* 50: 2309-2315.
- (15) CANALES, A. and SANCHEZ-MUNIZ, F. J. (2003): La paraoxonasa, ¿algo más que un enzima? *Med. Clin. (Barc.)*. 121: 537-548.
- (16) HAREL, M.; AHARONI, A.; GAIDUKOV, L.; BRUMSHEIN, B.; KHERSONSKY, O.; MEGED, R.; DVIR, H.; RAVELLI, R. B. G.; MCCARTHY, A.; TOKER L., *et al.* (2004): Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 11: 412-419.
- (17) PROTEIN DATA BANK <http://www.rcsb.org/pdb/navbsearch.do?newSearch=yes&isAuthorSearch=no&radioset=All&inputQuickSearch=1v04>.
- (18) KUO, C. L. and LA DU, B. N. (1998): Calcium binding by human and rabbit serum paraoxonases. Structural stability and enzymatic activity. *Drug Metab. Disp.* 26: 653-660.
- (19) YEUNG, D. T.; LENZ, D. E. and CERASOLI, D. M. (2005): Analysis of active-site amino-acid residues of human serum paraoxonase using competitive substrates. *FEBS J.* 272: 2225-2230.
- (20) SÁNCHEZ-MONTERO, J. M. and NUS, M.: Observaciones sin publicar.
- (21) AVIRAM, M.; ROSENBLAT, M.; BILLECKE, S.; EROGUL, J.; SORENSON, R.; BISGAIER, C. L.; NEWTON, R. S. and LA DU, B. (1999): Human serum paraoxonase (PON1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Rad. Biol. Med.* 26: 892-904.
- (22) AVIRAM, M.; ROSENBLAT, M.; BISGAIER, C. L.; NEWTON, R. S.; PRIMO-PARMO, S. L. and LA DU, B. N. (1998): Paraoxonase inhibits high density lipoprotein (HDL) oxidation and preserves its functions, a possible peroxidative role for paraoxonase. *J. Clin. Invest.* 101: 1581-1590.
- (23) MACKNESS, B.; HINE, D.; LIU, Y.; MASTORIKOU, M. and MACKNESS, M. (2004): Paraoxonase-1 inhibits oxidised LDL-induced MCP-1 production by endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 318: 680-683.

- (24) FUHRMAN, B.; VOLKOVA, N. and AVIRAM, M. (2002): Oxidative stress increases the expression of the CD36 scavenger receptor and the cellular uptake of oxidized LDL in macrophages from atherosclerotic mice: protective role of antioxidants and of paraoxonase. *Atherosclerosis*. 161: 307-316.
- (25) ROZENBERG, O.; SHIH, D. M. and AVIRAM, M. (2003): Human serum paraoxonase (PON1) decreases macrophage cholesterol biosynthesis: a possible role for its phospholipase-A2 activity and lysophosphatidylcholine formation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 23: 461-467.
- (26) ROSENBLAT, M.; VAYA, J.; SHIH, D. M. and AVIRAM, M. (2005): Paraoxonase 1 (PON1) enhances HDL-mediated macrophage cholesterol efflux via the ABCA1 transporter in association with increased HDL binding to the cells: a possible role for lysophosphatidylcholine. *Atherosclerosis*. 179: 69-77.
- (27) MACKNESS, B.; DURRINGTON, P. N.; McELDUFF, P., *et al.* (2003): Low paraoxonase activity predicts coronary events in the Caerphilly prospective. *Circulation*. 107: 2775-2779.
- (28) TOMÁS, M.; SENTÍ, M.; GARCÍA-FARIA, F.; VILA, J.; TORRENTS, A.; COVAS, M. and MARRUGAT, J. (2000): Effect of simvastatin therapy on paraoxonase activity and related lipoproteins in familial hypercholesterolemic patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 20: 2113-2119.
- (29) ABBOTT, C. A.; MACKNESS, M. I.; KUMAR, S., *et al.* (1995): Serum paraoxonase activity, concentration, and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 15: 1812-1818.
- (30) SUTHERLAND, W. H. F.; MANNING, P. J.; DE JONG, S. A.; ALLUM, A. R.; JONES, S. D. and WILLIAMS, S. M. (2001): Hormone-replacement therapy increases serum paraoxonase/arylesterase activity in diabetic postmenopausal women. *Metabolism*. 50: 319-324.
- (31) FERRÉ, N.; CAMPS, J.; PRATS, E.; VILELLA, E.; PAUL, A.; FIGUERA, L. and JOVEN, J. (2002): Serum paraoxonase activity: a new additional test for the improved evaluation of chronic liver damage. *Clin. Chem.* 48: 261-268.
- (32) SUTHERLAND, W. H. F.; DE JONG, S. A. and WALKER, R. J. (2004): Hypochlorous acid and low serum paraoxonase activity in haemodialysis patients: an in vitro study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 19: 75-82.
- (33) SARANDOL, E.; SERDAR, Z.; DIRICAN, M. and SAVAK, O. (2003): Effects of red wine consumption on serum paraoxonase/arylesterasa activities and on lipoprotein oxidizability in healthy-men. *J. Nutr. Biochem.* 14: 507-512.
- (34) WALLACE, A. J.; SUTHERLAND, W. H. F.; MANN, J. I. and WILLIAMS; S. M. (2001): The effect of meals rich in thermally stressed olive and safflower oils on postprandial serum paraoxonase activity in patients with diabetes. *Eur. J. Clin. Nutr.* 55: 951-958.
- (35) LEVIEV, I. and JAMES, R. W. (2000): Promoter polymorphisms of human paraoxonase PON1 gene and serum paraoxonase activities and concentrations. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 20: 516-521.
- (36) JAMES, R. W.; LEVIEV, I.; RUIZ, J.; PASSA, P.; FROGUEL, P. and GARIN, M. C. (2000): Promoter polymorphism T(-107)C of the paraoxonase PON1 gene is

- a risk factor for coronary heart disease in type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 49: 1390-1393.
- (37) FORTUNATO, G.; RUBBA, P.; PANICO, S.; TRONO, D.; TINTO, N.; MAZZACCARA, C; DE MICHELE, M.; IANUZZI, A.; VITALE, D. F.; SALVATORE, F. and SACHETTI, L. (2003): A paraoxonase gene polymorphism, PON1 (55), as an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in middle-aged women. *Atherosclerosis*. 167: 141-148.
- (38) MACKNESS, B.; MACKNESS, M. I.; ARROL, S.; TURKIE, W. and DURRINGTON, P. N. (1997): Effect of the molecular polymorphisms of human paraoxonase (PON1) on the rate of hydrolysis of paraoxon. *Br. J. Pharmacol.* 122: 265-268.
- (39) NUS, M.; FRANCES, F.; SÁNCHEZ-MONTERO, J. M.; CORELLA, D. and SÁNCHEZ-MUNIZ, F. J. (2006): Arylesterase activity and HDL-cholesterol levels are dependent on the PON55M and PON192R polymorphisms. International Symposium on Atherosclerosis. Roma (Comunicación oral publicada en *Atherosclerosis Suppl* 2006; 7: 333).
- (40) ECKERSON, H. W.; ROMSON, J.; WYTE, C. and LA DU, B. N. (1983): The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *Am. J. Human Genet.* 35: 214-227.
- (41) NUS, M.; SÁNCHEZ-MUNIZ, F. J. and SÁNCHEZ-MONTERO, J. M. (2006): A new method for the determination of arylesterase activity in human serum using Simulated Body Fluid. *Atherosclerosis*. 188: 155-159.



## Parasitosis y cáncer

Recibido el 11 de octubre de 2007

MIGUEL F. BRAÑA<sup>1\*</sup>, YOLANDA MARTÍN-CANTALEJO<sup>2</sup>,  
ANA S. MIGALLÓN<sup>3</sup> y MARINA MORÁN<sup>4</sup>

<sup>1</sup>*Instituto Canario de Investigación del Cáncer (ICIC).*

<sup>2</sup>*Universidad Europea de Madrid.*

<sup>3</sup>*Universidad de Castilla-La Mancha.* <sup>4</sup>*Laboratorios Pfizer*

### RESUMEN

Los tratamientos de las enfermedades tumorales o de las parasitarias presentan ciertos aspectos químico-farmacéuticos comunes. En este trabajo se expone un estudio comparativo entre las estructuras químicas que muestran zonas o funciones comunes de cada grupo terapéutico. La conclusión del mismo es que, cuando se dispone de un compuesto activo en una de estas áreas, merece la pena probarlo en la otra.

**Palabras clave:** Estructura.—Modelos.—Antiparasitarios.—Anticancerosos.—Quimiosemejanza.

### SUMMARY

#### Parasitosis and cancer

The treatments of neoplastic and parasitary diseases present some common chemical and pharmacological profiles. In this paper, a comparative study between chemical structures of each therapeutic group that have similar functions is shown.

---

\* Dr. Miguel F. Braña.  
Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia e Instituto Canario de Investigación del Cáncer (ICIC).  
34-91-6282961  
[mifbrana@gmail.com](mailto:mifbrana@gmail.com)

The conclusion is that every new chemical with activity in any of these areas is a suitable candidate to be tested in the other one.

**Keywords:** Structure.—Models.—Antiparasitic.—Antitumor.—Quimiosimilarity.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer es la segunda causa de muerte en los países desarrollados con tendencia a convertirse en la primera, como ya sucede en España o el Japón. Uno de los tratamientos de esta enfermedad consiste en la quimioterapia, si bien con resultados francamente limitados, ya que el índice de curaciones es inferior al 10%. Paradójicamente, el aumento en la esperanza de vida, debido fundamentalmente a la higiene y a contar con un importante arsenal terapéutico general, es lo que ha conducido a que las neoplasias se hayan convertido en el problema sanitario fundamental.

En los países en vías de desarrollo, lamentablemente, ésta no es la situación. Uno de los problemas de salud más importantes lo constituyen las parasitosis, afectando las más graves, como la malaria o las tripanosomiasis, a muchos millones de personas, con consecuencias trágicas sobre los enfermos.

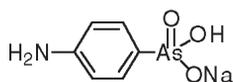
Las células tumorales se caracterizan por su diferenciación de las estirpes de que provienen, llegando a ser cultivables e inmortales, con mecanismos autónomos de proliferación rápida. Una de las descripciones de la enfermedad maligna se debe al dibujante Walt Kelly (1), el autor de las historietas de *Pogo*, que murió víctima de la enfermedad y que indicó, parodiando una obra suya anterior, que en el cáncer «We have met the enemy and This is us». Podríamos, además, agregar nosotros con vida propia e independiente.

Existen una serie de analogías y diferencias en la biología celular de las células tumorales (2) y la de los protozoos. Así, la ya indicada velocidad de proliferación, la inmortalidad, lo que permite el poder hacer cultivos *in vitro*, la capacidad de eludir el sistema inmunológico y el que en la metástasis la célula neoplásica se comporte casi como una ameba son aspectos comunes. Obviamente, hay diferencias, como la permeabilidad de la pared celular, que marcará dramáticamente la posibilidad de alcanzar las dianas farmacológicas.

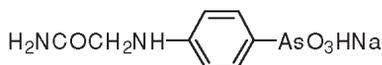
En consecuencia, el paralelismo señalado podría ser de utilidad para diseñar nuevos fármacos para el tratamiento tanto de las neoplasias como de las parasitosis. En este trabajo se pretende presentar un conjunto de ejemplos de características químicas de fármacos con estructuras similares, que hemos seleccionado por su interés en el tratamiento de estas patologías. No se ha pretendido realizar una descripción exhaustiva, solamente contemplar una serie de ejemplos ilustrativos como base a un posible enfoque experimental de ambas terapias.

### ARSENICALES

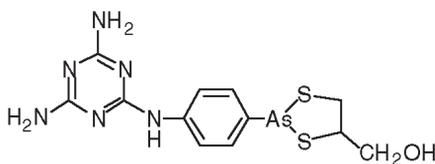
En el año 1865, Lissauer observó que al tratar a una joven enferma de leucemia con disolución de Fowler, arsenito potásico, utilizada en aquella época para abrir el apetito, se producía una remisión muy marcada de la enfermedad (3). Esta disolución había sido utilizada para tratar ciertas parasitosis, como la malaria (4) o la enfermedad del sueño, preconizada para esta última por el famoso explorador D. Livingstone. Este resultado suponía la posibilidad de buscar otros derivados de arsénico como los indicados en la Figura 1 (5).



Atoxil



Tryparsamide



Melarsoprol

FIGURA 1. *Arsenicales activos como tripanosomicidas.*

En el año 1909, Paul Ehrlich demostró una bioactivación *in vivo* del arsénico pentavalente al trivalente, y que éste era el responsable

de la acción. Parece ser que el metaloide reacciona con los grupos mercaptano de las proteínas, siendo este el mecanismo por el que actúa. Estos fármacos, si bien obsoletos, presentan algunos perfiles clínicos interesantes, como el hecho de no inducir resistencias y ser activos sobre los tripanosomas que han penetrado en el SNC.

### **INHIBIDORES DE LA BIOSÍNTESIS DE PROTEÍNAS**

La emetina fue el primer agente antiamebiásico utilizado (6), y posteriormente se observó que frenaba la proliferación de las células de un tumor de cervix humano denominadas HeLa, por inhibición de la enzima aminoacil-tRNA. Parece ser que la emetina impide la formación enzimática de los enlaces peptídicos en el polirribosoma (7).

La cicloeximida (8), un conocido antitumoral, bloquea el proceso de traslocación de ribosomas a lo largo de la cadena del mRNA sin activar aminoácidos o afectando la síntesis de la aminoacil-tRNA (9). En la Figura 2 se indican las estructuras de ambos fármacos, y una superposición muy sencilla de los mismos para señalar las zonas que tienen en común. Adicionalmente, la cicloheximida es también un buen antihelmíntico (10).

### **ANTIMETABOLITOS E INHIBIDORES DE PROCESOS ENZIMÁTICOS**

El metabolismo de una célula antitumoral está exaltado como consecuencia de la proliferación anárquica. En consecuencia, se pueden emplear sustancias estructuralmente relacionadas con el metabolito natural, capaces de actuar como sustratos, y así interferir el proceso. El antimetabolito intercepta la formación o utilización del sustrato normal, bien ocupando el centro activo de la enzima, o bien incorporándose a una macromolécula de forma fraudulenta (biosíntesis suicida).

La utilización de antimetabolitos es frecuente en las terapéuticas anticancerosa, antiparasitaria e incluso en la antivírica. Podemos considerar las clases siguientes:

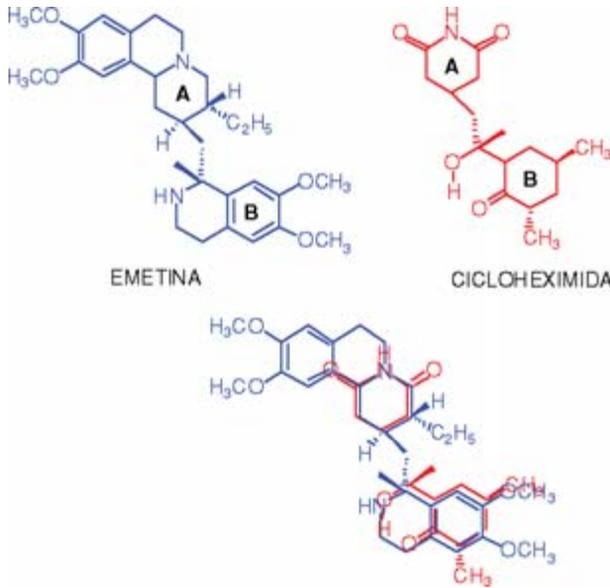


FIGURA 2. *Estructura de la emetina y de la cicloheximida y superposición de ambas moléculas: A con A y B con B.*

— Pirimidinas y Purinas. Estos fármacos suponen pequeñas modificaciones estructurales sobre los modelos. Entre los agentes anti-leucémicos citaremos los de la Figura 3 (11).

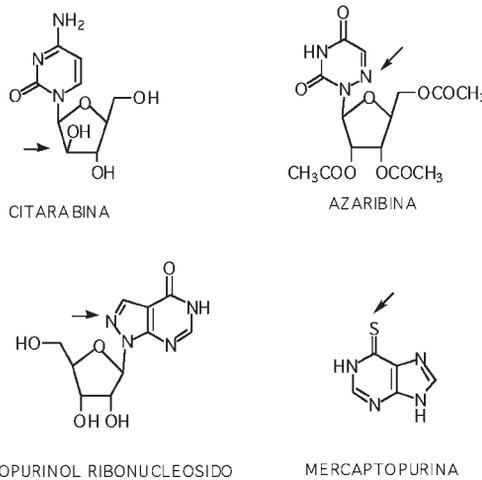


FIGURA 3. *Antimetabolitos con actividad en leucemias.*

En dicha figura se han marcado con una flecha las diferencias respecto del modelo natural. Así, la quiralidad del carbono en la citarabina; un nitrógeno adicional en la azaribina y en forma de triacetato como profármaco; traslocación de un nitrógeno en el ribonucleósido del alopurinol y un azufre en la 6-mercaptapurina.

— La formicina B y el tiopurinol, Figura 4, son activos frente a leishmanias y tripanosomas africanos (12).

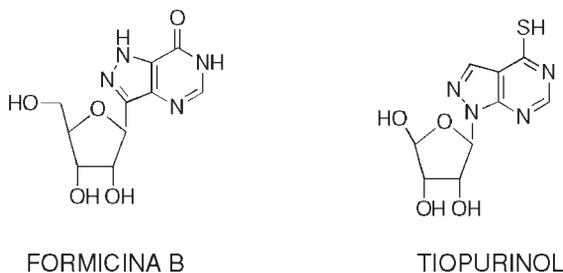


FIGURA 4. *Estructura de la formicina B y del tiopurinol.*

Se conocen también algunos fármacos que actúan como antimetabolitos, pero con estructuras alejadas, al menos en parte, de los modelos señalados o habituales. Como ejemplo podemos citar el furoato de diloxanida (13), un derivado del acetaminofeno, utilizado en el tratamiento de la amebiasis y de la disentería amebiana y que actúa interfiriendo el metabolismo de las bases pirimidínicas y la síntesis de los ácidos nucleicos del parásito. También la quinapiramina, que produce agregación de los ribosomas en el citoplasma e inhibición del metabolismo de las purinas en los tripanosomas africanos (14) (Figura 5).

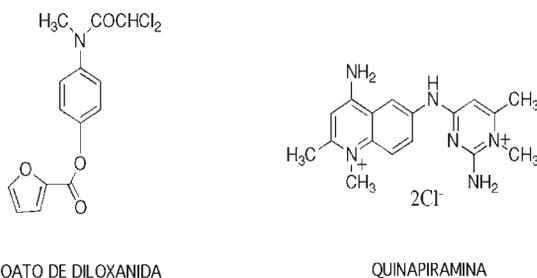


FIGURA 5. *Antimetabolitos de estructura anómala.*

— Inhibidores de las reductasas. El mayor énfasis de este grupo lo haremos en los inhibidores de la dihidrofólico reductasa (DHFR), por su interés en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, parasitarias e incluso bacterianas. Es sobradamente conocido que el ácido fólico sufre una secuencia de reacciones de reducción y formilación para actuar como un donador de grupos metilo *vía* timidilato sintasa (TS). Entre los fármacos que abortan este proceso debemos citar el metotrexato, utilizado en cáncer y en la artritis reumatoide, y el trimetoprim, que es un antibacteriano y antiprotozoario. El trimetrexato es un potente inhibidor de la DHFR con propiedades anti-neoplásicas y antiprotozoarias (15) (Figura 6).

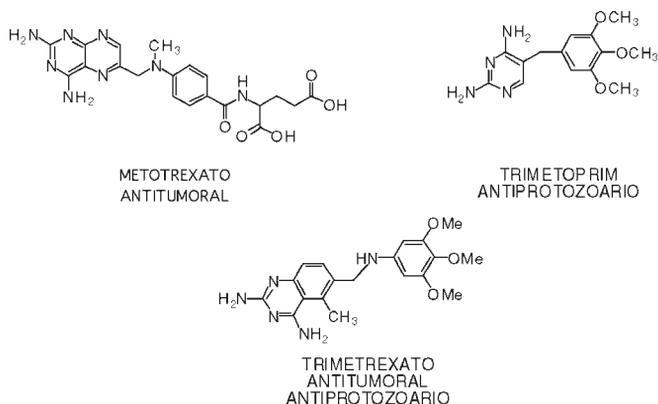


FIGURA 6. *Estructura de los inhibidores de DHFR relacionados con el ácido fólico.*

Siguiendo el mismo mecanismo de inhibición de la DHFR, debemos citar el proguanilo, un profármaco cuya bioactivación conduce a un compuesto cíclico de estructura triazínica, el cicloguanilo, con una gran actividad antimalárica como se indica en la Figura 7.

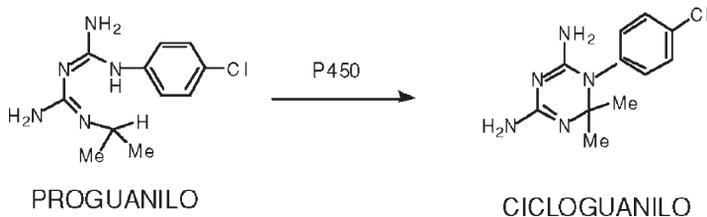


FIGURA 7. *Formación y estructura del cicloguanilo.*

— Sulfamidas. Profundamente relacionadas con el mecanismo anterior, algunas sulfamidas presentan actividad antiprotozoaria, como la sulfadiazina antimalárica, la sulfaquinoxalina y la sulfametazina como anticoccidios y, relacionados con ellas, el antileprótico dapsona, que posee también actividad frente al paludismo (16) (Figura 8).

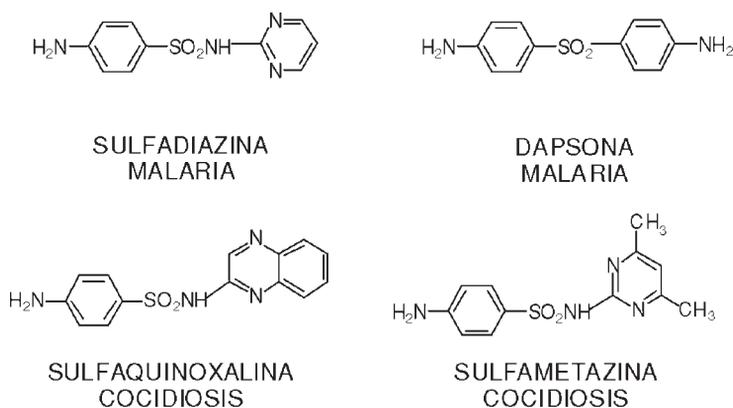


FIGURA 8. *Sulfamidas y sulfona activas como antiparasitarios.*

Algunos fármacos antitumorales si bien no son sulfamidas *sensu estricto*, portan una función sulfonamida, como los antineoplásicos experimentales sulofenur (17) y ABT-737 (18) (Figura 9), un importante inhibidor de la Bcl-2, activo en linfomas y en cáncer de pulmón de células pequeñas, cuyo desarrollo preclínico está en marcha.

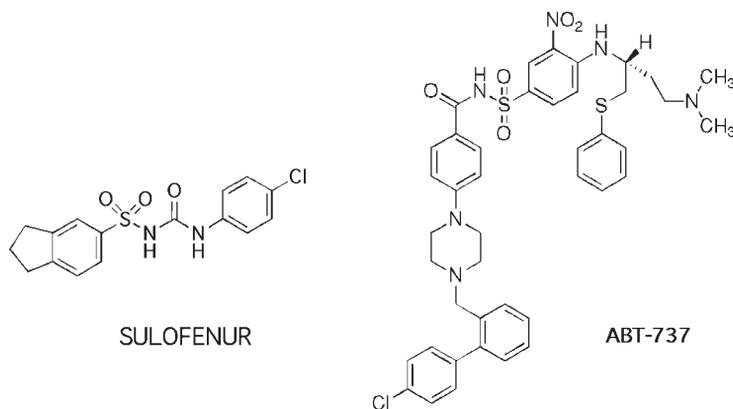
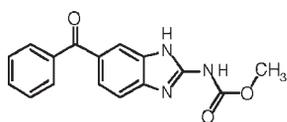


FIGURA 9. *Sulfonamidas antineoplásicas.*

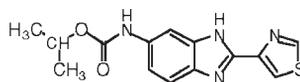
— Agentes que interfieren con las enzimas del DNA. Probablemente, el fármaco más interesante es la suramina, inhibidor de la DNA polimerasa, ya que es muy activo frente a los tripanosomas de la enfermedad del sueño. La suramina también ha mostrado actividad frente al HIV y, sobre todo, frente al cáncer de próstata (19). A pesar del gran tamaño de la molécula, un inconveniente grave, ya que no atraviesa la barrera hematoencefálica y no afecta a los tripanosomas del SNC, pequeñas modificaciones de la misma, como la eliminación de los metilos, produce la pérdida total de la acción antiparasitaria.



— La función carbamato aparece en diversos compuestos con acción insecticida, ya que, conjuntamente con los compuestos organofosforados, da lugar a la inhibición específica de la acetilcolinesterasa, por ejemplo, el esquistosomicida metrifonato. La unión del carbamato a un sistema de benzimidazol 2-sustituido, como mebendazol y el cambendazol (20) (Figura 10), ha dado lugar a fármacos antihelmínticos con actividad inhibidora de la captación de glucosa, aunque no sería de despreciar una posible acción sobre el metabolismo neurotransmisor regulado por la acetilcolina.



MEBENDAZOL



CAMBENDAZOL

FIGURA 10. *Benzimidazoles antihelmínticos.*

Entre los fármacos antitumorales de estructura relacionada con los compuestos anteriores, además de la conocida mitomicina C, mencionaremos el antineoplásico experimental carmetizol (NSC-

602668) (21) y un potente antihelmíntico, que ha mostrado un gran interés en la terapia coadyuvante del cáncer por su actividad inmunoestimuladora: el levamisol (22) (Figura 11).

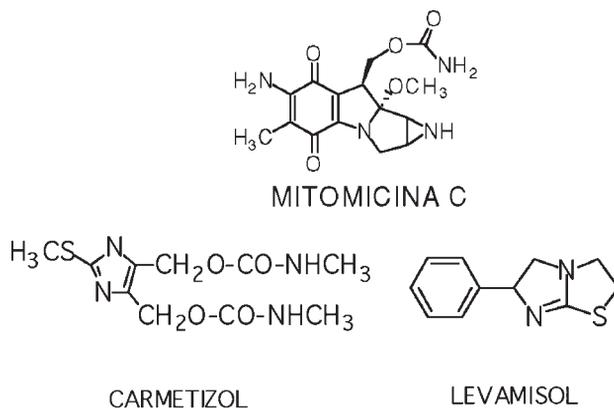


FIGURA 11. *Antineoplásicos relacionados con los carbamato-benzimidazoles antihelmínticos.*

En medicina veterinaria se emplean un grupo de fenoles por su actividad tenicida, entre los que se incluyen los halobisfenoles diclorofeno y bistonol. Por su interés indirecto en parasitología, se puede considerar un agente antilimacos, el piceatanol, un estilbeno con dos grupos fenólicos en cada anillo (Figura 12), y que podría relacionarse con la estructura de algunos antiestrogénicos como el dietilestilbestrol y el tamoxifeno, utilizados en la terapia de tumores hormonodependientes.

En clínica humana se prefiere un monofenol, la niclosamida (23), de baja toxicidad, que actúa inhibiendo la producción anaeróbica de ATP.

En el área del cáncer, se conocen algunos compuestos fenólicos muy interesantes por inhibir proteinquinasas, como las CDK. En la Figura 13 se representan las estructuras de la erbstatina, la tirfostina, la genisteína y el flavopiridol. Este último compuesto es un potente inhibidor de las quinasas ciclino dependientes CDK2 y CDK4, que se encuentra en Fase Clínica II-III, con una baja toxicidad y una intensa actividad sobre tumores sólidos xenotransplantados, como pulmón, ovario, mama, colon, cabeza y cuello y glioblastomas por vía oral (24).

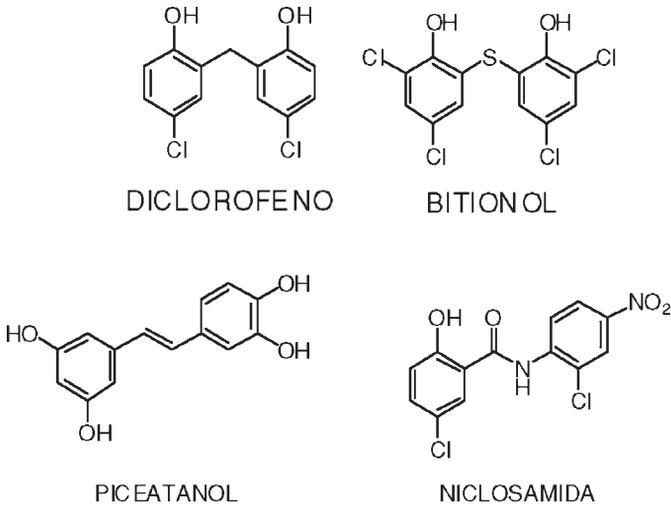


FIGURA 12. *Fenoles tenicidas.*

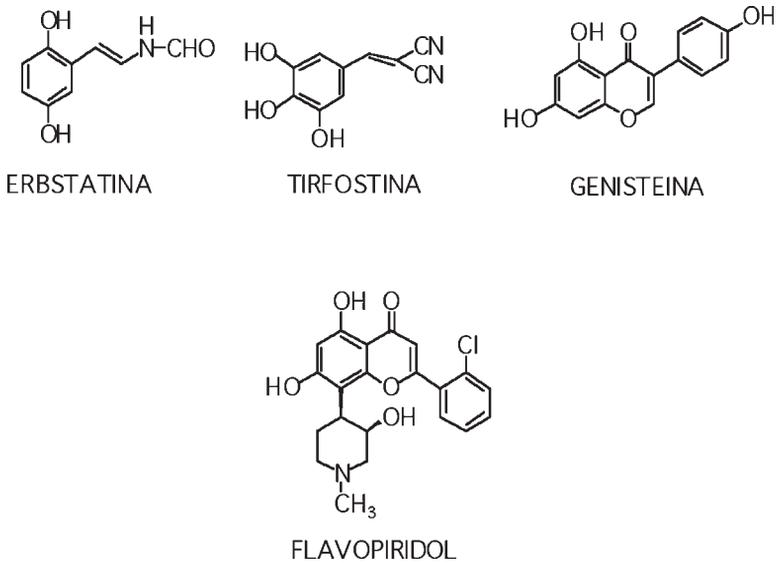


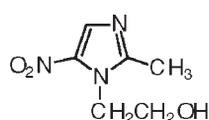
FIGURA 13. *Estructura de fenoles con actividad antiproliferativa.*

## FÁRMACOS BIORREDUCIBLES

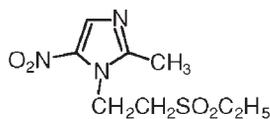
En condiciones de hipoxia, los mecanismos metabólicos difieren de aquellos de los de las condiciones óxicas, ya que predominan los procesos que en química orgánica son denominados radicalarios. En estas reacciones, las enzimas que habitualmente transfieren pares de electrones, se limitan a donar uno solamente, por lo que forman radicales libres de vida media corta. Así entre otras, las diaforasas, la NHDPH- citocromo P450 y las xantinoxidasas. El interés de estos procesos como dianas terapéuticas, se fundamenta en que pueden interaccionarse mediante fármacos susceptibles de transformarse en intermedios tóxicos para bacterias, protozoos y células malignas en las zonas poco irrigadas de los tumores sólidos (25).

Estos fármacos se pertenecen a tres grupos químicos: nitroheterociclos, quinonas y N-óxidos. Sin entrar en detalles mecanísticos, por otra parte sobradamente conocidos, consideraremos algunos representantes de cada familia.

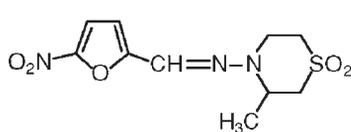
— Nitroheterociclos. Entre los antiprotozoarios se pueden citar dos de los más conocidos, el metronidazol y el tinidazol, derivados del 5-nitroimidazol. Adicionalmente, se puede citar al nifurtimox, un nitrofurano que fue durante muchos años el único tratamiento para la tripanosomiasis americana y el niridazol, un nitrotiazol, con propiedades esquistosomicidas (Figura 14). Entre los antitumorales, el mi-



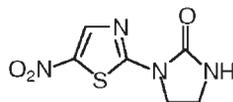
METRONIDAZOL



TINIDAZOL



NIFURTIMOX



NIRIDAZOL

FIGURA 14. *Nitroheterociclos antiparasitarios.*

sonidazol, el benznidazol y los agentes experimentales Ro 03-8799 (26) y el RSU-1069 (27) representados en la Figura 15. Estos compuestos actúan sobre bacterias y parásitos en condiciones anaeróbicas o en un medio microaerófilo y son, por consiguiente, selectivamente tóxicos para aquellos microorganismos que viven en condiciones de bajo redox. En general, no son activos frente a organismos aerobios.

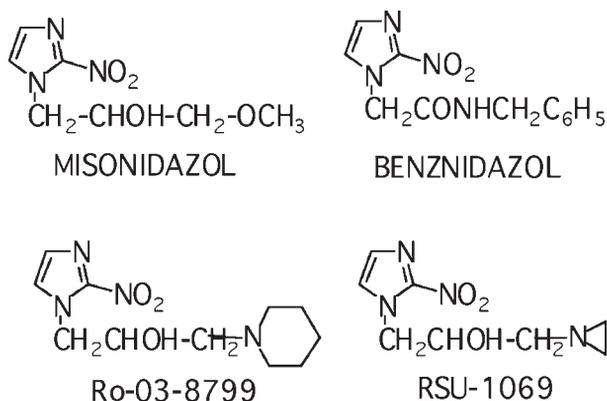


FIGURA 15. *Nitroheterociclos empleados en cáncer.*

Conviene señalar que una marcada diferencia entre los nitroheterociclos antiparasitarios y los antitumorales, utilizados como radiosensibilizantes, es la posición del grupo nitro; en estos últimos debe estar en la posición 2 del sistema.

— Quinonas. Las quinonas son fármacos empleados tanto en la quimioterapia anticancerosa como en la antiparasitaria. En el primer caso, además de la citada paraquinona mitomicina (Figura 11), se utiliza su homólogo metilado en el anillo de aziridina, la porfiromicina (28); en el segundo una ortoquinona, la fanquinona (29) es un agente antiamebiásico activo frente a *E. histolitica* (Figura 16).

— N-óxidos. Los N-óxidos son compuestos a los que últimamente se les ha dedicado mucho esfuerzo por su carácter de biorreducibles, de interés tanto en cáncer como en parasitología. La tirapazamina es un fármaco de uso clínico para el tratamiento de tumores sólidos, ya que es selectivo para las células de las regiones hipóxicas de los mismos (30). Por otra parte, se ha descrito una serie de N-óxidos de bezoadiazoles activos sobre *T. cruzi* (31) (Figura 17).

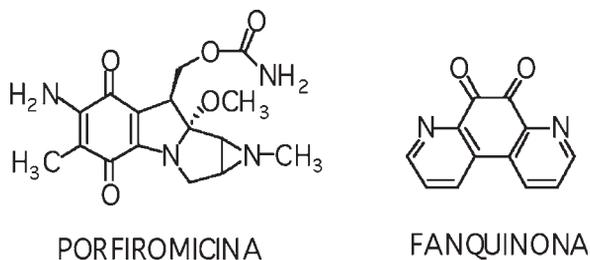


FIGURA 16. Estructura de quinonas biorreducibles.

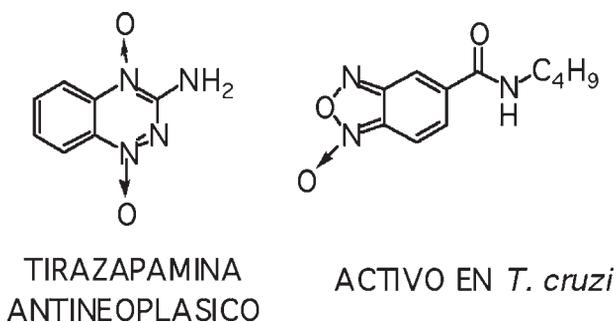


FIGURA 17. N-óxidos activos como biorreducibles.

## INHIBIDORES DE LOS ÁCIDOS NUCLEICOS

El 65% de los fármacos utilizados en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas actúan directamente sobre el ADN, por lo que esta macromolécula universal posee un gran atractivo como diana terapéutica. Pero también constituye un buen modelo en otras áreas de la quimioterapia.

Según la clasificación de Arcamone, los antitumorales que actúan sobre el ADN pueden clasificarse en tres grupos: agentes alquilantes, los que mellan la cadena y los aductores (32).

— Alquilantes. Estos fármacos se caracterizan por formar enlaces covalentes con la macromolécula a través de procesos nucleófilos. Existen numerosos ejemplos de estos fármacos, representando en la Figura 18 solamente alguno de ellos. La familia más característica de los mismos son las mostazas nitrogenadas, como la clor-

metina y la ciclofosfamida, seguidas de las nitrosoureas, la lomustina y los mesilatos, el busulfan (2).

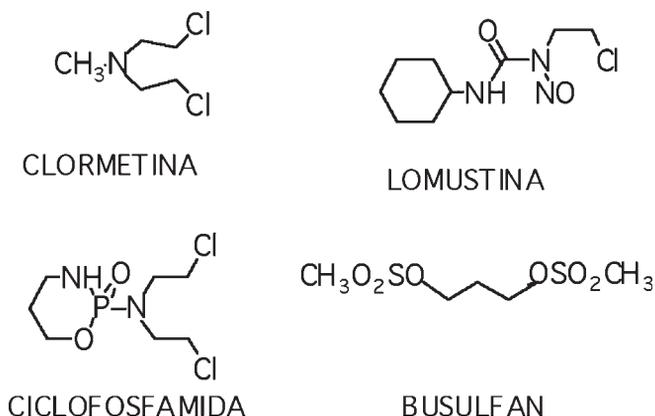


FIGURA 18. *Fármacos alquilantes antitumorales.*

Entre los fármacos antiparasitarios con mecanismos nucleófilos que forman enlaces covalentes con las dianas farmacológicas, aparte de algunas nitrosoureas antitumorales que han dado actividad frente a tripanosomas, podemos citar el bitoscanato (33), otro antihelmíntico empleado en medicina veterinaria y la fumagilina en amebiasis. Este último compuesto y, sobre todo sus derivados, adicionalmente tienen interés en cáncer como inhibidores de la angiogénesis (34) (Figura 19).

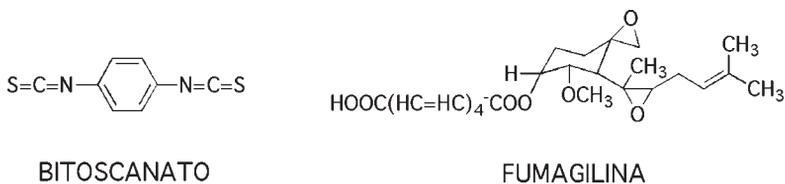
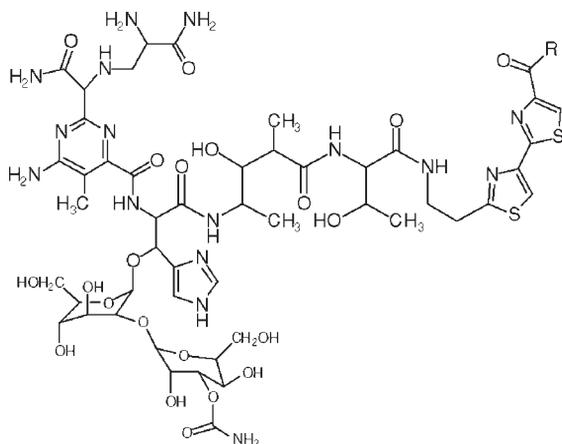


FIGURA 19. *Antiparasitarios de unión covalente.*

— De los agentes capaces de formar melladuras en el ADN, solamente citaremos las bleomicinas, con actividad antitumoral y antiparasitaria (Figura 20), donde el grupo R marca las diferencias entre ellas.

FIGURA 20. *Bleomicinas*.

Estos fármacos intercalan en el ADN y complejan hierro, dando lugar a la formación de radicales libres que fragmentan la molécula a través del azúcar de la macromolécula (2).

— Aductores. Se clasifican en intercalantes, bis iones y los «no específicos» (35), siendo importantes solamente los dos primeros. Los intercalantes están constituidos por sistemas planos poliinsaturados con gran deficiencia electrónica. Su nombre se debe a que son capaces de «intercalar» entre dos pares de bases en el surco mayor, con gran selectividad sobre el par G-C. Este proceso conduce a una desespiralización y un alargamiento de la cadena. Entre los diversos intercalantes utilizados en cáncer, aparte de las antraciclinas y la actinomicina D, citaremos la amsacrina, una acridina; la mitoxantrona, una antraquinona y el amonafide, una naftalimida (Figura 21), todos ellos sintéticos (36).

Existen antiparasitarios como los antimaláricos clásicos, cuyo mecanismo es el de intercalación. Así, desde la quinina hasta la mefloquina (37) (Figura 22), siendo este último el que por ahora presenta menores problemas de resistencia. No obstante, al ser el más caro de todos ellos, su uso está limitado a la capacidad económica del usuario.

Una naftalimida desarrollada por nuestro grupo, denominada por la OMS pinafide, mostró gran actividad *in vitro* frente al *T. cruzi*,

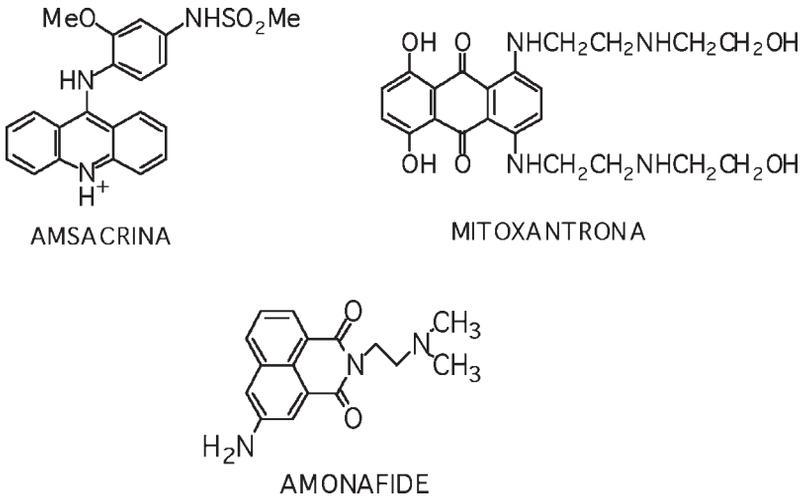


FIGURA 21. *Intercalantes de síntesis en clínica antitumoral.*

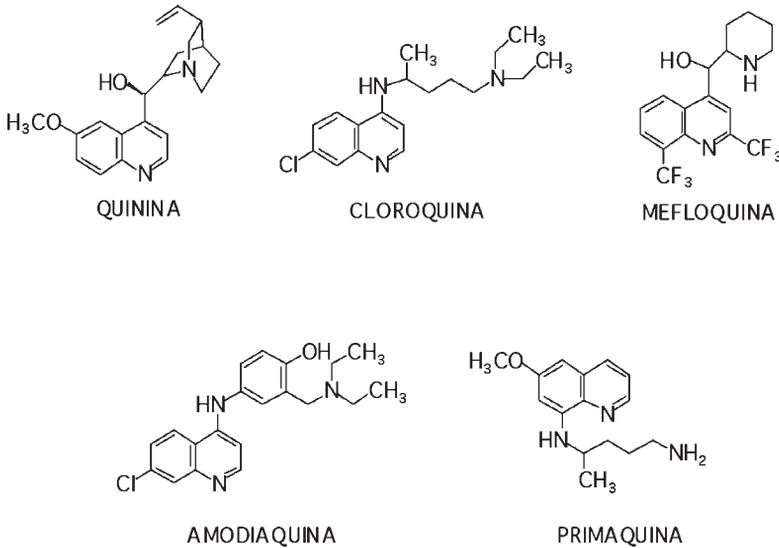
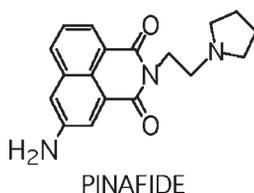


FIGURA 22. *Antimaláricos intercalantes.*

pero en ratones portadores de parásitos se acotaba el periodo de vida de los animales tratados respecto a los controles, por lo que se abandonó el desarrollo de este fármaco (38). Este resultado es expli-

cable si consideramos que muchos citotóxicos manifiestan una marcada inhibición inmunitaria.



Algunos bis-intercalantes, también desarrollados por nosotros (39), que han mostrado una gran actividad en los primeros ensayos clínicos sobre tumores sólidos, como elinafide y de los que no se conoce su actividad tripanosomicida, presentan una estructura interesante en comparación con la tripanotona (Figura 23), por lo que tal vez cabría esperar una actividad inhibitoria frente al producto natural, ya que ambas moléculas presentan una zona semejante de diacil derivado de una poliamina.

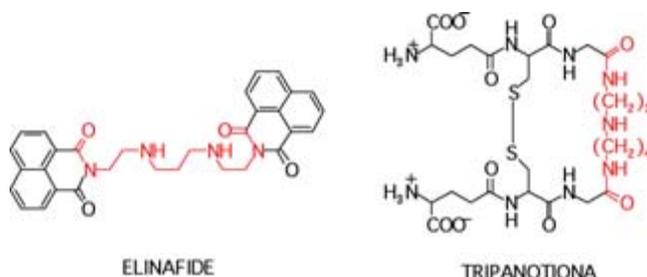


FIGURA 23. *Comparación estructural entre el antitumoral elinafide y la tripanotona con las analogías en rojo.*

Finalmente, consideraremos los bis-iones, que son los aductores que se unen al surco menor, al que ensanchan entre 0,5 y 2,0 Å, con una elevada selectividad por secuencias consecutivas de 3 ó 4 pares de bases A-T. Estructuralmente son moléculas en forma de media luna con grupos polares en los extremos, capaces de formar iones o enlaces de hidrógeno. Aumentan la temperatura de desnaturalización del ADN, pero no dan lugar a la desespiralización del mismo, doblando el eje de la hélice unos 8°.

En el campo del cáncer, tal vez los ejemplos más representativos sean la netropsina y la distamicina (Figura 24). Aunque fármacos muy activos en los modelos experimentales no han podido llevarse a la clínica, ya que presentan una toxicidad tan elevada que los hace inviables (2).

Sin embargo, algunos bis-iones sí se emplean en clínica humana, debiendo citar los tres de la Figura 25, con potente acción frente a los tripanosomas africanos (40).

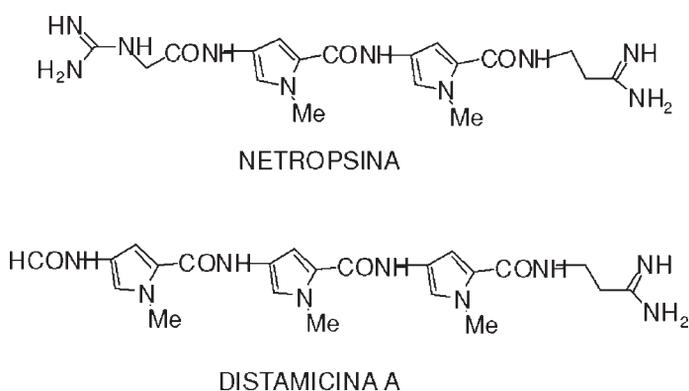


FIGURA 24. *Estructura de bis-iones antineoplásicos.*

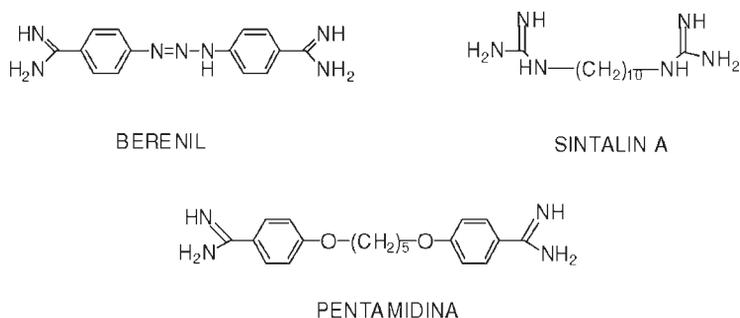


FIGURA 25. *Estructura de bis-iones con actividad tripanosomicida.*

## CONCLUSIÓN FINAL

Como se indicó al principio de este trabajo, se han presentado los diversos grupos de fármacos con características estructurales semejantes y con actividad en dos áreas terapéuticas diferentes, como el tratamiento de las neoplasias o de las enfermedades parasitarias. Como conclusión, parece justificado que cualquier fármaco activo en uno de los campos sea ensayado en el otro. Obviamente, esto conlleva a la necesidad de una buena colaboración entre los científicos de cada uno de ellos. De dicha colaboración puede surgir tanto la optimización de la serie, como el origen de nuevos productos terapéuticos.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) Véase [www.igopogo.com/we\\_have\\_met.htm](http://www.igopogo.com/we_have_met.htm)
- (2) PRATT, W. B.; RUDDON, R. W.; ENSMINGER, W. D. y MAYBAUM, J. (1993): *The Anticancer drugs 2nd. Ed.* Oxford University Press. New York. 13-14.
- (3) LISSAUER, I. I. (1865): Zwei Fälle von Leucaemie. *Berl. Klin. Wochenschr.* 40; 403.
- (4) PEREIRA, J. (1854): *The Elements of Materia Medica and Therapeutics.* 4.<sup>a</sup> Ed. Vol. 1. Longmans. Londres. 710-715.
- (5) SNEADER, W. (1996): *Drug Prototypes and their Exploitation.* J. Wiley & Sons. Nueva York. 32-37.
- (6) HELVETIUS, J. A. (1710): *Recueil des Methodes pour la Guerison de Diverses Maladies.* A. Moetgens. La Haya. 210.
- (7) GILEAD, Z. y BECKER, Y. (1971): Effect of Emetine on Ribonucleic Acid Biosynthesis in HeLa Cells. *Eur. J. Biochem.* 23: 143-149. ENTNER, N. (1979): Emetine Binding to Ribosomes of Entamoeba histolytica-Inhibition of Protein Synthesis and Amebicidal Action. *J. Protoz.* 26: 324-328.
- (8) CONSTANTINO, P. y ATTARDI, G. (1977): Metabolic Properties of the Products of Mitochondrial Protein Synthesis in HeLa Cells. *J. Biol. Chem.* 252: 1702-1711.
- (9) BALIGA, B. S.; PRONCZUK, A. W. y MUNRO, H. N. (1969): Mechanism of Cycloheximide Inhibition of Protein Synthesis in a Cell-free system prepared from Rat Liver. *J. Biol. Chem.* 244: 4480-4489.
- (10) FEYNS, L. V. y GRADY, L. T. (1981): Analytical profiles of drug substances. Emetine dihydrochloride hydrate. *Anal. Profiles Drug Subst.* 10: 289-335. The Merck Index. 13:3591.
- (11) PRATT W. B. *et al., Op. Cit.* 69-107.
- (12) NEAL, R. A.; CROFT, S. L. y NELSON, D. J. (1985): Anti-leishmanial effect of allopurinol ribonucleoside and the related compounds, allopurinol, thiopuri-

- nol, thiopurinol ribonucleoside, and formycin B, sinefungin and the lepidine WR6026. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 79: 122-128.
- (13) ALVAR, J.; ROCHE, J.; SARION, A.; RAMOS, M. C. y BENITO, A. (1999): Tratamiento de las enfermedades intestinales causadas por protozoos y coccidios. *Rev. Esp. Quim.* 12: 120-125.
  - (14) WANG, C. C. (1995): Molecular Mechanism and Therapeutic Approaches to the treatment of African Tripanosomiasis. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 35: 93-127.
  - (15) SAVEL, J. y DURAN, R. (2001): Dihydrofolate Reductase inhibitors: New Developments in Antiparasitic Chemotherapy. *Exp. Op. Ther. Pat.* 11: 1285-1290.
  - (16) BRAÑA, M. F.; CACHO, M. y GUISSADO, C. (2006): Sulfonamida el grupo mágico. *An. R. Acad. Nac. Farm.* 72: 317-341.
  - (17) PHELPS, P. C.; BEST, C. J.; BEREZESKY, I. K.; MERRIMAN, R. L.; TANZER, L. R.; BODER, G. B. y TRUMP, B. F. (1995): Studies on the Mechanism of sulofenur and LY295501 Toxicity: Effect on the Regulation of Cytosolic Calcium in relation to Cytotoxicity in Normal and Tumorigenic Rat Kidney Cell Lines. *Cancer Lett.* 97: 7-15. CASINI, A.; SCOZZAFAVA, A. y SUPURAN, C. T. (2002): Sulfonamide Derivatives with Protease Inhibitory Action as Anticancer, Antiinflammatory and Antiviral Agents. *Exp. Op. Ther. Pat.* 12: 1307-1327.
  - (18) OLTERS DORF, T.; ELMORE, S. W.; SHOEMAKER, A. R.; ARMSTRONG, R. C.; AUGER, D., et al. (2005): An Inhibitor of Bcl-2 Family Proteins induces regresión of Solid Tumor. *Nature* 435: 677-681.
  - (19) ROSEN, P. J.; MENDOZA, E. F.; LANDAW, E. M.; MONDINO, B.; GRAVES, M. C.; McBRIDE, J. H.; TURCILLO, P.; DE KERNION, J. y BELLDEGRUN, A. (1996): Suramin in Hormone-Refractory Metastatic Prostate Cancer: a Drug with Limited Efficacy. *J. Clin. Oncol.* 14: 1626-1636.
  - (20) GRUIRO, M. M. (2002): Cribado Antihemático Primario: Sistemas para la Evaluación *in vitro*. *Analecta Vet.* 22: 32-49.
  - (21) BRODFUEHRER, J. I.; WILKIE, T. J.; KINDER, D. H. y POWIS, G. (1988): Preclinical Pharmacologic Studies of the New Antitumor Agent Carmethizole (NSC-602668) in the Mouse and Beagle Dog. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 24: 277-283.
  - (22) MILANO, M. C.; WAINSTEIN, R.; GARCÍA, C. A. y TOMADONI, A. E. (1996): Colorectal cancer: surgery or is there something else? *Medicine.* 56: 423-428.
  - (23) WEINBACH, E. C. y GARBUS, J. (1969): Mechanism of Action of Reagents that Uncouple Oxidative Phosphorilation. *Nature.* 221: 1016-1018.
  - (24) SENDEROWICZ, A. M. (1999): Flavopiridol: the First Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor in Human Clinical Trials. *New Drugs.* 17: 313-320.
  - (25) BRAÑA, M. F. (2005): Hipoxia: una diana terapéutica (Editorial) *Clin. Transl. Oncology.* 7: 475-476.
  - (26) DISCHE, S.; SAUNDERS, M. I.; BENNETT, M.; DUNPHY, E. P.; DES ROCHES, C.; STRATFORD, M. R.; MINCHINTON, A. I. y WARDMAN, P. (1986): A Comparison of the Tumour Concentrations Obtainable with Misonidazole and Ro 03-8799. *Br. J. Radiology.* 59: 911-917.

- (27) WALLING, J. M.; DEACON, J.; HOLLIDAY, S. y STRATFORD, I. J. (1989): High Uptake of RSU 1069 and its Analogues into Melanotic Melanomas. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 24: 28-32.
- (28) OLIVEIRA, R. B. y ALVES, R. J. (2002): Agentes Antineoplásicos Biorredutíveis: Uma Nova Alternativa para o Tratamento de Tumores Sólidos. *Quim. Nova.* 25: 976-984.
- (29) MARETIC, Z. (1959): Treatment of Amebiasis and Other Intestinal Affection with Entobex. *Ann. Soc. Belg. Med. Trop.* 39: 653-662.
- (30) BROWN, J. M. (1993): SR 4233 (Tirapazamine): a New Anticancer Drug Exploiting Hypoxia in Solid Tumors. *Br. J. Cancer.* 67: 1163-1170.
- (31) CERECETTO, H.; DI MAIO, R.; GONZÁLEZ, M.; RISSO, M.; SÁENZ, P.; SEOANE, G.; DENICOLA, A.; PELUFFO, G.; QUIJANO, C. y OLEA-AZAR, C. (1999): 1,2,5-Oxadiazole *N*-Oxide Derivatives and Related Compounds as Potential Antitrypanosomal Drugs: Structure-Activity Relationships. *J. Med. Chem.* 42: 1941-1950.
- (32) ARCAMONE, F. M.; ANIMATI, F.; BARBIERI, B.; CONFIGLIACHI, E.; D'ALESSIO, R.; GERONI, C.; GIULIANI, F. C.; LAZZARI, E.; MENOZZI, M. y MONGELLI (1989): Synthesis, DNA-Binding Properties, and Antitumor Activity of Novel Distamycin Derivatives. *J. Med. Chem.* 32: 774-778.
- (33) MUTALIK, G. S.; GULATI, R. B. e IOBAL, A. K. (1975): A field Trial with Bitoscanate in India. *Prog. Drug. Res.* 19: 81-85.
- (34) BRAÑA, M. F.; AÑORBE, L. y DOMÍNGUEZ, G. (1999): Angiogenesis and Cancer: the Contribution of Organic Chemistry. *Rev. Oncol.* 1: 122-132.
- (35) FEIGON, J.; DENNY, W. A.; LEUPIN, W. y KEARNS, D. R. (1984): Interactions of Antitumor Drugs with DNA: <sup>1</sup>H-NMR Study of Binding Mode and Kinetics. *J. Med. Chem.* 27: 450-465.
- (36) BRAÑA, M. F.; CACHO, M.; GRADILLAS, A.; PASCUAL-TERESA, B. y RAMOS, A. (2001): Intercalators as Anticancer Drugs. *Curr. Pharm. Design.* 7: 1745-1780.
- (37) CASTEEL, D. A. (1997): Antimalarial Agents en *Burrger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*. Vol. 5. Ed. WOLFF, M.E. J. Wiley. Nueva York. 3-91.
- (38) CASTANYS, S.; OSUNA, A.; GAMARRO, F.; RUIZ, L. M.; JERÓNIMO, N.; JERÓNIMO, M. C.; ROLDÁN, C. M. y BRAÑA, M. F. (1984): Acción *in vivo* de tres derivados de benzo[de]isoquinolein-1,3-diona sobre tripanosoma cruzi. *Laboratorio (Granada)* 77: 459-487.
- (39) BRAÑA, M. F. y RAMOS, A. (2001): Naphthalimides as Anticancer Agents: Synthesis and Biological Activity. *Curr. Med. Chem. - Anti-Cancer Agents.* I: 237-255.
- (40) ZINSSTAG, J.; BRUN, R. y GESSLER, M. (1991): A New Photometric Assay for Testing Trypanocidal Activity *in vitro*. *Parasitol. Res.* 77: 33-38.

## Los Halógenos, ¿materia mineral farmacéutica? \*

Recibido el 2 de diciembre de 2007

AGUSTÍN GARCÍA ASUERO

*Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional  
de Farmacia*

### RESUMEN

En 1906 se otorga el Premio Nobel de Química a Henri Moissan, primer farmacéutico y primer francés en recibir tal distinción. Era el broche de oro de un largo capítulo en el que a través de más de cien años, Scheele (1774), Courtois (1813), Balard (1823) y Moissan (1886), todos ellos farmacéuticos, aíslan el cloro, iodo, bromo y flúor, respectivamente. Por esta razón se plantea el título del trabajo en clave de interrogante. La elucidación de su naturaleza demolió la teoría de la acidez de Lavoisier, y el descubrimiento del bromo contribuyó a aportar luz sobre la sistematización de los elementos químicos. Se aportan detalles de la vida de los descubridores y, de la concesión del Premio Nobel a Moissan, que realizó la proeza de domar a la bestia salvaje de los elementos químicos.

**Palabras clave:** Halógenos.—Descubrimiento.—Historia.

### SUMMARY

**Halogens: pharmaceutics mineral materia?**

In 1906 Henri Moissan was the first French person and first pharmacist to be awarded the Nobel Prize in Chemistry. It was the end of a large and gold chapter in which through more than a century, Scheele (1774), Courtois (1813), Balard (1823) and Moissan (1886), all of them pharmacists, isolated chlorine, iodine,

---

\* Presentado en la Sesión Pública de la Real Academia Nacional de Farmacia, celebrada el jueves 8 de noviembre de 2007 en conmemoración del «Centenario del fallecimiento de Moissan».

bromine and fluorine, respectively. That is the reason why the title figures as a question. The elucidation of the halogen's nature demolished the Lavoisier's acidity theory. Some aspects of the life of the discoverers are given. Moissan was able to isolate and study fluorine, that savage beast among the elements.

**Key words:** Halogens, discovery, history.

## INTRODUCCIÓN

En 1906 Henry Moissan es galardonado con el Premio Nobel de Química, siendo el primer farmacéutico y primer francés en conseguirlo, «por su investigación y aislamiento del elemento flúor y por... el horno eléctrico denominado como él». Decía Moissan que «la recherche d'un nouveau corps simple est toujours très captivante» (1). En 1811, el alemán J. Schweigger propuso para el cloro el nombre «halógeno» (del griego halos, sal y genos, engendro), basándose en la propiedad de combinarse con facilidad con los metales alcalinos formando sales (2), convirtiéndose más tarde en el del grupo entero: flúor, cloro, bromo e iodo. Todos ellos tienen otra connotación común: fueron descubiertos o aislados por farmacéuticos (a excepción del cloro, todos franceses). De ahí y por indicación del Profesor Benito del Castillo, el título del trabajo.

## CLORO

La más conocida de las sustancias químicas quizá sea la sal común, o su solución acuosa denominada salmuera. La sal ocupa una posición relevante en la historia de la humanidad, por variados motivos (3). Si somos buenos somos «la sal de la tierra», y nuestros inferiores en la mesa se sientan «lejos de la sal». Se habla de perder el salario, que a menudo se pagaba antiguamente con sal. La sal no es sólo común y abundante; es una de las sustancias químicas más estables, al estar constituida por dos de los elementos químicos más reactivos: sodio y cloro. El cloro fue descubierto por Scheele en 1774, aunque no fue catalogado en principio como elemento (4).

Carl Wilhelm Scheele, natural de Stralsund, 1742, principal ciudad de la entonces Pomerania sueca, boticario en Gotenburgo,

Malmoe, Estocolmo, Upsala y Köping (5), es un firme candidato al honor de haber sido uno de los químicos más eminentes (6). Como Mozart en la música, toca todas las ramas de su campo en una vida de tan sólo unas décadas, pero que lega una huella indeleble a la posteridad. Scheele provenía de una tradición química farmacéutica con hondas raíces en un amplio contexto cultural alemán (7). Sus palabras denotan el orgullo que siente por su profesión: «Practico mi investigación química sólo como algo colateral en orden a no descuidar mis obligaciones de boticario» (6), escribe en una carta destinada a Wilcke, Secretario de la Real Academia Sueca, de la que llega a ser miembro a la temprana edad de treinta y dos años.

*Scheele interroga a la naturaleza*, único libro según Dumas donde aprende y estudia el «Cours de Chymie», de Nicolás Lemery, que data de 1675: «No doy opinión si no está antes comprobada por la experiencia» de tal forma que, tratándose de hechos, Dumas es infalible (8). En su trabajo más importante (7), *De Magnesia Nigra*, publicado en 1774, da cuenta de la obtención de cuatro nuevos elementos:

«Analizando la magnesia negra (dióxido de manganeso) —posiblemente por recomendación de Bergman— descubre el manganeso; al tratarla con ácido sulfúrico obtiene el oxígeno, y al someterla a la acción del ácido clorhídrico (muriático) revela la presencia del cloro, al que denomina ácido muriático deflogisticado. Estudia las impurezas de este mineral, descubriendo así la tierra pesada o barita, y por último, al calentarlo con hidróxido de potasio obtiene el manganato correspondiente (camaleón mineral) que por la acción de los ácidos origina permanganato potásico» (4, 7).

Aunque Scheele no era un teórico, poseía en grado sumo la intuición química, criterio y sentido prácticos: «Es la verdad lo que ando buscando, y qué deleite es encontrarla» (6, 9). Debido a las propiedades fuertemente oxidantes del elemento, la mayor parte de los químicos, incluido Lavoisier, pensaban que esta sustancia contenía oxígeno y pasó a denominarse (10) ácido oximuriático. En 1810 Davy aporta pruebas convincentes de su naturaleza elemental, demoliendo la teoría de la acidez de Lavoisier, y propone para su denominación el nombre de clorino (del griego cloros, verde amarillento), que Gay Lussac en 1812 cambia por el de cloro (4, 10).

Algunos científicos prestigiosos, como Berzelius, se negaron a admitir la evidencia, y se cuenta que cuando su cocinera notó un día que el frasco que estaba lavando olía a «ácido muriático oxidado», Berzelius le contestó: «Anna, no debe hablar más de ácido muriático oxidado; de ahora en adelante debe decir cloro» (11).

## YODO

El yodo, uno de los electos químicos más vistosos, es descubierto en 1811 por Bernard Courtois, natural de Dijon, 1777. La vida de la familia Courtois está relacionada con Guyton de Morveau, ya que su padre, fabricante de salitre, fue preparador del gran químico, por lo que Bernard se desenvuelve en una atmósfera en donde las aplicaciones de la química son objeto de las preocupaciones cotidianas (12). Francia, en guerra con sus vecinos, necesitaba disponer de cantidades sustanciales de pólvora para uso militar. La demanda de nitrato potásico como componente mayoritario de la pólvora, condujo a la explotación de plantaciones de salitre (13), lo que requería disponer de gran cantidad de carbonato sódico, que se obtenía por extracción de las cenizas de madera o de algas.

Bernard ejerce durante tres años como aprendiz de farmacia (14) en Auxerre, con M. Fremy, padre de Fremy, farmacéutico de Versalles, y abuelo del químico Edmond Fremy, miembro y Presidente de la Academia de Ciencias, y al tomar Guyton de Morveau en París la dirección de la Escuela Politécnica, estudia allí con Fourcroy. En 1799 es llamado a filas para servir a su país como farmacéutico en hospitales militares y más tarde trabaja con Thenard. En 1804, siendo preparador de Seguin, realiza una importante investigación sobre el opio, aislando un material cristalino capaz de combinarse con las bases. Esta sustancia era la morfina, el primer alcaloide conocido, aunque Bernard cometió el mismo error que en el caso de yodo; no proseguir con sus investigaciones (12, 15).

A lo largo de las costas y a escasa profundidad se encuentran plantas marinas, «varech» o en español «fuco» (16), que son arrasadas a la playa por las olas y las mareas. Por ignición de *Mucus*, *Laminaria*, y otras algas pardas recogidas en bajamar, y extracción de las cenizas con agua, Courtois obtenía las aguas madres (salin de

varech o sosa de varech). Las sales sódicas o potásicas se recuperaban incinerando las algas desecadas en zanjas longitudinales excavadas a lo largo de la playa, y lixiviando las cenizas (12, 17). Conforme la evaporación procede, comienza a precipitar el cloruro sódico, y después, el cloruro y sulfato potásicos. La adición de ácido sulfúrico destruye los compuestos de azufre presentes en las aguas madres, y un día Courtois lo empleó en exceso, observando con asombro cómo se formaban hermosas nubes de vapor violeta, con un irritante olor parecido al del cloro, que condensaban sobre objetos fríos originando cristales oscuros de lustre acerado, metálico (4, 10, 12).

Courtois advierte la presencia de un nuevo elemento, dadas las propiedades de la sustancia, pero al estar su laboratorio mal equipado y tener que atender su propio negocio, ruega a sus paisanos Clement y Desormes, que prosigan las investigaciones y anuncien el descubrimiento (11, 12). La naturaleza elemental del iodo fue demostrada por Davy y Gay Lussac, independientemente, en 1813. El químico francés propuso el nombre de iodo para el nuevo elemento (del griego «ioeidés», violeta) y el científico inglés «iodino», habiendo prevalecido el primero (2).

En 1815 los puertos franceses se abrieron a la importación de muchos productos, entre ellos el salitre del Indo, hecho que causó la ruina de las «nitrières» artificielles (11) y por ende la de Courtois. El creciente interés del iodo como agente terapéutico animó a emprender su producción (15), y Courtois trabajó durante algunos años en la fabricación de compuestos de iodo y otros reactivos químicos, pero en 1835 renunció a sus negocios. Poco antes, en 1831, gracias a una generosa iniciativa de Thenard, la Academia de Ciencias otorgó a Courtois el Premio Montyon, establecido en pro del arte de curar, concedido también a Coindet por la aplicación del iodo en el tratamiento del bocio, y a Lugol por haber ideado el tratamiento médico preciso (14).

Bernard Courtois murió pobre en París a la edad de sesenta y dos años, sin honores ni gloria. Como reza en una breve necrológica aparecida en el *Journal de Chimie Medicale, de Pharmacie et de Toxicologie* (12): «de haber patentado su descubrimiento probablemente hubiera muerto muy rico». En el centenario del descubrimiento, se colocó una placa conmemorativa en su casa, y un año más tarde la ciudad de Dijon le dedicó una calle (15).

## BROMO

El bromo, como el cloro y el yodo, es un elemento universalmente repartido, que se encuentra en algunas minas de plata, en plantas y animales marinos, en las aguas del Mar Muerto, y en numerosas aguas minerales cuya presencia explica sus propiedades curativas (18). Fue descubierto en 1826 por Antoine-Jerome Balard, un joven estudiante de Farmacia en la Facultad de Ciencias de Montpellier (19). Balard, procedente de una familia vinatera modesta de Languedoc, a la edad de veintitrés años, observó investigando el contenido de iodo en salmueras y algas, que tratando una disolución de cenizas de Mucus, con cloro acuoso y almidón aparecen dos zonas (2, 4, 10), una inferior de color azul, que indica la presencia de iodo, y otra superior de un intenso color amarillo-naranja. El mismo color aparecía cuando se trataban aguas de marismas con cloro acuoso; el matiz era más intenso conforme más concentrada era la salmuera y la aparición del color venía siempre acompañada de un olor particular.

Balard procedió a separar la fuente del color obteniendo por destilación y secado de este fluido amarillo una sustancia líquida de un bello color rojo oscuro, pero fuertemente maloliente, y procedió a estudiar sus propiedades, llegando a la convicción de que había descubierto un nuevo elemento, que con el consejo de Joseph Anglada, su mentor, nombró en primera instancia muride (del latín muria, salmuera; en griego, almuris, almuridos) dada su procedencia (19). El hecho de ser el segundo elemento líquido a temperatura ambiente, aunque no metálico, añadía interés a su descubrimiento.

Varios años antes, una firma alemana había pedido a Liebig que examinara el contenido de una botella, y concluyó, sin haber realizado un estudio a fondo, que se trataba de cloruro de iodo. Cuando se enteró del descubrimiento del bromo reconoció su error inmediatamente y colocó la botella en una caja especial que denominó su «armario de los errores», anécdota contada a M. Schultzenberger por Stas, que la tomó directamente de Liebig (2, 11, 18, 20).

Balard presentó sus resultados a la Academia de Ciencias en forma de memoria titulada «Sobre una sustancia particular contenida en el agua de mar» (4), publicándose en los Annales de Chimie et de Physique, en 1826. Dumas, secretario perpetuo de la Academia, hizo hincapié en que el nuevo elemento había sido descubierto en provin-

cias por un joven estudiante de Farmacia, no por azar, sino como fruto legítimo de una investigación científica. La Memoria constaba de 13 partes y consistía en un estudio físico-químico del elemento, del ácido hidromurídico, sus sales y variadas reacciones. Gay Lussac sugiere (19) cambiar el término «muride» por bromo (del griego bromos, hediondo), con objeto de evitar confusiones. El trabajo concluía indicando que se había identificado bromo en agua de mar y de salinas, plantas y animales marinos y aguas minerales procedentes de los Pirineos, e iba seguido por el informe de un Comité (Vauquelin, Thenard y Gay Lussac) nombrado por la Academia de Ciencias, para verificar el descubrimiento de una sustancia similar al iodo y al cloro.

Como expresa Dumas: «El descubrimiento del bromo constituye un punto de partida entre dos épocas de la historia de la Química. Antes del mismo los elementos eran considerados independientes unos de otros, ordenándose después por familias naturales, que cuando están incompletas permiten no sólo prever el descubrimiento del elemento ignorado cuyo lugar permanecía vacío, sino también predecir todas sus propiedades» (21). Dumas había vivido en el sur de Francia ejerciendo también allí de farmacéutico, y ayudó (22) a Balard a situarse en la Facultad de Ciencias, en la Sorbona, y a ser elegido Académico de Ciencias en 1844.

Balard accede a profesor de la Escuela Normal en 1846, y a los cuarenta y cinco años, ocho después de llegar a la capital, había ascendido a la élite intelectual y se movía en los círculos de poder de la ciencia parisina (22-23). Quizás debido a sus orígenes, era una persona austera convencida de que era posible formar a los alumnos con pocos medios, en contra de la opinión de Dumas, que estaba siempre dando guerra con los recursos. A pesar de sus ascéticas excentricidades, sus estudiantes tenían devoción por él, y el por ellos. Louis Pasteur, tras graduarse en la Escuela Normal en 1846, iba a ser destinado a un centro de enseñanza secundaria en Tournon, Ardèche, a lo que Balard se opuso enérgicamente, y Pasteur —que llegaría a ser director de los estudios científicos de la Escuela— comenzó la carrera como preparador suyo (22), recibiendo el apoyo de Balard en su dura batalla contra la generación espontánea.

Balard acogió a Adolfo Wurtz (recién llegado de provincias) en su modesto laboratorio de la Sorbona, y a Marcellin Berthelot (Diplo-

ma de Farmacéutico en 1858), otro alumno suyo, lo nombró preparador cuando llegó a profesor del Colegio de Francia (enero de 1851) (19, 22-23). Wurtz se convirtió en el químico orgánico más eminente de Francia, y en el apóstol de la química atómica y estructural, frente al positivismo imperante en sus colegas, y a pesar de ser Dumas su principal mentor, siempre manifestó su gratitud y estima hacia Balard. Berthelot logró un reconocido prestigio, en especial por sus investigaciones en síntesis orgánica, y en 1863, Balard y Dumas lograron su promoción a la nueva cátedra de química orgánica fundada en el Colegio de Francia, a pesar de tacharse el procedimiento de irregular y de la protesta de jóvenes químicos (22).

Balard llevó una vida marcada por el éxito profesional, aunque no muy afortunada en lo personal (24). Sobrevivió a sus tres hijos, y su esposa murió en 1875. Al año siguiente fallece, de complicaciones derivadas de la diabetes, reposando sus restos en el cementerio de Montparnase. En 1900, una calle y una plaza recibieron su nombre en París 15.

Dumas, su gran amigo, narra con emoción (21) cómo en el lecho de muerte, Balard, reteniendo dulcemente sus manos, le comenta: «No olvides que he sido alumno de Farmacia», atribuyendo así el éxito de su vida a estos estudios que le habían conducido a descifrar los grandes misterios de la naturaleza. Los alumnos que siguieron sus cursos asociaron su nombre a los de Scheele y Davy, Lavoisier, Vauquelin, Pelletier, Robiquet, Seroulle, Pelouze, y otros ilustres maestros.

## LAS TRIADAS

Dobereiner, un hombre hecho a sí mismo, hijo de un cochero, viene al mundo en Hofan der Saale (Babaria) en 1780. Tras el aprendizaje con un boticario llamado Lotz en Münchberg, a los diecisiete cursa estudios y una vez boticario (25), al carecer de dinero y licencia para comprar una farmacia, abre un negocio de productos químicos y agrícolas y elabora preparados químico-farmacéuticos. El negocio tiene problemas al igual que otro de blanqueo y teñido de fibras textiles, obligado a clausurar por la guerra napoleónica. Recibe una oferta de la Universidad de Jena como Profesor de Química y Tecnología, en donde agradecido, se instala hasta su muerte, a

pesar de las ofertas lucrativas realizadas después por parte de otras cinco universidades.

El reconocimiento por parte de Dobereiner de la relación entre los pesos atómicos (pesos equivalentes) y las propiedades químicas (25-28) es la contribución mejor conocida por profesores y estudiantes de química, y de hecho, es invariablemente mencionada en los textos introductorios como uno de los muchos predecesores de Dmitrii Ivanovich Mendeleev y su clasificación periódica de los elementos químicos. Dobereiner comprendió el significado de lo que Jeramias Benjamín Richter denominó estequiometría «el arte de medir los elementos químicos», y muy pronto llevó a cabo estudios estequiométricos y determinó los pesos de combinación (atómicos o equivalentes) de muchos elementos que compiló en un libro publicado en 1816. En una carta a Goethe, fechada en 30 de septiembre de 1816, menciona por primera vez lo que se convierte en sus *Dreiheit* (triadas) (25).

Dobereiner demostró en 1817 que el equivalente de estroncio, 42,5, es la media aritmética de los de calcio, 20, y bario, 65. En 1829, en el trabajo titulado «Un intento de agrupar sustancias elementales de acuerdo con sus analogías» extendió este tipo de relaciones numéricas a otros grupos de elementos químicos similares (que Leopold Gmelin denominó más tarde triadas en sus *Handbuch der Chemie*), tales como azufre-selenio-teluro, litio-sodio-potasio, cloro-bromo-iodo, y osmio-iridio-platino (25-27).

Las triadas de Dobereiner despertaron en principio una escasa atención, pero fue el primero de muchos intentos de realizar una ordenación sistemática y racional de los elementos químicos que tras Pettenkofer, Dumas, Kremers, Gladstone, Cooke, Lenssen, Béguier de Chancourtois, Newlands, Mercer, Carey Lea, Holding e Hinrichs, entre otros, culmina en la obra definitiva de Lothar Meyer, Mendeleev y Moseley (25).

En 1820, dadas las relaciones entre los científicos y las múltiples publicaciones de trabajos y resúmenes, la información podía transferirse de unos países a otros con una velocidad y eficiencia sorprendente, incluso para la era Internet. El descubrimiento por Dobereiner de la acción del negro de platino sobre el hidrógeno, fenómeno que el gran químico sueco Berzelius denominó catálisis, es un claro ejemplo. Comenta éste en su revista de abstracts: «Desde cualquier

punto de vista, el más importante y, si se me permite, el más brillante descubrimiento del pasado año es sin duda... el realizado por Dobereiner». Esta valoración es mucho más notable en vista del hecho de que Berzelius no lo tenía previamente en gran estima, habiendo llegado a decir: «No sé si (Thomas Thomson) o Dobereiner... es el peor químico existente del momento» (27-28). En ambos casos, Berzelius estaba equivocado.

## FLÚOR

La historia del aislamiento del flúor (del latín fluere, flujo), un elemento que «devoraba» todo lo que se encontraba, en palabras del académico ruso Fersman, constituye un trágico récord (2). Margraff describe el ácido fluorhídrico en 1768 y Scheele lo estudia tres años más tarde. Lavoisier incluye el radical del ácido fluorhídrico como un cuerpo simple en su tabla de elementos, aunque pensaba que contenía oxígeno (10). Ampere sospechaba que el ácido fluorhídrico era análogo al clorhídrico, opinión que comunicó a Davy, junto con la sugerencia de que la sustancia desconocida combinada con el hidrógeno en el ácido fluorhídrico podría aislarse vía electrolisis del ácido anhídrico usando un ánodo de carbón (29).

Es la extrema actividad de este elemento lo que hace que su liberación sea tan difícil y peligrosa. Muchos investigadores durante el siglo XIX, Davy, Faraday, Gay Lussac, Thenard, los hermanos Knox, Louyet, Nicklès, sufrieron los efectos insidiosos del ácido fluorhídrico, cuestionando su salud e incluso su vida (2, 10, 30). La solución al problema era compleja, aunque Fremy, llevando a cabo la electrolisis de fluoruros de calcio o potasio fundidos la tuvo cerca: «Ce gaz me paraît être le fluor» (29). El dilema consistía en que el agua debía estar ausente, pero el ácido fluorhídrico anhídrico era muy mal conductor. Moissan resolvió el enigma, en junio de 1886, a la edad de treinta y cuatro años, incrementando la conductividad del fluoruro de hidrógeno añadiendo fluoruro de hidrógeno y potasio totalmente anhídrico, trabajando a baja temperatura y construyendo el dispositivo apropiado para domar a la fiera (2, 10, 30, 32-35).

Moissan comentó a Alfred Stock, uno de sus discípulos, que el trabajo con el flúor había acortado su vida diez años (36). Las dificultades

des experimentales y peligros asociados reflejan la escasa cantidad de trabajos publicados sobre la química del elemento hasta la II Guerra Mundial (29). El procedimiento de difusión para enriquecer el uranio isotópico, en forma de hexafluoruro, en el marco del proyecto Manjathan, destinado a conseguir el arma nuclear, obligó a disponer de flúor y de ácido fluorhídrico a escala industrial (35). Fruto de la investigación surgen nuevos materiales con propiedades excepcionales: Teflón, Tefal, Gore-Tex, etc. (33).

La química orgánica y bioinorgánica del flúor emerge a principios de los cincuenta, disponiendo el arsenal terapéutico de anestésicos generales (Halotano), antidepresores (Prozac), antiinflamatorios (Beta-metasona), antitumorales (5-Fluoracilo, Gemcitabina, Vinflunina en fase III), antibióticos (Norfloxacin), o antivirales (Efavirenz) (33). A pesar de estos logros, los esfuerzos realizados en la actualidad están más orientados hacia la química de nuevos materiales que a la bioinorgánica. Las aplicaciones de los compuestos fluorados en variados campos parecen carecer de límites (34).

Henri Moissan nace en París en 1852. Su padre era empleado de la compañía ferroviaria (37). Adquiere el Diploma de Farmacéutico —segunda clase— y pasa como aprendiz por la farmacia Baudry en París (1871-74), enrolándose posteriormente en la Escuela Superior de Farmacia. Por indicación de un compañero de clase y amigo de Meaux, se registra como estudiante de Edmon Fremy en la Escuela Superior de Química del Museo de Historia Natural, trabajando con el grupo de Deherain, quien le anima a completar su formación, desarrollándose en él la inquietud por la química inorgánica. Obtiene la Licenciatura en Ciencias en 1877 y el Diploma de Farmacéutico primera clase en 1879. En 1879-83 ocupa la posición de Adjunto de la Escuela Superior de Farmacia, en 1886 es elegido Profesor de Toxicología y en 1889 de Inorgánica. A lo largo de su vida recibe numerosos honores y premios: Miembro de la Academia de Medicina (1888), y de la de Ciencias (1891), el más alto honor al que puede aspirar un científico en Francia, Comendador de la Legión de Honor (1896). Recibió la Medalla Davy de la Royal Society (1896) y la Medalla Hoffman de la Sociedad Química Alemana (1903), entre otras muchas distinciones (34-37).

En 1905 el Comité Nobel había recibido para Moissan un número de nominaciones sin precedente, 20 de 41, frente a las 10 de Baeyer,

y las 3 de Mendeleev. Oscar Widman de la Universidad de Uppsala, logró convencer a los restantes miembros (38) que votaran a favor de Baeyer, su antiguo maestro. En 1906 el Comité recomendó a Mendeleev, que tenía setenta y dos años, por su sistema periódico de los elementos, probablemente pensando que el joven Moissan, que había recibido 8 nominaciones frente a las 4 del primero, sería considerado en ediciones posteriores.

Esta vez Peter Klason, del Real Instituto de Tecnología de Estocolmo, rehusó apoyar a Mendeleev. Klason, Presidente de la Academia Sueca basó su defensa en las numerosas nominaciones recibidas por Moissan a lo largo de los años (32), en una carta de Emil Fisher (laureado en 1902) en la que había descrito su trabajo como «Experimental-Arbeiten resten Ranges», y en la opinión razonada de William Ramsay (laureado en 1904) que lo había nominado en 1904 y 1905, y que pensaba que encajaba mejor en los términos del testamento (de Alfred Nobel): «I think I will ask you to let me recommend Prof. Moissan» (39).

Arrhenius, laureado en 1903, y el químico de más relieve internacional en Suecia insistió en que el sistema de Mendeleev era demasiado antiguo como para ser considerado (38). Moissan ganó la votación final por 5 a 4. Moissan da por carta las gracias a Arrhenius por el ofrecimiento de espera en la estación central de Estocolmo: «vous serez ainsi notre premier pilote dans votre Beau pays» (39).

En febrero de 1907 morían ambos genios y por tanto 1906 fue la última oportunidad de recibir el premio. Peter Klason en la ceremonia de entrega en referencia al flúor diría: «El mundo entero ha admirado la gran destreza experimental con la cual ha aislado y examinado el flúor, esa bestia salvaje de entre los elementos» (39-40).

Los halógenos, por tanto, materia mineral farmacéutica: cloro (Schhele, 1774), iodo (Courtois, 1813), bromo (Balard, 1826): farmacéuticos. Flúor: Ferdinand Frédéric Henri Moissan, 1886, farmacéutico, Premio Nobel de Química, 1906. Con motivo del centenario de su muerte. A Moissan y a todos ellos, apóstoles de la Farmacia, in memoriam. Habría que hacer buenas las palabras de Marco Fidel Suárez, Presidente de Colombia, en contestación al senador que aludió a su origen humilde: «En la vida vale más llegar a ser, que haber nacido siendo».

**BIBLIOGRAFÍA**

- (1) MOISSAN, H. (1900): *Le Fluor et ses composés*, G. Steinheil, Paris, p. viii.
- (2) TRIFONOV, D. N. y TRIFONOV, V. D. (1990): *Cómo fueron descubiertos los Elementos Químicos*, Mir, Moscou, pp. 98-110.
- (3) PORTER, G. (1996): Chlorine –an introduction. *Pure Appl. Chem.* 68: 1683-1687.
- (4) SCHEELÉ y otros (1938): Halogènes et composés oxygénés du chlore: memoires de Scheele, Berthollet, Gay Lussac et Thenard, H. Davy, Balard, Courtois, H. Moissan, Million, Gauthier-Villars, Paris.
- (5) CAP (1863): Scheele, Etude biographique. *J. Pharm. Chim.* 43: 306-315; 337-354.
- (6) URDANG, G. (1942): *Carl Wilhelm Scheele – The Apothecary Chemist*, American Institute for the History of Pharmacy, Madison, Wisconsin, pp. 12-13.
- (7) FORS, H. (2003): *Mutual Favours. The Social and Scientific Practice Eighteenth-Century Swedish Chemistry*, University of Uppsala, Uppsala, pp. 167-197.
- (8) DUMAS (1878): *Leçons sur la Philosophie Chimique professées au Collège de France*, 2.<sup>a</sup> ed., Gauthier-Villars, Paris, p. 105 : «En un mot, toutes les fois qu'il ne s'agit que des faits, Schéele est infaillible».
- (9) TISELIUS, A. (1968): Tiselius, Reflections from both sides of the counter. *Ann. Rev. Biochem.* 37: 1-24.
- (10) WEEKS, M. E. (1934): The Discovery of the Elements, *J. Chem. Educ.*, Easton, Pa., pp. 253-277; (1932): The discovery of the elements. XVII. The halogen family. *J. Chem. Educ.* 1915-1939.
- (11) A.W.H (1882): Zur Erinnerung an Friedrich Wöhler. *Ber.* 15: 3127-3290; p. 3141: «Anna, Du musst jetzt nicht mehr von oxydirter Salzsäure sprechen; von heute an musst Du Chlor sagen».
- (12) TOURADE, L. G. (1921): *Tourade, Bernard Courtois (1777-1838) et la Découverte de l'Iode*, Académie des Sciences, Arts et Belles-Lettres de Dijon, Vigot Frères, Paris.
- (13) WISNIAK, J. (2001): The history of iodine from discovery to commodity. *Indian J. Chem. Technol.* 8: 518-526.
- (14) CAP (1851): Notes historiques sur Bernard Courtois et sur la découverte de l'iode. *J. Pharm. Chim.* 20: 131-138.
- (15) WISNIAK, J. (2002): Bernard Courtois, the discoverer of iodine. *Educ. Quím.* 13: 206-213.
- (16) SALA, L. (2003): La competencia terminológica: causas lingüísticas en el auge del término sosa y el declive de barrilla en los siglos XVIII y XIX. *Asclepio*, 55 (2): 67-92.
- (17) SWAIN, P. A. (2005): Bernard Courtois (1777-1838) famed for discovering iodine (1811) and his life in Paris from 1798. *Bull. Hist. Chem.* 30: 103-112.
- (18) WISNIAK, J. (2002): The history of bromine from discovery to commodity. *Ind. J. Chem. Technol.* 9: 263-271.
- (19) NUMERO SPECIAL (1977): Centenaire de la Mort d'Antoine-Jérôme Balard (1802-1876) et Cent Cinquantenaire de sa Découverte du Brome. *Rev. Hist. Pharm.* 23 (N.º 232) 96 p.

- (20) JAGNAUX, R. (1891): *Histoire de la Chimie*, Tome 1, Baudry et C<sup>ie</sup> Eds, Paris, p. 528.
- (21) DUMAS, J. B. (1879): Eloge de M. Antoine-Jerome Balard. *Mémoires de l'Académie des Sciences de L'Institut de France* 41: LV-LXXX.
- (22) ROCKE, A. (2002): Bromine, brines and bleaches. *Chem. Brit.* 38 (3): 50-53.
- (23) ROCKE, A. (2001): Celebrity culture in Parisian chemistry. *Bull. Hist. Chem.* 26: 81-91.
- (24) CHARLOT, C. y FLAHAUT, J. (2003): Antoine-Jérôme Balard. L'homme. *Rev. Hist. Pharm.* 51: 251-264.
- (25) KAUFFMAN, G. B. (1999): From triads to catalysis: Johan Wolfan Döbereiner (1780-1849) on the 150<sup>th</sup> anniversary of his death. *Chem. Educator.* 4: 186-197.
- (26) PRANDTL, W. (1950): Johann Wolfgang Döbereiner, Goethe's chemical adviser. *J. Chem. Educ.* 27: 176-181.
- (27) ROCKE, A. J. (1984): *Chemical Atomism in the Nineteenth Century. From Dalton to Cannizzaro*, Ohio State University Press, p. 137, p. 149.
- (28) KAUFFMAN, G. B. (1999): Johan Wolfgang Döbereiner's Feuerzeug: on the sesquicentennial of his death. *Platinum Metals Review.* 43 (3): 122-128.
- (29) WISNIAK, J. (2002): The history of fluorine, from discovery to commodity. *Ind. J. Chem. Technol.* 9: 363-372.
- (30) MOISSAN (1887): Recherches sur l'isolement du fluor. *Ann. Chim. Phys.* 12: 472-537.
- (31) VIEL, C. (2006): *Henri Moissan, pharmacien, premier François prix Nobel de Chimie*, Pharmathèmes, Paris.
- (32) KAUFFMAN, G. B. (2007): Fluorine and diamonds: a retrospective view of Henry Moissan (1852-1907) on the 100th anniversary of his death. *Chem. Educator* 12: 37-46.
- (33) NUMERO SPECIAL (2006): Fluor et produits fluorés à l'aube du XXI<sup>e</sup> siècle. A l'ocassion du centenaire du prix Nobel Henri Moissan. *L'actualité chimique* 301-302 (2006) 159 pp.
- (34) TRESSAUD, A. (2006): Henry Moissan: winner of the Nobel Prize for chemist 1906. *Angew. Chem. Int. Ed.* 45: 6792-6796.
- (35) BANKS, D. W. A.; SHARP, J.; TATLOW (Eds.) (1986): *Fluorine. The First Hundred Years* June, 1986, Elsevier, Lausanne, Switzerland, 397 pp.
- (36) STOCK (1907): Henri Moissan, *Ber.* 40: 5099-5130.
- (37) JAMES, L. K. (Ed.) (1993): *Nobel Laureates in Chemistry 1901-1992*, American Chemical Society and Chemical Heritage Foundation, Washington DC, pp. 35-41.
- (38) KAUFFMAN, G. B. (2001): The Nobel Centennial 1901-2001, *Chem. Educator.* 6: 370-384.
- (39) AROSSON, B. (2006): *Henry Moissan, Nobel Laureate in Chemistry 1906*, Stockholm, [http://www.afsr.se/Moissan\\_ba.pdf](http://www.afsr.se/Moissan_ba.pdf)
- (40) TRESSAUX, A. (2006): Commemorating the centenary of the Nobel Prize awarded to Henry Moissan. *J. Fluor. Chem.* 127: 1460-1462.

## PRESENTACIÓN

### La tecnología *knock-out*, premio Nobel de Fisiología o Medicina 2007

JUAN-RAMÓN LACADENA CALERO

*Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia*

En el año 2001, la Fundación Lasker concedió el Premio Albert Lasker de Investigación Médica Básica a los mismos tres galardonados Nobel que hoy nos convocan: Mario R. Capecchi, Martin J. Evans y Oliver Smithies, «por el desarrollo de una poderosa tecnología para manipular el genoma del ratón con exquisita precisión para la creación de modelos animales de enfermedades humanas». Una vez más, los premios de la Fundación Lasker se han convertido en una antesala de los premios Nobel. La posibilidad de que estos científicos fueran galardonados con el premio Nobel se convirtió en una especie de profecía. Yo me puedo vanagloriar de que desde hace ya unos cuantos años vengo repitiendo en mis clases y conferencias —y tengo numerosos testigos de ello— que la «técnica de modificación génica por recombinación homóloga» (*gene targeting*) y las «células troncales embrionarias» (*embryo stem cells*) iban a ser los temas elegidos por la Fundación Nobel como objeto de sus premios.

Efectivamente, el 8 de octubre de 2007, la Asamblea Nobel del Instituto Karolinska hizo pública su decisión de otorgar el Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2007, conjuntamente a Mario R. Capecchi<sup>1</sup>, Martin J. Evans<sup>2</sup> y Oliver Smithies<sup>3</sup> por su descubrimiento

---

<sup>1</sup> Mario R. Capecchi, nacido en 1937 en Italia y actualmente ciudadano norteamericano, hizo su doctorado en Biofísica en la Universidad de Harvard, siendo en la actualidad investigador en el Howard Hughes Medical Institute y Distinguished Professor of Human Genetics and Biology en la Universidad de Utah, Salt Lake City, USA.

<sup>2</sup> Sir Martin J. Evans nació en Gran Bretaña en 1941. PhD en Anatomía y Embriología por la Universidad de Londres (1969). En la actualidad es Director de la School of Biosciences y Professor of Mammalian Genetics en la Universidad de Cardiff, UK.

<sup>3</sup> Oliver Smithies nació en 1925 en Gran Bretaña, aunque es ciudadano norteamericano. Se doctoró en Bioquímica en la Universidad de Oxford (1951). Actualmente es

de «los principios para introducir modificaciones génicas específicas en ratones mediante el uso de células troncales embrionarias».

Desde 1995 en que ingresé en esta Real Corporación con un discurso titulado «Historia “nobelada” de la Genética: Concepto y método», he seguido siempre de cerca las concesiones de los premios Nobel en relación con la investigación genética o temas biológicos afines a ella (1). Incluso, diez años después (2), tuve la oportunidad de ampliar y actualizar aquel discurso de ingreso en esta Real Academia Nacional de Farmacia con ocasión de la conmemoración en 2005 por la Sociedad Española de Genética del centenario de la introducción en el mundo científico del término «genética» por parte del biólogo británico William Bateson en una carta que escribió el 18 de abril de 1905 a Adam Sedgwick (Bateson, 1905) y que al año siguiente el mismo Bateson propuso en la «*Conference on Hybridization and Plant breeding*» (Londres, 1906) para denominar oficialmente a la nueva ciencia que explica «la herencia y la variación en los seres vivos». De hecho, las actas de aquella reunión de Londres se recogieron bajo el epígrafe «*Report of the Third International Conference on Genetics*», dando así origen a los sucesivos *Congresos Mundiales de Genética*.

Hoy, en 2007, podemos estar orgullosos los amantes de la ciencia genética porque ya son 34 las veces en que el galardón ha correspondido a la Genética o ciencias afines. De los 34 premios considerados, 27 pertenecen al ámbito de la Fisiología o Medicina, 6 a la Química y 1 de la Paz y, a su vez, de los 72 científicos galardonados, 59 corresponden a premios de Fisiología o Medicina, 12 de Química y 1 de la Paz. Por cierto que, de estos 72 científicos, ¡solamente 3 de ellos son mujeres!: Barbara McClintock (1983), Christiane Nüsslein-Volhard (1995) y Linda S. Buck (2004). Esta baja proporción (4,1%) se ajusta a la del cómputo general ya que, de un total de 777 galardones concedidos en el conjunto de todos los Premios Nobel desde 1901, solamente 35 (4,4%) han correspondido a mujeres: 2 en Física, 3 en Química, 7 en Fisiología o Medicina, 11 en Literatura y 12 de la Paz. Una de ellas, Marie Curie, recibió el galardón dos veces (en Física y en Química).

---

Excellence Professor of Pathology and Laboratory Medicine en la Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill, North Carolina, USA.

Finalmente, es de destacar que en lo que va de década se ha premiado la investigación genética en seis ocasiones: 2001 (Hartwell, Hunt y Nurse, «por sus descubrimientos de los reguladores clave del ciclo celular»), 2002 (Brenner, Horvitz y Sulston, «por sus descubrimientos sobre la regulación genética del desarrollo de los órganos y la muerte celular programada»), 2004 (Axel y Buck, «por sus descubrimientos de receptores olorosos y la organización del sistema olfativo»), 2006 (Fire y Mello, «por su descubrimiento de la interferencia por ARN: silenciamiento de genes por ARN de doble cadena»), 2006 (Kornberg, «por sus estudios de la base molecular de la transcripción eucariótica»), y 2007 (Capecchi, Evans y Smithies, «por sus descubrimientos de los principios para introducir modificaciones génicas específicas en ratones mediante el uso de células troncales embrionarias»).

## LA REGLA DE ORO DE LA INVESTIGACIÓN

Como he señalado en ocasiones anteriores (1, 2), la regla de oro de la investigación biológica, extensible obviamente a la investigación genética, se basa en los tres puntos siguientes: qué pregunta o problema se trata de resolver, en qué material biológico y mediante qué técnica. No hay duda que si un investigador quiere llegar a premio Nobel habrá de plantearse una pregunta importante y, a partir de ahí, decidir cuál es el organismo más adecuado para abordar el problema y si dispone de la técnica metodológica o instrumental necesaria. Este año 2007, la Asamblea Nobel del Instituto Karolinska ha premiado en Capecchi, Evans y Smithies la técnica metodológica que permite «introducir modificaciones génicas específicas en ratones mediante el uso de células troncales embrionarias». Como señalaba la nota de prensa de la Asamblea Nobel al anunciar el premio, la «modificación de genes por recombinación homóloga», puesta a punto por Capecchi y Smithies, junto con la utilización de «células troncales embrionarias como vehículo para introducir material genético en la línea germinal de ratones», tal como investigó Evans, dieron lugar a una poderosa tecnología conocida como «modificación génica específica en ratones» (*gene targeting in mice*) actualmente utilizada en casi todas las áreas de investigación en biomedicina, desde la investigación básica al desarrollo de nuevas terapias.

La modificación génica específica permite inactivar genes concretos del ratón, dejándoles «fuera de combate» o «noqueados» (*knock-out*). Ello ha permitido descubrir el papel de numerosos genes durante el desarrollo embrionario del ratón, la fisiología del estado adulto, el envejecimiento y la enfermedad. Hasta la fecha, se han llegado a noquear unos diez mil genes que equivalen aproximadamente a la mitad del genoma del ratón, esperándose que, en un esfuerzo de coordinación internacional, pronto se llegue a disponer de la colección completa de ratones *knock-out*. Mediante esta técnica se puede analizar el papel de los genes individuales en estados de salud o enfermedad, produciendo en el ratón modelos de enfermedades humanas; de hecho, como señalaba la Institución Karolinska, ya hay más de 500 modelos de enfermedades humanas en ratón tanto de enfermedades cardiovasculares como neurodegenerativas, diabetes o cáncer. Como dice Hansson (3), miembro del Comité Nobel para Fisiología o Medicina, «entre las ciencias biomédicas básicas, es difícil imaginar la investigación médica contemporánea sin el uso de los modelos génicos modificados (*gene targeted models*)». Evidentemente, la técnica es válida también para el planteamiento contrario; es decir, inactivar mutaciones concretas para recuperar el estado normal en el ratón: es el ratón *knock-in*.

Es interesante recordar que la inducción de mutaciones en la investigación genética había merecido ya el premio Nobel en dos ocasiones anteriores: la primera, en 1946, cuando Hermann J. Muller fue galardonado con el premio Nobel de Fisiología o Medicina «por su descubrimiento de la inducción de mutaciones mediante radiación con rayos X»; la segunda, en 1993, cuando Michael Smith obtuvo el premio Nobel de Química «por su contribución fundamental al establecimiento de la mutagénesis dirigida mediante oligonucleótidos y su desarrollo para estudios de proteínas». La diferencia entre ambas aproximaciones a la mutagénesis inducida estriba, como claramente se ve, en que en el segundo caso la mutagénesis es dirigida al producir cambios específicos en la secuencia de bases del ADN manipulado. En la investigación de Capecchi, Smithies y Evans, premiada este año 2007, aunque no se trata realmente de inducir mutaciones, sin embargo el resultado es equivalente al lograr sustituir por recombinación homóloga en un *locus* determinado un gen normal o un gen mutado (ratones *knock-out* o *knock-in*, respectivamente). Su investigación ha

permitido modificar (sustituir) genes específicos en la línea germinal de mamíferos y producir descendencia que lleva y expresa el gen modificado: es la *tecnología knock-out* (3).

En cierta ocasión dijo el gran evolucionista Theodosius Dobzhansky que la mosca del vinagre, *Drosophila melanogaster*, que durante muchos años fue la especie reina de la investigación genética, había pasado a la honorífica oscuridad de una reina fundadora, cediendo su puesto a otras especies (virus, bacterias, hongos, etc.). El premio Nobel 2007 ha vuelto a mostrar la importancia de la especie elegida para llevar a cabo la investigación propuesta: una vez más, el humilde ratón ha mostrado su idoneidad.

La *tecnología knockout* en ratones tiene dos componentes principales: por un lado, el fenómeno de *recombinación homóloga*, que permite sustituir un gen de un locus determinado por otra forma alélica y, por otro lado, la utilización de cultivos de *células troncales embrionarias* (ES) para modificar la línea germinal de los ratones. Ambos aspectos fueron desarrollados por Capecchi y Smithies y por Evans, respectivamente. A la hora de explicar en su conjunto cómo se desarrolló la *tecnología knockout* podría iniciarse la exposición empezando por las células troncales embrionarias para seguir con la recombinación homóloga o, por el contrario, empezar por la recombinación homóloga y seguir con las células troncales embrionarias para terminar, en cualquiera de los dos casos, en la unión de ambos componentes para llegar a obtener los *ratones knockout*. En mi exposición seguiré la segunda opción.

La historia empezó en 1982 cuando Capecchi y colaboradores demostraron que las células somáticas de ratón poseen una maquinaria enzimática que actúa de forma eficaz en la mediación de la recombinación homóloga (4). Ante la posibilidad de utilizar esta maquinaria enzimática para inducir la recombinación homóloga entre una molécula de ADN introducida en la célula y la misma secuencia presente en el genoma de la célula receptora, Capecchi solicitó una subvención a los NIH para ensayar la factibilidad de su hipótesis (*gene targeting*) en células de mamífero. Sin embargo, su solicitud fue rechazada porque los revisores del proyecto consideraron que era extremadamente improbable que el ADN introducido encontrara su secuencia homóloga dentro del genoma, según citó

con posterioridad el propio Capecchi (5). Curiosamente, casi simultáneamente, Martin Evans solicitaba en Inglaterra al UK Medical Research Council subvención para un proyecto similar que también fue denegado por ser excesivamente ambicioso. Me pregunto si los correspondientes revisores no se habrán sonrojado por su desacierto, aunque sea en la intimidad. Hay que recordar que, en el anecdotario científico, estas situaciones han ocurrido muchas veces.

Afortunadamente, Capecchi no cejó en su empeño y obtuvo células mutantes susceptibles a la neomicina, siendo capaz de reparar tal deficiencia introduciendo el gen funcional normal  $neo^r$  con una alta frecuencia (1 por 1.000 células inyectadas), abriendo la posibilidad de que la recombinación homóloga pudiera ser utilizada para manipular genes del genoma de mamíferos (6).

Por su parte, también Oliver Smithies creía que podía utilizarse la recombinación homóloga para reparar genes mutados; es decir, una especie de «cirugía génica» que permite eliminar un gen defectuoso sustituyéndolo por otro sano. El primer paso lo dio Smithies ya en 1962 cuando propuso que una variante alélica del gen de la haptoglobina humana se había producido en la evolución por fenómenos de recombinación homóloga (7). Más tarde demostró que los genes Gg y Ag de la hemoglobina fetal humana se habían originado a través de mecanismos de recombinación homóloga (8). Un paso adelante definitivo lo dio el grupo de Smithies al desarrollar un método que permitía recuperar por selección en el cultivo celular humano las células que habían sido genéticamente modificadas por recombinación homóloga de un plásmido en el gen de la  $\beta$ -globina (9).

La etapa siguiente hacia la nueva *tecnología knockout* surgió de la pregunta siguiente: ¿podría utilizarse la recombinación homóloga para modificar genes específicos en la línea germinal de manera que pudieran obtenerse animales genéticamente modificados? En otras palabras, ¿podrían utilizarse las células troncales embrionarias pluripotentes de ratón que Martin J. Evans había descubierto y cultivado en 1981 en colaboración con el embriólogo Matt Kaufman (10)? En este trabajo seminal, Evans y Kaufman señalaban ya que el uso de las células troncales pluripotentes embrionarias (ES) como vehículo para transferir alelos mutantes al genoma del ratón tendría grandes ventajas y tres años más tarde, en otro trabajo fundamental,

Evans y colaboradores demostraron que la inyección de células troncales embrionarias en el blastocisto de ratón contribuían a la formación de células germinales funcionales y, por tanto, podían ser usadas para la obtención de ratones quiméricos (11). El siguiente paso consistió en probar que las células ES podían utilizarse para introducir material genético en la línea germinal (12). Un año más tarde, Evans y colaboradores (13) introducían en células ES mediante infección con retrovirus el gen mutante para la hipoxantina fosforribosil transferasa (HPRT-) presente en el síndrome de Lesch-Nyhan, generando un ratón quimérico y en su descendencia ratones transgénicos portadores de la enfermedad. Como señala Hansson (2007), era el primer modelo animal de enfermedad humana creado por manipulación genética de células troncales embrionarias. Hay que señalar que, de forma simultánea, otro grupo de investigación obtenía también ratones deficientes para HPRT procedentes de una deleción espontánea producida en un cultivo de células ES (14).

Podría decirse que el paso efectivo a la *tecnología knockout* se dio cuando Evans y colaboradores en su publicación de 1987 antes mencionada (13) dicen, citando las investigaciones de Capecchi (6) y de Smithies (9), que «puede ser eventualmente posible producir alteraciones específicas en genes endógenos por medio de recombinación homóloga con copias clonadas modificadas *in vitro*». Efectivamente, ese mismo año 1987, el grupo de Smithies utilizaba por vez primera la recombinación homóloga para corregir (por sustitución homóloga) la mutación HPRT<sup>-</sup> (que era una deleción) en un cultivo de células ES seleccionando las células en un medio HAT que requiere la actividad enzimática HPRT (15). Asimismo, en 1987 Thomas y Capecchi (16) introdujeron el gen de la resistencia a neomicina en un exón del gen HPRT en células ES, demostrando que en el cultivo se podían seleccionar células que habían perdido la actividad HPRT pero ganado la actividad neo<sup>r</sup> de resistencia a la neomicina, señalando que «esta combinación de usar células ES como línea celular receptora y la mutagénesis sede-específica obtenida por recombinación homóloga (*gene targeting*) proporcionará los medios para generar ratones de cualquier genotipo deseado». Además delineaban la estrategia a seguir en el futuro: «una ventaja de este escenario es que la primera generación quimérica será normalmente heterocigota para la mutación sustituida (*targeted*) y que la siguiente generación puede

ser utilizada para generar individuos homocigotos. Así, sólo tiene que ser inactivado uno de los dos loci, pudiendo mantenerse en heterocigosis los letales recesivos. Si esta estrategia tiene éxito, esta tecnología será utilizada en el futuro para diseccionar el proceso de desarrollo del ratón, así como para generar modelos de enfermedades humanas en el ratón». Como señala Hansson en su informe avanzado en el que comenta la concesión del premio Nobel, «esta visión se ha hecho realidad y es ahora una piedra angular de la medicina experimental» (3).

Finalmente cabe añadir que al año siguiente, en 1988, Capecchi y colaboradores (17) mejoraban la técnica mediante la estrategia de una doble selección positiva-negativa. Para ello introdujeron un gen de resistencia a neomicina ( $neo^r$ ) en un exón del vector de reemplazamiento que llevaba a su vez en un extremo y fuera del locus a sustituir en el proceso de recombinación homóloga el gen de la timidina quinasa ( $tk$ ). Cuando se produce la recombinación homóloga se origina un cromosoma con el gen noqueado que expresará la información  $neo^r$ , pero no la  $tk$  que habrá desaparecido. Sin embargo, si el vector de reemplazamiento se integra al azar en cualquier lugar del genoma de la célula expresará tanto la resistencia a la neomicina como la actividad timidina quinasa y en caso de no integración del vector la célula sería susceptible a la neomicina. Por consiguiente, si las células ES sometidas a tratamiento crecen en presencia de neomicina y de la droga ganciclovir, solamente sobrevivirán las que lleven el cromosoma con el gen noqueado producido por la recombinación homóloga puesto que son resistentes a la neomicina ( $neo^r$ ) y no les afecta la droga ganciclovir al no tener el gen  $tk$  (doble selección positiva-negativa).

Desde el punto de vista de la posible aplicación clínica de los descubrimientos comentados, hay que señalar que, además del síndrome de Lesch-Nyhan utilizado en las investigaciones iniciales ya mencionadas, el grupo de Smithies ha trabajado en modelos animales de algunas enfermedades como la fibrosis quística (18, 19), la hipertensión y la aterosclerosis (20).

Para terminar, permítaseme cerrar el círculo de esta reflexión por donde había comenzado, haciendo de nuevo una predicción sobre futuros premios Nobel que, de alguna manera, tienen que ver con lo que hoy celebramos. Me refiero, en primer lugar, a James A. Thom-

son, de la Universidad de Wisconsin-Madison, quien en 1998 fue el primero en aislar y mantener en cultivo células troncales embrionarias humanas (21), continuando de alguna manera lo que Evans había logrado en ratones en 1981 (10). Pero no sólo eso, sino que muy recientemente, el 20 de noviembre de 2007, la revista *Science* publicaba en su versión *online* un trabajo del grupo que lidera Thomson (22) en el que demuestran que han logrado reprogramar células somáticas adultas humanas (procedentes de prepucio de recién nacido y de piel de feto) y convertirlas en células troncales pluripotentes, introduciendo en ellas mediante un vector viral cuatro genes (*Oct4*, *Sox2*, *Nanog* y *Lin28*) que regulan la transcripción (factores de transcripción). Estas *células troncales pluripotentes inducidas* (iPS cells) tienen cariotipo normal, expresan actividad telomerasa, expresan marcadores celulares de superficie y genes que caracterizan a las células troncales embrionarias (ES) y mantienen el potencial de desarrollo para diferenciarse en células de las tres capas germinales primarias. La eficacia de la técnica es de una célula iPS obtenida por cada 10.000 células tratadas que, en términos prácticos, es muy alta.

El otro candidato a un futuro premio Nobel puede ser Shinya Yamanaka. La publicación del trabajo del grupo de Thomson ha sido simultánea con la del grupo de Yamanaka de la Universidad de Kyoto, Japón, en la revista *Cell* en su versión *online* (23). Utilizando como vector un retrovirus, introdujeron en células somáticas humanas (células de la piel de la cara de una mujer de treinta y seis años y de tejido conectivo sinovial de un varón de sesenta y nueve años) cuatro genes reguladores de la transcripción (*Oct3/4*, *Sox2*, *c-Myc* y *Klf4*) con una eficacia de una célula troncal pluripotente inducida (iPS) obtenida por cada 5.000 células de piel utilizadas en el tratamiento.

Hay que señalar que ya en 2006 Yamanaka había logrado la reprogramación de células somáticas de piel en ratón utilizando los mismos cuatro genes, por lo que se le puede acreditar la paternidad de la técnica (24). En una acelerada carrera científica, el 6 de diciembre de 2007, el grupo de Rudolf Jaenisch (25) hizo público, en la versión *online* de la revista *Science*, el éxito de la aplicación en ratones de la técnica de Yamanaka para el tratamiento de la anemia falciforme humana en un modelo de ratón utilizando células pluripotentes inducidas (iPS) mediante reprogramación de células de la

piel. Es un paso adelante esperanzador en la posible utilización de células iPS en la terapia celular del futuro.

Pensando en una futura aplicación clínica de estas técnicas hay que señalar dos inconvenientes: en primer lugar, la utilización de un retrovirus como vector para introducir los genes reguladores que reprograman las células somáticas y, en segundo lugar, en el caso de Yamanaka, la utilización del proto-oncogén *c-myc*, lo cual puede suponer un obstáculo para lograr la autorización para llevar a cabo la investigación clínica. De hecho, un 20% de los ratones implantados con células iPS desarrollaron teratomas cancerosos.

La publicación de estas investigaciones oscurece en alguna medida la que una semana antes (el 14 de noviembre de 2007) habían hecho público Mitalipov y colaboradores, del Oregon National Primate Research Center, en la revista *Nature online* (26), quienes obtuvieron dos líneas celulares troncales embrionarias de un primate no humano (un macho adulto de nueve años de macaco rhesus, *Macaca mulata*) mediante la técnica de transferencia nuclear de células somáticas (SCNT). En principio lograron la formación de 35 blastocistos clónicos a partir de 213 transferencias nucleares (un 16% de éxito), obteniendo finalmente dos líneas celulares troncales embrionarias a partir de 304 ovocitos procedentes de 14 hembras. Este intento de abrir las puertas a la clonación terapéutica humana puede que resulte innecesario si llega a hacerse una realidad clínica la reprogramación de células somáticas adultas utilizando técnicas semejantes a las de Yamanaka y Thomson. En este contexto cabe señalar que Ian Wilmut, de la Universidad de Edimburgo y padre científico de la oveja Dolly, ya ha anunciado que abandona la investigación en clonación terapéutica humana para pasarse a la utilización de la técnica de reprogramación de Yamanaka. También José B. Cibelli, uno de los pioneros de la clonación humana (27, 28) (Cibelli *et al.*, 2001, 2002), se ha manifestado a favor de la nueva técnica de reprogramación mientras que, por ejemplo en España, otros científicos siguen agarrándose a la investigación con células troncales embrionarias como a un clavo ardiendo.

Uno de los problemas bioéticos que actualmente vivimos es el que contrapone al imperativo categórico kantiano con el imperativo tecnológico: «como se puede hacer, hay que hacerlo». Como decía

Hans Jonas (1979) en su obra *El principio de responsabilidad. Ensayo de una ética para la civilización tecnológica*:

«La tesis de partida de este libro es que la promesa de la técnica moderna se ha convertido en una amenaza, o que la amenaza ha quedado indisolublemente asociada a la promesa... Lo que hoy puede hacer el hombre —y después, en el ejercicio insoslayable de ese poder, tiene que seguir haciendo— carece de parangón en la experiencia pasada».

### BIBLIOGRAFÍA

- (1) LACADENA, J. R. (1995): Historia «nobelada» de la Genética: Concepto y método. *Discurso de Ingreso en la Real Academia Nacional de Farmacia del Instituto de España*. Madrid, 76 pp.
- (2) LACADENA, J. R. (2006): Conmemorando los 100 años del término «Genética» (1905-2005): Una historia «nobelada» de la Genética. *Conferencia Plenaria pronunciada en el Congreso de la Sociedad Española de Genética, Almería, 2005, Secretariado de Publicaciones, Universidad de León y Sociedad Española de Genética*, 109 pp.
- (3) HANSSON, G. K. (2007): Gene modification in mice. Advanced information, *The Nobel Assembly at Karolinska Institutet, página web Nobelprize.org*
- (4) FOLGER, K. R.; WONG, E. A.; WAHL, G.; CAPECCHI, M. R. (1982): Patterns of integration of DNA microinjected in cultured mammalian cells: Evidence for homologous recombination between injected plasmid DNA molecules. *Mol. Cell Biol.* 2: 1372-1387.
- (5) CAPECCHI, M. R. (2001): Generating mice with targeted mutations. *Nat. Med.* 7: 1086-1090.
- (6) THOMAS, K. R.; FOLGER, K. R.; CAPECCHI, M. R. (1986): High frequency targeting of genes to specific sites in the mammalian genome. *Cell.* 44: 419-428.
- (7) SMITHIES, O.; CONNELL, G. E.; DIXON, G. H. (1962): Chromosomal rearrangements and the evolution of haptoglobin genes. *Nature.* 196: 232-236.
- (8) SLIGHTORN, J. L.; BLECHL, A. E.; SMITHIES, O. (1980): Human fetal Gg y Ag globin genes: Complete nucleotide sequences suggest that DNA can be exchanged between these duplicated genes. *Cell.* 21: 627-638.
- (9) SMITHIES, O.; GREGG, R. G.; BOGGS, S. S.; DORALEWSKI, M. A.; KUCHERLAPATI, R. S. (1985): Insertion of DNA sequences into the human beta-globin locus by homologous recombination. *Nature.* 317: 230-234.
- (10) EVANS, M. J.; KAUFMAN, M. H. (1981): Establishment in culture of pluripotent cells from mouse embryos. *Nature.* 292: 154-15.
- (11) BRADLEY, A.; EVANS, M. J.; KAUFMAN, M. H.; ROBERTSON, E. (1984): Formation of germ-line chimaeras from embryo-derived teratocarcinoma cell lines. *Nature.* 309: 255-256.

- (12) ROBERTSON, E.; BRADLEY, A.; KUEHN, M.; EVANS, M. J. (1986): Germ-line transmission of genes introduced into cultured pluripotential cells by retroviral vector. *Nature*. 323: 445-448.
- (13) KUEHN, M. R.; BRADLEY, A.; ROBERTSON, E.; EVANS, M. J. (1987): A potential animal model for Lesch-Nyhan syndrome through introduction of HPRT mutations into mice. *Nature*. 326: 295-298.
- (14) HOOPER, M.; HARDY, K.; HANDYSIDE, A.; HUNTER, S.; MONK, M. (1987): HPRT-deficient (Lesch-Nyhan) mouse embryos derived from germline colonization by cultured cells. *Nature*. 326: 292-295.
- (15) DOETSCHMAN, T.; GREGG, R. G.; MAEDA, N.; HOOPER, M. L.; MELTON, D. W.; THOMPSON, S.; SMITHIES, O. (1987): Targeted correction of a mutant HPRT gene in mouse embryonic stem cells. *Nature*. 330: 576-578.
- (16) THOMAS, K. R.; CAPECCHI, M. R. (1987): Site-directed mutagenesis by gene targeting in mouse embryo-derived stem cells. *Cell*. 51: 503-512.
- (17) MANSOUR, S. L.; THOMAS, K. R.; CAPECCHI, M. R. (1988): Disruption of the proto-oncogene int-2 in mouse-embryo-derived stem cells: a general strategy for targeting mutations to non-selectable genes. *Nature*. 336: 348-352.
- (18) CLARKE, L. L.; GRUBB, B. R.; GABRIEL, S. E.; SMITHIES, O.; KOLLER, B. H.; BOUCHER, R. C. (1992): Defective epithelial chloride transport in a gene-targeted mouse model of cystic fibrosis. *Science*. 257: 1125-1128.
- (19) SNOUWAERT, J. N.; BRIGMAN, K. K.; LATOUR, A. M.; MALOUF, N. N.; BOUCHER, R. C.; SMITHIES, O., *et al.* (1992): An animal model for cystic fibrosis made by gene-targeting. *Science*. 257: 1083-1088.
- (20) SMITHIES, O.; MAEDA, N. (1995): Gene targeting approaches to complex genetic diseases: Atherosclerosis and essential hypertension. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 92: 5266-5272.
- (21) THOMSON, J. A.; ITSKOVITZ-ELDOR, J.; SHAPIRO, S. S.; WAKNITZ, M. A.; SWIERGIEL, J. J.; MARSHALL, V. S.; JONES, J. M. (1998): Embryonic stem cells derived from human blastocysts. *Science*. 282: 1145-1147.
- (22) YU, J.; VODYANIK, M. A.; SMUGA-OTTO, K.; ANTOSIEWICZ-BOURGET, J.; FRANE, J. L.; TIAN, S.; NIE, J.; JONSDOTTIR, G. A.; RUOTTI, V.; STEWART, R.; SLUKVIN, I. I.; THOMSON, J. A. (2007): Induced pluripotent stem cell derived from human somatic cells. *Science* doi:10.1126/science.1151526.
- (23) TAKAHASHI, K., *et al.* (2007): *Cell* doi:10.1016/j.cell.2007.11.019.
- (24) TAKAHASHI, K.; YAMANAKA, S. (2006): Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 126: 663-676.
- (25) HANNA, J.; WERNING, M.; MARKOULAKI, S.; SUN, CH-W.; MEISSNER, A.; CASSADI, J. P.; BEARD, C.; BRAMBRINK, T.; WU, L-CH.; TOWNES, T. M.; JAENISCH, R. (2007): Treatment of sickle cell anemia mouse model with iPS cells generated from autologous skin. *Science* DOI: 10.1126/science.1152092.
- (26) BYRNE, J. A.; PEDERSEN, D. A.; CLEPPER, L. L.; NELSON, M.; SANGER, W. G.; GOKHALE, S.; WOLF, D. P.; MITALIPOV, S. M. (2007): Producing primate embryonic stem cells by somatic cell nuclear transfer. *Nature* doi:10.1038/nature 06357.

- (27) CIBELLI, J. B.; KIESSLING, A. A.; CUNNIFF, K.; RICHARDS, C.; LANZA, R. P.; WEST, M. D. (2001): Somatic cell nuclear transfer in humans: Pronuclear and early embryonic development. *E-biomed: The Journal of Regenerative Medicine*, 2: 25-31 (<http://www.liebertpub.com/ebi>).
- (28) CIBELLI, J. B.; LANZA, R. P.; WEST, M. D.; EZZELL, C. (2002): The first human cloned embryo. *Scient. Amer.* 286 (1): 42-49.

En esta ya institucionalizada sesión científica que cada año dedica la Real Academia Nacional de Farmacia a conmemorar los premios Nobel de Fisiología o Medicina y de Química, según el caso, el Doctor Lluís Montoliu José, Investigador Científico del Centro Nacional de Biotecnología, CSIC, Madrid, y Presidente de la International Society for Transgenic Technologies, nos expondrá su visión del Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2007 y de los tres galardonados en relación con la *tecnología knockout*.



## **La modificación genética dirigida en ratones es premiada con el Nobel de Fisiología o Medicina de 2007**

LLUÍS MONTOLIU\*

*Centro Nacional de Biotecnología, CSIC, Madrid*

### **RESUMEN**

El Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2007 ha sido otorgado, merecidamente, a los investigadores norteamericanos Mario Capecchi y Oliver Smithies, y al científico británico Sir Martin Evans, por sus contribuciones pioneras y diseño experimental conducentes a la obtención de los primeros ratones mutantes con una modificación genética dirigida, con la inactivación específica de un gen, dejando intacto el resto del genoma. Martin Evans describió, en 1981, la extraordinaria plasticidad de las células troncales embrionales pluripotentes de la masa interna celular del blastocisto, lo que permitía mantenerlas en cultivo indefinidamente, modificarlas genéticamente y reintroducirlas en un nuevo blastocisto, sin que perdieran la posibilidad de convertirse en cualquiera de los tipos celulares que pueblan un organismo adulto, incluyendo la línea germinal. Mario Capecchi exploró, en los años ochenta, las estrategias que permitieron modificar, de forma selectiva, una determinada secuencia genética mediante el procedimiento de recombinación homóloga y estableció en 1988 el método general de selección doble positiva-negativa. Finalmente, Oliver Smithies, en 1989, fue el primer investigador que integró las evidencias experimentales de sus dos colegas, modificó un gen (lo inactivó) en células troncales embrionales pluripotentes en cultivo, obtuvo después un ratón quimérico y, finalmente, mediante cruces, un animal que, en todas sus células, era portador de la mutación inicial del gen seleccionado.

---

\* **Información de contacto:**

Lluís Montoliu

Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC)

Campus de Cantoblanco, c/ Darwin, 3

28049 Madrid (España)

Telf.: 91 585 48 44. Fax: 91 585 45 06

e-mail: [montoliu@cnb.csic.es](mailto:montoliu@cnb.csic.es)

**Abreviaturas:** ES (del inglés, *embryonic stem cells*).

**Palabras clave:** Células troncales embrionarias.—Ratones mutantes.—Blastocistos.—Recombinación homóloga.—Genómica funcional.

### SUMMARY

#### **Gene targeting in mice awarded with the 2007 Nobel Prize in Physiology or Medicine**

The Nobel Prize in Physiology or Medicine for 2007 has been awarded jointly, well deserved, to the American scientists Mario Capecchi and Oliver Smithies, and to the British scientist Sir Martin Evans, for their pioneer contributions and experimental design resulting in the obtention of the first knockout mice with a gene targeted event, with the specific inactivation of a gene, leaving the rest of the genome intact. Martin Evans described, in 1981, the extraordinary plasticity of pluripotent embryonic stem cells, from the inner cell mass of the blastocyst, thus allowing their maintenance in culture indefinitely, their genetic manipulation and, eventually, their reintroduction in a new blastocyst, without losing their capacity to differentiate to any of the cellular types found in an adult organism, including the germ line. Mario Capecchi explored, in the 80s, the strategies that allowed him to selectively alter a given genetic sequence, using the homologous recombination procedure, and established, in 1988, the general method of positive-negative double selection. Finally, Oliver Smithies, in 1989, modified a first gene (inactivated) in embryonic stem cells in culture, later obtained a chimera and eventually, through a number of crosses, an animal that, in all of its cells, was carrying the initial mutation of the selected gene.

**Keywords:** Embryonic stem cells.—Knockout mice.—Blastocysts.—Homologous recombination.—Functional genomics.

### **EL PREMIO NOBEL DE FISIOLÓGÍA O MEDICINA DE 2007**

El 8 de octubre de 2007, la Asamblea Nobel del Instituto Karolinska (Estocolmo, Suecia) anunció su decisión de otorgar el premio Nobel de Fisiología o Medicina de 2007 a tres destacados científicos, de forma conjunta. Los científicos premiados, merecidamente, fueron Mario Capecchi, Martin J. Evans y Oliver Smithies por sus logros y descubrimientos de «los principios para la incorporación de modificaciones genéticas específicas en ratones mediante el uso de células troncales embrionarias» (Figura 1). Pocas veces un premio Nobel de Medicina ha sido tan celebrado, a la par que esperado desde hace tiempo, por la comunidad de investigadores en biomedicina como en

esta ocasión. El conjunto de los descubrimientos premiados, que a continuación se desglosarán y discutirán, y las individualidades científicas mencionadas explícitamente (e implícitamente) en el premio, hacen que este prestigioso galardón venga a reconocer la relevancia y trascendencia de una de las revoluciones tecnológicas más importantes de la biología moderna, esto es, la posibilidad de obtener animales (ratones) con mutaciones específicas en su genoma, con objeto de poder dilucidar la función del gen que resulta alterado por la modificación en un organismo adulto, mientras que el resto de su genoma permanece intacto. Como en tantas otras ocasiones, sin duda en esta también, se puede decir que en este premio «*son* todos los que *están*, pero no *están* todos los que *son*». Sin embargo, los tres científicos elegidos representan fielmente el formidable esfuerzo y concatenación de eventos científicos y técnicos, realizados de forma independiente, pero usando cada uno de los tres investigadores los recursos y hallazgos publicados por los otros dos, que culminó en 1989 con la obtención del primer ratón mutante con una alteración genética específica, planificada, en su genoma (1).

Los tres investigadores premiados: Mario Capecchi, Sir Martin Evans y Oliver Smithies son muy conocidos en el campo y, ellos mismos han coincidido en otras muchas ocasiones anteriores en los que se les ha galardonado, por parte de otras instituciones, por similares motivos por los que ahora, finalmente, reciben el esperado Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2007. Quizá uno de los premios más importantes recibidos anteriormente, de forma conjunta, también por los tres investigadores, fue el Premio Albert Lasker de investigación médica básica, en 2001, otorgado en el mes de septiembre en New York, pocos días después del fatídico y desgraciadamente famoso 11 de septiembre (<http://www.laskerfoundation.org/awards/library/2001basic.shtml>). En esa ocasión el jurado destacó que las razones para el premio eran «el desarrollo de una tecnología poderosa para la modificación del genoma del ratón con precisión exquisita, lo que permite la creación de modelos animales de enfermedades humanas».

Ambas frases, la que se usó para razonar el premio Albert Lasker en 2001 y la usada para comunicar el premio Nobel en 2007, recogen a la perfección tanto los hechos científicos relevantes como la trascendencia en biomedicina de los descubrimientos premiados.

**The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2007**

"for their discoveries of principles for introducing specific gene modifications in mice by the use of embryonic stem cells"

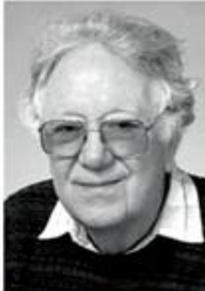
 <p>Photo: Tim Roberts/PR Newswire. © HHMI</p> <p><b>Mario R. Capecchi</b></p> <p>1/3 of the prize</p> <p>USA</p> <p>University of Utah Salt Lake City, UT, USA; Howard Hughes Medical Institute</p> <p>b. 1937 (in Italy)</p>	 <p>Photo: The Press Association Limited</p> <p><b>Sir Martin J. Evans</b></p> <p>1/3 of the prize</p> <p>United Kingdom</p> <p>Cardiff University Cardiff, United Kingdom</p> <p>b. 1941</p>	 <p>Photo: Scanpix/Dan Sears</p> <p><b>Oliver Smithies</b></p> <p>1/3 of the prize</p> <p>USA</p> <p>University of North Carolina at Chapel Hill Chapel Hill, NC, USA</p> <p>b. 1925 (in United Kingdom)</p>
---	--	---

FIGURA 1. *Comunicado original y fotografías de los investigadores premiados que aparecen en la WEB oficial de la fundación Nobel (reproducido a partir del contenido de la página WEB [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2007/](http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2007/)).*

## LOS INVESTIGADORES PREMIADOS

**Mario R. Capecchi** nació en Italia, en 1937, pero a raíz de la segunda guerra mundial emigró con su familia a los Estados Unidos de América, donde acabó aprendiendo a leer y escribir a los nueve años y obteniendo, finalmente, su nacionalidad norteamericana. Realizó su doctorado en biofísica en 1967, por la Universidad de Harvard (Cambridge, MA, USA). Actualmente es profesor de genética humana y biología en la Universidad de Utah, en Salt Lake City (UT, USA), e investigador del prestigioso Howard Hughes Medical Institute.

Mario Capecchi, junto con Oliver Smithies, tuvo la brillante idea e imaginó que el proceso de recombinación homóloga, de apareamiento de hebras del ADN en razón de la similitud de secuencias, y la posterior resolución del complejo con la alteración de la secuencia primaria genética, podía ser usado específicamente para la modificación de genes en células de mamíferos (2, 3). Para ello optimizó los métodos existentes de modificación genética celular e incorporó la microinyección directa como protocolo que aumentaba la eficacia del proceso hasta obtener un evento de recombinación homóloga por cada 1.000 células microinyectadas (2). Posteriormente, trasladó sus observaciones a las células troncales embrionarias pluripotentes de ratón (células ES), que obtuvo del laboratorio de Martin Evans, entre otros, con el objetivo de inactivar genes de forma específica, mediante recombinación homóloga. Usó primero genes directamente seleccionables, como el gen que codifica para la hipoxantina fosforibosil transferasa (HPRT) (4), cuyas mutaciones pueden seleccionarse en un medio de cultivo determinado; y, posteriormente, utilizó en sus experimentos genes que no eran directamente seleccionables, como el proto-oncogén *int-2* (5), para lo cual diseñó lo que ha sido, a la postre, probablemente su mayor contribución en el campo y lo que le ha valido el reconocimiento internacional y todos los premios recibidos, incluyendo el reciente Premio Nobel. Mario Capecchi diseñó para estos genes, cuyas mutaciones no eran directamente seleccionables (esto es, la inmensa mayoría de los genes), el sistema doble de selección positiva-negativa de clones de células ES recombinantes portadores de la mutación específica deseada, mediante el uso combinado de la resistencia al antibiótico neomicina, por incorporación de un gen que codificaba para la misma, y la mortalidad inherente de la timidina quinasa del virus del herpes en presencia de análogos de nucleósidos, como el ganciclovir (6, 7) (Figura 2). Con esta estrategia, de aplicación universal, llegó la verdadera revolución en biología molecular del ratón, pasándose a obtenerse en los años siguientes, y hasta la fecha, innumerables ratones mutantes portadores de mutaciones específicas, los denominados ratones *knock-out*, utilizando la terminología anglosajona de origen pugilístico que tan sucinta y estupendamente describe de forma muy obvia el proceso realizado, la inactivación de un gen.

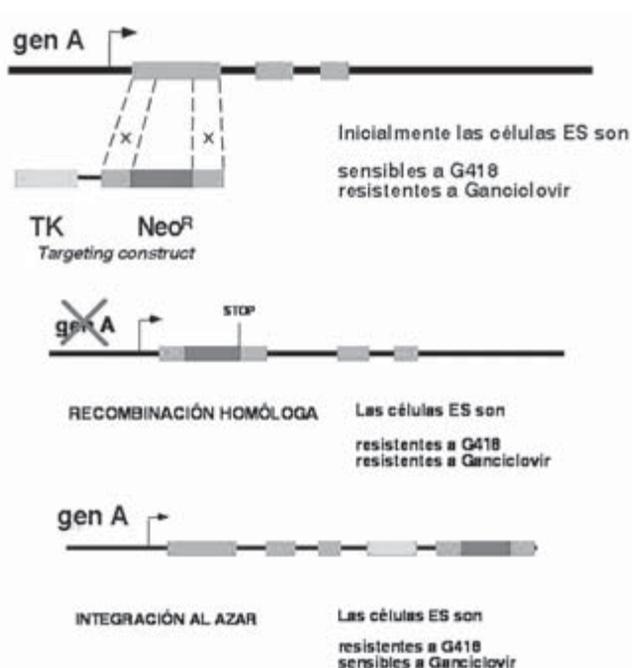


FIGURA 2. *Estrategia general para la obtención de una mutación específica mediante la doble selección positiva y negativa, descrita por Mario Capecchi.*

La incorporación de la mutación mediante recombinación y a través de las regiones de homología de secuencias, bajo la selección positiva aplicada mediante el gen de resistencia a la neomicina se complementa con la selección negativa, para evitar inserciones al azar, asociada a la presencia del gen HSV-tk que determina la mortalidad de la célula en presencia de ganciclovir (4).

En el artículo probablemente clave en la contribución de Mario Capecchi a todas estas tecnologías (4), en el que demuestra que es posible interrumpir, de forma específica, el gen HPRT con el gen de resistencia a la neomicina, usando vectores de recombinación homóloga, tanto de inserción como de sustitución, el manuscrito lo concluye con un párrafo premonitorio, símbolo de todos los desarrollos y ratones *knock-out* que vendrían posteriormente. Dice así: «*We have demonstrated that we can inactivate by gene targeting a specific locus in the mouse genome. The protocol we have developed to inactivate the endogenous Hprt gene should be adaptable to other genes as well. We have also shown that ES cells are a suitable host for gene targeting experiments. It is hoped that this combination of using ES cells as the*

*recipient cell line and site-specific mutagenesis achieved by gene targeting will provide the means for generating mice of any desired genotype. An advantage of this scenario is that the first generation chimera will usually be heterozygous for the targeted mutation and that subsequent breeding can be used to generate the homozygous animal. Thus, only one of the two loci need be inactivated, and recessive lethals can be maintained as heterozygotes. If successful, this technology will be used in the future to dissect the developmental pathway of the mouse as well as to generate mouse models for human genetic diseases» (4).*

**Sir Martin J. Evans** nació en 1941 en el Reino Unido y mantiene su nacionalidad británica. Obtuvo su doctorado en anatomía y embriología en 1969 por el University College London (UCL). Actualmente es el director de la facultad de biociencias y profesor en genética de mamíferos por la Universidad de Cardiff, en el Reino Unido.

Martin Evans, embriólogo de formación, y probablemente el más prematuro de los tres investigadores premiados en el campo objeto del galardón, estaba interesado en explorar y entender la capacidad de determinados tipos celulares de diferenciarse, de convertirse, en cualquiera de los más de 200 tipos celulares existentes en un mamífero adulto. Inicialmente, en los primeros años setenta del siglo pasado, Martin Evans fijó su atención en las células que aparecían en tumores de la línea germinal, en las gónadas, denominados carcinomas embrionarios o teratocarcinomas, de los que podían obtenerse células pluripotentes, denominadas células EC (del inglés, *embryonal carcinoma cells*) (8) con la capacidad de diferenciarse a virtualmente cualquier tipo celular (9). Este primer trabajo, realizado en colaboración con la investigadora Gail Martin, dio pie a explorar la capacidad de colonización de embriones preimplantacionales por parte de estas mismas células EC (10) y comprobó su participación efectiva en la embriogénesis normal del ratón (11), tras la microinyección de estas células EC en blastocistos de ratón. Las células EC las obtuvo a partir de los teratomas que, con elevada frecuencia, se daban en una cepa de ratón (129Sv) que había sido descubierta por Leroy Stevens (The Jackson Laboratory) en 1954 (12) y en la que ya se había determinado la capacidad diferenciadora de los cuerpos embrioides que podían derivarse de ellas (13) y su clonalidad y aparente multipotencialidad (14).

Sin embargo, también pudo comprobar que el origen canceroso de estas células determinaba la aparición de tumores en los ratones quiméricos obtenidos, que no logragaban colonizar la línea germinal, a la par que observó alteraciones cariotípicas graves en las células EC que desaconsejaban su uso como vehículo para trasladar modificaciones genéticas al genoma del ratón (11).

Tras este fracaso inicial fijó su atención en las células embrionarias presentes en la masa interna celular del blastocisto, y descubrió que tenían unas características similares a las células EC, en relación a las proteínas que sintetizaban, lo que sugería fuertemente su probable pluripotencia (15). En efecto, al año siguiente, en 1981, publicó su artículo científico principal, por el que se le reconoce internacionalmente y por lo que se le premia ahora con el galardón Nobel, demostrando el aislamiento y el establecimiento original de cultivos de células embrionarias pluripotentes (células ES) obtenidos de la masa interna celular de blastocistos de ratón (16). Estas células tenían un aspecto muy parecido a las células EC, formaban teratomas *in vivo* con la aparición de múltiples tipos celulares al ser inyectados en ratones atímicos, tenían el cariotipo estable propio de las células de ratón (20 pares de cromosomas) y, lo que era más importante, formaban «espléndidas quimeras», en palabras del propio Martin Evans (17) (Figura 3).

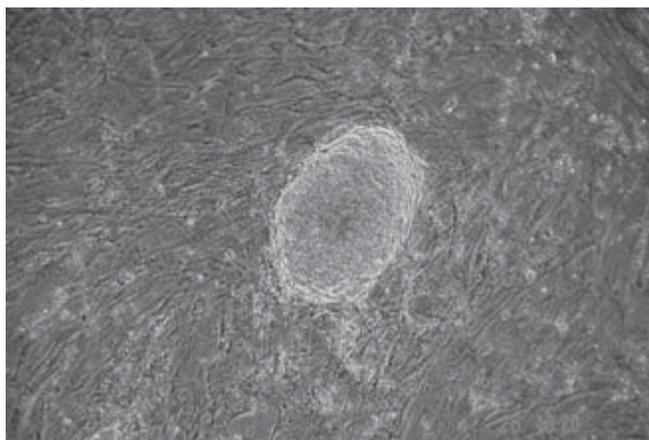


FIGURA 3. **Células troncales embrionarias pluripotentes de ratón (células ES).** La fotografía muestra una colonia de células ES de la cepa R1 creciendo sobre un césped de fibroblastos embrionarios de ratón (MEFs). Fotografía: Lluís Montoliu.

Sin embargo, siendo este descubrimiento cierto, publicado en la revista *Nature* en el mes de julio de 1981 y llevado a cabo en colaboración con otro embriólogo, Martin H. Kaufman, no es menos cierto que unos meses más tarde, en diciembre de 1981, la investigadora Gail Martin, anterior colaboradora del propio Martin Evans, publicó un trabajo científico en la revista *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, describiendo el aislamiento y el cultivo de las mismas células ES, también a partir de blastocistos de ratón (18), utilizando otra cepa y un procedimiento distinto al usado por Martin Evans (16) y, a la postre, el protocolo que posteriormente ha sido utilizado de forma habitual en los laboratorios para el aislamiento de nuevas células ES. Por ello, desde entonces, internacionalmente, la «paternidad» de las células ES se atribuye, tanto a Martin Evans como a Gail Martin, profesora del departamento de anatomía de la Universidad de California en San Francisco y actual directora del programa de biología del desarrollo, quien sin embargo no ha merecido la misma atención por parte de la academia sueca para incluirla entre los galardonados.

Martin Evans, tras la inicial caracterización de las células ES en 1981, continuó explorando sus propiedades pluripotentes y demostró, en 1984, que no sólo contribuían de forma muy importante a la formación de quimeras, sino que lograban colonizar la línea germinal del individuo quimérico resultante, consiguiéndose la transmisión del genotipo celular inicial a las generaciones posteriores (19). Este importante artículo tenía como primer autor a Allan Bradley, actual director del The Wellcome Trust Sanger Institute.

Seguidamente el laboratorio de Martin Evans se preocupó de demostrar que era posible modificar genéticamente estas células ES en cultivo y trasladar luego la modificación genética al ratón a través de la línea germinal, utilizando a las propias células ES como vehículo. Decidió intentarlo primero usando retrovirus (20), y logró demostrar, en octubre de 1986, que era posible transmitir por línea germinal en ratones el genotipo de células ES modificadas genéticamente por vectores retrovirales (21), experimento que confirmaron, apenas dos meses más tarde, de forma independiente, Achim Gossler y colaboradores, en el laboratorio de Rolf Kemler (22).

Nuevamente el trabajo del laboratorio de Martin Evans fue decisivo en la creación del que se considera es el primer modelo animal,

obtenido por modificación genética, de una enfermedad humana, el síndrome de Lesch-Nyhan, cuya causa molecular es la mutación del gen *HPRT*, situado en el cromosoma X, y que cursa con alteración del metabolismo de purinas y desordenes neurológicos y motores graves. Mediante mutagénesis inducida por integración de retrovirus y selección de células ES mutantes en medio selectivo lograron generar finalmente ratones quiméricos que transmitían a su descendencia la mutación original, generando un modelo animal de la enfermedad congénita humana (23). Un trabajo muy similar, pero realizado independientemente, apareció conjuntamente en el mismo número de la revista *Nature* por parte de Martin Hooper y colaboradores (24).

En el trabajo de Martin Evans en el cual demostraba la posibilidad de mutar el gen *HPRT* en células ES y trasladar la mutación, por línea germinal, a la descendencia (23), se postulaba que quizá fuera posible en algún momento producir alteraciones específicas en genes endógenos mediante recombinación homóloga, en combinación con las células ES, citando para ello los trabajos pioneros de los dos otros investigadores premiados, Mario Capecchi (2) y Oliver Smithies (25), que habían demostrado que la modificación dirigida del genoma en células en cultivo era posible. En concreto, sus palabras, igualmente premonitorias, también en el último párrafo del artículo, eran: «*The success of this approach for the genetic manipulation of the mouse opens up the possibility of deriving strains carrying specifically induced alterations in other genes, as long as the mutant cells can be selected from the population of infected cells or easily screened for. It may also eventually be possible to produce specific alterations in endogenous genes through homologous recombination with cloned copies modified in vitro*» (20).

Finalmente, **Oliver Smithies**, el tercero de los investigadores premiados con el Nobel de Fisiología o Medicina 2007, y también el de mayor edad, nació en 1925 en el Reino Unido pero posteriormente obtuvo la nacionalidad norteamericana. Realizó su doctorado en bioquímica en 1951 en la Universidad de Oxford, en el Reino Unido, y actualmente es profesor de Patología y de medicina de laboratorio en la Universidad de North Carolina en Chapel Hill, NC; USA.

Oliver Smithies, al igual que Mario Capecchi, se interesó por los mecanismos que permitían la modificación genética del genoma me-

diante recombinación homóloga en células de ratón en cultivo (25), cuyo mecanismo, descrito inicialmente en bacterias, ya había merecido la concesión de otro premio Nobel, en 1958, a Joshua Lederberg. El laboratorio de Smithies demostró que la maquinaria necesaria para la recombinación homóloga estaba operativa y funcional en células de mamífero, utilizando plásmidos con genes seleccionables portadores de mutaciones en regiones distintas, pero de cuya reparación mediante recombinación homóloga podían obtenerse productos finales funcionales, tanto entre moléculas de ADN no integradas (26) como con secuencias de ADN integradas en el genoma (27).

Con estas premisas metodológicas, habiendo demostrado la posibilidad de modificar secuencias de ADN mediante recombinación homóloga, tan sólo les faltaba, a Oliver Smithies y a Mario Capecchi, lanzarse a probar otro tipo celular, distinto de los que habían estado usando en sus trabajos (mayoritariamente fibroblastos). En efecto, las células ES, que había obtenido el laboratorio de Martin Evans, fueron las que suscitaron la atención de los otros dos investigadores.

En primer lugar, Oliver Smithies recibió de Martin Evans, en una visita a su laboratorio, las células ES que habían sido descritas unos pocos años antes (16) y utilizadas para la generación de células deficientes en el gen *HPRT* (23). Oliver Smithies también usó las células ES portadoras de mutaciones espontáneas en el gen *HPRT* que habían sido caracterizadas anteriormente (24), y decidió utilizarlas en un experimento de recombinación homóloga para justamente lo contrario, para corregir esta mutación y recuperar la función del gen *HPRT* inicialmente mutado en células ES, seleccionándolas en presencia de medio HAT (con hipoxantina, aminopterina y timidina) que requiere de la actividad del enzima *HPRT* para que las células puedan sobrevivir (28). También reprodujo los experimentos iniciales de Martin Evans, generando mutaciones *de novo* en el gen *HPRT* en células ES, pero esta vez mediante recombinación homóloga y selección por resistencia al análogo de neomicina G418 y presencia del metabolito 6-tioguanina, usado para la selección de mutantes del gen *HPRT* (29).

Sin embargo, la que es posiblemente la contribución fundamental y el experimento clave del laboratorio de Oliver Smithies fue publicado en noviembre de 1989, en la revista *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* (1). En ese artículo se demostraba, por vez primera, que una modificación planificada y obtenida

mediante recombinación homóloga en un gen específico (gen *HPRT*), usando células ES de ratón, podía transmitirse por la línea germinal obteniéndose primero ratones quiméricos (Figura 4) y, posteriormente, la descendencia que heredaba en su genoma, con precisión, la modificación inicialmente establecida en las células ES en cultivo.

Sin duda, el artículo del laboratorio de Oliver Smithies, de 1989, representa el primer ratón en el cual confluían, de forma precisa, planificada y efectiva, las tecnologías de recombinación homóloga, células ES y transmisión de la mutación por vía germinal a la descendencia a través de los ratones quiméricos generados (1).

Oliver Smithies publicó, simultáneamente al artículo clave de su laboratorio, otro trabajo importante en el que demostraba que el mismo proceso era posible ser replicado en otros loci, con genes que probablemente no se expresaban en las células ES; como el gen de la beta 2-microglobulina, generando la mutación y el ratón *knockout* correspondiente (30).



FIGURA 4. **Ratones quiméricos.** Quimeras obtenidas tras la agregación de células ES de la cepa R1 (pigmentadas) con embriones de ocho células de ratón de la cepa CD1 (albina). Fotografía: Lluís Montoliu.

En su artículo fundamental de 1989 (1), Oliver Smithies concluía el texto del manuscrito con el siguiente párrafo, premonitorio de la revolución que se avecinaba en biología y biomedicina: «*The use of*

*homologous recombination to alter chosen genes in a preplanned way in animal germ lines is likely to be generally applicable. Homologous recombination has been used to modify genes in ES cells that are probably not expressed, and genes for which no direct selection is available. The procedure is likely to be applicable to species other than the mouse as appropriate ES cell lines become available» (1).*

## **IMPACTO DE ESTAS TECNOLOGÍAS EN BIOMEDICINA**

Conocido el genoma humano y el de otras especies de mamíferos próximas a nosotros, como el ratón, las tecnologías de modificación genética dirigida desarrolladas en este roedor, que han merecido el Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2007, permiten progresar en el conocimiento exhaustivo y sistemático de nuestros genes, aumentar la comprensión biológica de sistemas complejos como son los mamíferos y desarrollar modelos animales que reproduzcan fielmente las alteraciones genéticas observadas en muchas patologías humanas congénitas.

En general, se sabe que el genoma de los mamíferos contiene unos 22.000 genes. La función de muchos de ellos, de su inmensa mayoría, está conservada evolutivamente, es decir, el producto del gen A realiza la misma función, o muy parecida, en el ratón y en el hombre. Así pues, si averiguamos cuál es la función del gen A en el ratón, por ejemplo, mediante la inactivación específica de este gen por procedimientos de recombinación homóloga en células ES, y obtenemos posteriormente el ratón mutante que carezca del gen A, podremos analizar el fenotipo resultante y, a partir de estas observaciones, deducir cuál sería la función de este mismo gen en humanos.

De forma parecida, si de nuestras investigaciones moleculares logramos identificar una mutación genética en un determinado locus y creemos que es la causa de la enfermedad congénita que presenta el paciente, podemos intentar reproducir, también mediante técnicas de inactivación específica de ese mismo locus por procedimientos de recombinación homóloga en células ES y producción posterior del ratón *knockout* correspondiente, un animal con la misma mutación observada en humanos, pero ahora presente en el locus homólogo de ratón. El estudio de las características, respues-

tas y comportamiento de ese nuevo modelo animal así generado, o de su respuesta a fármacos o tratamientos, permitirá aumentar nuestro conocimiento de la enfermedad y posibilitará el desarrollo de terapias curativas o paliativas para la condición genética en estudio. Hoy en día, prácticamente todas las disciplinas médicas, sin excepción, pueden contar con modelos animales obtenidos mayoritariamente en ratones mediante modificación genética dirigida y son innumerables las revisiones específicas o más generalistas existentes al respecto, que dan cuenta de los múltiples modelos animales generados (31, 32).

La limitación de las técnicas de modificación dirigida del genoma del ratón radicaba en la existencia de muchos genes pleiotrópicos, con patrones de expresión complejos, presentes en etapas del desarrollo embrionario y en fases de la vida adulta. Por ello, cualquier intento de inactivar uno de estos genes conllevaba la muerte del animal en algún momento del desarrollo, imposibilitando el estudio. Este problema se solucionó con la aparición de la estrategia de generación de mutaciones condicionales, con herramientas tecnológicas trasladadas por el laboratorio de Klaus Rajewsky desde las bacterias a las células de mamífero, en concreto usando las secuencias loxP y la recombinasa específica CRE que las reconoce, eliminando todo aquello que encuentra entre dos de esas secuencias situadas consecutivamente y en la misma dirección en una molécula de ADN (33). La combinación de técnicas de marcaje específico de un gen, delimitado por secuencias loxP, mediante técnicas de recombinación homóloga en células ES, con la preparación de líneas de ratones transgénicos con expresión específica de la CRE en determinados tejidos, permitía inactivar (eliminar) el gen en estudio solamente en aquellos tejidos en los cuales existía actividad CRE, permitiendo en muchos casos superar la fase de mortalidad embrional o perinatal y así desarrollar individuos adultos en los que poder investigar el resultado de la mutación en un tejido concreto (34).

La mejora y optimización de todas las técnicas de modificación dirigida del genoma del ratón ha permitido, a lo largo de estos veinte años desde la obtención del primer ratón con una mutación planificada, acumular unos pocos miles de ratones *knock-outs* y variantes relacionadas (*knock-ins*, *knock-downs*). Sin embargo, todavía quedan muchos genes del genoma de cuya función y relevancia no co-

nocemos nada o apenas nada. Por ello, en la actualidad, diversos consorcios internacionales han iniciado proyectos de mutagénesis sistemática del genoma de ratón, utilizando células ES, inserciones al azar o de forma dirigida, y derivando posteriormente ratones quiméricos de todas y cada una de las modificaciones génicas producidas. El objetivo es poder disponer primero de toda una colección de células ES con mutaciones en todos y cada uno de los más de 20.000 genes y, eventualmente, disponer de los ratones mutantes correspondientes, en los que evaluar los efectos de la ausencia de todos y cada uno de los genes investigados. En Europa, esta iniciativa a gran escala se denomina EUCOMM (*European Conditional Mouse Mutagenesis Program*) (35). Existen iniciativas similares en Canadá (North-COMM) y en Estados Unidos (KOMP).

## PERSPECTIVAS

Todavía son muchos los modelos animales que restan por generar hasta completar una biblioteca virtual de ratones *knock-out*, cada uno con un gen inactivado de los más de 20.000 genes existentes en un genoma de mamífero. Por ello, este campo seguirá siendo muy activo en biomedicina en los próximos años.

Por otra parte, quizás para el gran público, para la sociedad en general y para algunos científicos en particular, no directamente relacionados con estos temas, la existencia de las células troncales pluripotentes embrionarias se dio a conocer en 1998, cuando el trabajo de James Thomson demostró, diecisiete años más tarde tras los artículos de Evans (16) y Martin (18), que también era posible obtener células ES a partir de la masa interna celular de blastocistos humanos provenientes de los procesos de fecundación *in vitro* (36). En aquel entonces, ese trabajo —y otro similar, del laboratorio de Gearhart (37), que aportaba la novedad de obtener células parecidas a las ES a partir del primordio germinal, del esbozo gonadal de embriones en formación provenientes de abortos terapéuticos—, vino a coincidir casi en el tiempo con la descripción del primer evento de reconstrucción embrional y obtención de un mamífero adulto por transferencia nuclear de células somáticas (el nacimiento de la oveja *Dolly* mediante procedimientos de clonación reproductiva) (38), lo

cual rápidamente dio pie a propuestas combinatorias de ambas dos tecnologías con el objetivo de desarrollar estrategias terapéuticas alternativas en medicina regenerativa que vinieron a denominarse: procedimientos de clonación terapéutica (39). Finalmente, como tal, la clonación terapéutica, como prueba de concepto, solamente ha podido demostrarse experimentalmente en el ratón, en un experimento magistral desarrollado en el laboratorio de Rudolf Jaenisch (40) mientras que, por el momento, los diferentes intentos de establecer metodológicamente los primeros pasos en humanos han resultado o bien en fracasos, parciales o totales, o bien en intentos de fraude científico (41).

Por todo ello, no deja de ser sorprendente que en el mismo año que el comité Nobel premia el trabajo pionero de modificación genética dirigida del genoma del ratón a través de células ES, hayan aparecido unos trabajos científicos realizados por varios laboratorios de forma independiente (nuevamente destaca el laboratorio de James Thomson, más otro, japonés, liderado por Shinya Yamanaka), que describen la obtención de células pluripotentes inducidas, muy parecidas a las células ES en sus características, mediante la reprogramación nuclear de células somáticas (esencialmente fibroblastos) inducida por la expresión de un reducido conjunto de genes (42, 43). De nuevo en esta ocasión, los resultados obtenidos en ratones por el propio laboratorio de Yamanaka (44), aplicando procedimientos experimentales similares, precedieron a los reportados en humanos y ha sido precisamente en el ratón donde ha podido demostrarse que, desde todos los puntos de vista conocidos y documentados, estas células pluripotentes inducidas son formal y funcionalmente indistinguibles (45, 46) de las células ES inicialmente descritas por Martin Evans (16) y Gail Martin (18) en 1981, lo cual abre unas insospechadas vías para el estudio de protocolos alternativos de medicina regenerativa que pueden ahora progresar y diseñarse sin requerir el paso obligado por células embrionarias pluripotentes o células ES. Sin duda alguna, los próximos años y los experimentos venideros situarán correctamente la relevancia y trascendencia de estos extraordinarios descubrimientos, casi tan extraordinarios como los que, con todo merecimiento, han llevado a otorgar en 2007 el premio Nobel de Medicina o Fisiología a Mario Capecchi, Martin Evans y Oliver Smithies.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) KOLLER, B. H.; HAGEMANN, L. J.; DOETSCHMAN, T.; HAGAMAN, J. R.; HUANG, S.; WILLIAMS, P. J.; FIRST, N. L.; MAEDA, N. y SMITHIES, O. (1989): Germ-line transmission of a planned alteration made in a hypoxanthine phosphoribosyl-transferase gene by homologous recombination in embryonic stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 86: 8927-8931.
- (2) THOMAS, K. R.; FOLGER K. R.; CAPECCHI, M. R. (1986): High frequency targeting of genes to specific sites in the mammalian genome. *Cell.* 44: 419-428.
- (3) THOMAS, K. R.; CAPECCHI, M. R. (1986): Introduction of homologous DNA sequences into mammalian cells induces mutations in the cognate gene. *Nature.* 324: 34-38.
- (4) THOMAS, K. R.; CAPECCHI, M. R. (1987): Site-directed mutagenesis by gene targeting in mouse embryo-derived stem cells. *Cell.* 51: 503-512.
- (5) MANSOUR, S. L.; THOMAS, K. R.; CAPECCHI, M. R. (1988): Disruption of the proto-oncogene int-2 in mouse embryo-derived stem cells: a general strategy for targeting mutations to non-selectable genes. *Nature.* 336: 348-352.
- (6) CAPECCHI, M. R. (1989): The new mouse genetics: altering the genome by gene targeting. *Trends Genet.* 5: 70-76.
- (7) CAPECCHI, M. R. (1989): Altering the genome by homologous recombination. *Science.* 244: 1288-1292.
- (8) EVANS, M. J. (1972): The isolation and properties of a clonal tissue culture strain of pluripotent mouse teratoma cells. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 28: 163-176.
- (9) MARTIN, G. R.; EVANS, M. J. (1975): Differentiation of clonal lines of teratocarcinoma cells: formation of embryoid bodies in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 72: 1441-1445.
- (10) PAPAIOANNOU, V. E.; MCBURNEY, M. W.; GARDNER, R. L.; EVANS, M. J. (1975): Fate of teratocarcinoma cells injected into early mouse embryos. *Nature.* 258: 70-73.
- (11) PAPAIOANNOU, V. E.; GARDNER, R. L.; MCBURNEY, M. W.; BABINET, C.; EVANS, M. J. (1978): Participation of cultured teratocarcinoma cells in mouse embryogenesis. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 44: 93-104.
- (12) STEVENS, L. C.; LITTLE, C. C. (1954): Spontaneous Testicular Teratomas in an Inbred Strain of Mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 40: 1080-1087.
- (13) STEVENS, L. C. (1960): Embryonic potency of embryoid bodies derived from a transplantable testicular teratoma of the mouse. *Dev. Biol.* 2: 285-297.
- (14) KLEINSMITH, L. J.; PIERCE, G. B. Jr. (1964): Multipotentiality of single embryonal carcinoma cells. *Cancer Res.* 24: 1544-1551.
- (15) LOVELL-BADGE, R. H.; EVANS, M. J. (1980): Changes in protein synthesis during differentiation of embryonal carcinoma cells, and a comparison with embryo cells. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 59: 187-206.
- (16) EVANS, M. J.; KAUFMAN, M. H. (1981): Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature.* 292: 154-156.
- (17) EVANS, M. J. (2001): The cultural mouse. *Nat. Med.* 7: 1081-1083.

- (18) MARTIN, G. R. (1981): Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 78: 7634-7638.
- (19) BRADLEY, A.; EVANS, M.; KAUFMAN, M. H.; ROBERTSON, E. (1984): Formation of germ-line chimaeras from embryo-derived teratocarcinoma cell lines. *Nature*. 309: 255-256.
- (20) EVANS, M. J.; BRADLEY, A.; KUEHN, M. R.; ROBERTSON, E. J. (1985): The ability of EK cells to form chimeras after selection of clones in G418 and some observations on the integration of retroviral vector proviral DNA into EK cells. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 50: 685-689.
- (21) ROBERTSON, E.; BRADLEY, A.; KUEHN, M.; EVANS, M. (1986): Germ-line transmission of genes introduced into cultured pluripotential cells by retroviral vector. *Nature*. 323: 445-448.
- (22) GOSSLER, A.; DOETSCHMAN, T.; KORN, R.; SERFLING, E.; KEMLER, R. (1986): Transgenesis by means of blastocyst-derived embryonic stem cell lines. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 83: 9065-9069.
- (23) KUEHN, M. R.; BRADLEY, A.; ROBERTSON, E. J.; EVANS, M. J. (1987): A potential animal model for Lesch-Nyhan syndrome through introduction of HPRT mutations into mice. *Nature*. 326: 295-298.
- (24) HOOPER, M.; HARDY, K.; HANDYSIDE, A.; HUNTER, S.; MONK, M. (1987): HPRT-deficient (Lesch-Nyhan) mouse embryos derived from germline colonization by cultured cells. *Nature*. 326: 292-295.
- (25) SMITHIES, O.; GREGG, R. G.; BOGGS, S. S.; KORALEWSKI, M. A.; KUCHERLAPATI, R. S. (1985): Insertion of DNA sequences into the human chromosomal beta-globin locus by homologous recombination. *Nature*. 317: 230-234.
- (26) KUCHERLAPATI, R. S.; EVES, E. M.; SONG, K. Y.; MORSE, B. S.; SMITHIES, O. (1984): Homologous recombination between plasmids in mammalian cells can be enhanced by treatment of input DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 81: 3153-3157.
- (27) SONG, K. Y.; SCHWARTZ, F.; MAEDA, N.; SMITHIES, O.; KUCHERLAPATI, R. (1987): Accurate modification of a chromosomal plasmid by homologous recombination in human cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 84: 6820-6284.
- (28) DOETSCHMAN, T.; GREGG, R. G.; MAEDA, N.; HOOPER, M. L.; MELTON, D. W.; THOMPSON, S.; SMITHIES, O. (1987): Targeted correction of a mutant HPRT gene in mouse embryonic stem cells. *Nature*. 330: 576-578.
- (29) DOETSCHMAN, T.; MAEDA, N.; SMITHIES, O. (1988): Targeted mutation of the Hprt gene in mouse embryonic stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 85: 8583-8587.
- (30) KOLLER, B. H.; SMITHIES, O. (1989): Inactivating the beta 2-microglobulin locus in mouse embryonic stem cells by homologous recombination. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 86: 8932-8935.
- (31) HARDOUIN, S. N.; NAGY, A. (2000): Mouse models for human disease. *Clin. Genet.* 57: 237-244.
- (32) HARPER, A. J. (2005): Production of transgenic and mutant mouse models. *Methods Mol. Med.* 104: 185-202.

- (33) GU, H.; MARTH, J. D.; ORBAN, P. C.; MOSSMANN, H.; RAJEWSKY, K. (1994): Deletion of a DNA polymerase beta gene segment in T cells using cell type-specific gene targeting. *Science*. 265: 103-106.
- (34) RAJEWSKY, K.; GU, H.; KÜHN, R.; BETZ, U. A.; MÜLLER, W.; ROES, J.; SCHWENK, F. (1996): Conditional gene targeting. *J. Clin. Invest.* 98: 600-603.
- (35) FRIEDEL, R. H.; SEISENBERGER, C.; KALOFF, C.; WURST, W. (2007): EUCOMM the European Conditional Mouse Mutagenesis Program. *Brief Funct. Genomic Proteomic*. Oct 29.
- (36) THOMSON, J. A.; ITSKOVITZ-ELDOR, J.; SHAPIRO, S. S.; WAKNITZ, M. A.; SWIERGIEL, J. J.; MARSHALL, V. S.; JONES, J. M. (1998): Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 282: 1145-1147.
- (37) SHAMBLOTT, M. J.; AXELMAN, J.; WANG, S.; BUGG, E. M.; LITTLEFIELD, J. W.; DONOVAN, P. J.; BLUMENTHAL, P. D.; HUGGINS, G. R.; GEARHART, J. D. (1998): Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95: 13726-13731.
- (38) WILMUT, I.; SCHNIEKE, A. E.; MCWHIR, J.; KIND, A. J.; CAMPBELL, K. H. (1997): Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature*. 385: 810-813.
- (39) COLMAN, A.; KIND, A. (2000): Therapeutic cloning: concepts and practicalities. *Trends Biotechnol.* 18: 192-196.
- (40) RIDEOUT, W. M. 3<sup>rd</sup>; HOCHEDLINGER, K.; KYBA, M.; DALEY, G. Q.; JAENISCH, R. (2002): Correction of a genetic defect by nuclear transplantation and combined cell and gene therapy. *Cell*. 109: 17-27.
- (41) KENNEDY, D. (2006): Editorial Retraction of Hwang *et al.* Papers. *Science*. 311: 335.
- (42) YU, J.; VODYANIK, M. A.; SMUGA-OTTO, K.; ANTOSIEWICZ-BOURGET, J.; FRANE, J. L.; TIAN, S.; NIE, J.; JONSDOTTIR, G. A.; RUOTTI, V.; STEWART, R.; SLUKVIN, I. I.; THOMSON J. A. (2007): Induced Pluripotent Stem Cell Lines Derived from Human Somatic Cells. *Science*. [www.sciencexpress.org/20 November 2007/ Page 1/10.1126/science.1151526](http://www.sciencexpress.org/20%20November%202007/Page%201/10.1126/science.1151526).
- (43) TAKAHASHI, K.; TANABE, K.; OHNUKI, M.; NARITA, M.; ICHISAKA, T.; TOMODA, K. and YAMANAKA, S. (2007): Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors. *Cell*. doi:10.1016/j.cell.2007.11.019.
- (44) TAKAHASHI, K.; YAMANAKA, S. (2006): Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 126: 663-676.
- (45) WERNIG, M.; MEISSNER, A.; FOREMAN, R.; BRAMBRINK, T.; KU, M.; HOCHEDLINGER, K.; BERNSTEIN, B. E.; JAENISCH, R. (2007): *In vitro* reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state. *Nature*. 448: 318-324.
- (46) OKITA, K.; ICHISAKA, T.; YAMANAKA, S. (2007): Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells. *Nature*. 448: 313-317.



**MEMORIA SECRETARÍA  
2007**



# **Memoria Anual de Secretaría correspondiente al año 2007**

EXCMO. SR. DON ANTONIO DOADRIO VILLAREJO

## **CAPÍTULO 1**

### **ACTIVIDADES CIENTÍFICAS**

La Real Academia Nacional de Farmacia inicia oficialmente las actividades correspondientes al Curso 2007 con la Solemne Sesión Inaugural del 18 de enero. El acto comenzó con la toma de posesión de la Excm. Señora D.<sup>a</sup> María Teresa Miras Portugal, como nueva Presidenta de la Corporación, después de que el Presidente saliente Excmo. Señor Don Juan Manuel Rol Tejada, le hiciese entrega de los Estatutos y se procediese a la cesión del cargo. La Profesora Miras Portugal se convierte así en la primera mujer que preside esta Corporación, y también la primera en ocupar democráticamente este cargo en una de las Reales Academias del Instituto de España, lo que es un orgullo para esta Real Academia Nacional de Farmacia, que es la única que cuenta con un porcentaje de 2 dígitos, el 11%, en su representación de Académicas de Número dentro del Instituto de España. En la Presidencia del acto inaugural estuvieron presentes el Presidente del Instituto de España, Excmo. Señor Don Salustiano del Campo Urbano; los Presidentes de las Reales Academias de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales y de la de Jurisprudencia y Legislación, Excmos. Sres. Alberto Galindo Tixaire y Landelino Lavilla Alsina, respectivamente; el Subsecretario de Estado del Ministerio de Educación y Ciencia y el Rector Magnífico de la Universidad Complutense, Don Carlos Berzosa. El discurso inaugural estuvo a cargo del Excmo. Señor Don Juan Tamargo Menéndez, Académico de Número, que versó sobre: «El desarrollo de fármacos. A propósito de la insuficiencia cardiaca: Luces, sombras, reflexiones y perspectivas».

La actividad científica, aunque ya desde hace años es de un extraordinario dinamismo, ha sido superada en el curso 2007. Se han celebrado 35 sesiones científicas semanales, distribuidas en nueve tomas de posesión, diez conferencias, diez mesas redondas, una sesión necrológica y cinco tertulias científicas, tal como se muestra en el gráfico de la Figura 1.

En estas Sesiones Públicas, que se retransmiten en directo por Internet a través de nuestra web, sin restricción alguna, esta Real Academia Nacional de Farmacia vuelve a significar su compromiso con la sociedad a la que sirve, tratando temas de gran actualidad sanitaria, como el ciclo de tertulias científicas dedicado al Cambio Climático, con un total de cinco sesiones, donde se trataron los posibles efectos sobre la flora, agricultura y transmisión de enfermedades, o la tradicional mesa redonda sobre Innovación y Medicamentos, que este año ha tratado sobre: «El descubrimiento de nuevos fármacos en el 2006. Aproximaciones al descubrimiento de nuevos compuestos en el sistema nervioso central». Siguiendo con estos planteamientos de actualidad sanitaria, se celebró la mesa redonda titulada: «Los aspectos nuevos en la ley de garantías y uso racional del medicamento», donde intervinieron Doña M.<sup>a</sup> Teresa Pagés, Directora General de Farmacia y Don Antoni Esteve, Presidente de Farmaindustria, y las dos sesiones organizadas por la Sección 4.<sup>a</sup>: «Perspectivas de la Farmacología y Terapéutica de la ICC» y «Estrategia de desarrollo de nuevos fármacos. Oportunidades y retos de la investigación en la Universidad».

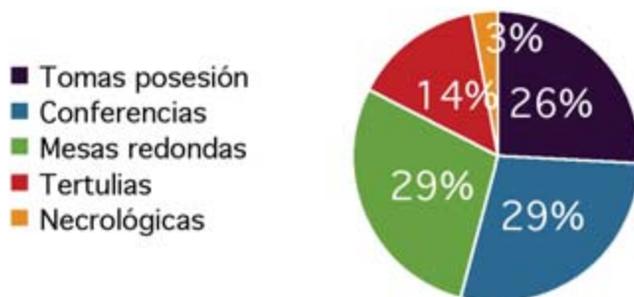


FIGURA 1. *Sesiones científicas de carácter público realizadas en 2007.*

Nuestra Institución tiene como tradición la de invitar a destacados profesionales sanitarios o de la industria farmacéutica para impartir conferencias. El curso 2007 ha tenido un elevado nivel en este capítulo, con las intervenciones del Doctor Jorge Alvar, Jefe de la Oficina de Control de Leishmaniasis de la OMS, que disertó sobre: «Los Programas de la OMS para el Control de la Leishmaniasis en el Viejo Mundo»; del Doctor Don Carlos Eduardo Calvo Monfil, Académico Correspondiente en Chile, titulada: «PPAR una nueva diana terapéutica en el manejo del Síndrome Metabólico, Diabetes tipo 2 y Aterosclerosis»; la Doctora Cristina M. Rondinone, directora de investigación de Hoffmann-La Roche sobre: «Nuevas terapias basadas en el RNA de interferencia»; el Profesor Pascual Segura, director del Centro de Patentes de la Universidad de Barcelona sobre: «Una visión independiente sobre la actual polémica de las patentes farmacéuticas en España», y el Doctor Don Rafael Cantón Moreno, del Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Ramón y Cajal, que habló sobre la: «Dispersión de beta-lactamasas de espectro extendido: un nuevo éxito para las bacterias».

En las Tablas I a III se muestran las relaciones completas de mesas redondas, conferencias y tertulias, respectivamente, celebradas en el 2007.

Como es habitual, también en el curso 2007 se han impartido en la Corporación dos Cursos de Tercer Ciclo de Universidad, patrocinados por el Ministerio de Educación y Ciencia y coordinados por el Instituto de España, sobre «Bases Moleculares del estrés oxidativo», por la Excm. Señora Doña María Cascales Angosto, y «Aspectos biológicos, farmacológicos y toxicológicos de los iones metálicos», por el Excmo. Señor Don Antonio Doadrio Villarejo.

Nuestra Academia también está abierta para colaborar en otros foros fuera de su sede. Así en el XXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral celebrado en Sevilla, el Profesor Víctor Jiménez pronunció una conferencia. En el Congreso: «Diálogo entre las tres culturas y nuestra herencia europea», celebrado en Toledo y organizado por la Academia Europea, participó la Doctora María Cascales Angosto. En la I International Conference on Language and Health Care, celebrada en la Universidad de Alicante con la intervención del Profesor Alfonso Domínguez-Gil Hurlé. Nues-

tra Presidenta pronunció una conferencia sobre: «Cultura bioquímica, desarrollo de fármacos y futuro» en la Fundación Española para la Ciencia y Tecnología, Fundación José Ortega y Gasset, y el Profesor José Luis Vila Jato intervino en la Jornada Internacional sobre Implicaciones de la Nanotecnología en la salud y medio ambiente, organizado por Barcelona Nanotechnology Cluster.

TABLA I. *Mesas redondas celebradas en el 2007*

<i>Fecha, título y coordinación</i>	<i>Conferenciantes</i>	<i>Intervención</i>
11 de enero Premios Nobel 2006 en Fisiología o Medicina y en Química Excmo. Señor Don Juan-Ramón Lacadena Calero, Académico de Número	Doctor Rafael Giraldo Suárez, Científico Titular, Centro de Investigaciones Biológicas	Roger Kornberg y la RNA pol: los misterios de la maquinaria macromolecular que sintetiza el ácido ribonucleico desvelados al medio siglo de Severo Ochoa y su polinucleótido fosforilasa
	Excmo. Señor Don Mariano Esteban Rodríguez, Académico de Número	ARN interferente, del descubrimiento a sus aplicaciones
8 de marzo Los aspectos nuevos en la ley de garantías y uso racional del medicamento Fundación José Casares Gil	Doña M. <sup>a</sup> Teresa Pagés, Directora General de Farmacia	Visión desde la Administración del Estado
	Don Antoni Esteve, Presidente de Farmaindustria	Visión desde la Industria Farmacéutica
22 de marzo Perspectivas de la Farmacología y Terapéutica de la ICC	Excmo. Señor Don Juan Tamargo Menéndez, Académico de Número	Perspectivas de la Farmacología y Terapéutica de la ICC
	Excmo. Sr. Ángel M. <sup>a</sup> Villar del Fresno, Académico de Número	

TABLA I. *Mesas redondas celebradas en el 2007 (cont.)*

<i>Fecha, título y coordinación</i>	<i>Conferenciantes</i>	<i>Intervención</i>
	Profesor Doctor Esteban López de Sá y Areses, Jefe de la Unidad Coronaria. Hospital Universitario «La Paz»	
14 de junio Balneario de Valdelateja Comisión de Aguas minerales y mineromedicinales	Excma. Señora Doña M. <sup>a</sup> del Carmen Francés Causapé, Académica de Número	Historia y generalidades del balneario
	Profesor Doctor Don Miguel Ladero Álvarez, Catedrático de Botánica de la Universidad de Salamanca	Estudio sobre la vegetación del entorno del balneario
	Doctor Don Antonio Ramírez Ortega, Académico correspondiente, y Doctor Don Ignacio Pinuaga Espejel, Ingeniero de minas	Estudio hidrogeológico de las aguas del balneario
4 de octubre Innovación farmacéutica. El descubrimiento de nuevos fármacos en el 2006. Aproximaciones al descubrimiento de nuevos compuestos en el sistema nervioso central Excmo. Señor Don Antonio Monge Vega, Académico de Número	Doctora María Teresa García López. Instituto de Química Médica. CSIC	Potencial terapéutico del tripéptido N-terminal del IGF-1 y de sus miméticos como fármacos neuroprotectores
	Doctora Ana Martínez Gil, Directora de Investigación+D. Neuropharma	Investigación y desarrollo de fármacos modificadores de la enfermedad del Alzheimer

TABLA I. *Mesas redondas celebradas en el 2007 (cont.)*

<i>Fecha, título y coordinación</i>	<i>Conferenciantes</i>	<i>Intervención</i>
11 de octubre Balneario de Valdelateja Comisión de Aguas minerales y minero medicinales	Doctores Raimundo Jiménez Ballesta, Departamento de Química Agrícola, Geología y Geoquímica. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid, y Francisco Monturiol Rodríguez, Profesor de Investigación. Departamento de Suelos	Los suelos del término municipal de Valdelateja
	Profesora Doctora Esperanza Torija Isasa, Catedrática de Nutrición y Bromatología, UCM	Análisis fisico-químico de las aguas
	Doctora Milagros Pozuelo Cuervo, Laboratorio de metrología de radiaciones ionizantes, CIEMAT	Análisis de la radiactividad en las aguas del balneario
8 de noviembre Centenario del fallecimiento de Henri Moissan Excmo. Señor Don Benito del Castillo García, Académico de Número	Profesor Doctor Don Dan A. Lerner, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier	Moissan, un Nobel con manitas de plata
	Profesor Doctor Don Agustín García Asuero, Académico Correspondiente	Los halógenos: ¿materia mineral farmacéutica?

TABLA I. *Mesas redondas celebradas en el 2007 (cont.)*

<i>Fecha, título y coordinación</i>	<i>Conferenciantes</i>	<i>Intervención</i>
15 de noviembre Estrategia de desarrollo de nuevos fármacos. Oportunidades y retos de la investigación en la Universidad Excmo. Señor Ángel M. <sup>a</sup> Villar del Fresno, Académico de Número	Profesora Doctora M. <sup>a</sup> José Alcaraz Tormo, Catedrática Farmacología de la Universidad de Valencia	Estrategia de desarrollo de nuevos fármacos. Oportunidades y retos de la investigación en la Universidad
	Profesor Doctor José M. <sup>a</sup> Sánchez Montero, Académico Correspondiente	Estrategia de desarrollo de nuevos fármacos. Oportunidades y retos de la investigación en la Universidad
29 de noviembre Premios Nobel 2006 en Fisiología o Medicina Excmo. Señor Don Juan-Ramón Lacadena Calero, Académico de Número	Doctor Don Lluís Montoliu José, Investigador Científico del CSIC, Centro Nacional de Biotecnología	La modificación genética dirigida en ratones es premiada con el Nobel de Fisiología y Medicina de 2007
13 de diciembre Balneario de Valdeleiteja Comisión de Aguas minerales y mineromedicinales	Doctor Don Francisco Javier Mantero Sáenz, Meteorólogo	Estudio de la climatología del balneario de Valdeleiteja
	Profesora Doctora Doña Carmen de la Rosa Jorge, Académica Correspondiente, y Profesora Doctora Doña Ángeles Mosso, Profesora Titular de Microbiología, UCM	Estudio microbiológico de los manantiales de aguas mineromedicinales del balneario de Valdeleiteja
	Profesora Doctora Doña Josefina San Martín Bacaicoa, Catedrática de Hidrología Médica, UCM, y Profesor Doctor Don Agustín Valero Castejón, Académico Correspondiente	Estudio de la acción terapéutica de las aguas del balneario de Valdeleiteja

TABLA II. Conferencias celebradas en el 2007

<i>Fecha</i>	<i>Conferenciante</i>	<i>Título</i>
25 de enero	Doctor Jorge Alvar, Medical Officer (Leishmaniasis Control) Control of Neglected Tropical Diseases (WHO/CDS/NTD/IDM) Communicable Diseases Cluster World Health Organization	Los Programas de la OMS para el Control de la Leishmaniasis en el Viejo Mundo
8 de febrero	Profesora Doctora Doña Margarita Lorenzo Balado, Catedrática de Bioquímica, UCM, Académica Correspondiente	Obesidad, inflamación y resistencia a la insulina
22 de febrero	Doctor Don Carlos Eduardo Calvo Monfil, Académico Correspondiente en Chile	PPAR, una nueva diana terapéutica en el manejo del Síndrome Metabólico, Diabetes tipo 2 y Aterosclerosis
29 de marzo	Excmo. Señor Don Manuel Domínguez Carmona, Académico de Número	La problemática de la celiaquía
26 de abril	Doctor Don José Manuel Giménez Amaya, Catedrático de Anatomía UAM, Académico Correspondiente	Interneuronas estriatales: Un punto crucial en la comunicación corticosubcortical
17 de mayo	Excmo. Señor Don Guillermo Tena Núñez, Académico de Número	La Farmacia y el Arte
24 de mayo	Profesor Doctor Don Jesús Vaquero Crespo, Catedrático de Neurocirugía de la Universidad Autónoma de Madrid	Terapia celular en la paraplejía traumática
10 de octubre	Doctora Cristina M. Rondinone, Director Research Metabolic Diseases Hoffmann-La Roche Inc.	Nuevas terapias basadas en el RNA de interferencia

TABLA II. Conferencias celebradas en el 2007 (cont.)

<i>Fecha</i>	<i>Conferenciante</i>	<i>Título</i>
18 de octubre	Profesor Doctor Pascual Segura, Doctor en Química; Agente de la Propiedad Industrial; Director del Centre de Patents de la Universitat de Barcelona; miembro electo de la Academic Advisory Board de la European Patent Academy, European Patent Office	Una visión independiente sobre la actual polémica de las patentes farmacéuticas en España
22 de noviembre	Profesor Doctor Don Rafael Cantón Moreno, Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Ramón y Cajal	Dispersión de beta-lactamasas de espectro extendido: un nuevo éxito para las bacterias

TABLA III. Ciclo de tertulias sobre el Cambio Climático

<i>Fecha y Título</i>	<i>Moderador</i>	<i>Ponente</i>
19 de abril Cambio Climático	Excmo. Señor Don Antonio R. Martínez Fernández	Excmo. Señor Don Antonio Doadrio Villarejo
3 de mayo Posibles enfermedades víricas transmitidas por artrópodos, consecuencia del cambio climático	Excmo. Señor Don Antonio R. Martínez Fernández	Doctor Rogelio López Velez
10 de mayo Repercusiones del cambio climático sobre la flora de España	Excmo. Señor Don Antonio R. Martínez Fernández	Doctor Daniel Sánchez Mata
17 de mayo Cambio climático y Paludismo: Pasado, presente y futuro	Excmo. Señor Don Antonio Doadrio Villarejo	Excmo. Señor Don Antonio R. Martínez Fernández
24 de mayo Cambio climático y agricultura. Catástrofe, adaptación	Excmo. Señor Don Antonio R. Martínez Fernández	Excmo. Señor Gaspar González González

Del 4 al 7 de junio tuvo lugar en nuestra Sede el II Encuentro de Academias Iberoamericanas de Farmacia. Participaron las Academias Nacional de Farmacia y Bioquímica de Argentina, Nacional de Farmacia de Brasil, Real de Farmacia de Cataluña, de Ciencias Farmacéuticas de Chile, de Farmacia de Galicia, Iberoamericana de Farmacia, Nacional de Ciencias Farmacéuticas de México, de Farmacia de Santa María de España de la Región de Murcia, de Farmacia de Paraguay y Peruana de Farmacia, además de la organizadora, la Real Academia Nacional de Farmacia de España. La Presidencia del Comité de Honor fue ejercida por S. M. el Rey Don Juan Carlos I de España.

En estas Jornadas se desarrollaron actividades científicas con participación de ponentes nacionales y extranjeros, en cuatro mesas redondas sobre: Medicamentos, vacunas, farmacia natural y biodiversidad y Avances en tecnología farmacéutica y biofarmacia, además de otras cuatro conferencias plenarias y reuniones entre los Presidentes de las Academias participantes, que concluyen con la firma de un documento denominado «Declaración de Madrid», donde se constituyen como Asociación Iberoamericana de Academias de Farmacia, representando un hecho histórico en el devenir de las Academias de Farmacia, uniendo a España con nuestros hermanos de América, donde se busca lo que nos conecta, para poder ser proyectado a la sociedad iberoamericana con un espíritu de colaboración y ayuda mutua. De este evento se publicará un libro en 2008.

## CAPÍTULO 2

### PUBLICACIONES

Nuestra enorme voluntad científica de servicio a la sociedad tiene su continuación *in extenso* en el Capítulo de Publicaciones, editando cuatro números de los Anales y otro extraordinario, dedicado al Balneario de Puente Viesgo, de la Comisión de Aguas Minerales y Mineromedicinales, y una monografía, la número XXII, «Contaminación y Salud».

En la dirección de los Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia se ha producido el relevo de la Excma. Señora Doña



M.<sup>a</sup> Teresa Miras Portugal por el actual Secretario, Excmo. Señor Don Antonio L. Doadrio Villarejo, continuando la primera en sus tareas de editora científica.

Dentro de este apartado hay que destacar la publicación de una gran obra, única en su género, el Diccionario Terminológico de las Ciencias Farmacéuticas, que fue presentado el 10 de mayo en nuestra sede, patrocinado por la Real Academia Nacional de Farmacia y cuya autoría es de nuestro Académico de Número, Profesor Doctor Alfonso Domínguez-Gil Hurlé, que ha puesto una enorme ilusión, esfuerzo y trabajo en ella, junto a los Doctores Enrique Alcaraz y

Raquel Martínez, sin olvidar el amparo y los desvelos del anterior Presidente de esta Corporación, Excmo. Señor Don Juan Manuel Reol Tejada en la realización de esta magna obra.

El Diccionario Terminológico de Ciencias Farmacéuticas de la Real Academia Nacional de Farmacia y Editorial Ariel consta de dos partes. La primera (inglés-español) tiene unos 15.000 términos, y la segunda (español-inglés), más de 13.000.

Todos ellos han sido ordenados en torno a los siguientes 25 campos semánticos:

1. Análisis farmacéutico (absorbance —absorbancia—, bacteria —bacteria—, etc.).
2. Asistencia sanitaria (discharge —alta [hospitalaria]—, relapse —recaer—, etc.).
3. Bioética (code of conduct —código deontológico—, living will —testamento vital—, etc.).
4. Biofarmacia (bioavailability —biodisponibilidad—, route —vía de administración—, etc.).
5. Biología (chromosome —cromosoma—, dendrite —dendrita—, etc.).
6. Bioquímica (monosaccharide —monosacárido—, peptidase —peptidasa—, etc.).
7. Biotecnología (epoetin —eritropoyetina—, pegaspargase —pegaspargasa—, etc.).
8. Derecho farmacéutico (holder —titular—, infringement —viola-

ción—, etc.). 9. Dermofarmacia (anti-aging —anti-envejecimiento—, emollient —emoliente—, etc.). 10. Fármaco (abacavir —abacavir—, clobazam —clobazam—, etc.). 11. Farmacoeconomía (brand-switching —cambio de marca—, co-payment —co-pago—, etc.). 12. Farmacología (drug absorption —absorción de fármaco—, reuptake —recaptación—, etc.). 13. Farmacoterapia (fast-acting drug —fármaco de acción rápida—, vaccine —vacuna—, etc.). 14. Fisiología (bronchi —bronquios—, dura —mater—, etc.). 15. Fitoterapia (belladonna —belladona—, ginger —jengibre—, etc.). 16. General (disposable —desechable—, outcome —desenlace—, etc.). 17. Historia de la farmacia (alchemy —alquimia—, Mithridatis —Mitridates—, etc.). 18. Nutrición (additive —aditivo—, starch —almidón—, etc.). 19. Patología (acne —acné—, asthma —asma—, etc.). 20. Productos sanitarios (cotton wool —algodón—, sanitary pad —compresa sanitaria—, etc.). 21. Química farmacéutica (affinity —afinidad—, dehydrogenation —deshidrogenación—, etc.). 22. Salud pública (cannabis —cannabis—, water supply —abastecimiento de agua—, etc.). 23. Seguridad de medicamentos (harmful effect —efecto perjudicial—, drowsiness —somnolencia— etc.). 24. Tecnología farmacéutica (coat —revestimiento—, packaging —acondicionamiento—, etc.). 25. Toxicología (accidental poisoning —intoxicación involuntaria—, antidote —antídoto—, etc.).



### CAPÍTULO 3

#### ACADÉMICOS

Durante el año pasado ha tenido lugar la incorporación de nuevos miembros a nuestra Corporación.

El 1 de marzo tomó posesión de su plaza de Académico de Número, con la medalla 35, el Excmo. Señor Don N. Víctor Jiménez Torres, con la lectura de su discurso reglamentario: «Bases posológicas en Oncología». Le contestó, en nombre de la Corporación, el Excmo. Señor Don José Luis Vila Jato.

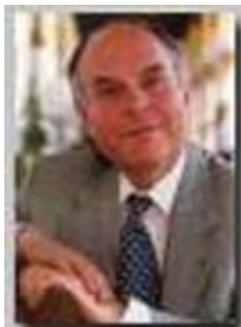


El Excmo. Señor Don N. Víctor Jiménez Torres nació en Socuéllamos (Ciudad Real), el 18 de agosto de 1942. Es Doctor en Farmacia. Jefe de Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia (desde 1974 hasta la actualidad). Profesor Adjunto de Química Inorgánica en la Universidad de Santiago de Compostela (1970 a 1974) y Catedrático de Biofarmacia y Farmacocinética

de la Universidad de Valencia (desde 1989 hasta la actualidad). Perteneció a la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (Presidente, 1985 a 1988). Ha publicado los siguientes libros: Mezclas Intravenosas y Nutrición Artificial (4.<sup>a</sup> edición, año 2000), Manual de Procedimientos en Farmacocinética Clínica (1997), Oncología Farmacéutica (año 2006), Calidad Farmacoterapéutica (año 2006). Manual de Atención Farmacéutica (3.<sup>a</sup> edición, año 2005) y coordinador del libro «Criterios de calidad para la acreditación de los servicios de farmacia hospitalarios», 2004-05. Ha publicado más de 250 trabajos científicos en revistas nacionales e internacionales, en colaboración interdisciplinaria y cuatro líneas de investigación. La primera es la referente a Nutrición Artificial. La segunda se centra en el establecimiento de directrices farmacoterapéuticas a través de la Farmacocinética Clínica y Poblacional con objeto de diseñar pautas posológicas individualizadas. La seguridad del paciente, desde la pers-

pectiva de la Calidad Farmacoterapéutica se corresponde con la tercera línea que ha exigido la implantación de diferentes herramientas metodológicas financiadas con Fondos Feder, como la aplicación de métodos de aprendizaje máquina (redes neuronales y aprendizaje reforzado); se trata de una línea pionera a nivel internacional. La cuarta línea de investigación se centra en la mejora de la utilización de fármacos antineoplásicos. Los pacientes con cáncer presentan una alta variabilidad, por lo que pequeñas variaciones en su perfil farmacocinético-farmacodinámico, procedentes de la dosis o cambios en su comportamiento, explicaría el diferente resultado en los pacientes. El objetivo es alcanzar y mantener la máxima eficacia con una aceptable toxicidad a fin de lograr la remisión o el máximo tiempo libre de la enfermedad. Su dedicación a esta línea de investigación se proyecta en el Diploma de Oncología Farmacéutica que, como título propio de la Universitat de Valencia, se imparte desde 1999. Miembro de Comités Científicos de *Journal of Oncology Pharmacy Practice* (desde 2002); *Revista de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria* (1977 a 1996); *Revista de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral* (1980 hasta la actualidad); de la *Revista de Cuidados Paliativos* (desde 2005). Presidente del Comité Científico de tres Congresos Nacionales de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (1984, 1994 y 2002). Vocal de la Comisión Nacional de Farmacia Hospitalaria (1998 a 2006). Vocal de la Comisión Nacional de Farmacovigilancia (1996 a 1999). Vocal de la Comisión Nacional de Farmacia Industrial y Galénica (desde 2007). Experto de la EMEA y de la Agencia Española del Medicamento (desde 1992) y asesor del Ministerio de Industria (2006). Premio «Achievement Award ISOPP 2004» de la *International Society Oncology Pharmacy Practice*. Fue seleccionado en 2004 por la revista «*European Journal Hospital Pharmacy* (número de diciembre de 2004)» entre los diez farmacéuticos científicos de Europa con más aportaciones realizadas al ámbito de la Farmacia Hospitalaria.

El 25 de octubre lo hizo el Excmo. Señor Don César Nombela Cano, con la medalla número 13, y la lectura de su discurso reglamentario: «Señales y respuestas celulares en microorganismos eucarióticos: globalización y reprogramación de sistemas». Le contestó, en nombre de la Corporación, el Excmo. Señor Don Julio Rodríguez Villanueva.



El Excmo. Señor Don César Nombela Cano nació en Carriches (Toledo), el 6 de noviembre de 1946. Licenciado en Farmacia y en Ciencias Químicas por la Universidad Complutense, se doctoró en la Universidad de Salamanca (1972) bajo la dirección del Profesor Julio R. Villanueva. Trabajó como investigador postdoctoral en Estados Unidos (1972-75), con Severo Ochoa, en la Universidad de Nueva York y en el Instituto Roche de Biología Molecular (Nueva Jersey); Farmacéutico Especialista en Microbiología y Parasitología. Colaborador Científico por oposición del CSIC (1975), en el Instituto de Microbiología Bioquímica del CSIC en Salamanca; Profesor Agregado de Microbiología de las Universidades de Santiago de Compostela y Madrid (1979), accedió a Catedrático de Microbiología en 1981, en la Universidad de Santiago de Compostela, pasando en 1982 a la Universidad Complutense para ocupar la que fue la primera Cátedra de Microbiología de la Universidad española (dotada en 1900) en la Facultad de Farmacia, en cuyo desempeño continúa. Fue Director del Departamento durante dieciséis años. Su investigación en Biología Molecular microbiana y Biotecnología se ha centrado en microorganismos modelo, abordando la biogénesis de la pared celular, la transducción de señales en la célula, patogenicidad y factores de virulencia y sus aplicaciones a la producción de proteínas recombinantes y diseño de antimicrobianos. Destaca su empleo de la tecnología genómica y proteómica. Fue fundador y director del Centro de Secuenciación de ADN de la Universidad Complutense y dirige desde 2001 la primera Cátedra Extraordinaria de Genómica y Proteómica de la universidad española (patrocinada por los laboratorios Merck, Sharp & Dhome). Es autor de más de 150 trabajos de investigación original y director de más de 25 tesis doctorales. Publica también artículos de divulgación y debate público en áreas como la bioética, la política universitaria y la política científica como columnista en varios medios de comunicación. Ha publicado el libro «Células madre. Encrucijadas biológicas para la Medicina» (Editorial EDAF. Madrid, 2007). Editor de diversas publicaciones internacionales, en especial la revista *Microbiology*, líder de la especialidad en Europa. Ha sido Presidente de la Sociedad Española de Microbiología (1982-1990) y Presidente de la Federación Europea de Socieda-

des de Microbiología (1995-98). Entre otras tareas de organización fue responsable principal de los Congresos Nacionales de Microbiología, de 1981 y 1995, así como del Congreso Europeo de Microbiología (2006). Secretario de la Escuela de Análisis Clínicos de la Facultad de Farmacia (1980-86). Ha sido igualmente miembro del Comité Consultivo para la Formación de Farmacéuticos de la UE (1991-2000) y Presidente de la Comisión Nacional de la especialidad en Microbiología y Parasitología, así como Presidente del Consejo Nacional de Especializaciones Farmacéuticas (1988-1996). Miembro del Comité Internacional de Bioética de la UNESCO (1998-2003), y en España fue también Presidente del «Comité Asesor de Ética en la Investigación Científica y Tecnológica» (2002-2005). Presidente del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) de 1996 a 2000. También ha integrado las Comisiones de Evaluación del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) en los años ochenta, así como paneles de planificación y evaluación de la Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología (CICYT) y de la Unión Europea. Miembro de European Science and Technology Assembly (ESTA) de Bruselas, en 1997-98, y vocal de la CICYT, presidida por el Presidente del Gobierno (1996-2000). Vocal del Consejo Nacional de Universidades (1996-2000). Desempeña la Presidencia de la Fundación Carmen y Severo Ochoa, por designación testamentaria del Nobel. Es miembro de la Academia Europea, Socio de Honor de la Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria, Medalla de Oro de las Universidades de Lérida y Castilla-La Mancha, Premio Conferencia Van Udden (1993) de la Universidad de Coimbra y Sociedad Portuguesa de Bioquímica y Premio de la CEOE a las Ciencias (1995). Está en posesión de la Gran Cruz de la Orden del Mérito Civil.

Se produjeron siete tomas de posesión de Académicos Correspondientes en Sesiones Públicas con las lecturas de sus discursos reglamentarios, de los Doctores Arturo Anadón Navarro y Guillermo Sáez Tormo, dentro del cupo de nacionales, y Herbert Zimmermann, Bernard Portha, Ulf Simonsen, Roberto Medina Santillán y Zbigniew Szybinski, por el de extranjeros.

El Profesor Doctor Arturo Anadón Navarro es Catedrático y Director del Departamento de Toxicología y Legislación Sanitaria en la Facultad de Veterinaria de la UCM y miembro de número de la Real Academia de Ciencias Veterinarias. Tomó posesión el 1 de febrero

con su conferencia titulada: «Nuevos horizontes en la evaluación de la toxicidad de fármacos y otros agentes químicos». La presentación fue a cargo del Académico de Número, Excmo. Señor Don Ángel María Villar del Fresno.

El Doctor Guillermo Sáez Tormo es Doctor en Medicina y Cirugía y Catedrático del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Unidad de Patología Oxidativa y Toxicología Metabólica, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia. Tomó posesión el 12 de abril, con su conferencia titulada: «Radicales libres y estrés oxidativo. Bases bioquímico-moleculares e implicaciones fisiopatológicas». La presentación corrió a cargo de la Excm. Señora Doña Ana M.<sup>a</sup> Pascual-Leone Pascual.

El Doctor Herbert Zimmermann tomó posesión el 15 de marzo como Académico Correspondiente en Alemania, con la lectura de su discurso: «Ecto-nucleotidasas, molecular properties and functional impact». Le presentó la Presidenta de la Academia, Excm. Señora Doña M.<sup>a</sup> Teresa Miras Portugal.

El Doctor Bernard Portha tomó posesión de su nombramiento de Académico Correspondiente en Francia, el 19 de abril, con su conferencia titulada: «From Pathogenesis to Therapeutic of Type 2 Diabetes. The GK Rat Paradigm». La presentación corrió a cargo de la Excm. Señora Doña Ana M.<sup>a</sup> Pascual-Leone Pascual, Vicepresidenta de la Academia.

El Doctor Ulf Simonsen lo hizo el 3 de mayo, como Académico Correspondiente en Dinamarca con su conferencia titulada: «Función de las células endoteliales en la vasodilatación mediada por óxido nítrico y enfermedad cardiovascular». La presentación fue del Excmo. Señor Don Albino García Sacristán, Tesorero de la Academia.

El Doctor Roberto Medina Santillán, como Académico Correspondiente en México, el 31 de mayo, con su conferencia: «Aplicación de la farmacocinética para mejorar la eficacia terapéutica». Le presentó la Excm. Señora Doña María Cascales Angosto.

Finalmente, el Doctor Zbigniew Szybinski lo hizo el 27 de septiembre como Académico Correspondiente en Polonia, con la lectura de su discurso: «Population strategy of primary prevention in

iodine deficiency and new diagnosed type 2 diabetes». Fue presentado por el Académico de Número Excmo. Señor Don Bartolomé Ribas Ozonas.

Además, el 31 de mayo fue elegido Académico de Número, medalla número 27, el Excmo. Señor Don José Miguel Ortiz Melón, y en junio solicitó su pase reglamentario a Académico Supernumerario a petición propia, el Excmo. Señor Don Guillermo Tena Núñez, que tomará posesión en la sesión inaugural del curso 2008.

Hemos de hacer mención especial a la pérdida sufrida este año por la Corporación debida al fallecimiento, el 23 de noviembre, del Académico de Número, Excmo. Señor Don Gregorio Varela Mosquera, Catedrático Emérito de Nutrición en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense, que estaba en posesión de la medalla número 29, y de nuestro Académico de Honor, el Excmo. Señor Don Eduardo Primo Yúfera, producida el 28 de octubre en Valencia; hombre humilde y trabajador, de enorme talla científica, que trabajó en el laboratorio del Premio Nobel Doctor Tadeo Reichstein. Como siempre nuestro recuerdo y gratitud.

El 15 de febrero tuvo lugar la Sesión Necrológica en homenaje al Excmo. Señor Don Emilio Fernández-Galiano Fernández, con la intervención de los Excmos. Señores Don Jesús Izco Sevillano, Académico Correspondiente: «Emilio Fernández-Galiano, Botánico»; Don Gonzalo Giménez Martín, Académico de Número: «Emilio Fernández-Galiano, Investigador del CSIC»; Don Juan Ramón Lacadena Calero, Académico de Número: «Emilio Fernández-Galiano, Profesor Universitario», y Don Juan Manuel Reol Tejada, Académico de Número: «Emilio Fernández-Galiano, Académico».

El Profesor Emilio Fernández-Galiano nació en Barcelona el 3 de agosto de 1923. Doctor en Farmacia y Licenciado en Ciencias Naturales. Fue Catedrático de Botánica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla (1965-1976). Catedrático de Fitografía de la Facultad de Biología de la UCM (1976) y Profesor de Investigación del CSIC (1965). Decano de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla (1974-1976). Consejero de Número del CSIC. Ex-presidente del comité español del Programa MAB de la Unesco y Vocal del Real Patronato de la Biblioteca Nacional. Estaba en posesión de

la medalla 26 desde el año 1983. Su discurso de ingreso trató sobre «El estado de la ciencia botánica española».

Durante el año 2007 se produjeron elecciones en los cargos de Tesorero, y Vicepresidente, siendo elegido para el primero el Excmo. Señor Don Bartolomé Ribas Ozonas, a la vez que despedimos con gran pesar al Excmo. Señor Don Albino García Sacristán, que terminaba su segundo mandato y que con tanta eficacia y generosidad lo había ejercido. Realmente ha sido un gran honor para este Académico Secretario, el haber hecho equipo con una personalidad de la talla científica y humana como la del Profesor García Sacristán. Para el cargo de Vicepresidente fue elegida en marzo, por cese de la Excma. Señora Doña María Cascales Angosto, a petición propia, que con tanta dignidad lo ejerció, la Excma. Señora Doña Ana M.<sup>a</sup> Pascual-Leone, que fue reelegida posteriormente, entrando así en su segundo mandato.



Un cargo muy especial en esta Real Academia es el de Presidente de Honor, vacante desde el fallecimiento de un gran genio de la Farmacia, el Excmo. Señor Don Ángel Santos Ruiz. Para representar a esta Corporación con tal honor, se eligió en Junta General Extraordinaria, reunida a tal efecto el 31 de mayo, al Excmo. Señor Don Juan Manuel Reol Tejada, recibiendo de manos de la

Presidenta de la Academia el Diploma conmemorativo en la sesión inaugural del II Encuentro de Academias Iberoamericanas de Farmacia, en presencia de los Presidentes de las Academias de Farmacia participantes y demás autoridades presentes, contando así con testigos de excepción y dando el relieve que tal acto y personalidad se merecen.

El Excmo. Señor Don Juan Manuel Reol Tejada nació en Burgos, el 26 de agosto de 1933. Doctor en Farmacia (Premio Extraordinario en la licenciatura). Del Cuerpo Farmacéutico de Sanidad Nacional. Especialista en Análisis Clínicos. Diplomado en Sanidad. Académico de Número de la Academia Iberoamericana de Farmacia y Correspondiente de la Real Academia de Farmacia de Cataluña. Fue Presidente de la Fundación José Casares Gil de Amigos de la Real Academia

Nacional de Farmacia. Académico de Honor de la Institución F. González, Academia Burgense de Historia y Bellas Artes. Primer Director General de Farmacia en el Ministerio de Sanidad, promovió la Legislación que significó la Reforma Farmacéutica del año 1978. Primer Presidente del Consejo General de Castilla y León (1978-1980). Diputado de UCD por Burgos en las Cortes Constituyentes y Primera Legislatura. En el Congreso: Presidente de la Comisión de Administración Territorial, miembro de la Comisión Constitucional y de la de Sanidad. Gran Cruz de la Orden Civil de Sanidad. Medalla al Mérito Constitucional. Encomienda con Placa de la Orden Civil de Alfonso X El Sabio, Medalla de Oro del Consejo General de Colegios de Farmacéuticos de España. Presidente de Honor de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. En la actualidad es Vocal del Consejo Asesor de la Agencia Española del Medicamento y de varias Fundaciones. Está en posesión de la medalla número 23, desde el 14 de noviembre de 1991, con la lectura de su discurso reglamentario: «El medicamento hoy: de la investigación a los aspectos socioeconómicos».

En nuestra Academia ocupó el cargo de Director primero y Presidente después desde diciembre de 2000 a enero de 2007. Durante su Presidencia se restauran la mayor parte de las instalaciones de la Academia y se amplía la biblioteca. Se inicia, además, la estructuración informática de la Corporación, con la creación de la Comisión de Informática y Comunicaciones y los Servicios Informáticos. Pero sobre todo destaca el aumento de la actividad académica, con un crecimiento de las publicaciones, en especial de las monografías, publicándose durante su mandato 15 de las 22 monografías de nuestra Corporación e impulsando desde la Fundación Casares Gil, la nueva colección de «Lecturas Singulares», además de otras obras de gran importancia como el Diccionario Terminológico antes mencionado; homenajes a grandes figuras de la farmacia española y un aumento en la cantidad y calidad de las sesiones científicas. Reforma los Estatutos de nuestra Academia, recuperando el término de «Nacional» y da nueva vida a la Fundación Casares Gil, como Presidente de la misma.

Es, por tanto, merecido su nombramiento, para una persona altruista, en la que marcó el deber para la Institución y sus académicos durante su mandato, y no consideraciones personales. «Con ningún bueno me igualo; mas tampoco me condeno, digo bien de lo que

es bueno y disimulo lo malo; siempre callo entre los necios y entre los sabios hablo poco; parezco en mis cosas loco y discreto en mis desprecios» (Lope de Vega).

Para este Académico Secretario ha sido un premio el haber prestado servicio, como Presidente de la Comisión de Informática, Bibliotecario y, finalmente, Secretario de esta Academia, a tan destacado dignatario de la Farmacia.

Nombramientos, ingresos, condecoraciones y honores para nuestros académicos han tenido especial relevancia en el 2007.



El 31 de mayo, la Real Academia Nacional de Farmacia, reunida en Asamblea General, acordó otorgar la Medalla Carracido en su categoría de Oro, al Excmo. Señor Don Julio Rodríguez Villanueva, en atención a sus innumerables méritos científicos y académicos en beneficio de las ciencias farmacéuticas.

El Profesor Rodríguez Villanueva nació en Villamayor-Piloña (Asturias), el 27 de abril de 1928. Doctor en Farmacia (Universidad de Madrid) y en Bioquímica (Universidad de Cambridge), fue Profesor de Investigación y Consejero de Número del CSIC. Catedrático-Director del Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias y Rector y Medalla de Oro de la Universidad de Salamanca. Premio Nacional de Ciencias del CSIC. Premio de Investigación Rey Jaime I de la Generalitat Valenciana. Premio Castilla-León de Investigación Científica y Técnica. Presidente de la Conferencia de Rectores de Universidades del Estado (CRUE). Miembro del Comité Permanente de la Conferencia de Rectores de Universidades Europeas. Delegado español en el Consejo Científico de la OCDE (París). Presidente del Comité Asesor del Centro Europeo de Educación Superior de la UNESCO. Premio Nacional del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Está en posesión de la Gran Cruz de la Orden Civil de Alfonso X El Sabio. Doctor Honoris Causa por la Universidad de Oviedo y por la Universidad de San Marcos de Lima. Académico Numerario de las Reales Academias de Farmacia, de la de Doctores, de la de Medicina de Salamanca y Académico Nacional de la Real Acade-

mia de Ciencias. Académico electo de la Real Academia de Farmacia de Cataluña. Presidente del Jurado del Premio de Investigación Científica y Técnica, Fundación Príncipe de Asturias. Es Vicepresidente del Consejo Científico de la Fundación Ramón Areces. Miembro del Consejo Rector del Instituto Nacional de Sanidad Carlos III. Ha formado una amplia Escuela de Microbiólogos y Bioquímicos en la Universidad de Salamanca. Fue Director de la Real Academia de Farmacia y Presidente de la Fundación «José Casares Gil» de Amigos de la Real Academia de Farmacia y Presidente del Patronato de la Fundación Jiménez Díaz.

El Profesor Doctor Don Alfonso Domínguez Gil-Hurlé, Académico de Número, ha sido distinguido con el Research Achievement Award del Pharmaceutical Sciences World Congress 2007 de la Federación Farmacéutica Internacional (FIP). El Profesor Domínguez-Gil es Catedrático de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca y Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario. La Federación Farmacéutica Internacional es una organización creada en 1912 que agrupa a más de 200 sociedades científicas y profesionales de todo el mundo a la que están adscritos más de un millón de farmacéuticos que trabajan en universidades, hospitales, industria, centros de investigación, administración sanitaria, etc. Cada tres años otorga sus premios que reconocen la actividad investigadora y la trayectoria profesional de farmacéuticos de todo el mundo. El acto de entrega de los premios de la presente convocatoria tuvo lugar en el Centro de Convenciones de la capital holandesa, durante la ceremonia inaugural del Congreso Mundial de Ciencias Farmacéuticas el 22 de abril. La presentación de los premiados corrió a cargo del Profesor Malcon Roland de la Universidad de Manchester, una personalidad en el campo de la farmacocinética, que enumeró los hechos más relevantes de la trayectoria profesional del Profesor Domínguez-Gil en su actividad docente, investigadora y asistencial. Comentó la actividad desarrollada en sus cargos en instituciones nacionales e internacionales como el Consejo de Europa o la Organización Mundial de la Salud. Finalmente destacó la importante contribución del Profesor Domínguez-Gil y de su equipo de la Universidad de Salamanca en el campo de la Farmacocinética Clínica. El premio fue entregado por el presidente de la FIP, el Profesor hindú Kamal K Midha. Con el Profesor Domínguez-Gil fueron pre-

miados, en la presente convocatoria, investigadores de Estados Unidos, Japón, Australia, Rusia y Reino Unido.



*Entrega del Premio al Profesor Domínguez-Gil (izquierda).*

Además, el 21 de marzo ingresó como Académico de Número de la Real Academia de Doctores, con la lectura de su discurso: «Biotecnología farmacéutica: desafíos para el siglo XXI». Fue contestado por el Excmo. Señor Don Julio Rodríguez Villanueva. El acto se celebró en nuestra sede.

El Profesor Doctor Juan Tamargo, Académico de Número, ha sido galardonado con el Premio Lilly de Investigación Biomédica. El jurado del galardón ha reconocido las contribuciones del Doctor Tamargo —Catedrático de Farmacología de la Universidad Complutense de Madrid— en los campos de la farmacología cardiovascular y la electrofisiología cardíaca. Los premios de investigación biomédica de la Fundación Lilly tienen como objetivo reconocer la trayectoria investigadora de los mejores científicos que desarrollan su actividad en España y favorecer su continuidad a través de la financiación de sus proyectos, siendo los de mayor dotación de cuantos se conceden en España. El premio le fue entregado el 3 de mayo de manos de la Ministra de Educación y Ciencia, Mercedes Cabrera.



*Entrega de Premios Lilly. El Doctor Tamargo a la izquierda de la foto.*

El Doctor Mariano Turiel, Académico Correspondiente, fue elegido nuevo Presidente del Casino Cultural de Madrid y posteriormente, el 2 de junio, Presidente de la Federación Española de Círculos y Casinos Culturales. El 18 de octubre le fue entregada la «Antena de plata» de la Asociación de Profesionales de Radio y Televisión, por una vida dedicada al cultivo, la promoción y la difusión de la cultura a través de los medios de comunicación.

El 8 de marzo en nuestra Sede, le fue impuesta la Medalla del Trabajo en su categoría de plata, a la Doctora Consuelo Boticario Boticario, Académica Correspondiente, por la Subsecretaria del Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, Aurora Domínguez, en un acto presidido por la Presidenta de la Real Academia Nacional de Farmacia, Excm. Señora Doña M.<sup>a</sup> Teresa Miras Portugal.

El Doctor Mariano Esteban, Académico de Número, fue elegido Académico Correspondiente de la Academia de Farmacia de Galicia.

La Doctora Flora de Pablo Dávila, Académica Correspondiente, fue nombrada por el Gobierno de España nueva Directora del Instituto de Salud Carlos III. Es la primera mujer que ocupa este importante cargo.

La Doctora María Cascales Angosto, Académica de Número, fue nombrada Doctor «Honoris Causa» por la UNED.

El Doctor Bartolomé Ribas Ozonas, Académico de Número, fue uno de los dos Presidentes del XVI Encuentro Anual de la Asociación Alexander Von Humboldt de España.

La Doctora M.<sup>a</sup> Carmen Francés Causapé, Académica de Número, fue nombrada Presidenta de Honor de l'Académie International d'Histoire de la Pharmacie.

El Doctor Víctor Jiménez Torres, Académico de Número, ingresó en la Academia de Farmacia de Galicia, el día 21 de noviembre, con la lectura de su discurso: «Interacciones fármaco-alimento en Oncología».

La Universidad Complutense puso en marcha el mes de julio la Cátedra Extraordinaria de Bebidas Fermentadas, que nace con el objetivo de fomentar la investigación y la docencia sobre el consumo moderado de estas bebidas y su relación con la salud, dentro del contexto de una alimentación saludable y equilibrada, siempre desde el punto de vista de un consumo moderado por adultos sanos. La cátedra se asociará a la Facultad de Farmacia y será dirigida por el Profesor Doctor César Nombela, Académico de Número.

La Doctora Margarita Lorenzo Balado, Académica Correspondiente, fue designada Coordinadora de Programas del Comité Científico Asesor de la Fundación Alicia Koplowitz, en sustitución de la Doctora Flora de Pablo.

El Profesor Benito del Castillo, Académico de Número, fue nombrado, el 21 de junio, Académico Correspondiente de la Academia Nacional de Ciencias Farmacéuticas de México, y el 4 de diciembre le fue otorgado el título de Doctor Honoris Causa por la Universidad de Los Andes en Mérida (Venezuela), a propuesta de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, que recibió de manos del Rector de la Universidad de Los Andes, Léster Rodríguez Herrera. El acto se realizó en el Paraninfo de la ULA en el marco de la celebración, en Mérida, de la Conferencia Ibero-latinoamericana de Facultades de Farmacia (Coifa) —organizada por docentes de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la ULA— y a la que asistieron representantes de México, Guatemala, Argentina, Venezuela y de varias universidades de España. Don Benito del Castillo tiene una estrecha relación académica con la Universidad de Los Andes desde hace más de quince años,

además de poseer una probada trayectoria en el área docente, de investigación y extensión, y participar como profesor en los programas de doctorado de universidades españolas, europeas y latinoamericanas. Al recibir la máxima distinción de la Universidad de Los Andes, el Doctor del Castillo dijo que hace quince años pisó por primera vez suelo venezolano, en ocasión de crearse, en Mérida, la Coifa. En aquella oportunidad, los estudiantes de Farmacia y Bioanálisis lo recibieron con frutas tropicales cuyos nombres y sabores desconocía. «Para mí, esa sinfonía de colores representa a América, en donde todo es hermoso y a lo grande. En mi corazón la ULA nunca ha estado ausente porque, en los últimos años, cinco profesores de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis han realizado sus tesis doctorales en la Universidad Complutense de Madrid, de tal manera que siempre ha habido un recuerdo de Mérida en la lejanía de España. Ahora me siento con ellos doblemente feliz, puesto que estoy en su casa, la cual, a partir de ahora, como ha dicho el señor rector de la ULA, es la mía». Léster Rodríguez Herrera expresó que la institución reconoce en pleno la labor tesonera, meritoria e impecable de Don Benito del Castillo, un científico que ha publicado 30 libros, más de 100 artículos científicos en revistas indexadas de varios idiomas y ha dictado casi 500 conferencias en diversos congresos internacionales. «Es, además, un hombre polifacético, porque en una misma persona encontramos a un intelectual, un docente, un acucioso investigador, un científico que ha centrado su trabajo y ha hecho aportes básicamente en el “Análisis farmacéutico por espectroscopía de fluorescencia molecular” y en el “Diseño y utilización de nuevos reactivos fluorogénicos”. Don Benito del Castillo García ha sido un faro incandescente de trabajo, de servicio público, de asesoría, de investigación, y ha contribuido con grandes aportes a la farmacéutica mundial».

Además, el Profesor Benito del Castillo tomó posesión de su cargo de Presidente de Honor de la Asociación Europea de Facultades de Farmacia (EAFFP), durante la Asamblea General de la misma, que se celebró en la Facultad de Farmacia de la UCM de Madrid, del 20 al 22 de septiembre.

Grandes logros científicos fueron realizados por nuestros Académicos en el 2007. Así, un trabajo del Doctor Guillermo Giménez Gallego, Académico de Número, ha sido portada de la prestigiosa

revista *Cell*, debido a que su grupo de investigación, junto a un grupo de investigadores alemanes y españoles, han descubierto que el semen contiene una proteína con forma amiloidea similar a la proteína causante de la enfermedad de Alzheimer. Esta proteína facilita la infección del organismo por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), causante del sida. El Doctor Guillermo Giménez Gallego es investigador del CSIC en el Centro de Investigaciones Biológicas en Madrid. Su laboratorio está especializado en química-física de las proteínas. Como explica el Doctor Giménez Gallego, «el semen, principal vehículo de infección del VIH por transmisión sexual, puede llegar a entrar en contacto directo con células del sistema inmunitario susceptibles de ser infectadas. También llega a acceder a otras células que, aunque no pueden infectarse, son capaces de transmitir el VIH a células susceptibles de contagio o, incluso, difundirlo por el sistema linfático».

El Doctor Mariano Esteban, Académico de Número, y su equipo de investigación han estudiado los genes que usa un virus para derrotar al sistema inmunológico del organismo que invade, logrando



*Entrega del Doctorado Honoris Causa por el Rector de la ULA (foto: Ramón Picó).*

descifrar como un gen, el E3L, vence a la primera línea defensiva del cuerpo ante la infección. El hallazgo se ha publicado en la revista *Journal of Virology*. Como explica el Doctor Esteban: «Lo que hemos demostrado es un mecanismo con el que el virus derrota a las defensas del organismo que infecta, y así logra proliferar y permanecer en él. Lo hace usando una serie de genes, entre ellos el E3L. La primera línea de acción defensiva del organismo frente a una infección son los interferones, que desencadenan todo un proceso para bloquear la acción de los virus y su proliferación, así como para activar respuestas inmunológicas. Pues bien, el gen E3L desactiva la producción y acción de interferones, por lo que el animal se queda desarmado».

Por otra parte, una investigación dirigida por nuestro Académico de Honor, el Doctor Joan Massagué, ha logrado identificar algunos de los microRNA, claves en el origen de las metástasis del cáncer de mama, que lograrían frenar aquella en tejidos humanos, y descubrió también las claves de la metástasis del cáncer de pulmón. En este trabajo han colaborado los Departamentos de Medicina y Patología del Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York (MSKCC). En 1989, el Doctor Massagué pasó a dirigir el Departamento de Biología Celular y Genética del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York, donde en 2003 aceptó la dirección del programa de Biología y Genética del cáncer. A su vez, es investigador del Howard Hughes Medical Institute.

## CAPÍTULO 4

### OTRAS ACTIVIDADES

En el año 2007 participamos por primera vez en el FISALUD (Feria Internacional de la Salud), celebrado en el recinto ferial del IFEMA en Madrid, del 29 de noviembre al 2 de diciembre, con un stand y un aula donde se proyectaron unos vídeos sobre nuestra labor científica y una muestra de libros de plantas medicinales cedidos por el Museo Aboca, al que agradecemos su participación, así como el patronazgo de la Fundación José Casares Gil y de Caja Madrid. El stand tuvo una media de 250 visitantes diarios y se repartieron gratuitamente más de 2.700 ejemplares de nuestras monografías.



*Stand del IFEMA al fondo derecho.*



*Aula del IFEMA con proyecciones.*

Los visitantes del stand tenían los siguientes perfiles: Estudiantes de Farmacia, Estudiantes de Enfermería, Estudiantes de Medicina, Estudiantes de Bachillerato y Ciclos Formativos, Profesores de Secundaria, Profesores Universitarios de Farmacia, Profesores Universitarios de Ingeniería, Profesores Universitarios de Medicina y Enfermería, Médicos, Farmacéuticos y empresas editoriales.

El FISALUD 2007 recibió a más de 54.000 visitantes y 138 empresas e instituciones se constituyeron como expositores. Esta edición, la número 4, ha contado con la incorporación de nuevas áreas temáticas: Medioambiente y Salud, Discapacidad y Consumidores. Las áreas tradicionales se han impulsado completando los contenidos de las mismas. El Área Sanitaria, el de Alimentación Saludable, Salud Vial, Pacientes y Deporte y Salud han ofrecido un amplísimo abanico de propuestas que, unidas a las de los nuevos bloques temáticos, han conseguido que esta feria crezca considerablemente en cuanto a variedad de actividades y conceptos.

Como años anteriores, organizaciones científicas y profesionales han enriquecido nuestras actividades con su presencia en nuestra Institución. Así, se presentó el libro: «Seguimiento farmacoterapéutico», donde se dieron cita representantes del mundo académico, de la Administración del Estado, de la prensa, de la industria y de la profesión farmacéutica, con la presidencia de nuestra Presidenta, y se celebraron otros actos de laboratorios farmacéuticos, destacando los de Lilly y los de la Asociación de farmacéuticos de la industria AEFI.

## CAPÍTULO 5

### INFORMATIZACIÓN

Era preciso que nuestra Academia estuviera en el siglo XXI informatizada, y para ello establecimos un plan quinquenal que terminaba en el año 2007, basado en cuatro líneas principales: red interna, página web, informatización de la biblioteca y anales on line, en formato de Open Journal.

La red interna está ya a pleno funcionamiento, con dos servidores que conectan todos los puestos de trabajo de la Academia y que permiten agregar más del doble de los que están actualmente, si en un futuro resultase necesario. Contamos actualmente con cinco puestos de trabajo en secretaría y administración, tres en biblioteca, dos en los servicios informáticos, uno en publicaciones y tres más de puestos directivos.

Esta red interna se ve enriquecida con la implantación de un sistema Citrix, proyecto de nuestro actual bibliotecario, el Excmo. Señor Don Antonio Martínez, que permite utilizar programas instalados en un servidor de la Academia, en cualquier ordenador, independientemente de la ubicación física donde nos encontremos. Además, en nuestra biblioteca disponemos de seis puestos de trabajo conectados al servidor Citrix, para consulta directa de nuestro catálogo de fondos bibliográficos y utilización de los programas ofimáticos instalados en aquél.

La página web, que es el proyecto más relevante, cuenta con más de dos millones de visitas anuales, retransmisión en directo de las sesiones y a final de 2007 con 108 sesiones en diferido, 711 publicaciones de descarga directa sin limitación alguna, 2.711 indexaciones de nuestros anales, y todo tipo de información académica, incluyendo biografías completas de nuestros académicos, nuestra historia, estatutos, calendario de actividades y un largo etc., plasmado en las 6.700 páginas que componen actualmente nuestro sitio web. La importancia de nuestra página web se ve reflejada en un estudio de posicionamiento y audiencia de sitios web, realizada por la empresa Cierzo Development en 2005, donde nos sitúa en el puesto 4.004 (dominio ranf.com), de más de 1.500.000 de webs españolas, por delante del resto de las Reales Academias y del Instituto de España y figuramos en bases de datos profesionales, como la de INVENIA (empresa de gestión de la información y el conocimiento para la vigilancia tecnológica y la transferencia de tecnología en Pymes). Por tanto, este segundo objetivo queda cumplido, y yo diría que por encima de nuestras propias expectativas.

La Real Academia Nacional de Farmacia es propietaria de cuatro dominios: ranf.com, ranf.es, raf.es y raf.com.es, mantenidos por la empresa Arsys, ubicada en Logroño. El dominio ranf.com, que contiene nuestra página web, está alojado desde julio de 2007 en un moderno servidor dedicado Intel(R) Pentium(R) 4 CPU 3.20GHz, con sistema operativo Linux 2.6.9, de dicha empresa.

La Biblioteca se encuentra plenamente informatizada desde el año 2005, con la catalogación en Absys, disponiendo de un servidor propio con un número de registros totales de 108.783 y pudiendo ser consultado desde nuestra web o en la propia sala de biblioteca, realizándose una media de aproximadamente 700 consultas anuales.

Finalmente los Anales on line en formato de Open Journal es una realidad terminada en el 2007, con la implementación de los programas necesarios en un servidor de la Academia y el primer número de nuestros Anales de 2008 ya estará disponible en este formato.

Vol 1, No 1 (2007) http://132.168.1.136/540/index.html/2007/1.htm

Real Academia Nacional de Farmacia

Inicio > Archivos > Vol 1, No 1 (2007)

Vol 1, No 1 (2007)

Revista de los Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia

**Tabla de contenidos**

**Resúmenes**

In vitro investigation of drug metabolism in healthy in man  
 María José Gómez Pachón y María Teresa Sanz  
**Resumen PDF** 3-4

**Artículos Originales**

El efecto conformacional en el TCR afecta la fuerza del apuro en células T reguladoras y en Th17  
 Agustín Escobar y Belén Alarcón  
**Resumen PDF** 5-13

Regulación epigenética en la paracetamol acetilación  
 Juan Sánchez, Javier Pérez, José Luis Rodríguez, Juan López y Gerardo López-Rodríguez  
**Resumen PDF** 14-21

Área terapéutica, sulfonamidas, paracetamol-ácido  
 Ángel E. Pérez  
**Resumen PDF** 22-34

Evaluación multigrupo de límites regulatorios de café de arce (arabica) (Coffea arabica) mediante el aprendizaje  
 Rafael Ángel Barreda, Miguel Ángel Rodríguez, Carlos Alberto Hernández Díaz  
**Resumen PDF** 35-40

IMPULSO. UN MEDICAMENTO. MEDICINA COMO FUENTE ALTERNATIVA DE NUTRIENTES PARA PRODUCCIÓN DE BIOMASA MICROBIANA  
 Néstor Luis Rosado López, José Luis Barreda, Rafael Barreda, Eusebio García-Morales  
**Resumen PDF** 41-48

Directiva de propiedad intelectual y agro-biotecnología: beneficios e alternativas  
 María Luz Rodríguez-Pérez, Alejandro Chacón-González  
**Resumen PDF** 49-58

Indicador de la sustentabilidad de los recursos acuáticos de mar: caso España y Argentina-Perú  
 Dagmar Carolina Cometto-Rodríguez, María Carolina Osorio, Silvia Rodríguez  
**Resumen PDF** 59-76

Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia (ISSN 1887-4271)

*Página de prueba de los Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia en Open Journal.*

Hemos cumplido, pues, con el plan quinquenal, logrando un altísimo nivel de informatización, que ha supuesto un duro trabajo y del que todos nosotros debemos sentirnos orgullosos porque tenemos unos potentes medios de comunicación a través de los cuales podemos distribuir información científica y cultural a los ciudadanos. La Real Academia Nacional de Farmacia está realmente abierta a la sociedad, saliendo de estos muros, magníficos por cierto, y haciendo ver su labor, que alcanza cada vez una dimensión más universal.

## CAPÍTULO 6

### OBRAS

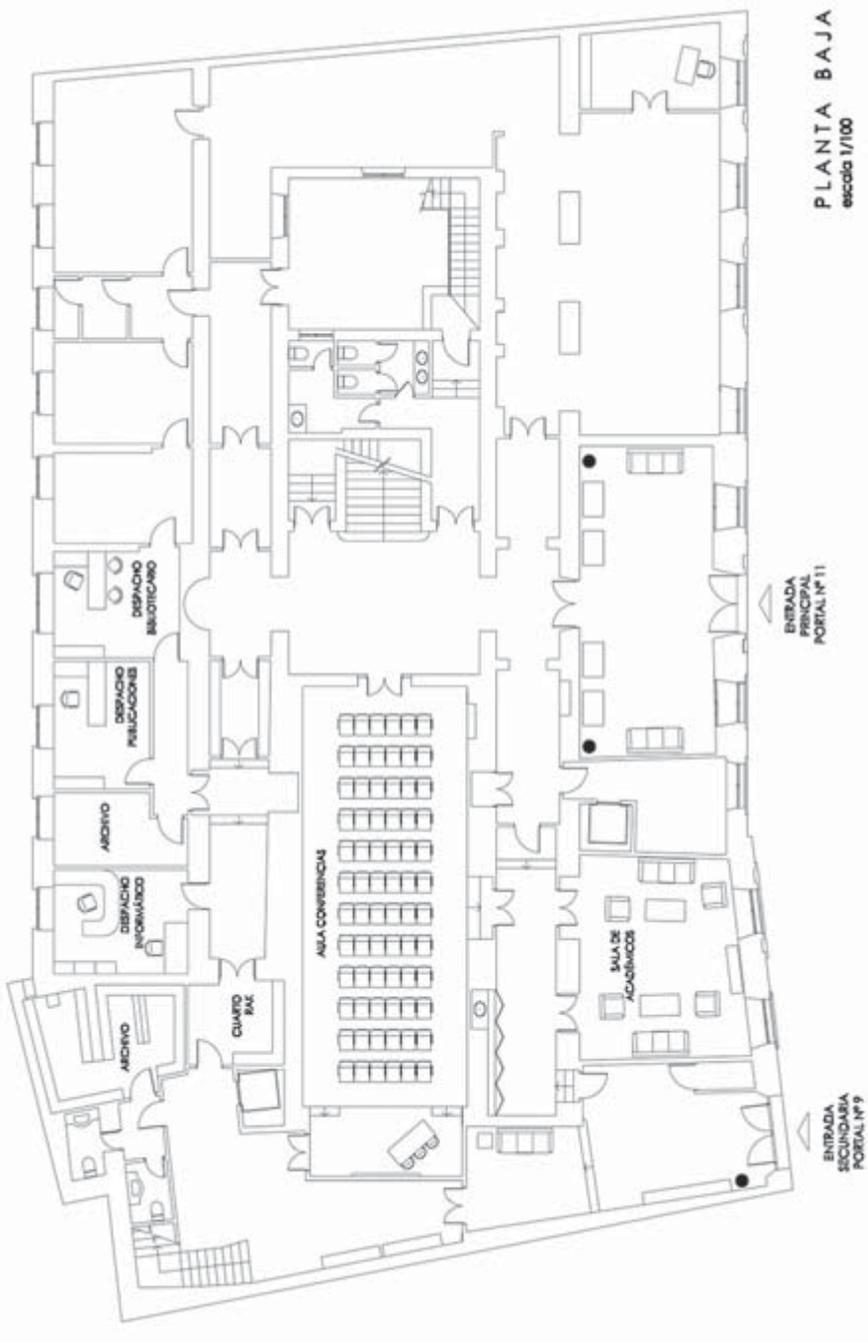
Durante el curso 2007 se terminaron las obras de acondicionamiento del aula Santos Ruiz, sala adyacente y portal del número 9, así como tres nuevos despachos en la zona de Biblioteca, uno de ellos destinado a Publicaciones.

Se acondicionó el aula con un nuevo videoprojector Sony de alta definición y pantalla, donados por el Excmo. Señor Don Juan Abelló Gallo, y butacas con bandejas para tomar notas, donadas por la Fundación Ramón Areces, a los que agradecemos su desinteresada aportación.

También se ha dotado a la Sala Amarilla de sesiones solemnes de un nuevo y moderno sistema de audición, basado en una torre y amplificador BOSE, que permite una audición clara y uniforme, con toma de sonido directa a Internet y grabación de sonido con compresión de alta calidad a tiempo real.



*Nueva aula Santos Ruiz.*



*Plano de la obra realizado en la planta baja.*

## CAPÍTULO 7

### PERSONAL

El 31 de octubre causa baja por prejubilación, Doña Josefa Castellanos Gil, que ejercía el cargo de Conserje de la Academia. Doña Josefa Castellanos estaba vinculada a nuestra Corporación desde marzo de 1968, ya que su marido ejerció ese mismo cargo hasta julio de 1992, en el que por enfermedad le sucedió su mujer. Ambos han realizado toda una vida de trabajo y dedicación a esta Academia, donde han nacido y han visto crecer a sus hijos, ya que les fue cedida una vivienda en la planta tercera, donde tenían ubicado el domicilio familiar, ejerciendo además como guardés y guardesa de la finca. Nuestro cariño les acompañará en esta nueva etapa de sus vidas.

La actual composición del personal de la Academia se muestra en la siguiente tabla:

*Personal actual de la Real Academia Nacional de Farmacia  
(por orden de antigüedad)*

<i>Nombre</i>	<i>Destino</i>
M. <sup>a</sup> del Carmen García París	Secretaría
M. <sup>a</sup> Josefa Ortega Ortiz de Apodaca	Presidencia
M. <sup>a</sup> José Aliaga García	Biblioteca
Paciana González Hernández	Servicios Generales
Pedro Luis Miguel Moreno	Tesorería
M. <sup>a</sup> del Mar Montes Bartolomé	Secretaría
Mónica de Villar Meca	Secretaría
Marcos Antonio Orenge Menéndez	Informática
Luis Manuel Tirado Juárez	Biblioteca
Jesús Sánchez Nogueiro	Publicaciones
Marlene Doris Aguilar Martos	Servicios Generales
Adoración Morales Pérez	Conserjería
Carlos Fernández González	Biblioteca

## AGRADECIMIENTOS

Por último, tenemos que hacer constar nuestro agradecimiento al Ministerio de Educación y Ciencia por las subvenciones concedidas en el Curso 2007, que nos han permitido acometer las actividades programadas. También deseamos expresar nuestro agradecimiento a la Fundación Ramón Areces, a los laboratorios Alcaliber, a todos los patrocinadores del Concurso Científico, y a los patronos y miembros de la Fundación José Casares Gil de Amigos de la Real Academia Nacional de Farmacia que contribuyen a la actividad científica de nuestra Corporación y a nuestro Académico de Número Excmo. Señor Don Juan Abelló Gallo, por su continuado patronazgo. Una especial consideración de gratitud y aprecio para la Comunidad de Madrid que, a través de la Dirección General de Farmacia, ha estado siempre presente en nuestros actos más importantes y contribuyó en el éxito del II Encuentro de la AIAF con una magnífica comida de gala en la sede de la Comunidad.

Una vez más, esta Real Academia Nacional de Farmacia ha comparecido para dar cuenta pública de sus actividades, de las que yo, el Secretario, doy fe.

Madrid, 14 de enero de 2008

*El Académico Secretario*  
ANTONIO L. DOADRIO VILLAREJO

## **Sesión Inaugural del Curso Académico 2008 Orden del Día**

1. Salutación de la Presidenta de la Real Academia Nacional de Farmacia, Excma. Señora Doña María Teresa Miras Portugal.
2. Memoria de Secretaría, comprensiva de la labor Académica en el año 2007 por el Excmo. Señor Don Antonio Doadrio Villarejo.
3. Lectura del discurso reglamentario por la Excma. Señora Doña Ana M.<sup>a</sup> Pascual-Leone Pascual, Vicepresidenta de la Real Academia Nacional de Farmacia, titulado «Desarrollo de mamíferos a la luz de los conocimientos científicos actuales: su interés sanitario».
4. Entrega de la Medalla y Diploma de Académico Supernumerario al Excmo. Señor Don Guillermo Tena Núñez.
5. Entrega de la Medalla de Oro Carracido al Excmo. Señor Don Julio Rodríguez Villanueva.
6. Entrega de Premios del Concurso Científico de 2007.
7. Clausura del Acto.



## Crónica de la Sesión Inaugural del Curso Académico 2008



*Mesa de la Presidencia (de izda. a dcha.): Don Juan Manuel Reol Tejada, Doña Consuelo Sánchez Naranjo, Doña María Teresa Miras Portugal, Don Alberto Galindo Tixaire, Doña Ana M.ª Pascual-Leone y Don Antonio Doadrio Villarejo.*

El día 17 de enero de 2008, la Real Academia Nacional de Farmacia celebró la inauguración de su Curso Académico en un acto que revistió gran solemnidad. Presidieron el acto la Excm. Señora Doña María Teresa Miras Portugal, Presidenta de la Real Academia Nacional de Farmacia. Junto a ella, el Presidente de Honor de nuestra corporación, el Excmo. Señor Don Juan Manuel Reol Tejada; la Subsecretaria del Ministerio de Sanidad y Consumo, la Excm. Señora Doña Consuelo Sánchez Naranjo; el Presidente de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, el Excmo. Señor Don Alberto Galindo Tixaire; la Vicepresidenta de la Real Academia Nacional de Farmacia, la Excm. Señora Doña Ana M.ª Pascual-Leone Pascual, y el Secretario de la Real Academia Nacional de Farmacia, el Excmo. Señor Don Antonio Luis Doadrio Villarejo.

De acuerdo con el Orden del Día, la Presidenta de la RANF hizo la salutación primero y explicó los éxitos obtenidos por la Academia en 2007. El Académico Secretario leyó la Memoria de Actividades Académicas correspondientes al año 2007. A continuación, la Excma. Señora Doña Ana M.<sup>a</sup> Pascual-Leone Pascual leyó el preceptivo discurso inaugural del Curso sobre «Desarrollo de mamíferos a la luz de los conocimientos científicos actuales: su interés sanitario».

Seguidamente, la Excma. Señora Presidenta, en un acto singular y sin precedentes en esta Real Academia, hizo entrega, en nombre de S. M. el Rey, de la Medalla y Diploma de Académico Supernumerario al Excmo. Señor Don Guillermo Tena Núñez quien, a petición propia, pidió pasar de Académico Numerario a Supernumerario. Posteriormente, el Excmo. Señor Secretario dio lectura al Acta de la Junta General Extraordinaria en la que se hizo concesión de la Medalla de Oro Carracido al Excmo. Señor Don Julio Rodríguez Villanueva. Le entregó la Medalla la Subsecretaria del Ministerio de Sanidad y Consumo, la Excma. Señora Doña Consuelo Sánchez Naranjo. Los distinguidos tuvieron palabras de gratitud para la Academia.

A continuación, se hizo entrega a Doña Josefa Castellanos de una placa conmemorativa con motivo de su jubilación, agradeciéndole su dedicación y cariño para con esta Real Academia.

Posteriormente se entregaron los Premios de Investigación, respectivamente, Premio de la Real Academia Nacional de Farmacia, Premio del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Premio del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid, Premio Alcalíber (desierto), Premio Cinfa, Premio Faes Pharma, Premio Mabo, Premio Normon, Premio Juan Abelló, Premio Carlos del Castillo Leiva y Premio Santos Ruiz, a los jóvenes investigadores que los jurados eligieron merecedores.

Por último, la Subsecretaria del Ministerio de Sanidad y Consumo tomó la palabra para poner de manifiesto la importancia de nuestra Academia tanto a nivel científico como social.

El acto contó con una masiva asistencia y la presencia, entre otras personalidades, del Presidente de la Real Academia Nacional de Cataluña, del Secretario de la Real Academia Nacional de Medicina, de la Directora General de Farmacia, de la Directora del Ins-

tituto de Salud Carlos III, del Jefe de Gabinete de la Secretaría General y de los Señores Presidentes de los Colegios de Farmacéuticos de Castellón y de Madrid.

Clausuró el acto la Presidenta de esta Real Corporación, declarando inaugurado el Curso Académico 2008 en nombre de S. M. el Rey.

## **Discurso de Apertura del Curso 2008 en la Real Academia Nacional de Farmacia**

EXCMA. SEÑORA DOÑA MARÍA TERESA MIRAS PORTUGAL  
*Presidenta de la Real Academia Nacional de Farmacia*

Excmas. y Excmos. señoras y señores académicos, señoras y señores.

Hace un año, menos un día, que ustedes me eligieron para ocupar la Presidencia de esta Real Academia. El año 2007 ha transcurrido cuajado de historia, y mis errores han sido galantemente minimizados por su afecto, y los aciertos acogidos con alegría. Ustedes me han enseñado lo que significa ser miembro de una Academia, en donde para avanzar se necesita de modo imperioso aunar esfuerzos y voluntades, siendo la Academia la suma de todos, lo que nuestro gran poeta don Francisco de Quevedo expresaba como: «*no desprecia gran mar fuente pequeña*».

Ha habido momentos dolorosos y dos de nuestros académicos ya no están entre nosotros: el Excmo. Señor Don Gregorio Varela, Académico de Número, y el Excmo. Señor Don Eduardo Primo Yúfera, Académico de Honor, ambos de excepcional relevancia en el desarrollo científico del país, de los que esta Academia se sentía legítimamente orgullosa y cuya memoria es parte de nuestra historia.

Ha habido momentos muy emotivos y sin duda el nombramiento de Presidente de Honor del Excmo. Señor Don Juan Manuel Reol ha sido uno de ellos, dejando así constancia del reconocimiento a su labor y la necesidad de su consejo.

En igual modo y medida, sirva la concesión de la máxima distinción de la Academia, la Medalla Carracido de Oro a Don Julio Rodríguez Villanueva como demostración de afecto y para reconocer su ingente esfuerzo y dedicación a esta Academia.

El Excmo. Sr. Secretario dará posteriormente lectura a las actividades realizadas, pero permítanme aquí que reflexione sobre acon-

teceres importantes para la Academia y la ciencia farmacéutica en general.

Nuestra Academia ha sido la sede del Segundo Encuentro de Academias Iberoamericanas de Farmacia, donde con diferentes acentos se ha compartido el conocimiento y preocupación por el presente y futuro de las ciencias farmacéuticas. Hemos constatado lo mucho que nos une y la riqueza que conlleva el entenderse y cooperar.

También en este mundo plural en el que la ciencia se comunica fundamentalmente en inglés, la presentación del Diccionario Bilingüe Español-Inglés de términos farmacéuticos, ha constituido una notable aportación al entendimiento entre dos identidades culturales y científicas del mundo del medicamento.

En las aulas y salones de nuestra Academia se han impartido magníficas conferencias y mesas redondas que recogían el avance, el sentir o la preocupación de las ciencias farmacéuticas y afines por el mundo que nos rodea y nos importa.

Para todos los que hemos estudiado farmacia y sufrido el sistema de clasificación de plantas, la temida sistemática botánica, no está de más recordar que en el año 2007 se cumplieron los 300 años del nacimiento de Carolus Linneus. Ahora, preocupados por el cambio climático, sufrimos por las posibles pérdidas de nuestros tesoros botánicos y también asistimos al nacimiento de una posible nueva sistemática, basada en la homología de las secuencias de ADN del genoma de las plantas. Y recordemos, como decía Linneo: «*Si ignoras el nombre de las cosas, desaparece también lo que sabes de ellas*» (1755).

Uno de nuestros símbolos más queridos y antiguos es la copa donde se encuentra el bálsamo para nuestros males, bajo la atenta mirada del áspid, para recordarnos el peligro de su mala utilización. Bajo este prisma, en muchas de las sesiones hemos asistido admirados a los problemas derivados del mal uso de fármacos y la necesidad de una farmacología personalizada que sin duda será rutina con la generalización de las técnicas de detección de los polimorfismos de nuestras dianas farmacológicas y enzimas que los metabolizan.

Hemos asistido admirados a la presentación y avances en el desarrollo de nuevos fármacos. Tenemos, a veces, la sensación de que la obtención de nuevos fármacos está instalada en una rutina exigen-

te, pero cómoda y fértil, que nos ha permitido disponer de un arsenal de lucha contra casi todo mal. Estamos siguiendo la pauta y consejo del premio Nobel de Fisiología y Medicina, Sir James Black, quien decía: «*La más exitosa base para el descubrimiento de un nuevo fármaco es empezar con uno viejo*». E instalados en esa rutina exitosa hemos asistido sin pestañear, sin darnos casi cuenta del enorme esfuerzo que hay detrás de cada nuevo fármaco, a la reciente llegada a la terapéutica de nuevos anticuerpos monoclonales para cáncer y otras dolencias; la llegada de nuevos inhibidores de las múltiples cascadas de señalización en cáncer, diabetes, enfermedades neurodegenerativas, entre otras; la llegada de los nuevos inhibidores de enzimas que van desde las COX 1-2, a la síntesis del colesterol, a las proteasas víricas, o las proteasas implicadas en la enfermedad de Alzheimer.

También seguimos la fructífera y exitosa rutina de las vacunas con la conquista que supone el que sea asequible la vacuna contra el virus del papiloma, que está en el origen del mayor número de incidencias de cáncer de útero. Pero no olvidemos que la idea rompedora surge con Pasteur hace más de un siglo, en 1885, con la vacuna de la rabia, y esa idea sigue siendo fértil y dista mucho de estar agotada. Todavía tenemos el vacío de la vacuna contra la malaria, tras ímprobos esfuerzos, o la del SIDA.

Puede ser que esas rutinas, sin que rutina signifique menoscabo, nos cieguen, y que como son tan exitosas nos impidan ver lo nuevo que está creciendo delante de nuestros ojos.

Sondear el presente e intuir cuáles van a ser los hallazgos rompedores en las ciencias farmacéuticas es una de las misiones de la Academia, hacernos eco y comprender su alcance es absolutamente necesario y debería de ser un compromiso prioritario de nuestra Academia para con la sociedad.

Es posible que este año que ha finalizado nos haya deparado una de esas situaciones históricas de cambio en las bases conceptuales establecidas. Es posible que estemos asistiendo a una singularidad en el laborioso camino de la ciencia. Justamente, casi al final del año 2007 se produjo el espectacular descubrimiento y la tecnología suficiente para reprogramar las células somáticas de un individuo adulto y producir células pluripotentes. Aleja este hallazgo cualquier discu-

sión o consideración ética y abre el camino a la terapia celular, sin problemas de rechazo o de escasez. Cuál será su alcance y cómo será su aplicación rutinaria es algo en lo que los futuros estudiantes de farmacia tendrán mucho en qué aplicarse, y esta nuestra Academia acogerá feliz a los que nos expliquen el alcance de la nueva ciencia.

Otra singularidad rompedora es, en mi opinión, el descubrimiento en el año 2007 de nuestro Académico de Honor, el Doctor Massagué, quien definió las claves de la metástasis del cáncer de pulmón, identificando los genes implicados en la aparición de la diseminación tumoral, y en los primeros días de 2008 aparece publicado cómo frenar algunos de esos genes utilizando la nueva herramienta de los micro RNA. ¿Cuál será el alcance definitivo de esta terapia y el tiempo de alcanzar su cómoda rutina? Es algo que aún no sabemos.

Para finalizar, desearles a todos que el 2008 sea tan estimulante científicamente como el 2007, y que nos sigamos entusiasmando y disfrutando con cada ponente que nos hace partícipe de su ciencia y de sus inquietudes.

Deseo, pues, que se cumpla en todos nosotros el anhelo expresado en la plegaria de Maimonides: *«Que descubra hoy en mí saber cosas que ayer no sospechaba porque el arte es grande pero el espíritu del hombre puede avanzar siempre más»*.

## **Discurso en el Acto de Entrega del Diploma y de la Medalla de Académico Supernumerario**

EXCMO. SEÑOR DON GUILLERMO TENA NÚÑEZ

Excma. Señora Presidenta de la Real Academia Nacional de Farmacia.

Autoridades sanitarias.

Compañeros y compañeras.

Queridos amigos y amigas.

La Academia ha sido para todos nosotros el punto de luz donde aspirábamos todos los profesionales, siendo nuestra máxima aspiración llegar a ser académicos.

En el año 1988, concretamente en el mes de febrero, cuando leía mi discurso de ingreso como Académico Numerario de la Real Academia, me prometí a mí mismo cumplir con la mayor dignidad mi actividad en la misma. En este encuentro de hoy, que será seguramente el último acto de mi vida profesional, espero haber cumplido lo que en su día me prometí, aunque en vosotros estará calificar mi función en esta Real Academia.

Haber estado en posesión durante todos estos años de la Medalla número 18 de la Real Academia Nacional de Farmacia, sucediendo a mi querido maestro y amigo, el Doctor Guillermo Folch, ha sido mi mayor orgullo y satisfacción personal y profesional. Ni cuando me doctoré en Farmacia, ni cuando terminé mis estudios de Licenciatura en Medicina, ni cuando asumí la Dirección General del Instituto Nacional de Toxicología, ni cuando fundé en España el Centro de Información Toxicológica, ni posteriormente tras ser aceptado como Académico de la International Academy of Legal Medicine and Social Medicine, ni siquiera cuando tras largos años de reuniones y esfuerzos fundé la Association Européenne des Centres de Lutte contre les Poisons, ni cuando más tarde me hicieron Presidente de Honor de la Asociación Iberoamericana de Toxicología

y del Centro de Información y Asistencia Toxicológica y me nombraron miembro del Ateneo de Toxicología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Buenos Aires, así como miembro extranjero de la Academia de Medicina de Argentina. Ni siquiera cuando me concedieron diferentes condecoraciones, entre ellas una Gran Cruz, he tenido la emoción y el agradecimiento que el día de mi ingreso en esta Real Academia Nacional de Farmacia como Académico Numerario.

No tengáis la menor duda de que todas estas distinciones y condecoraciones las cambiaría por seguir siendo Académico Numerario de esta Real Academia Nacional de Farmacia, tanto es mi cariño por esta institución.

Pueden comprender mi emoción en este día de hoy que dejo mi sillón libre para que otra persona pueda desarrollar un trabajo más fructífero para la Academia que el que yo pueda aportar ahora, limitado por mi edad y especialmente por mi estado de salud.

Esta decisión, la de solicitar mi pase a Académico Supernumerario, la tomé yo personalmente, solo, el día en que no pude terminar mi conferencia en una sesión pública, y es una demostración del respeto que tengo yo por esta institución. La conferencia, que ha terminado siendo un pequeño libro, se titulaba «Farmacia y Arte», que preparé con dedicación y esfuerzo, pero que comencé a exponer con cierta precaución por la dificultad que tengo de expresión, ya que arrastro varias enfermedades que me limitan, como el Parkinson, y mi lesión de laringe producida ésta por la radiación a que he sido sometido para luchar contra el linfoma que me diagnosticaron hace unos cuantos años.

Verdaderamente mi preocupación era real y tuvo que terminar la conferencia mi asistente y colaboradora, ya que mi garganta no dio más de sí, impidiéndome realizar una exposición digna y acorde con lo que debe exigir una Real Academia. En ese momento tomé la decisión, y a través de nuestra Presidenta propuse a la Junta General mi renuncia a mi sillón y mi pase a la categoría supernumeraria.

Para seguir haciendo camino a mi edad hay que vaciar las alforjas de la vida muchas veces, responsabilidades profesionales, responsabilidades personales y familiares, y llenarlas de sentimientos y de

recuerdos. Hoy, lleno el interior de mis alforjas, para siempre, del recuerdo de este día, y sólo me queda dar las gracias a Dios por todo lo que he recibido y aprendido, primero de vosotros, los que estáis aquí, y de los Académicos que nos dejaron y a los que dedico un recuerdo emotivo.

Muchas gracias.

## **Discurso en el Acto de Entrega de la Medalla de Oro Carracido**

EXCMO. SEÑOR DON JULIO RODRÍGUEZ VILLANUEVA

Excma. Señora Presidenta de la Real Academia Nacional de Farmacia, Excmas. Señoras y Señores Académicos, familiares y amigos.

Recibo hoy con sincero agradecimiento esta Medalla Carracido que ha tenido a bien concederme la Real Academia Nacional de Farmacia y al hacerlo me siento profundamente honrado, no sólo porque se me haya otorgado esta distinción, sino por el hecho de que llegue a mis manos desde aquellos que son mis compañeros. Gracias a todos ellos por hacer que yo pase a formar parte de esa breve lista de personas ilustres.

Y posiblemente en un acto como este, sea oportuno recordar, aunque sólo sea brevemente, quién fue la figura de José Rodríguez Carracido, destacado Catedrático de Química Orgánica en la Facultad de Farmacia de la Universidad Central en la que fue Decano en 1908 y posteriormente Rector de 1916 a 1922. Interesa destacar que en la política nacional fue senador vitalicio (1923), realizando como científico un gran número de publicaciones científicas y literarias. Se puede destacar además lo que ha representado en el ámbito científico su tratado de Química Orgánica con el que se formaron muchos alumnos universitarios y su obra de Química Biológica de 1903 y sucesivas ediciones, que fue la primera obra de esta materia escrita en España y que se considera el antecedente de la moderna Química Biológica. Nos interesa asimismo destacar que perteneció como Académico de Número de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales (1888), institución de la que fue nombrado Presidente en 1923, a la Academia Nacional de Medicina (1906) y, por último, a la Real Academia Española (1908). En su conjunto, como podrán apreciar, una trayectoria sobresaliente y realmente encomiable.

A lo largo de los años en los que se ha ido desarrollando mi carrera profesional, desde mi época de estudiante en las Universidades de Oviedo y de Madrid hasta la actualidad —pasando por etapas tan distintas como las de mis estudios en España y mi formación en

Cambridge, el desarrollo del Departamento de Microbiología de la Universidad de Salamanca, la formación de un buen número de discípulos, muchos de ellos actualmente Catedráticos, Profesores e Investigadores de reconocido prestigio, la etapa del Rectorado de la Universidad de Salamanca y la Presidencia de la Conferencia de Rectores de Universidades de Estado, la Dirección de esta Docta Casa que hoy nos acoge, y la Presidencia del Patronato de la Fundación Jiménez Díaz, así como la labor en Jurados e Instituciones como el Premio «Príncipe de Asturias de Investigación Científica y Técnica» o el Consejo Científico de la Fundación Ramón Areces— esos sueños y esfuerzos han constituido mi principal impulso de vida y de actuación. A la Farmacia, a la Ciencia, y a la Investigación, a su desarrollo y al ensanchamiento de sus márgenes, he dedicado siempre mis esfuerzos y he procurado dar, dentro de mis posibilidades, lo mejor de mí mismo. Y de esta trayectoria científica y de esa investigación he recibido algunas de las mayores satisfacciones que me ha dado la vida y no pocas compensaciones; mucho más, seguramente, de lo que yo he podido darles.

Pero también, a lo largo de estos años, han sido muchas las personas que me han enriquecido y que, de una forma u otra, en mayor o menor medida, han coadyuvado a hacer de mí lo que he ido siendo y lo que soy. A todas ellas mi recuerdo emocionado y mi gratitud. Sin embargo, a algunas personas me creo en la obligación de recordar hoy: en la Universidad tuve la suerte de conocer y tratar a un buen amigo, mayor que yo y con mejor formación académica, Avelino Pérez Geijó, que influyó considerablemente sobre mí para animarme a alcanzar más elevados horizontes. A lo largo de los estudios tuve asimismo la satisfacción de conocer y tratar a varios compañeros y algunos de estos miembros destacados de esta Real Academia, entre ellos a Manuel Losada, Manuel Ruiz Amil, José Antonio Cabezas, Eugenio Laborda y Gonzalo Jiménez Martín, que contribuyeron a estimular nuestro trabajo para obtener mejor formación científica. Deseo recordar que hace ahora precisamente unos tres años que celebramos las bodas de oro de nuestra promoción universitaria.

Durante los estudios universitarios recibíamos las enseñanzas de excelentes profesores a los que en diferentes ocasiones todos hemos tenido presentes en esta casa, pero sobre todo, en nuestro caso, a Don José María Albareda, cuya influencia fue decisiva para nuestra

formación, primero como becario del CSIC y después como persona que influyó en nuestra formación científica. La influencia y colaboración de Isabel García Acha, que más tarde iba a ser mi esposa y madre de mis cinco hijos fue así decisiva. Agradezco hoy aquí su presencia junto con algunos de mis hijos y nietos.

Varios años en la Universidad de Cambridge, en donde tuve la oportunidad de realizar un segundo doctorado en Bioquímica Microbiana, bajo la dirección del distinguido profesor Ernest Gale, supuso una oportunidad realmente única para tratar de completar mi formación científica, sentando las bases de la labor que luego íbamos a realizar primero en la Universidad de Madrid y después en la de Salamanca, y sobre todo, en el Centro de Investigaciones Biológicas del CSIC de la calle Velázquez de Madrid. El trato y la colaboración con el grupo de ese gran investigador, el profesor Alberto Sols, fueron también decisivos para contribuir al desarrollo de la Microbiología y de la Bioquímica y, en cierto modo, influir en el despegue de la Biología Celular y Molecular en España. Muchos de los colegas aquí presentes han sido testigos o activos colaboradores de ese desarrollo científico español producido, en gran medida, en los ámbitos del CSIC y en especial en el Centro de Investigaciones Biológicas, o lo que después ha sido su prolongación, el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. El elevado número de profesores e investigadores formados en este mismo centro suponen un formidable reflejo de desarrollo científico español e internacional de aquella época. No hay más que repasar los nombres de los científicos más destacados del ámbito investigador español para reconocer el auténtico despegue de la ciencia española en los años sesenta, la creación de la Sociedad Española de Bioquímica bajo la influencia del siempre recordado Profesor Severo Ochoa y de lo que ha significado la gran proyección científica nacional, no sólo en Madrid, sino también en todos los ámbitos científicos y universitarios españoles, tomando como base los centros del CSIC.

Y aunque sea brevemente me veo obligado a referirme a lo que ha supuesto para nosotros la Universidad de Salamanca. Mi incorporación a esta Universidad en 1967 ha significado en todo momento, la idea de la prolongación de nuestra larga estancia en la Universidad de Cambridge de 1955 a 1959, que tanto contribuyó a mi formación y a mi modesta calidad de científico.

En Salamanca mi mujer y yo, junto con todos nuestros hijos, encontramos el ambiente para desarrollar nuestra actividad científica y social, colaborando de forma decisiva a la selección de jóvenes investigadores que pocos años después de su formación complementaria en los Estados Unidos o en Europa, se habían situado a la vanguardia de la investigación española e internacional. El Centro Mixto Instituto de Microbiología y Bioquímica, dirigido hoy por el Doctor Ángel Durán, y el posterior desarrollo del Centro de Investigación del Cáncer, con el Profesor Eugenio Santos a la cabeza, han significado progresos importantes en la investigación científica española e internacional. Los hechos están ahí, bien patentes en las publicaciones de varios centenares de trabajos de gran relieve realizados por un elevado número de profesores e investigadores allí formados y que hoy supone la auténtica realidad de la investigación científica en España.

Las actividades a otros niveles son también muy significativas. Y me refiero a esta Real Academia Nacional de Farmacia a cuya dirección y desarrollo, en una época importante, dedicamos intensos esfuerzos. La Medalla Carracido, que hoy se nos concede, como ya hemos mencionado, supone la octava concedida por la institución, razón por la que deseamos manifestar nuestro sincero agradecimiento a la actual Presidencia y a la Junta de Gobierno de la institución, así como a todos los académicos testigos de esta actuación. Esta concesión supone un eslabón más, pero muy importante de las distinciones con que contamos en nuestro currículum vitae.

Y por último nos vemos forzados a hacer referencia a la Fundación Ramón Areces en donde hemos trabajado con sumo gusto y satisfacción a lo largo de muchos años, en especial desde que fuera propuesto por el Profesor Federico Mayor Zaragoza, en vida de Don Ramón Areces, para ocupar la Vicepresidencia del Consejo Científico, al estar él alejado de nosotros en la Dirección General de la UNESCO en París. Han sido años de grandes esfuerzos y gran dedicación con todo entusiasmo e ilusión, contribuyendo asimismo desde la Fundación a la formación de jóvenes investigadores y de científicos consagrados con un amplio desarrollo de becas, simposios y ayudas a la investigación, dentro de la Fundación Científica, posiblemente una de las más importantes de España, y en plena fase de ampliación con la clara actividad de la nueva Directora General a la que agradezco hoy aquí su presencia.

Y concluyo ya. Tal vez esta tarde lo que deberían haber sido unas sencillas palabras de agradecimiento se hayan transformado en un breve e intenso ejercicio de memoria, y espero que me disculpen por haber hecho que esa circunstancia se produzca; pero una distinción que se recibe prácticamente en el tramo final de una labor profesional de tantos años y que es ofrecida a quien se otorga de la forma en la que esta Medalla Carracido en su modalidad de Oro me ha sido concedida a mí es una puerta abierta a la evocación y al recuerdo.

Gracias, de verdad; gracias de todo corazón. A la Academia, a la Ciencia, al trabajo, a mis maestros y compañeros, a mis colaboradores y discípulos, a mis padres, a mi hermana, a mi mujer, a mis hijos y nietos, a mis otros seres queridos, y a tantas y tantas cosas. Y gracias a Dios por haberme dejado vivir este momento y a la vida por, como decía la canción, haberme dado tanto.

Muchas gracias.



**Intervención de la Subsecretaria  
del Ministerio de Sanidad y Consumo,  
Excma. Señora Doña Consuelo  
Sánchez Naranjo**

Presidenta de la Real Academia Nacional de Farmacia, Presidente Honorario de la Real Academia Nacional de Farmacia, Presidente de la Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, Presidente de la Real Academia de Farmacia de Cataluña, Vicepresidenta de la Real Academia Nacional de Farmacia, Secretario de la Real Academia Nacional de Farmacia, demás autoridades, académicos, Señores y Señoras.

Quiero comenzar mis palabras, trasladando, en nombre del Ministro —a quien como saben, problemas de agenda le han impedido estar presente en esta sesión— su agradecimiento a la Academia por su amable invitación a esta inauguración del curso académico.

Es para mí un gran honor participar en su nombre en la Sesión Inaugural del Curso Académico 2008 de la Real Academia Nacional de Farmacia.

Quiero comenzar mis breves palabras dando mi más sincera enhorabuena a todos los galardonados en este acto que ahora termina, y reiterar mi agradecimiento a la Academia por su calurosa acogida en su «casa».

Hoy en día es incuestionable que las Academias están llamadas a desarrollar una importante misión social y a estar cada día más presentes en la vida cultural y científica de nuestro país. La reflexión, el trabajo riguroso y exigente, la vocación por la ciencia, la independencia, atributos propios del ámbito académico, son imprescindibles para abordar los grandes debates de nuestro tiempo.

Y sin duda, una de las grandes cuestiones de debate y que más preocupa a los ciudadanos es la protección de la salud. Garantizar la protección de la salud, mandato contenido en nuestra Constitución, implica fomentar la investigación sobre las enfermedades y sus

tratamientos y, es precisamente en este campo donde esta Academia tiene un gran protagonismo.

Las actividades académicas, como sesiones, foros, debates, premios a la investigación, como los que hoy se conceden, son una inestimable contribución a incrementar los conocimientos en las ciencias farmacéuticas y, por ende, son aportaciones a la salud, la esperanza de vida y el bienestar de los ciudadanos.

No en vano, esta Academia se ha erigido como foro para la reflexión y el debate sobre importantes cuestiones que hoy a todos nos preocupan, como el cáncer, el genoma, la farmacogenómica, los medicamentos genéricos, la seguridad alimentaria o la investigación farmacéutica.

El mundo del medicamento es de singular importancia, ya que los medicamentos son productos de primera necesidad que inciden directamente en la salud de los ciudadanos. Qué duda cabe que los avances que se han producido en la medicina en gran medida se han debido al descubrimiento de nuevos e innovadores medicamentos.

En los últimos años la investigación biomédica y en ciencias de la salud ha cambiado de manera sustancial. Nuevos medicamentos permiten albergar esperanzas sobre el tratamiento e incluso la curación de patologías hasta ahora inabordables.

Para colocar a España en el lugar que le corresponde en el campo de la investigación biomédica, nuestro país necesita más investigadores y más actitud científica. Permítanme que les ofrezca un dato que me parece muy interesante que nos ofrece la III Encuesta Nacional de Percepción Social de la Ciencia y Tecnología sobre las prioridades de nuestros ciudadanos en materia de investigación: el 80% de los españoles afirma que la investigación científica se debe concentrar en medicina y salud.

Nos encontramos, sin duda, en un momento de grandes retos como consecuencia de los nuevos procedimientos biotecnológicos y de alta tecnología, planteándose grandes desafíos no sólo éticos, sino también económicos, como se ha puesto de manifiesto en más de una ocasión en esta Academia. A ello, hay que añadir las exigencias normativas, siendo necesario crear un marco jurídico que permita el equilibrio entre el respeto a la libertad de investigación, fundamen-

tada en la calidad y excelencia de nuestros investigadores, y la protección de los derechos de las personas implicadas en ella.

En los últimos años se ha apostado por el impulso en nuestro país de una investigación científica moderna y competitiva con la aprobación de la Ley de Investigación Biomédica, con medidas que responden a los retos de todos conocidos: aproximación entre investigación básica y clínica, enfoque multidisciplinar, movilidad de los investigadores y cooperación entre los sectores público y privado.

Con esta Ley los ciudadanos se van a poder beneficiar de los nuevos avances científicos en la prevención y tratamiento de las enfermedades con las máximas garantías éticas de calidad y seguridad.

Como decía, también es un momento de grandes desafíos económicos. En un modelo de Estado Social como el que disfrutamos, los responsables de las instituciones públicas en materia sanitaria tenemos la responsabilidad de garantizar que todos los ciudadanos puedan acceder al conjunto de las prestaciones sanitarias en las que los medicamentos constituyen un elemento básico, sin ningún tipo de barrera económica, sin olvidar que debemos proteger a un sector tan beneficioso, industrial y económicamente como el farmacéutico, para el conjunto de la sociedad.

Nuestro modelo garantiza el acceso de nuestros ciudadanos a los medicamentos que necesite y cuándo necesite, y debe seguir haciéndolo, y para ello se han introducido mecanismos correctores que van a permitir garantizar la sostenibilidad financiera de nuestro modelo sanitario.

El gasto en medicamentos en los últimos años se situaba en límites inasumibles que ponían en peligro, en un horizonte no muy lejano, la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud. Por lo tanto, ha sido una prioridad adoptar medidas que garanticen que nuestros ciudadanos puedan disponer de medicamentos de calidad e innovadores adecuados a sus necesidades clínicas.

La aprobación de la Ley de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios proporciona un nuevo marco jurídico que afecta al sector farmacéutico en su totalidad, y que desde una filosofía basada en la transparencia, objetividad y cooperación intro-

duce una batería de medidas para mejorar la eficiencia del sistema y optimizar la gestión de recursos que aseguren la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y del Estado de Bienestar que durante muchos años hemos ido construyendo y en ello todos y cada uno de los miembros de esta Academia tienen y han tenido una contribución especial, desde la profundidad de su conocimiento y de su dedicación al progreso.

No puedo acabar mi intervención sin destacar el papel fundamental de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y las actuaciones de impulso que se han abordado, a fin de agilizar su actuación en el campo de los procesos de evaluación y autorización de medicamentos y productos sanitarios.

Quiero concluir agradeciendo nuevamente a esta Academia su trabajo intenso y riguroso y la excelencia y la calidad de sus actividades, que son siempre un referente de la vida científica. Saben que tienen por delante un amplio campo de trabajo en el mundo de las ciencias farmacéuticas. Pero tienen la gratificación de que su esfuerzo intelectual es de trascendental interés para la salud y el bienestar de la sociedad.

Finalmente, en cuanto a los galardonados en este acto, de nuevo mi reconocimiento:

- Al Excmo. Señor Don Guillermo Tena Núñez, por la Medalla de Académico Supernumerario.
- Al Excmo. Señor Don Julio Rodríguez Villanueva, por recibir la Medalla «Carracido» en su categoría de oro.
- Y por supuesto a Doña Josefina Castellanos, por recibir la placa por su jubilación.
- También al conjunto de premiados por el Concurso Científico 2007.

Creo necesario insistir en que de poco serviría la inversión y el impulso a la investigación científica realizado en los últimos años, sin el esfuerzo y la labor de las personas e iniciativas como a las que hoy se premian.

Muchas gracias a todos por su atención.

## **Concurso Científico. Relación de Premiados 2007**

### **PREMIO DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA**

Iria Nieto Vázquez y Margarita Lorenzo Balado.

Por su trabajo titulado: «*Papel dual de la interleuquina-6*».

### **PREMIO DEL CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS**

Mercedes Zurita Castillo, Jesús Vaquero Crespo, Santiago Oya Otero, Celia Bonilla Horcajo y Concepción Aguayo Ferrer.

Por su trabajo titulado: «*Estudio morfológico de la neurocarcinogénesis experimental inducida por nitroso-ureas*».

### **PREMIO DEL COLEGIO OFICIAL DE FARMACÉUTICOS DE MADRID**

Águeda González-Rodríguez, Javier Alba y Ángela M. Valverde.

Por su trabajo titulado: «*Papel de la proteína ribosomal S6K1 en el balance supervivencia/muerte celular en el hígado*».

### **PREMIO ALCALÍBER**

Desierto.

### **PREMIO CINFA**

Salvador Cabrera Figueroa, M.<sup>a</sup> Paz Valverde Merino, M.<sup>a</sup> José García Sánchez, Almudena Sánchez Martín y M.<sup>a</sup> Carmen González Martín.

Por su trabajo titulado: *«Intervención farmacéutica en el seguimiento farmacoterapéutico de la terapia antirretroviral».*

### **PREMIO FAES PHARMA**

Yolanda Fernández Otero y Manuel Benito de las Heras.

Por su trabajo titulado: *«Nuevos modelos celulares para el estudio de la señalización de la insulina en el miocardio».*

### **PREMIO MABO**

Beatriz Herranz Sánchez, Arancha Chamorro Jorganes, Matilde Alique Aguilar, Mercedes Griera Merino, Alicia Luendo Rodríguez, Manuel Rodríguez-Puyol y Marta Saura Redondo.

Por su trabajo titulado: *«Síntesis de NO en la reparación vascular: regulación por la matriz extracelular».*

### **PREMIO NORMON**

M.<sup>a</sup> Concepción Tros de Ilarduya Apaolaza y Gemma Navarro Díez.

Por su trabajo titulado: *«Diseño y desarrollo de nuevas formulaciones para la vehiculización de genes terapéuticos con aplicación al cáncer de hígado y colon».*

### **PREMIO JUAN ABELLÓ**

Beatriz Herranz Sánchez, Arancha Chamorro Jorganes, Luisa Díez Marqués, Susana López-Ongil, Mercedes Griera Merino, Manuel Rodríguez-Puyol y Marta Saura Redondo.

Por su trabajo titulado: *«Importancia de la proteína H-Ras en la regulación de la presión arterial».*

### **PREMIO CARLOS DEL CASTILLO LEIVA**

José Luis Prados Ruano, Ana Isabel Olives Barba y M.<sup>a</sup> Antonia Martín Carmona.

Por su trabajo titulado: «*Aplicaciones analíticas de los complejos de inclusión de norharmano y ciclodextrinas. Su utilidad como sensores fluorescentes para la detección de modificaciones en el microentorno celular*».

### **PREMIO SANTOS RUIZ**

M.<sup>a</sup> Victoria Naval López.

Por su Tesis Doctoral titulada: «*Estudio de la actividad sobre el sistema nervioso central de Panax Ginseng C. A. Meyer*».

## Sesiones Científicas

### 24 de enero

A las 19 horas, Solemne Toma de Posesión como Académico de Número del Excmo. Señor Don José Miguel Ortiz Melón, quien leyó su discurso titulado: «La especificidad en las vías de comunicación celular». Le contestó, en nombre de la Corporación, la Excma. Señora Doña María Cascales Angosto.

### 31 de enero

A las 19 horas, Conferencia del Profesor Doctor Jesús Pintor Just, Académico Correspondiente, titulada: «Una aproximación farmacológica al tratamiento de la acondroplasia».

### 7 de febrero

A las 19 horas, Conferencia del Profesor Doctor Federico López Mateos, Académico Correspondiente, titulada: «La sostenibilidad en la industria farmacéutica».

### 14 de febrero

A las 19 horas, Toma de Posesión como Académico Correspondiente en Portugal del Doctor Joaquim Alexandre Ribeiro, Director y Profesor del Instituto de Farmacología y Neurociencias en la Facultad de Medicina de la Universidad de Lisboa, quien pronunció su conferencia titulada: «Neuromodulación mediada por adenosina y su efecto en la neuroprotección».

### 21 de febrero

A las 19 horas, conferencia del Profesor Doctor Eduardo Costas Costas, Catedrático de Genética de la UCM, titulada: «El papel del

fitoplancton frente al desafío del cambio climático: realidades y mitos sobre la producción primaria y la captación de CO<sub>2</sub>».

## **28 de febrero**

A las 19 horas, conferencia del Profesor Doctor Francisco José Sánchez Muniz, Académico Correspondiente, titulada: «Genes candidatos y heterogeneidad de respuesta a la dietoterapia cardiovascular».

## Noticias

La Fundación Alicia Koplowitz, de la que es Coordinadora de programas nuestra Académica Margarita Lorenzo Balado, ha convocado unas interesantes becas y ayudas de formación para el 2008.

\* \* \*

El 10 de enero fue elegido nuevo Tesorero de nuestra Corporación el Excmo. Señor Don Bartolomé Ribas Ozonas y reelegida Vicepresidenta, la Excma. Señora Doña Ana M.<sup>a</sup> Pascual-Leone.

\* \* \*

El 24 de enero falleció en Madrid el Excmo. Señor Don Antonio Doadrio López, Académico de Número de nuestra Corporación. Fue presidente de la sección primera y era decano honorario de la Facultad de Farmacia de la UCM.

\* \* \*

La presidenta de la Real Academia Nacional de Farmacia, María Teresa Miras Portugal y la alcaldesa de Cádiz, Teófila Martínez, firmaron el 29 de enero, en nuestra Sede, el convenio de colaboración entre ambas instituciones que se refleja en la puesta en marcha del I Premio Nacional de Botánica «Celestino Mutis», dentro de la relación Cortes de Cádiz, cuyas bases de convocatoria fueron presentadas en el mes de diciembre junto al resto de convocatoria para 2008.

\* \* \*

La Académica de Número, Doctora María Cascales Angosto, fue investida Doctor Honoris Causa por la UNED el 28 de enero. La Doctora Cascales es una de las grandes mujeres científicas, estando en posesión de la Gran Cruz de Alfonso X el Sabio. Fue la primera mujer en ingresar en una Real Academia de Ciencias y es una de las pocas investidas con ese doctorado, ya que sólo el 3% de mujeres lo han sido.

\* \* \*

Al Profesor Doctor Andrés Amarilla, Decano de la Facultad de Asunción y Académico Correspondiente en Paraguay, le fue concedida la Comenda al Mérito Farmacéutico del Conselho Federal de Farmácia de Brasil, siendo su padrino en Madrid, España, el Excmo. Señor Don Benito del Castillo, Académico de Número.

\* \* \*

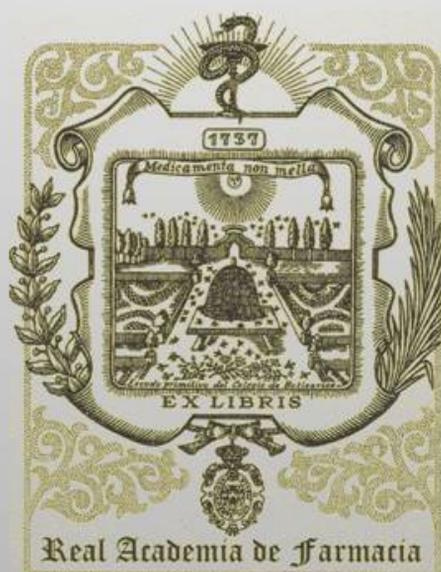
El Doctor Mariano Esteban, Académico de Número, y su equipo de investigación, desarrollan una vacuna inhalada contra el SIDA.

\* \* \*

El Profesor Doctor José M.<sup>a</sup> Sánchez Montero, Académico Correspondiente, dirigirá un curso de verano de la UCM, titulado: «Técnicas experimentales en el diseño de fármacos mediante biotransformaciones».

\* \* \*

La Real Academia Nacional de Farmacia ha sido galardonada con el Premio a la mejor innovación farmacéutica 2007, por el Diccionario Terminológico de Ciencias Farmacéuticas, del que es autor principal nuestro Académico Excmo. Señor Don Alfonso Domínguez-Gil Hurlé, concedido por el Correo Farmacéutico. La entrega de aquél se hizo el lunes 3 de marzo.



MINISTERIO  
DE EDUCACIÓN  
POLÍTICA SOCIAL Y DEPORTE

[www.ranf.com](http://www.ranf.com)

ISSN 1697-4271