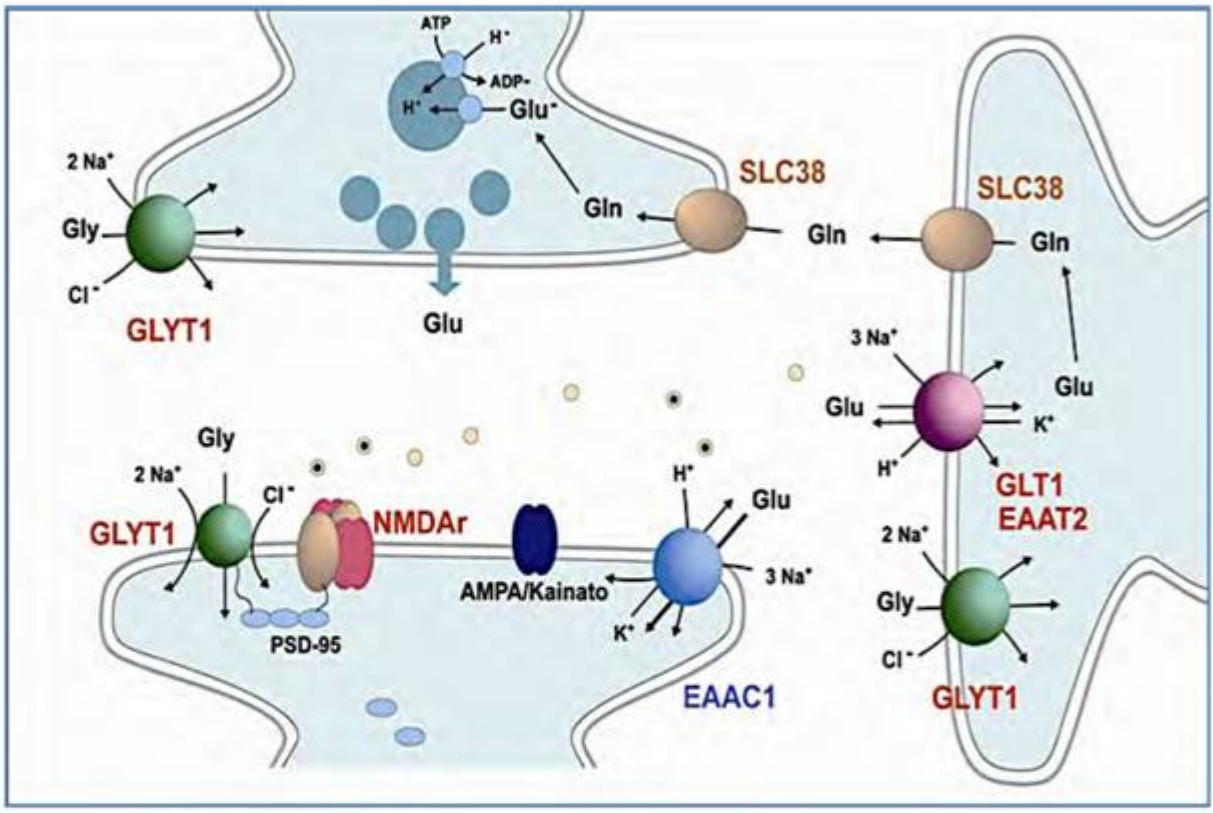
ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

RANF

An. R. Acad. Nac. Farm.
Vol. 78. n. 4 2012
ISSN 1697-4271
Publicación electrónica trimestral



EDITORIAL

D. Ángel Santos Ruiz y la Bioquímica: influencia y escuela

José Miguel Ortiz Melón

Académico de número de la Real Academia Nacional de Farmacia. Editor Científico de los Anales.
Recibido el 10 de diciembre de 2012
e-mail: edicion@ranf.com

D. Ángel Santos Ruiz (1912-2005) cuyo centenario acaba de conmemorar la RANF es uno de los bioquímicos españoles de la segunda mitad del siglo XX que goza de mayor prestigio. Junto a D. Severo Ochoa, D. Alberto Sols y algunos otros, fue uno de los protagonistas de la renovación de la Bioquímica en nuestro país después de la guerra e impulsó su desarrollo, singularmente, en la Facultad de Farmacia de Madrid.

Licenciado en Farmacia a los veinte años y debido a sus aficiones por la Química Biológica fue aceptado por el Dr. D. Gregorio Marañón para realizar, bajo su dirección, la tesis doctoral en el Instituto de Patología Medica en el Hospital Provincial de Madrid. Junto a los profesores Marañón y Collazo con quien D. Ángel publica su primer trabajo, tuvo ocasión de conocer y tratar a distinguidos doctores como Bonilla Martí, Botella Llusiá, Fernández Cruz, Pérez Vitoria, Sánchez Rodríguez, Torres Salas etc. muchos de los cuales fueron mas tarde colegas en la cátedra.

Con objeto de ampliar su formación en el extranjero, se trasladó primero al Reino Unido para trabajar en el Departamento de Bioquímica del University College de Londres bajo la dirección del especialista en vitaminas Prof. Sir Jack Drummond y posteriormente continuó su labor investigadora en París con los Prof. A. Giroud y F. Fabre.

Habiendo quedado vacante a finales de 1935 la Auxiliaría de Química Biológica, se presenta a la convocatoria para cubrir dicha plaza y toma posesión de ella a principios de 1936. Seguidamente y al pasar el titular de la cátedra D. José Giral a ser Ministro de Marina, D. Ángel es nombrado Encargado de Cátedra. Terminada la guerra, obtiene por oposición, en 1940, la cátedra de Química Biológica y comienza una larga y fructífera etapa de realizaciones.

La verdadera influencia de D. Ángel Santos Ruiz en la Bioquímica comienza con el traslado de su pequeño grupo de colaboradores al nuevo edificio de la Facultad de Farmacia en la Ciudad Universitaria en 1946. El primer paso importante en relación con el desarrollo de la Bioquímica, fue el cambio que

experimentó la Bioquímica en la organización docente al pasar de ser una asignatura del Doctorado, común a Farmacia, Ciencias y Medicina, a una asignatura de la Licenciatura en Farmacia, y posteriormente en Ciencias, Veterinaria y Medicina, con lo que la Bioquímica se abrió a generaciones de licenciados en todas las ramas de las Ciencias de la Vida, posibilitando la difusión de los conceptos y métodos de la Bioquímica.

Un segundo aspecto relevante en la actividad universitaria de D. Ángel Santos Ruiz, fue el establecimiento de una vinculación formal entre la Cátedra de Química Biológica y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Esta relación, transformó lo que hasta entonces había sido una cátedra tradicional, en un centro de investigación dentro de la Facultad de Farmacia, hacia el que se sintieron atraídos muchos estudiantes, vocacionalmente inclinados a la Bioquímica, que hicieron allí la tesis doctoral y prosiguieron, en muchos casos, hacia una carrera investigadora.

El Centro Mixto Cátedra de Bioquímica-CSIC, recibió el nombre de Instituto Español de Fisiología y Bioquímica primero, e Instituto de Bioquímica después, y representa una de los primeras experiencias en la Universidad de los años 50 por constituir un centro compuesto por profesores, investigadores, personal técnico, etc. El Instituto, permitió el desarrollo de varias líneas de investigación con continuidad, así como la incorporación de una moderna tecnología bioquímica que se extendió rápidamente y determinó un impulso importante para la Facultad de Farmacia. Este modelo de Centros Mixtos Universidad-CSIC fue utilizado con éxito mas tarde por otros bioquímicos, algunos de los cuales fueron también discípulos de D. Ángel en otras Universidades, como Granada, Salamanca, Sevilla, Oviedo etc., permitiendo que la Bioquímica fuera cultivada en la universidad española de la segunda mitad del siglo XX, con una visión científica y experimental que contrastaba con el carácter puramente teórico de otras Ciencias de la Vida en el mismo periodo.

Un tercer aspecto de la obra de D. Ángel Santos Ruiz, fue el fomento de las relaciones exteriores en el ámbito de la Bioquímica. Los contactos con el extranjero a través de comunicaciones a congresos, visitas científicas, estancias de becarios e intercambios plurales se iniciaron y extendieron en una época en la que España estaba sumergida en un aislamiento general. D. Ángel y colaboradores acudieron a congresos y reuniones que se celebraron en la mayor parte de las capitales europeas y americanas, presentando comunicaciones y trabajos y estableciendo relaciones con un buen número de grupos científicos de otros países.

Asimismo, D. Ángel impulsó la publicación de los trabajos llevados a cabo en su centro en revistas extranjeras de Bioquímica, así como la pertenencia a las sociedades científicas españolas y extranjeras mas interesantes, en particular la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas, la Sociedad Española de Bioquímica

(SEB), las Jornadas Bioquímicas Latinas y la Federación Europea de Sociedades de Bioquímica (FEBS), ostentando personalmente la delegación española en la International Union of Biochemistry y la presidencia del Comité Español de Bioquímica.

En el acto de homenaje, celebrado el pasado día 22 de noviembre, varios de sus discípulos y académicos glosaron la vida y la obra de D. Ángel Santos Ruiz desde diferentes aproximaciones y experiencias personales. Uno de los aspectos que subyace en algunas de las intervenciones, principalmente en las de D. Federico Mayor Zaragoza ("Don Ángel, proyección permanente en sus discípulos ") y D.ª María Cascales Angosto ("Cien años y mas de cien Tesis") es el relativo a si D. Ángel Santos Ruiz fue además fundador de una escuela de bioquímicos. Ciertamente el número de científicos que colaboraron con él y que llegaron a ser distinguidos Profesores o Investigadores es impresionante.

Una lista escueta y posiblemente incompleta es la siguiente :

Miguel Comenge Gerpe (catedrático que fue de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Barcelona); Vicente Villar Palasí (catedrático que fue de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona); José Lucas Gallego (catedrático que fue de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid); Ana Mª Galarza Basanta (catedrática que fue de la Facultad de Ciencias de la Universidad del País Vasco); José Mª Montañés del Olmo (catedrático que fue de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela); José Antonio Cabezas Fernández del Campo (catedrático emérito de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Salamanca); Federico Mayor Zaragoza (catedrático jubilado de la Facultad de Ciencias de la Universidad Autónoma de Madrid); José Luque Cabrera (catedrático jubilado de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Alcalá de Henares); José Miguel Ortiz Melón (catedrático de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria); Manuel López Pérez (catedrático de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza); María Teresa Miras Portugal (catedrática de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid); Julio Montoya Villarroya (catedrático de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza); Margarita Fernández de Castro (catedrática de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid); Salvador González Carcedo (catedrático de la Universidad de Burgos); Rigoberto Díaz Cadavieco (catedrático jubilado de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Caracas, Venezuela); Mario Sapag Hagar (catedrático jubilado de la Facultad de Farmacia y Química de la Universidad de Santiago de Chile); Miguel Dean Guelbenzu (profesor titular que fue de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid); Ángel Giménez Solves (profesor titular que fue de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid); José Mª Culebras Poza (profesor titular de la Facultad de Farmacia de la Universidad

Complutense de Madrid); Evangelina Palacios Alaiz (profesora titular de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid); Monserrat Pinilla Barrau (profesora titular jubilada de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Alcalá de Henares); Blanca Feijóo Salgado (profesora titular que fue de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid); Carlos Martínez Honduvilla (profesor titular de la Facultad de Farmacia, UCM); Amalia Muñoz de la Peña (profesora jubilada de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de Santiago de Chile).

Entre los investigadores del CSIC, hay que citar al menos a: Manuel Sanz Muñoz (profesor de investigación que fue del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid); María Dolores Stamm Menéndez (investigadora científica que fue del Departamento de Farmacognosia "Celestino Mutis" del CSIC); Luis Muñoz-Delgado Ortiz (profesor de investigación del Centro Experimental del Frío de Madrid, CSIC); Carmen García del Amo (profesora de investigación que fue de la Departamento de Bioquímica de la UCM); Rufino Cosín García (investigador científico jubilado del Departamento de Fisiología Animal de la UCM); José Antonio Muñoz-Delgado Ortiz (profesor de investigación del Centro experimental del Frío de Madrid, CSIC) Gertrudis de la Fuente Sánchez (profesora de investigación que fue del Instituto de Enzimología del CSIC); José Luis Fontán Candela (investigador científico que fue de la Universidad de Navarra); María Cascales Angosto (investigadora científica "ad honorem" del Instituto de Bioquímica del CSIC); Bartolomé Ribas Ozonas (investigador científico jubilado del Instituto de Salud Carlos III de Madrid); Mª Pilar González González (investigadora científica "ad honorem" del Instituto de Bioquímica del CSIC-UCM); Ana Mª Pascual-Leone Pascual (investigadora científica en el Instituto de Bioquímica del CSIC-UCM); Sebastián Cerdán García-Esteller (profesor de investigación del Instituto de Investigaciones Medicas del CSIC); Paloma Martín Sanz (investigadora científica del Instituto de Investigaciones Biomédicas del CSIC)

Todos los anteriores y algunos más, no incluidos por falta de conocimiento de quien escribe, seguramente nos consideramos legítimamente discípulos de D. Ángel Santos Ruiz como resultado de la percepción que tenemos de haber recibido una influencia intelectual y científica que en la mayoría de los casos se inició con la realización de la Tesis Doctoral y prosiguió durante cierto tiempo, en tanto que en otros casos, pronto nos aventuramos, tras la Tesis, por diferentes líneas de investigación e influencia, tras la realización de estancias postdoctorales en el extranjero.

¿Se puede hablar entonces de escuela en el sentido que hablamos de escuela en otros campos como el Derecho Administrativo, la Farmacología o la Botánica?

A este respecto, está clara la intención de D. Ángel. Como dice en su discurso titulado "Retrospectiva Bioquímica": *"No hay que confundir e involucrar al que colabora con sus discípulos con el creador de una escuela, pero debo confesar con sinceridad, mi renovada aspiración a formar un grupo de colaboradores que se impusiesen en diversos sectores de la Bioquímica para constituir así, focos de trabajo activo en tan atrayente campo científico: por encima de la abeja debe estar el enjambre".*

A pesar de la enorme diversidad y situaciones de los citados, de los distintos campos de trabajo de cada uno, de la pertenencia a generaciones diferentes, a ideologías diferentes, etc., como se puso de manifiesto en la pasada "Reunión de Sucesivas Generaciones ", celebrada el pasado mes de junio de 2012 en la Facultad de Farmacia (foto al pie), muchos nos sentimos parte del "*enjambre*". ¿Pero es esto suficiente? Como entiende mi amigo el historiador y catedrático de la Universidad del País Vasco D. José Ramón Díaz de Durana, mientras que el discipulado es un concepto plurívoco en el sentido que uno puede considerarse discípulo de varios maestros, aunque pueda existir un maestro principal, la escuela es el resultado de una percepción desde el exterior y es por tanto, un concepto unívoco, es decir los demás te perciben o no, como miembro de una o de otra. En este sentido son los de fuera de la escuela los que tendrían que valorar la existencia de una escuela de los discípulos de Ángel Santos Ruiz.

Excmo. Sr. D. Benito del Castillo García

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

Del 27 al 31 de octubre de 2012, se ha celebrado en Cancún (México) el 47º Congreso Mexicano de Química, paralelo al 30º Congreso Nacional de Educación Química, ambos bajo la cobertura del 20º Congreso Latinoamericano de Química, organizado por la Sociedad Química de México, A.C. (cuyo Presidente Honorario es el Dr. Mario J. Molina, Premio Nobel de Química en 1995, de quien recibimos un importante mensaje en la inauguración del acto. Se impartieron 110 conferencias, divididas en 26 simposios dedicados a Enseñanza de la Química, Química Analítica de Alimentos, Química Supramolecular, Ciencia de Alimentos, Catálisis Homogénea, Metalofármacos, Investigación Educativa en Química, Productos Naturales, Química: Innovación, Futuro sustentable, Desarrollo y futuro de la Teoría de Funcionales de la Densidad Conceptual y Aplicada, Química Nuclear, Catálisis Heterogénea/Organometálico, Electroquímica Ambiental y Conversión de Energía, conservación y mejoramiento del Entorno, Química Organometálica, Química Ambiental, Química Medicinal, Química Orgánica, Síntesis Multicomponentes, Los Instrumentos en la Historia de la Química y la Farmacia, Diversidad de la Química en México, Métodos de separación, implicaciones tecnológicas y sociales, Membranas Poliméricas para la separación de fluidos, Asymmetric Catalysis, Ciencia de los Materiales: Nanotecnología y Educación en Química.

Intervinieron 127 conferenciantes de 19 países (México, Canadá, Filipinas, Taiwán, Países Bajos, Brasil, Colombia, Venezuela, España, Costa Rica, Francia, Estados Unidos, Suecia, Chile, Argentina, Puerto Rico, Suiza, Nueva Zelanda y Perú).

La coordinación de estas actividades, recayó respectivamente en Jorge E. Ibáñez Cornejo, Jailson B. de Andrade, Jesús Valdés Martínez, Sandra O. Mendoza Díaz, Erika Martín Arrieta, Lena Ruiz Azuara, Andoni Garritz Ruiz, Guillermo Delgado Lamas, Héctor A. Cárdenas Lara, Juvencio Robles García, Fabiola Monroy

Guzmán, Guillermo E. Negrón Silva, Norberto Casillas Santana y Cecilio Álvarez Toledano, Gabriel Infante, Jesús Sandoval Ramírez, María del Rocío Gómez Montaño, Patricia E. Aceves Pastrana, Mario Ordóñez Palacios, Fabián Parada Alfonso, Joaquín Palacios Alquisira, Patrick J. Walsh, Ana María Osorio Anaya y José Manuel Méndez Stivalet.

Gran relevancia tuvieron las 12 conferencias plenarias, entre las que destacaría las impartidas por el Dr. Kazuyuki, Presidente de la IUPAC, Marinda Li Wu, Presidenta de la ACS; … o la de nuestro amigo Pedro Joseph Nathan. Desde mi punto de vista destacaría también las tituladas: "How can we all become better Ambassadors for Chemistry?", "Activación de amoniaco: amido-e imido-complejos de iridio y rodio", "São Paulo State Biodiversity, a Sophisticated Lab of Biologically Active Compounds: Tracing New Models for Medicinal Chemistry", "Chemistry of Cluster Active Sites of Oxidoreductases – A Key to Realizing a Sustainable Society-", "Buckyball Maracas: the Inside (and Outside) Story of Endohedual Fullerenes" y "Estudios Recientes de Productos Naturales Iberoamericanos por RMN y DCV".

También deben ser tenidos en cuenta los diversos talleres desarrollados: "Visualization of Chemistry and Climate Change Science –A Hands on Workshop", "Nonstandard Ways of Assessing and Developing Student Understanding in Chemistry", "Microscale Analytical Chemistry Experiments Based on Low-Costy Instrumentation", "Estructura y Nomenclatura en Química Orgánica" y "Química Verde".

Igualmente debe resaltarse la presentación de 934 trabajos estudiantiles, la mayoría en forma de paneles, abarcando todos los ámbitos, destacando por su número los de Química de Productos Naturales y por su originalidad los de Química de Restauración y Arte.

En total estuvieron representados más de 2500 autores que aportaron sus conocimientos y trabajo a este magno congreso, empleando dos lenguas vehiculares: español e inglés.

Mi participación, el 30 de octubre, fue dentro del simposio "Los instrumentos en la Historia de la Química y la Farmacia", coordinada por nuestra Académica Correspondiente Dra. Aceves, Ex-Rectora de la UAM-X. Allí expuse "Los instrumentos científicos del Museo de la Farmacia Hispana de la UCM", junto con la presentación en México, del correspondiente libro, del que también son autores los profesores Puerto Sarmiento y García de Marina.

En el Auditorio de la Unidad de Multidisciplinaria de Investigación de la Facultad de Estudios Superiores (UMIEZ) de la UNAM, el 5 de noviembre, impartí a los alumnos de último curso de la carrera de Químico-Farmacéutico-Biólogo, la conferencia "Quieres ser farmacéutico. Misión social de la farmacia", seguida de

amplio debate, centrado fundamentalmente en la futura libre circulación de egresados latinoamericanos en los distintos países de región, tras la correspondiente armonización de currícula y capacitación profesional correspondiente. En esta sesión se enfatizó en el origen y actividades desarrolladas bajo el amparo de la Conferencia Iberoamericana de Facultades de Farmacia (COIFFA) en los últimos veinte años de existencia, en las distintas reuniones celebradas, prácticamente en todos los países de Iberoamérica.

En el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), actualmente dirigido por el farmacéutico Dr. Gabriel Cuevas, fui invitado a pronunciar la conferencia: "Métodos instrumentales de análisis en las modernas farmacopeas", el 6 de noviembre en el auditorio "Lydia Rodríguez Hahn", ya que en la actualidad soy miembro de la Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). Actualmente están celebrando con diversos actos académicos el 50 aniversario del uso del primer equipo de RMN en México.

Posteriormente, el día 8 de noviembre, se realizó una reunión de trabajo de los miembros de la Comisión Permanente de COIFFA Dr. Tomás Quirino Barreda, Dr. Benito del Castillo García y Dra. Patricia Parra Cervantes, donde de abordaron diversos asuntos relacionados con sus futuras actividades. Previamente informé de la reunión mantenida el 19 de octubre en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Coimbra, con el Presidente de COIFFA, Dr. José Morais y el vocal de Portugal Dr. Fernando Ramos, para establecer las actuaciones urgentes e inmediatas a llevar a cabo, previas a la Asamblea General de 2013 en Brasilia. También, se estudió la modificación de los estatutos y su posterior traducción a los idiomas portugués e inglés. Asimismo se debatió sobre la situación actual de la formación de los futuros farmacéuticos en las Universidades de Estados Unidos, Japón, y diversos países emergentes del Sudeste Asíatico.

Colateralmente debo también informar que en octubre (3-8) se celebró el Congreso de FIP en Ámsterdam, en que se conmemoró el centenario de su fundación en La Haya. En su Sección Acadñémica, he sido el único Presidente hispano, habiendo contribuido, por primera y única vez en la FIP, a que su Asamblea General se realizara en Iberoamérica. Hubo amplia asistencia y participación de profesionales portugueses, españoles e iberoamericanos.

Igualmente se debe reseñar la celebración del Congreso Internacional de Historia Interdisciplinar de la Salud, celebrado en octubre (18-19) en la Universidad de Coimbra (UC), donde hubo interesantes aportaciones de especialistas de Brasil, Portugal y España, en Historia de la Farmacia y Medicina. Como Doctor "Honoris Causa" de la UC, fui invitado a participar en el mismo.

En Lerma, se ha celebrado el XVII Encuentro OFIL América-España, durante los días 14, 15 y 16 de octubre. Tras visitar la botica Ximeno en Peñaranda, una de las más antiguas de España, como es habitual en estas reuniones, pronunció la conferencia inaugural de corte humanístico, la responsable del Departamento de Historia, del Instituto "Giner de los Ríos" de Lisboa, sobre "Un siglo de República Portuguesa".

La primera ponencia "Evolución de la Farmacia Hospitalaria en España", fue presentada por el Coordinador de Relaciones Internacionales e Institucionales de OFIL. A continuación, el anterior Presidente de OFIL, ofreció un interesante trabajo, titulado "Ubuntu: una receta para hacer realidad la Atención Farmacéutica". Posteriormente, la directora de la revista Pharmaceutical Care España, expuso "Veinte años de I+D en Atención Farmacéutica. ¿Dónde estamos?". Más adelante, dicté la conferencia "Farmacéuticos burgaleses en América y Europa". La segunda sesión de presentaciones, tuvo como inicio la aportación del Decano de la Facultad de Ciencias de la Salud, de la Universidad de Cajamarca, UPAGU, sobre "Promoción del uso racional de medicamentos en países latinoamericanos: la experiencia de Perú". Posteriormente, el Vicepresidente de OFIL cerró la sesión con su exposición sobre "Actividades colaborativas entre agencias y autoridades reguladoras de Iberoamérica".

Tras girar una visita a la biblioteca y antigua botica (S. XVIII) del Monasterio de Santo Domingo de Silos, concluyó el encuentro con la conferencia de clausura, sobre "El renacimiento y la renovación farmacéutica", pronunciada por el Decano de la Universidad de Barcelona.

INFORMACIÓN ACADÉMICA

Antonio L. Doadrio Villarejo

Académico de número de la Real Academia Nacional de Farmacia
e-mail: edicion@ranf.com

Durante el último trimestre, hemos realizado un total de 7 sesiones científicas, hasta el cierre de esta edición.

Comenzamos el 4 de octubre con una mesa redonda, en colaboración con la Fundación José Casares Gil, de amigos de la RANF, sobre: "Los retos de la investigación en el sector farmacéutico". Fue organizada por la sección primera y presentada por su presidente, el Excmo. Sr. D. Antonio Monge Vega. Intervino como ponente la Ilma. Sra. Dña. Regina Revilla Pedreira, Directora de Relaciones Exteriores de los Laboratorios MSD y académica correspondiente. La intervención de Regina Revilla se puede ver en diferido en la página web http://www.mediaranf.com/041012/full.php.

El 18 de octubre, toma posesión de su plaza de Académico Correspondiente el Ilmo. Sr. D. Honorio Bando Casado, Consejero del Instituto de Salud Carlos III y Vicepresidente de las Fundaciones FUNDADEPS e IDEPRO, con su discurso titulado: "La Sanidad: Génesis y Evolución. La construcción del Sistema Nacional de Salud". Fue presentado en nombre de la Corporación por el Excmo. Sr. D. Fidel Ortega Ortiz de Apodaca, Académico de Número de la RANF.

En su discurso, Honorio Bando, contempló una evolución de la Sanidad, partiendo del siglo de las luces teniendo como basamento la Ilustración y el legado de las cortes de Cádiz. Se estudiaron personajes como Celestino Mutis. Javier Balmis o Mateo Seoane, entre otros.

También analizó la Sanidad decimonónica con sus avatares, así como la sanidad invertebrada del siglo XX hasta la llegada de la democracia y la creación del Ministerio de Sanidad en 1977, que llevó consigo la reforma de la protección social y de la sanidad de 1978, con la creación del Instituto Nacional de la Salud, como órgano aglutinador de los nuevos horizontes para el desarrollo de la protección de la salud que se había de acometer en los próximos años.

Se detuvo en el estudio de la configuración y vertebración del Sistema Nacional de Salud, del cual se sienten orgullosos los ciudadanos, por ser patrimonio de todos, a pesar de las reformas, que todavía quedan por acometer.

Finalizó Honorio Bando, con un epilogo donde puso de manifiesto, que el derecho a la salud es parte de los derechos humanos y de lo que entendemos por una vida digna.

El 25 de octubre, celebramos la mesa redonda, en colaboración con la Fundación José Casares Gil, de amigos de la RANF, sobre: "En torno a la constitución de 1812". Fue coordinada por la Excma. Sra. Dª. Rosa Basante Pol, y presentada por el Excmo. Sr. D. F. Javier Puerto Sarmiento.

En el desarrollo de la mesa, intervinieron la Excma. Sra. Dª. Mª del Carmen Francés Causapé, que disertó *sobre los fármacos en 1812: utilización de alimentos, medicamentos y tóxicos*, el Ilmo. Sr. D. Antonio I. González Bueno, que trató el tema: *Farmacias y Farmacéuticos en el Madrid de 1812* y la Exma. Sra. Dña. Rosa Basante Pol, que habló sobre *Liberalismo y Farmacia*.

El 8 de noviembre, toma posesión como Académico Correspondiente el Ilmo. Sr. D. José López Guzmán, Profesor Agregado del Departamento de Humanidades Biomédicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra, con su discurso titulado: "Integridad y profesión farmacéutica". Fue presentado por la Excma. Sra. Dña. María del Carmen Francés Causapé, Académica de Número de la RANF.

El 15 de noviembre, se celebró la mesa redonda en colaboración con la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y la Fundación José Casares Gil, sobre: *Continuidad asistencial del paciente*. Fue presentada por la Excma. Sra. Dña. Mª Teresa Miras Portugal, presidenta de la RANF y por el Dr. D. José Luis Poveda Andrés, presidente de la SEFH. Actuó como moderador el Excmo. Sr. D. N. Víctor Jiménez Torres, Académico de Número de la RANF.

En esta mesa, intervinieron como ponentes: la Dra. María Queralt Gorgas, Directora del Servicio de Farmacia de la Corporación Sanitaria y Universitaria Parc Taulí de Sabadell (Barcelona), que trató el tema del *Programa de Atención Farmacéutica Integrada en pacientes con enfermedades crónicas. Proyecto PAFI* y el Dr. Carlos Fluixá Carrascosa, Presidente de la Sociedad Valenciana de Medicina Familiar y Comunitaria (SVMFIC), que habló sobre *Conciliación Farmacoterapéutica en Atención Primaria.*

El 22 de noviembre tuvimos *la Sesión Homenaje a D. Ángel Santos Ruiz en su Centenario (1912-2012)*, organizada en colaboración con la Fundación Ramón Areces. Intervinieron los Académicos de Número: Federico Mayor Zaragoza: *Don Ángel, proyección permanente en sus discípulos*; María Cascales Angosto: *Cien Años (1912-2012) y más de cien Tesis (1940-1982);* José A. Cabezas Fernández del

Campo*: Don Ángel Santos-Ruiz: Principal impulsor de la Bioquímica Española (en sus facetas docente e investigadora)*; Julio Rodríguez Villanueva: *Un profesor de Bioquímica*; Bartolomé Ribas Ozonas: Don Ángel Santos-Ruiz como modelo de vida; Mª Teresa Miras Portugal: *Don Ángel Santos-Ruiz y su importancia en la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular*; Ana Mª Pascual-Leone: *Don Ángel Santos-Ruiz: Profesor Universitario y soporte de la Investigación Biomédica* y José Miguel Ortiz Melón: *Ciencia y Humanismo de Don Ángel*; además del Rector de la Universidad de Zaragoza y Presidente Fundador de la Academia de Farmacia Reino de Aragón, Manuel J. López-Pérez, que habló sobre: *Ciencia y Humanismo en Don Ángel.*

Hemos dedicado la editorial a este importante homenaje.

El 29 de noviembre, tuvo lugar una interesantísima mesa redonda sobre: "Fisiología y control cerebral del comportamiento", que fue coordinada por la Excma. Sra. Dña. Ana Mª Pascual-Leone Pascual, Académica de Número de la RANF.

Intervinieron como ponentes, el Excmo. Sr. D. José María Medina Jiménez, Académico de Número de la RANF, que habló sobre: "Desarrollo perinatal del cerebro. Un paso esencial para el establecimiento de la inteligencia"; la Excma. Sra. Dña. Ana Mª Pascual-Leone Pascual, sobre: "El concepto de allostasis en la Biomedicina actual" y el Ilmo. Sr. D. Sebastián Cerdán García-Esteller, Académico Correspondiente de la RANF, que disertó sobre: "Control hipotalámico de las interacciones neuroendocrinas".

La mesa mostró el papel central del cerebro en los organismos vivos, el cual ha sido establecido ya, en este siglo XXI, por abundantes y brillantes investigaciones en Neurociencia. La temática se centra en su papel rector en la conducta o comportamiento; entendido éste en un sentido amplio, desde comportamiento intelectual hasta comportamientos adaptativos en situaciones de emergencia. Se destacó, finalmente, la relevante importancia del hipotálamo en estas cuestiones.

En cuanto a los honores que han recibido nuestros académicos, hay que destacar sobre todo, que el domingo 28 de octubre, ingresó en la Real Academia de la Historia, nuestro académico de número, el Excmo. Sr. D. Javier Puerto Sarmiento, tomando posesión de su plaza de académico de número en la medalla 14 por fallecimiento del Excmo. Sr. D. Jesús González González.

El profesor Puerto es doctor en Farmacia por la Universidad Complutense y es el segundo farmacéutico que ingresa en toda la historia de esa Academia, y considerando que el primero, Casimiro Gómez Ortega, lo fue hace 242 años, la profesión farmacéutica ha asistido a un hecho histórico.

Javier Puerto nació en Madrid en 1950. Es catedrático de Historia de la Farmacia, desde hace veinticinco años, y director del Museo de la Farmacia

Hispana en la Universidad Complutense de Madrid. Especializado en la Historia de la Farmacia y de la Ciencia, ha participado en diez programas de investigación y dirigido otros once sobre Historia de la Ciencia, la Farmacia española y el medicamento. Es autor de treinta y nueve libros de investigación o divulgación; ha coordinado o dirigido cinco colecciones de libros de investigación, divulgación o facsímiles; ha publicado ochenta y cuatro capítulos de libros, setenta artículos de investigación y más de cuatro centenares de opinión o divulgación, algunas docenas de narraciones literarias y una novela.

En su discurso de recepción, titulado: "Ciencia e Historia en España (Oración de gracias)", nos dibujó un precioso bosquejo-según las palabras del Excmo. Sr. D. Luis Alberto de Cuenca que le contestó en nombre de la RAH)-de la Historia de la Ciencia en España, describiendo de forma impresionista, no hiperrealista, esa diacronía por la que discurren nombres propios muy relevantes desde una perspectiva internacional, pero sin caer en los excesos triunfalistas del gran D. Marcelino Menéndez Pelayo en su monografía primeriza sobre la "Ciencia Española", publicada en 1876.

Su discurso fue una bella lección magistral de la historia de la Ciencia en España, destacando a la Ciencia como elemento básico del conocimiento, fomento del comercio, de la industria y sustrato de mejora material y espiritual del ser humano. Así mismo, destacó que la introducción de los estudios científicos puros en la Facultad de Farmacia se hizo en 1845 mediante la aplicación del "Plan Pidal".

Entre otros, el Prof. Puerto citó en su discurso a Gregorio Marañón, Pedro Laín Entralgo, José Giral, Casimiro Gómez Ortega y a José Rodríguez Carracido.

El acto contó con una gran asistencia de público, estando el Dr. Puerto arropado por su familia, amigos y compañeros de la Facultad de Farmacia y de la Real Academia Nacional de Farmacia, con su máxima representante, la Excma. Sra. Dª Mª Teresa Miras Portugal, presidenta de la misma.

El 29 de octubre, nuestro académico de número y vicepresidente, impartió la conferencia inaugural del curso 2012-13 de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de España (RACVE), que trató sobre: "Inmunidad de las mucosas".

Tras una visión rápida del conjunto de la respuesta inmune innata y adaptativa, hizo énfasis en la naturaleza del sistema linfoide asociado a la mucosa intestinal (GALT) y sus partes, la ontogenia y funcionalidad de las mismas, tanto en la respuesta que conduce a la tolerancia de las macromoléculas antigénicas que proceden de la biota simbionte o comensal y de los alimentos, un fenómeno necesario de tolerancia inmunológica, como de la respuesta adaptativa frente a la instalación de un nematodo parásito.

La respuesta se traduce en un particular estado inflamatorio que ocasiona la expulsión del nematodo, en lo que venimos llamando *autocura*, fenómeno que se

acompaña de un proceso dependiente de linfocitos T auxiliadores de tipo dos (Th2) y sus citoquinas.

Este proceso se consideró hasta el pasado 2010 como exclusivamente consecuencia de la activación del sistema Th2, pero hallazgos recientes vuelven a dar al epitelio un papel fundamental, resucitando el viejo concepto retículo-endotelial que definía la respuesta inmune. Los enterocitos juegan un papel más de los múltiples esenciales de su corta vida al servicio del conjunto, mientras ascienden desde las criptas al tope de la vellosidad.

Como otras muchas células profesionales de la respuesta, poseen en su amplísimo desarrollo de superficie (las microvellosidades del borde en cepillo de su polo mundial) receptores de reconocimiento de patrones moleculares presentes en las secreciones y excreciones de los nematodos, como las de los alérgenos, y la cascada de señalización correspondiente sobre los genes adecuados se traduce en las citoquinas que activan nuevos sistemas de inmunidad innata del GALT y GL mesentéricos.

Entre estas células destacan, las troncales pluripotentes que se diferencian en células inmuno-competentes y de respuesta tipo dos, así como las células diferenciadas de respuesta innata: niocitos, y células auxiliadoras naturales del tejido adiposo local, así como las células auxiliadoras innatas de tipo dos. Las citoquinas producidas incrementan la respuesta adaptativa y su memoria, a la par que potencian también el mecanismo molecular de expulsión a través de la hiperplasia de las células caliciformes, el peristaltismo aumentado y la permeabilidad acentuada.

Destacar también, que nuestra presidenta Mª Teresa Miras ha sido nombrada doctor "honoris causa" por la Universidad Rey Juan Carlos.

La Universidad Rey Juan Carlos es la universidad pública más joven de la Comunidad de Madrid, aunque desde el año de su creación su expansión la ha llevado a ofrecer servicios muy variados en sus cuatro campus: Alcorcón, Vicálvaro, Móstoles y Fuenlabrada. Todos ellos cuentan con instalaciones modernas y todos los servicios para los nuevos estudiantes que se incorporan a la institución.

Mu grata noticia, es la concesión por el Consejo de Ministros, a nuestro eminente Académico de número, Excmo. Sr. César Nombela Cano, la Gran Cruz de la Orden de Alfonso X El Sabio.

César Nombela es catedrático de Microbiología de la Universidad Complutense de Madrid, creador del Centro de Secuenciación Automatizada de ADN de la Universidad Complutense y ha presidido el Consejo Superior de Investigaciones Científicas y el Consejo Nacional de Especialidades Farmacéuticas, entre otros organismos.

La Orden Civil de Alfonso X El Sabio se destina a premiar a las personas físicas y jurídicas y a las entidades tanto españolas como extranjeras, que se hayan distinguido por los méritos contraídos en los campos de la educación, la ciencia, la cultura, la docencia y la investigación o que hayan prestado servicios destacados en cualquiera de ellos en España o en el ámbito internacional.

Por último, a la Académica de número Dra. María José Alonso Fernández, se la ha nombrado miembro del Consejo Asesor del Ministerio de Sanidad. Asimismo, se la ha otorgado la medalla del Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España, que le será impuesta el día 12 de diciembre 2012.

En el capítulo de obituarios, tenemos que lamentar el fallecimiento de nuestro académico de número Excmo. Sr. D. Gaspar González González, acaecida el pasado 27 de octubre en Madrid. Persona exquisitamente discreta nos ha dejado del mismo modo en que vivió.

D. Gaspar González, nació en San Adrián del Valle (León), el 4 de enero de 1921. Doctor en Veterinaria, fue Catedrático y Vicerrector de la UCM, Académico de Número de la Real Academia de Doctores, Académico Corresponsal de las de Veterinaria de Barcelona y de Valencia, Vocal del Comité Nacional de la Unión Internacional de Bioquímica y de la Comisión de Investigación del Consejo Técnico de Universidades Laborales, Consejero Nacional de Educación, Director Adjunto de Investigación y Vocal de la Comisión Permanente de la División de Ciencias y de Política Científica del Patronato Alonso de Herrera del CSI, Jefe de la Sección Técnica del Consejo General de Colegios Veterinarios, Fundador y Ex Presidente de la Sociedad Española para el Estudio de Pastos (SEEP), Presidente de la "European Grassland Federation", Presidente de Honor de la SEEP y de la Sociedad Ibérica de Nutrición Animal.

Ocupó la medalla 36 de la Real Academia Nacional de Farmacia, en la que ingresó el 6 de marzo de 1995.

Noticias completas en: http://rss.ranf.com/index.php

Sesiones en diferido en: http://www.mediaranf.com/

NOTICIAS CIENTÍFICAS: ANÁLISIS

Mª del Carmen Avendaño López

Académica de número de la Real Academia Nacional de Farmacia
e-mail: edicion@ranf.com

"Diversity-Oriented Synthesis Yields a Novel Lead for the Treatment of Malaria" (1)

La noticia es esta: Se ha descubierto un nuevo fármaco antimalárico a través del cribado fenotípico de una colección de compuestos obtenidos utilizando la "síntesis orientada a la diversidad" en parásitos de *Plasmodium falciparum* sanguíneos. Una vez seleccionado el primer compuesto activo ("hit"), las relaciones estructura-actividad guiaron la síntesis de compuestos con mayor potencia y solubilidad acuosa (1).

A nuestro juicio, esta noticia permite reflexionar sobre varios aspectos del desarrollo de nuevos fármacos que en la actualidad tienen gran interés.

1) Importancia creciente de los Grandes Proyectos financiados con fondos mayoritariamente públicos.

El trabajo de la noticia que nos ocupa se ha financiado a través del programa NIH-MLPCN (National Institutes of Health-Molecular Libraries Probe Production Centers), y algunos de los ensayos específicos por la compañía de Biotecnología Genzyme.

Si se analizan las páginas Web de instituciones y organizaciones tales como Medicines for Malaria Venture (MMV), Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDi), o Global Alliance for TB Drug Development (TB Alliance), se descubre que varios equipos de investigación y desarrollo muy motivados están alcanzando éxitos importantes en el hallazgo de fármacos dirigidos a graves problemas de salud que afectan fundamentalmente a los países pobres (2). Por ejemplo, la organización MMV ha descubierto en los últimos 6 años 9 moléculas que actúan al menos a través de 6 nuevos mecanismos de acción, por lo que es de esperar que estos compuestos formen parte de combinaciones para el tratamiento de la malaria en el futuro.

La malaria sigue siendo una enfermedad que afecta a millones de personas y se cobra muchas miles de muertes al año, afectando principalmente a naciones

subdesarrolladas altamente pobladas y con pocos recursos. El tratamiento quimioterápico utilizado durante décadas ha contribuido en gran medida a la existencia de parásitos genéticamente muy diversos, y a la consiguiente aparición de resistencias. Actualmente, la mejor opción es combinar los agentes antimaláricos con fármacos de la familia de la artemisinina (3), pero es evidente que se necesitan antimaláricos que actúen a través de nuevos mecanismos de acción.

2) ¿Buscar compuestos o buscar dianas?

La farmacología clásica ha utilizado el cribado fenotípico para identificar compuestos que alteren de una determinada (y deseada) manera el fenotipo de una célula u organismo, de forma que la diana biológica de los compuestos activos se determina, si es posible, posteriormente. Este proceso se conoce como "phenotypic drug discovery". Hace algunos años se impuso por ser "más científico" el proceso inverso, denominado "target based drug discovery", en el que se criban compuestos para identificar cuáles modulan la actividad de una diana específica supuestamente implicada en la patogénesis de una enfermedad. A continuación es necesario realizar ensayos con animales modelo para ver si se produce en ellos el efecto esperado (y deseado).

La secuenciación del genoma humano y el desarrollo de tecnologías de cribado de alto rendimiento, han motivado que el "target based drug discovery" haya sido la estrategia más utilizada en los últimos 20 años por la mayoría de las empresas farmacéuticas, con la ventaja añadida de que los métodos *in silico* y la informática han colaborado enormemente al diseño, selección, u optimización de una molécula para su interacción específica con una enzima, receptor o proteína bioactiva. Sin embargo, el interés por el "phenotypic drug discovery" ha resurgido debido a que permite identificar compuestos que pueden interaccionar con una o más dianas o rutas bioquímicas que no estaban previstas, a que la conexión entre la acción de un compuesto con los fenotipos relevantes en una enfermedad puede establecerse más rápidamente, y a que permite evaluar nuevos usos de fármacos que ya se han aprobado o que se encuentran en fases avanzadas de su desarrollo para otros fines terapéuticos. Es cierto que el entendimiento de los posibles mecanismos de acción puede ser complejo, pero esta tarea se ha facilitado con el desarrollo de técnicas de ensayo avanzadas (4) y el empleo de herramientas informáticas (5).

Según los expertos, una de las duras lecciones que ha tenido que aprender la industria farmacéutica en los últimos años es que es más interesante buscar compuestos que buscar dianas. Por ejemplo, desde principios del año 2000 esta industria ha encontrado una gran cantidad de dianas para la obesidad, muchas de ellas validadas por estudios quimiogenómicos (6) en modelos animales. Sin embargo los compuestos fracasaron en su posterior desarrollo clínico (7).

3) Los compuestos de una colección pueden ser precompetitivos, y más vale compartirlos que esconderlos.

El desarrollo de metodologías de síntesis orgánica se ha orientado en los últimos años a facilitar el hallazgo de moléculas pequeñas que posean una actividad biológica de interés (compuestos líder o hit compounds), que puedan optimizarse posteriormente tanto en su potencia como en su farmacocinética, y que puedan prepararse a escala industrial si alcanzan la fase de desarrollo. Para estos propósitos han surgido diversas estrategias, como por ejemplo la "síntesis orientada a la biología" y la "síntesis orientada a la diversidad".

La primera estrategia ha puesto el énfasis en que los productos naturales (PNs) son el resultado de la selección que ha realizado la naturaleza a lo largo de siglos, por lo que poseen esqueletos privilegiados con las propiedades que se requieren para enlazarse a proteínas. En consecuencia, las colecciones de compuestos diseñados sobre la base de la estructura de los PNs deben poseer mayor interés desde el punto de vista de su actividad biológica. Este método ha elaborado una clasificación estructural de los PNs que facilita la selección de los mismos (8, 9), y ha coleccionado las transformaciones más utilizadas en su química a fin de disponer de lo que se ha denominado como la "toolbox of a NPs chemist" (10).

La estrategia denominada "síntesis orientada a la diversidad" (DOS), que es la que se ha utilizado en este trabajo, pretende encontrar síntesis cortas, de pocos pasos, que permitan obtener pequeñas moléculas estructuralmente complejas con esqueletos y estereoquímica diversos. Dentro de ésta, es particularmente interesante la estrategia B/C/P (Build/Couple/Pair), en la que los compuestos se construyen sobre módulos que poseen brazos químicamente ortogonales (11,12).

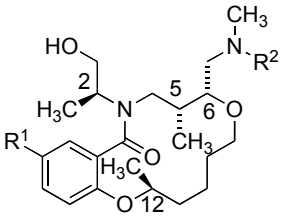
La búsqueda de nuevos antimaláricos comenzó aquí con el cribado de alto rendimiento de una colección de 8.000 compuestos seleccionados computacionalmente para que tuvieran la máxima diversidad estructural, utilizando concentraciones 5 mM en un ensayo fenotípico de malaria con la cepa Dd2 de *P. falciparum* resistente a múltiples fármacos (13).

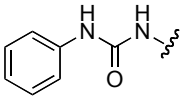
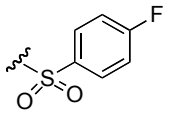
De los 560 compuestos que mostraron una inhibición del crecimiento >90% se repitieron los ensayos a concentraciones menores, lo que condujo a 26 compuestos que produjeron una inhibición del crecimiento >50% a una concentración 280 nM. De estos compuestos, 20 pertenecían a una colección preparada por reacciones de metátesis (ring-closing metathesis, RCM).

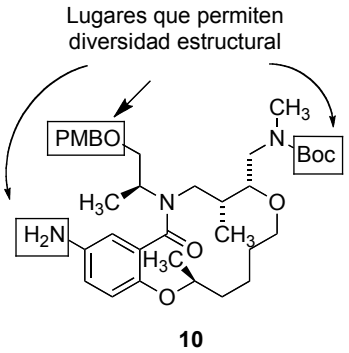
El más activo de estos 20 compuestos fue el compuesto 1, que también se estudió para la cepa 3d7, sensible al tratamiento con fármacos (Figura 1). El análisis de sus 16 posibles estereoisómeros demostró que la actividad biológica

residía predominantemente en el estereoisómero 2S,5R,6R/12S (GI50 = 120 nM para ambas cepas), y por tanto se seleccionó como hit compound.

Los estudios SAR (structure-activity relatioship) se realizaron con análogos disponibles en la gran colección de compuestos que posee esta organización, y así se analizaron los efectos que produce en la actividad biológica las variaciones de los sustituyentes R1 y R2 . Sin embargo, en este estudio no se encontró ninguna sustituyente que aumentara la potencia del compuesto 1. Entonces se investigaron nuevas modificaciones para aumentar la potencia y la solubilidad acuosa de los compuestos, partiendo del intermedio 10.



Compuesto	R^1	R^2	Dd2 GI_{50} (nM)
1			120



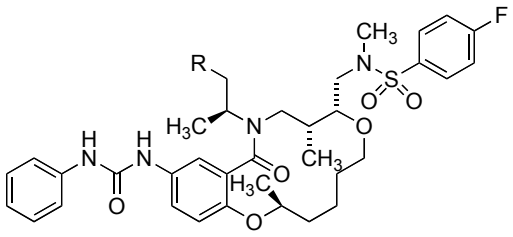
10

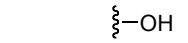
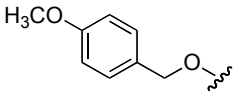
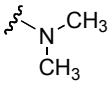
Figura 1. Estructura del hit compound 1 y del intermedio 10 utilizado para introducir diversidad estructural.

A través de la desprotección selectiva de sus grupos protectores (p-metoxibenciloxi y terbutiloxicarbonil, y cuando se quiso enmascarar el grupo anilina se utilizó el grupo protector Fmoc: 9-fluorenometiloxicarbonil) y posteriores reacciones, se introdujo gran diversidad estructural. Así se sustituyó, por ejemplo, el agrupamiento N,N-diaril urea por diversos grupos, entre ellos por un grupo amino o amino sustituido, encontrándose algunos compuestos más solubles en agua aunque con poca potencia. En la exploración de los sustituyentes sobre el átomo de nitrógeno de la función lactama se encontraron compuestos muy potentes, como el compuesto 20 (Tabla 1), pero poco solubles en agua. El

desplazamiento del grupo hidroxilo en el compuesto 1 por un grupo azida (condiciones de Mitsunobu) produjo el compuesto 24, muy potente, que permitía además acceder a otros grupos funcionales con mayor solubilidad acuosa. Su reducción originó la amina primaria soluble 25 y su N-dimetilamino derivado 27 mostró tanto una potencia nanomolar como una buena solubilidad en agua.

Tabla 1. Algunos productos obtenidos por modificación del sustituyente en el átomo de nitrógeno de la función lactama.



Compuesto	R	Dd2 GI_{50} (nM)	Solibilidad en agua (μM)
1		120	<0,5
20		0,18	<0,5
24		8.2	<0,5
25		3,2	<0,5
27		0,54	120

Tras estudiar otros compuestos, se analizó especialmente la influencia del centro estereogénico en la cadena lateral del grupo amida del compuesto 27, y se tuvo el convencimiento de que éste poseía la estereoquímica óptima en dicho centro. Se le denominó compuesto ML238 y se sometió a posteriores ensayos. En ellos mostró la misma actividad en dos cepas diferentes de *P. Falciparum*, poseyendo una potencia similar a la atovoquona y siendo más potente que la cloroquina o el artesunato (los tres fármacos citados son antimaláricos que se utilizan como control). El compuesto ML238 no es tóxico para los eritrocitos ni para las células HepG2 de carcinoma hepático, se une a proteínas en el plasma, y es estable en él durante 5 horas. Actualmente se están llevando a cabo estudios para determinar su mecanismo de acción, y está disponible para su estudio a través de la plataforma MLPCN (Molecular Libraries Probe Production Centers).

4) Perseverar en la búsqueda de soluciones hasta que un problema se resuelva.

Siguiendo con el ejemplo de la plataforma Medicines for Malaria Venture (MMV), cuando ésta se creó en 1999 la lista de fármacos en desarrollo contra la malaria estaba prácticamente vacía. Debido a la escalada de la resistencia a los

fármacos utilizados hasta ese momento, esta enfermedad seguía matando de 1 a 2 millones de personas al año, niños en su mayoría, pero el beneficio económico que podía esperase de un nuevo fármaco era demasiado pequeño para que este desafío se afrontase desde la industria farmacéutica.

Pues bien, esta organización, gobernada por expertos en investigación sobre malaria que poseen experiencia industrial y financiera, ha desarrollado junto con la empresa italiana Sigma-Tau la combinación Eurartesima® [dihidroartemisinina piperaquina (DHA-PQP), Figura 2, una terapia de combinación con artemisinina que fue aprobada en noviembre de 2011 por la EMA (European Medicines Agency) para el tratamiento de la malaria sin complicaciones adicionales. Eurartesima® ofrece ventajas importantes en relación a otras terapias de combinación con artemisinina, ya que es más fácil de administrar (una vez al día durante 3 días), protege del parásito durante más tiempo debido a la mayor vida media de la piperaquina, y sus formulaciones pueden almacenarse sin problemas durante dos años incluso en los países tropicales.

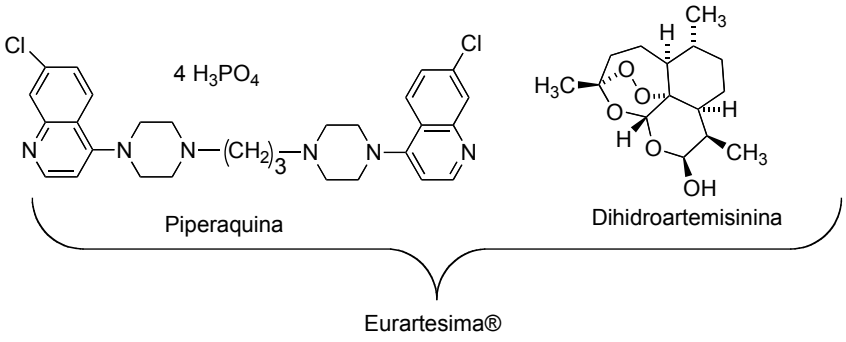


Figura 2. Estructura de Eurartesima®.

Referencias

1. Heidebrecht, R. W.; Mulrooney, C.; Austin, Ch. P.; Barker, R. H.; Beaudoin, J. A.; et al, (2012) "Diversity-Oriented Synthesis Yields a Novel Lead for the Treatment of Malaria", ACS Med. Chem. Lett., 3, 112-117.

2. Elliott, R. L., (2012)"Four lessons from Global Health Drug Discovery: Medicine for an Ailing Industry?", ACS Med. Chem. Lett., 3, 688-690.

3. Eastman, R. T.; Fidock, D. A., (2009) Nature Rev. Microbiol., 7, 864–874.

4. McNamara, C.; Winzeler, E. A., (2011) "Target identification and validation of novel antimalarials", Future Microbiol., 6, 693-704.

5. Lee, J. A.; Uhlik, M. T-; Moxham, C. M,; Tomando, D.; Sall, D., (2012) "Modern phenotypic drug discovery is a viable, neoclassic pharma strategy", J. J. Med. Chem. 55, 4527–4538.

6. Harris, C. J.; Stevens, A. P., (2006) "Chemogenomics: structuring the drug discovery process to gene familias", Drug Discov. Today, 11, 880-888.

7. Yao, F.; MacKenzie, R. G., (2010) "Obesity Drug Update: The Lost Decade?" Pharmaceuticals, 3, 3494-3521.

8. Nören-Müller, A.; Reis-Corrêa, I.; Prinz, H.; Rosenbaum, C.; Saxena, K.; Schwalbe, H. J.; Vestweber, D.; Cagna, G.; Schunk, S.; Schwarz, O.; Schiewe, H.; Waldmann, H., (2006) "Discovery of protein phosphatase inhibitor classes by biology-oriented síntesis", Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., 103,10606-10611.

9. Lachance, H.; Wetzel, S.; Kumar, K.; Waldmann, H., (2012) "Charting, Navigating, and Populating Natural Product Chemical Space for Drug Discovery", J. Med. Chem., 55, 5989-6001.

10. Vasilevich, N. I.; Kombarov, R. V.; Genis, D. V.; Kirpichenok, M. A., (2012) "Lessons from Natural Products Chemistry Can Offer Novel Approaches for Synthetic Chemistry in Drug Discovery", J. Med. Chem., 55, 7003-7009.

11. Schreiber, S. L., (2000) "Target-oriented and diversity-oriented organic synthesis in drug discovery", Science, 287, 1964-1969.

12. Nielsen, T. E.; Schreiber, S. L., (2008) "Towards the Optimal Screening Collection: A Synthesis Strategy", Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 47, 48-56.

13. Baniecki, M. L.; Wirth, D. F.; Clardy, J., (2007) "High-throughput Plasmodium falciparum growth assay for malaria drug discovery", Antimicrob. Agents Chemother., 51, 716-723.

REVISIÓN

Bases moleculares de la esquizofrenia

Cecilio Giménez

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. Universidad Autónoma de Madrid-Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Centro de Investigación Biosanitaria IdiPAZ.
e-mail: cgimenez@cbm.uam.es

Recibido el 11 de noviembre de 2012

RESUMEN

La esquizofrenia es una enfermedad compleja que afecta a alrededor del 1% de la población mundial y constituye una de las más importantes causas de discapacidad crónica. Aunque su etiología es desconocida, la enfermedad implica diversas anomalías neuromorfológicas y neuroquímicas y se acepta que factores genéticos, bien solos o potenciados por factores ambientales y epigenéticos juegan un papel importante en su patogénesis. Numerosos estudios realizados durante los últimos cuarenta años han relacionado a alteraciones en la neurotransmisión mediada por aminas biógenas, la neurotransmisión glutamatérgica y gabaérgica con la patología de las psicosis esquizofrénicas. Recientemente, a través del conocimiento de genes de susceptibilidad así como de proteínas implicadas en la patología de la enfermedad, están permitiendo un diagnóstico precoz de la misma y el desarrollo de una nueva generación de compuestos que puedan actuar como antipsicóticos de una forma más selectiva.

Palabras clave: Esquizofrenia; Psicosis; Antipsicóticos.

ABSTRACT

Molecular bases of schizophrenia

Schizophrenia is a complex disorder that affects about 1% of the world population and is one of the most important causes of chronic disability. Although its etiology is unknown, the disease involves various morphologic and neurochemical abnormalities and it it's accepted that genetic factors, either alone or enhanced by environmental and epigenetic factors play a role in its pathogenesis. Numerous studies over the last forty years have involved alterations in biogenic amines mediated neurotransmission, GABAergic and glutamatergic neurotransmission to the pathology of schizophrenic psychoses. Recently, the knowledge of susceptibility genes and proteins involved in the pathology of the disease, are allowing early diagnosis and the development of a new generation of compounds that can act as antipsychotics more selectively.

Keywords: Schizophrenia; Psychosis; Antipsychotics.

1. INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es un síndrome complejo que afecta a alrededor del 1% de la población mundial; constituye una de las más importantes causas de discapacidad crónica, tiene consecuencias devastadoras para las personas que la padecen y su entorno familiar, y es la séptima enfermedad en costos económicos de nuestra sociedad.

Actualmente, el tratamiento sintomático de la esquizofrenia tiene un éxito sólo parcial por lo que la necesidad de desarrollar nuevas vías terapéuticas basadas en un mayor conocimiento de la etiología y patogénesis de la misma es, desde todo punto de vista, imprescindible.

Sin embargo, hasta muy recientemente, el avance sobre el conocimiento de la enfermedad ha resultado extraordinariamente penoso y lento debido a una serie de factores como la heterogeneidad en los fenotipos esquizofrénicos y la ausencia de lesiones patológicas claras como las que han proporcionado vías de estudio en enfermedades tipo Alzheimer, Parkinson y otros procesos neurodegenerativos.

Por otra parte, la investigación sobre el mecanismo de acción de fármacos utilizados en el tratamiento de la esquizofrenia tampoco ha proporcionado un conocimiento claro sobre la patogénesis de la misma.

Por último, no existen modelos de la enfermedad fiables puesto que es imposible reproducir en animales las características esenciales de trastornos psíquicos típicos de seres humanos (estados de afectividad, comunicación y relaciones sociales). En este sentido, como aproximaciones posibles, se utilizan experimentalmente algunos modelos como ratones deficientes en una de las

subunidades del receptor de glutamato NMDA, o deficientes en el transportador vesicular de glutamato VGLUT2 que reproducen en parte la bioquímica de la enfermedad (1-3).

Muy recientemente, se ha publicado un modelo celular que consiste en reprogramar fibroblastos de individuos adultos controles y esquizofrénicos obteniendo células troncales pluripotentes, que más tarde eran diferenciadas a células con fenotipo neuronal en las cuales, mediante *arrays*, se han estudiado variación en la expresión de genes, crecimiento celular y respuesta al tratamiento con antipsicóticos atípicos (4,5).

En general, la esquizofrenia se contempla ahora como una enfermedad compleja con factores múltiples que contribuyen a su patogénesis. Los factores desencadenantes de la misma pueden ser tan diversos como infecciones, complicaciones obstétricas, consumo de drogas, etc., aunque siempre con un fondo genético importante.

Es cierto que en la esquizofrenia no se han encontrado marcadores claros del tipo cuerpos de inclusión, neuritas distróficas, o gliosis reactivas presentes en muchas enfermedades neurodegenerativas (6). Sin embargo, de una forma más o menos consistente, recientemente se ha descrito la evidencia de sutiles anomalías en la citoarquitectura de la sustancia gris entorrinal y otras regiones corticales, así como la existencia de neuronas aberrantes en la sustancia blanca subyacente a regiones como la corteza prefrontal, corteza temporal y regiones del hipocampo, como veremos más adelante (7-9).

Por otra parte, estudios ultraestructurales e inmunohistoquímicos demuestran la existencia de una disminución en el volumen del neuropilo cortical sin una pérdida neuronal apreciable que sugieren déficits cualitativos y cuantitativos en los procesos neuronales y de conectividad sináptica (10, 11).

2. FACTORES GENÉTICOS IMPLICADOS EN ESQUIZOFRENIA

La esquizofrenia es una enfermedad con un fuerte componente genético, en la que el factor de herencia se calcula entre el 80-85%. Estudios genéticos de ligamiento y asociación han implicado a varios *loci* del genoma que parecen tener relación con genes que confieren un alto riesgo de esquizofrenia (12-15) (Figura 1).

Por otra parte, estudios en *arrays* comparando perfiles de expresión genética en diferentes zonas del cerebro de individuos afectados y controles, muestran datos, no siempre consistentes, de variaciones en la expresión de genes implicados en la neurotransmisión gabaérgica y glutamatérgica, transmisión sináptica, el metabolismo cerebral, o genes relacionados con el proceso de mielinización.

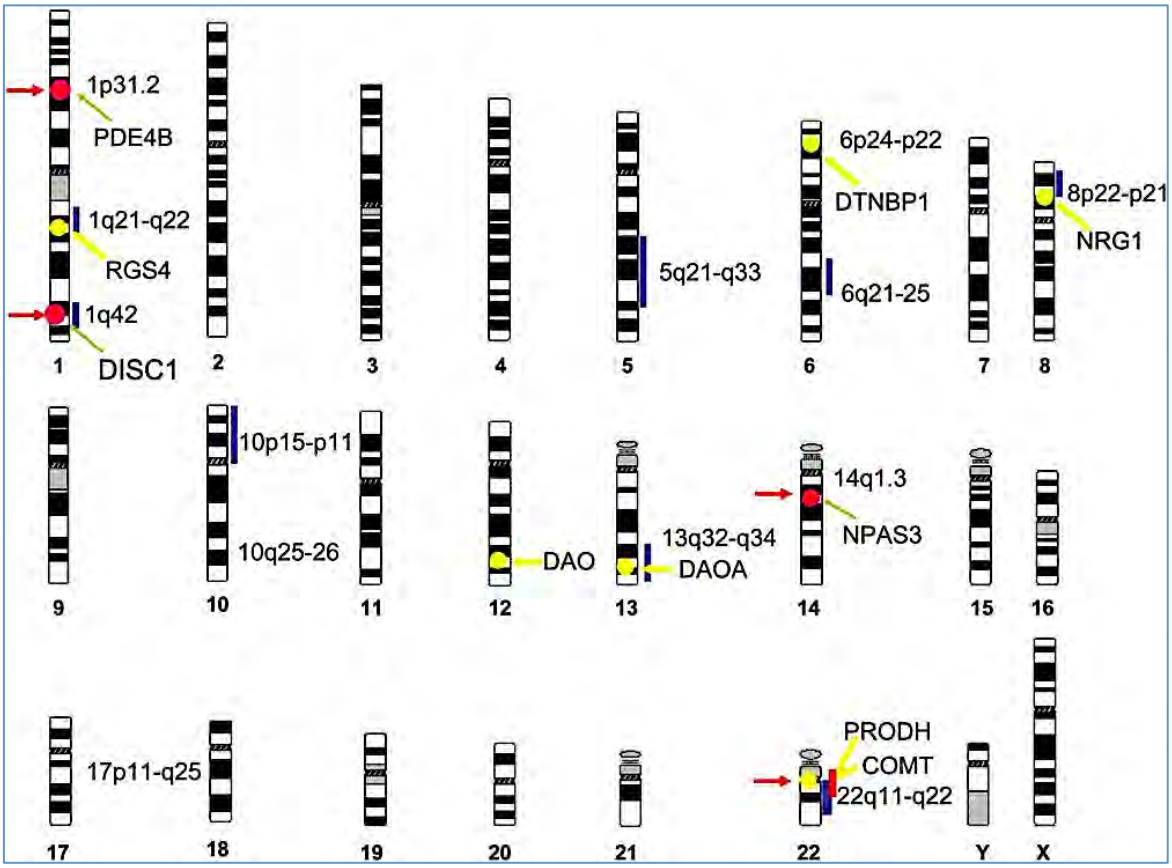


Figura 1.- Regiones cromosómicas y genes implicados en esquizofrenia. Líneas verticales azules: regiones cromosómicas con significancia en esquizofrenia. Líneas verticales rojas: deleciones cromosómicas. Flechas y círculos amarillos: genes identificados por estudios de ligamiento y asociación. Flechas y círculos rojos: genes identificados por estudio de traslocaciones cromosómicas. (De: Owen et al. 20).

A través de estos estudios genéticos, se están empezando a identificar proteínas codificadas por genes candidatos, como factores de riesgo en esquizofrenia tales como disbindina, neurorregulina 1, DAOA (factor activador de la D-amino oxidasa), COMT (catecol-O-metiltransferasa) y DISC (Disrupted in Schizophrenia). Entre todas ellas, parece que DISC, una proteína que se expresa en varias zonas del cerebro y que está involucrada en el crecimiento de neuritas y migración neuronal, se perfila como el mejor candidato para convertirse en un marcador fiable en la mayoría de los casos. A pesar de todo ello, la base genética de la enfermedad es compleja y la interpretación de los datos genéticos es difícil (16-20).

3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Desde el punto de vista clínico, la esquizofrenia es un síndrome heterogéneo sin un síntoma o signo unitario definido y es imposible diagnosticarla a través de un test de diagnostico de laboratorio.

El diagnóstico, se realiza a través del estudio de una sintomatología individual que incluye la aparición de episodios temporales clasificados en diferentes categorías: síntomas positivos, que incluyen alucinaciones, ilusiones o paranoia; síntomas negativos, como el aislamiento social, la incapacidad para el afecto o la apatía; síntomas afectivos como depresiones o tendencia al suicidio y síntomas cognitivos, como alteraciones en la atención, la memoria y las funciones ejecutivas (Figura 2).

A pesar de todo ello, con frecuencia no resulta fácil diferenciarla de otros trastornos psicóticos como los bipolares.

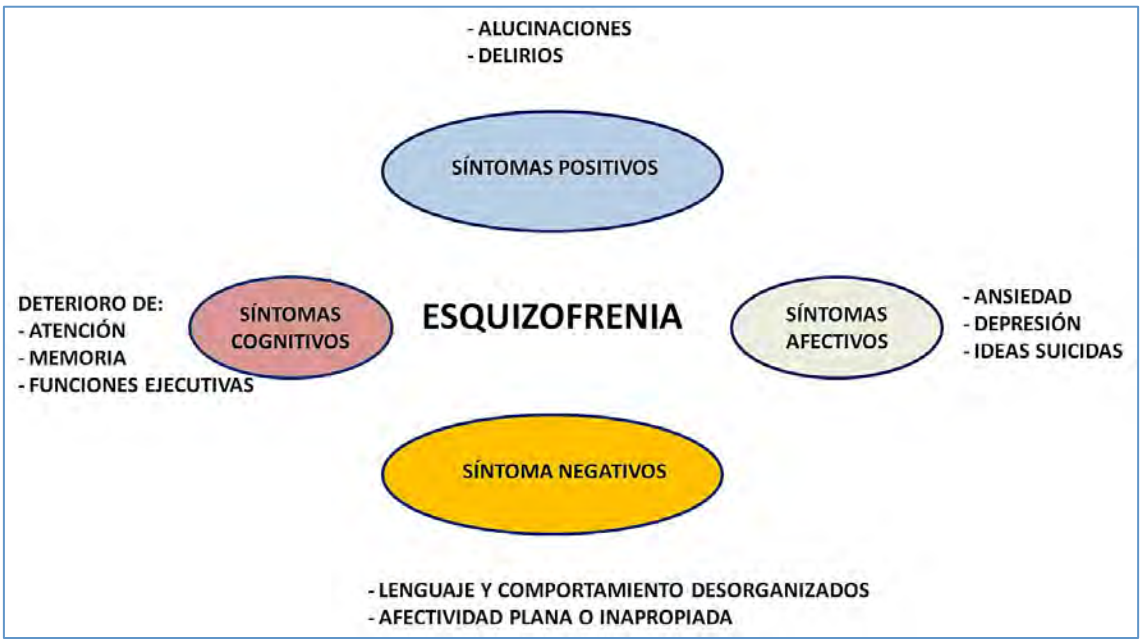


Figura 2.- Síntomas clínicos de la esquizofrenia.

La aparición de la esquizofrenia tiene lugar frecuentemente entre la segunda y la tercera década de la vida, aunque puede ocurrir en la niñez o en etapas adultas. Este hecho, unido a la aparición de signos tempranos, a veces muy sutiles, en capacidades cognitivas, de interacción social, funciones motoras y cambios morfológicos, que constituyen signos premonitorios de la enfermedad, sugiere que se trata de un problema de vulnerabilidad durante el desarrollo (21).

La adolescencia, es una etapa de la vida durante la cual se optimiza la red neuronal de forma que se mejoran la capacidad de juicio, las capacidades cognitivas y el control del comportamiento mediante el desarrollo de nuevos circuitos neuronales remodelando circuitos ya formados y descartando otros a través de un proceso de poda y maduración de los mismos.

4. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Numerosos estudios realizados durante los últimos cuarenta años, relacionaron alteraciones de la neurotransmisión mediada por aminas biógenas con la patología de las psicosis esquizofrénicas.

De hecho, el primer tratamiento efectivo de la esquizofrenia, descubierto de manera fortuita a finales de los años cincuenta, fue demostrado mucho más tarde con la participación de receptores dopaminérgicos del tipo D2 en el mismo (22, 23).

La llamada "*hipótesis dopaminérgica*", ha prevalecido hasta hace muy poco y se basaba en la observación de que los fármacos efectivos en el tratamiento de la enfermedad como el haloperidol, la clorpromazina y la perfenazina (los llamados antipsicóticos "típicos"), son antagonistas de receptores dopaminérgicos del tipo D2. Estos antipsicóticos de primera generación, aunque efectivos para algunos síntomas de la enfermedad, producían efectos neurológicos agudos y crónicos indeseados, como temblor, rigidez, distonía y disquinesia.

La segunda generación de antipsicóticos como la clozapina o la olanzapina (los llamados "*atípicos*"), reducen de forma considerable los efectos adversos antes citados y son más efectivos en el tratamiento de la esquizofrenia, posiblemente por su falta de especificidad para receptores dopaminérgicos D2, y su afinidad adicional para receptores serotonérgicos del tipo 5HT2A. De cualquier manera, el tratamiento con antipsicóticos atípicos conlleva un alto riesgo de desarrollar obesidad, hiperlipemia y diabetes tipo 2.

El conocimiento a nivel molecular del sitio de acción de los antipsicóticos, principalmente los receptores de dopamina, junto con la observación de que agonistas dopaminérgicos indirectos como la cocaína o las anfetaminas, así como alucinógenos de la familia del ácido lisérgico, que actúan sobre los transportadores neuronales de dopamina elevando el tono dopaminérgico, eran bien conocidos por inducir estados de psicosis en humanos (síntomas positivos clásicos de la esquizofrenia), apoyó la idea de que alteraciones en niveles de dopamina constituían el agente causal de la enfermedad (23).

5. HIPÓTESIS DOPAMINÉRGICA DE LA ESQUIZOFRENIA

En un periodo de casi cuarenta años, numerosas compañías farmacéuticas han desarrollado compuestos que, actuando sobre receptores dopaminérgicos D2, sean efectivos como antipsicóticos. Sin embargo, todos estos fármacos presentan deficiencias en su acción en varios sentidos. Aproximadamente el 30% de los pacientes con esquizofrenia no experimentan mejoría alguna tras el tratamiento. Por otra parte, los antagonistas de los receptores D2 solamente son efectivos para el tratamiento de síntomas positivos de la enfermedad, mientras que los síntomas

negativos y el déficit cognitivo permanecen. Más aún, tal como se indicaba más arriba, los efectos secundarios derivados del tratamiento son muy numerosos e incluyen sedación, ganancia de peso, disfunción sexual y toda una gama de síntomas propios de enfermedades como la diabetes, el Parkinson y la enfermedad de Alzheimer (para una revisión ver 24).

La razón de la cantidad de efectos colaterales de estos tratamientos se conoce ahora tras el conocimiento de la heterogeneidad de receptores dopaminérgicos existentes, D1-D5, todos metabotrópicos aunque con mecanismos de acción antagónicos, lo que unido a la falta de especificidad de los fármacos utilizados da como resultado la variedad de efectos indeseados de los mismos.

6. HIPÓTESIS GLUTAMATÉRGICA DE LA ESQUIZOFRENIA

Todos los datos acumulados durante años de práctica clínica en el tratamiento de la esquizofrenia, junto con datos experimentales más recientes, llevaron al convencimiento de que la hipótesis de la hiperfunción dopaminérgica constituía sólo una parte de la etiología de la enfermedad.

Datos más recientes obtenidos en estudios con animales de experimentación, han llevado a la idea generalizada de que una hipofunción en los receptores de glutamato del tipo NMDA está involucrada en la etiología de la esquizofrenia. Ratones con niveles de la subunidad NR1 de estos receptores ligeramente inferiores a los normales, y ratones carentes de la subunidad NR2 muestran un comportamiento muy similar a síntomas clínicos de la esquizofrenia que pueden ser atenuados mediante el tratamiento con antipsicóticos.

Por otra parte, animales genéticamente modificados en el sitio de unión de glicina en la subunidad R1 del receptor, muestran alteraciones en procesos de potenciación a largo plazo y de aprendizaje. Estos datos, primariamente observados en animales, han sido repetidamente comprobados en grupos de humanos clínicamente controlados o en individuos consumidores de fenilciclidina como droga de abuso, los cuales presentan síntomas clínicamente indistinguibles de individuos esquizofrénicos.

Por otro lado, y en sentido contrario, hay evidencias clínicas de que la administración a pacientes esquizofrénicos de co-agonistas de receptores NMDA les hacen mejorar, aunque de forma modesta, de muchos de los rasgos característicos de la enfermedad. Estos datos, junto con otros derivados de la clínica, son los que apoyan el papel de los receptores NMDA en esquizofrenia, y el convencimiento de que agentes capaces de potenciar la actividad de estos receptores pueden mejorar los síntomas positivos, negativos y cognitivos de la enfermedad (25-26).

Todo ello, ha llevado al convencimiento de que la neurotransmisión glutamatérgica está implicada en la esquizofrenia, en lo que actualmente se conoce como "*hipótesis de la hipofunción de los receptores de NMDA*". Esta hipótesis se ha visto reforzada por el descubrimiento de varios genes de susceptibilidad relacionados con las vías glutamatérgicas como G72, NRG1, GRIA4, GRM3, GRM8, GRIN2D, o GRIN2A (27-32).

De cualquier forma, la hipótesis glutamatérgica y la dopaminérgica no son mutuamente excluyentes ya que, por ejemplo, la liberación de glutamato está regulada por receptores presinápticos de dopamina D2 en las vías corticolímbicas y corticoestriatales (33, 34). La interacción entre vías glutamatérgicas y dopaminérgicas tiene como consecuencia que la elevación de los niveles de glutamato y de su coagonista glicina, como veremos más adelante, puedan ser beneficiosos en el tratamiento de la enfermedad. De hecho, en este momento hay un número considerable de compuestos en fase clínica de investigación, que actúan sobre la neurotransmisión glutamatérgica, y más concretamente sobre el receptor metabotrópico GRM3 o sobre el sitio de unión de glicina al receptor de NMDA (35-38).

En la Figura 3 el esquema de un corte sagital de un cerebro de rata muestra la interacción entre vías dopaminérgicas, glutamatérgicas y gabaérgicas implicadas en psicosis.

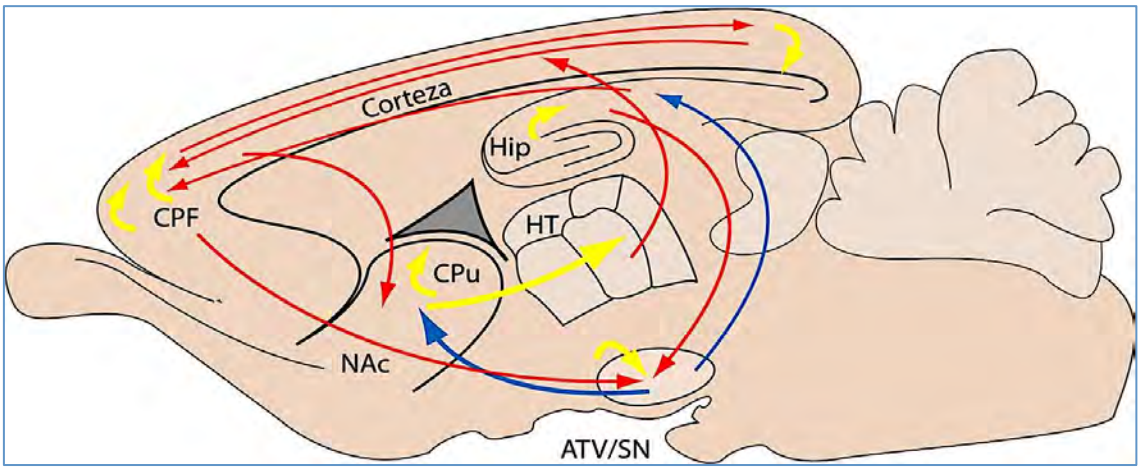


Figura 3.- Esquema de un corte sagital de cerebro de rata en el que se indican las principales vías de neurotransmisión involucradas en psicosis. Líneas rojas, glutamatérgicas; azules, dopaminérgicas; amarillas, gabaérgicas. ATV, área ventral tegmental; SN, substancia nigra; HT, hipotálamo; NAc, núcleo acumbens; Cpu, caudado putamen; CPF, corteza prefrontal; Hp, hipocampo.

Abundando en la idea de la interacción entre las hipótesis dopaminérgica y glutamatérgica de la enfermedad, hoy se sabe experimentalmente que una hipofunción en la actividad de receptores NMDA podría ser responsable de una situación hiperdopaminérgica. El flujo de dopamina aumenta tras el tratamiento

con agentes antagonistas de NMDA y, por otra parte, agentes antipsicóticos atípicos revierten los efectos psicomiméticos producidos por antagonistas del receptor de glutamato. Estos efectos cruzados en sinapsis complejas en las que en una misma dendrita coinciden contactos de neuronas dopaminérgicas y glutamatérgicas dan como resultado cambios en la morfología de las neuronas y en la remodelación de circuitos (27).

En la Figura 4 se muestra la interacción entre receptores de glutamato NMDA y dopaminérgicos D1 y sus efectos a corto plazo a través de fosforilación directa de proteínas y a largo plazo mediante regulación de la síntesis de proteínas, cambiando la morfología de las neuronas.

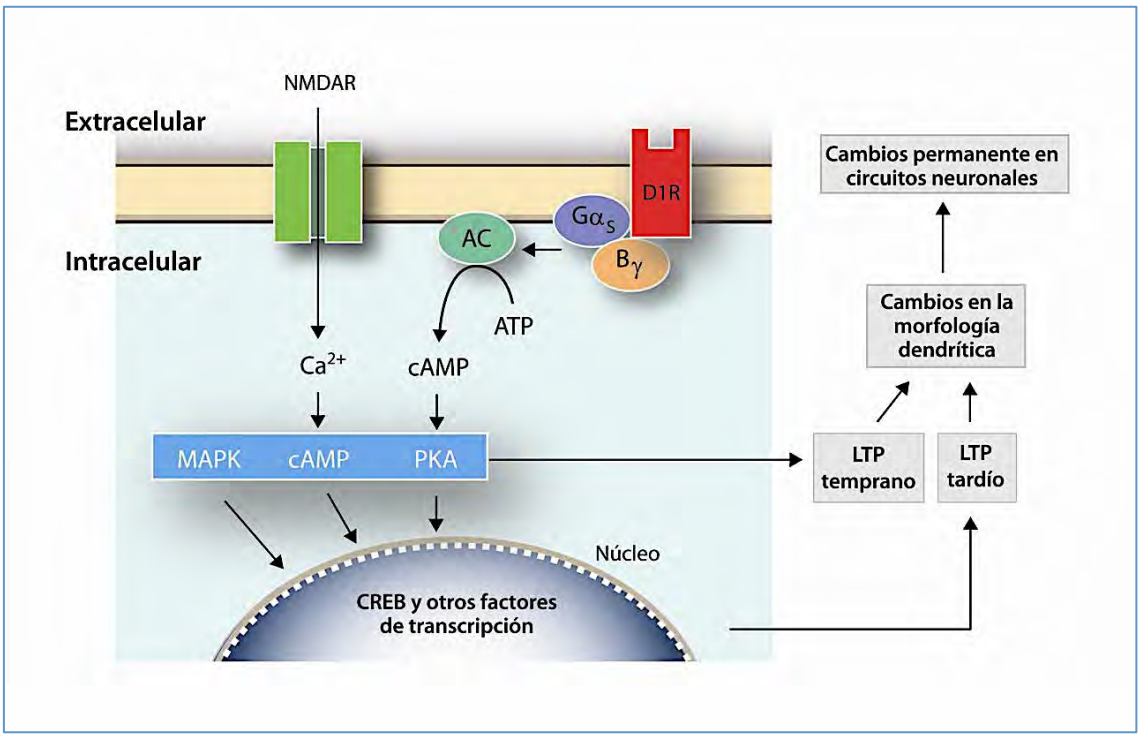


Figura 4.- Acciones sinérgicas de receptores de glutamato del tipo NMDA con receptores dopaminérgicos D1.

Lo más sorprendente desde el punto de vista celular es la demostración de que neuronas, en principio consideradas inequívocamente dopaminérgicas del mesencéfalo, se comportan como ambivalentes tanto dopaminérgicas como glutamatérgicas. Presentan un terminal típicamente glutamatérgico y unas extensiones laterales con varicosidades conteniendo estructuras pre y post sinápticas típicamente dopaminérgicas (39).

La Figura 5 resume de forma esquemática una visión de las interacciones en contactos de neuronas dopaminérgicas del área tegmental central que se proyectan hacia la corteza. Reciben contactos con neuronas gabaérgicas y glutamatérgicas e integran estas señales de una forma coherente. Por otra parte,

cada una de esos tipos neuronales contienen específicamente receptores de una gran cantidad de tipos los cuales pueden unirse a sus sustratos y a otras sustancias con efectos sobre el sistema nervioso como etanol, nicotina, anfetaminas, cocaína, cannabis, etc.

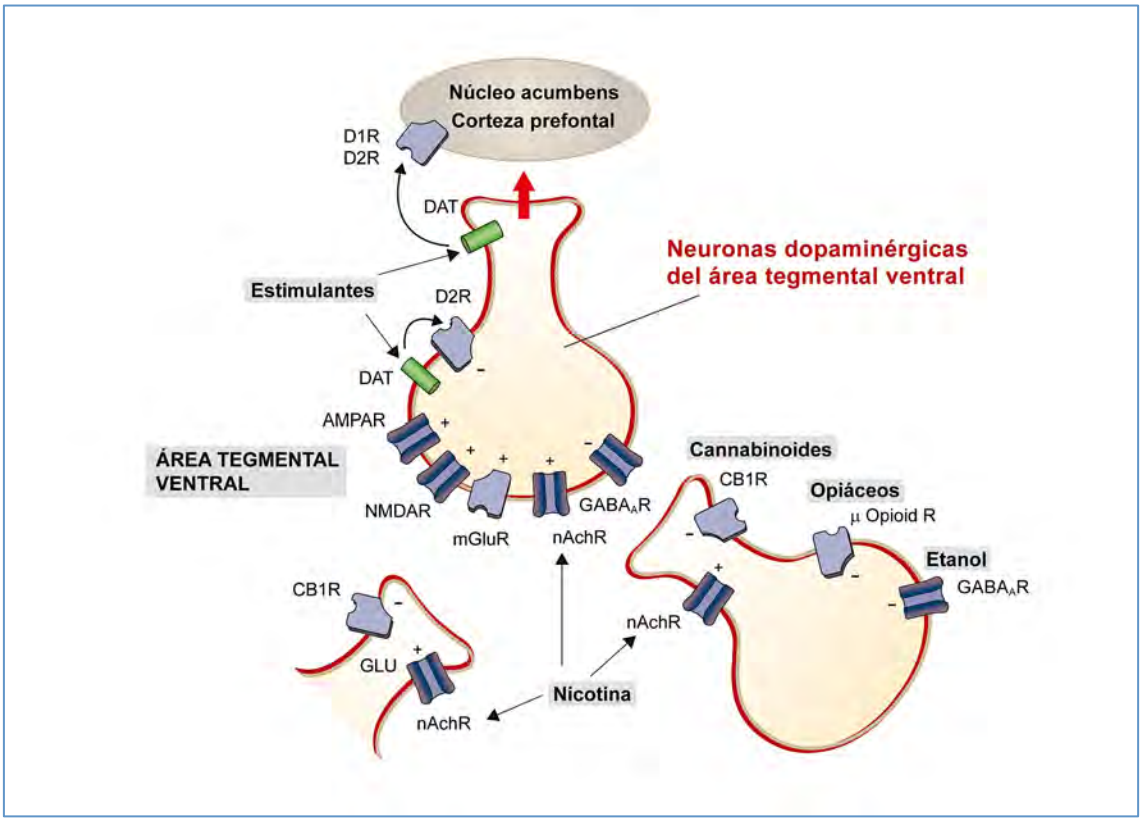


Figura 5.- Interacción de vías de neurotransmisión. Concurrencia de contactos sinápticos de vías glutamatérgicas y GABAérgicas con neuronas dopaminérgicas del área tegmental central.

Los receptores NMDA, puesto que poseen tantos y tan variados sitios moduladores de regulación deberían ofrecer, al menos en teoría, muchas posibilidades de manipulación farmacológica (Figura 6).

Constituyen unos detectores de excepción que requieren la concurrencia de tres factores para su activación: la unión de glutamato, la unión de glicina (o D-serina) y una despolarización previa a través de receptores AMPA. Sin embargo, todos los agonistas directos de los receptores sintetizados y ensayados hasta el momento han resultado ser neurotóxicos o conllevan efectos indeseados paralelos muy importantes (30).

Una vía indirecta de activación de los receptores NMDA parece ser más efectiva. Se trata de intervenir a través de sitios moduladores indirectos como el sitio de unión de aminas y, sobre todo, el sitio del co-agonista obligado glicina. A través de este mecanismo, los niveles de glutamato no se alteran o son regulados extracelularmente por sus transportadores. Los primeros ensayos clínicos

administrando glicina a pacientes esquizofrénicos han dado resultados modestos, posiblemente debido a la baja penetración de la glicina, aunque indefectiblemente apoyan la hipótesis glutamatérgica de la enfermedad. Mucho más efectivos parecen ser las aproximaciones derivadas del aumento de niveles sinápticos de glicina mediante la inhibición de sus sistemas de recaptura (37, 38).

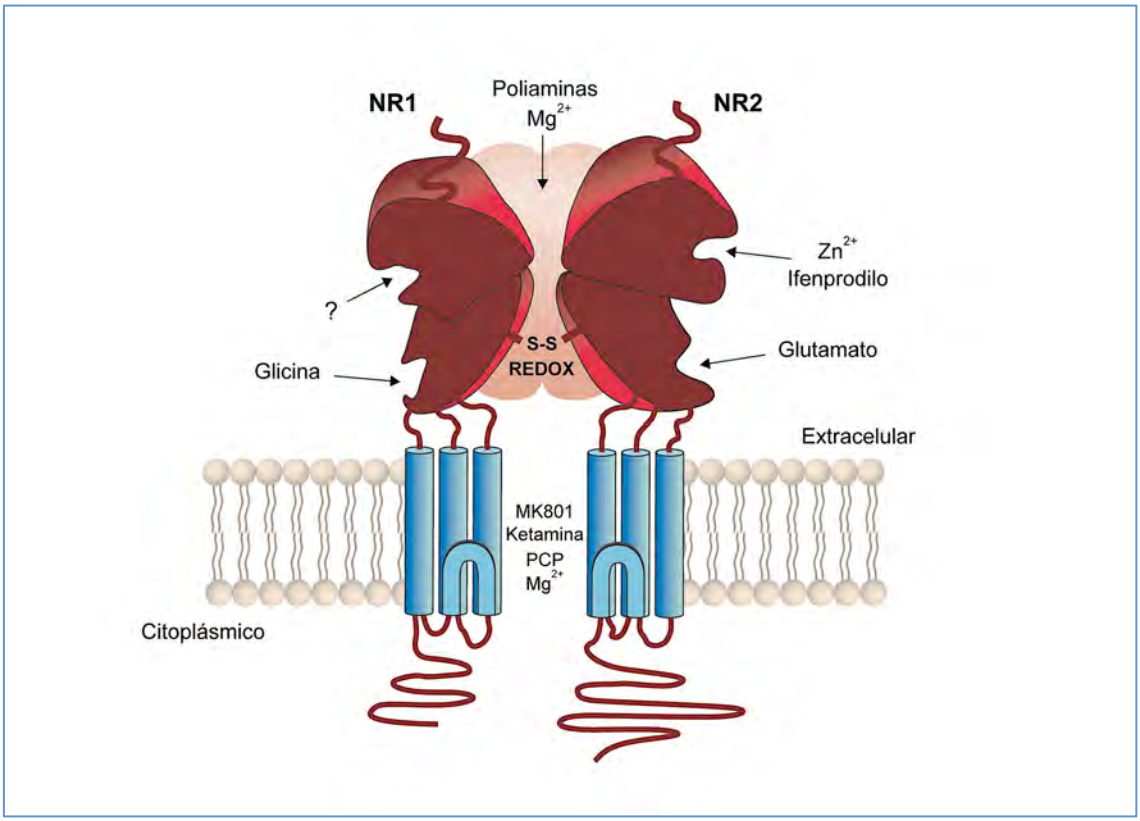


Figura 6.- Esquema de un receptor de glutamato ionotrópico del tipo NMDA. (De: Kemp, J.A. & McKernan, R.M. 2002, Nature Neuroscience 5, 1039-1042).

7. BASES CELULARES DE LA ESQUIZOFRENIA: TEORÍA GABAÉRGICA

Mientras que las hipótesis dopaminérgica y glutamatérgica de la esquizofrenia han sido originadas partiendo de datos farmacológicos, la reciente implicación del GABA en la patogénesis de la enfermedad ha venido de la mano de datos neuropatológicos en pacientes durante la adolescencia.

Muy recientemente un grupo pionero en el campo se ha centrado en el estudio de una zona del cerebro, la corteza prefrontal dorsolateral (40). Se trata de una región formada por varias capas que es crucial para ir construyendo los cimientos de la experiencia, la memoria, el pensamiento y las emociones en una forma coherente, conformando al fin una visión consistente del mundo circundante. Esta zona del cerebro sufre una gran cantidad de cambios en sus circuitos durante la niñez y la adolescencia.

El grupo de Lewis se ha centrado en dos tipos celulares, las células piramidales de la corteza y las llamadas células en candelabro, unas interneuronas adyacentes a las anteriores en principio gabaérgicas (Figura 7).

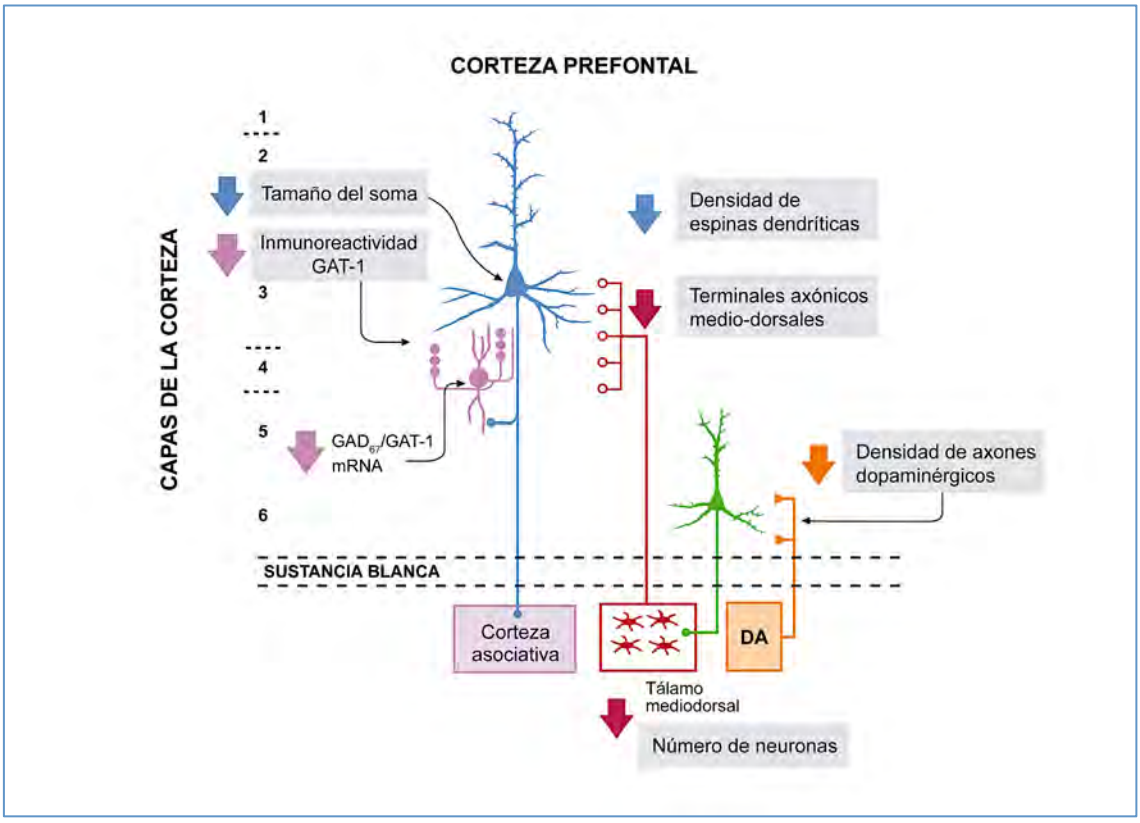


Figura 7.- Circuitos neuronales corticales en esquizofrenia. En azul, neuronas piramidales de la capa 3. En rosa, interneuronas en candelabro. Se esquematizan las interrupciones en conectividad entre los núcleos talámicos mediodorsales (MD) y las neuronas de la corteza prefrontal dorsolateral. (De: Ross et al. 6).

Numerosos estudios postmorten han mostrado que en esquizofrenia las células piramidales de esta zona tienen cuerpos más pequeños y un menor número de espinas dendríticas. Muchos investigadores sospechaban que este escaso número de ramificaciones era el resultado de un proceso aberrante de eliminación de circuitos durante la adolescencia. El proceso de poda o eliminación de sinapsis tiene por objeto eliminar las más débiles y dejar las más potentes. La sospecha era que en esquizofrenia este proceso no discrimina y elimina tanto sinapsis débiles como potentes (41-44).

El mismo grupo demostró recientemente que esto no es cierto del todo. La mayor parte de las sinapsis de la capa 3 del área en cuestión están ya maduras funcionalmente antes del proceso de poda. La hipótesis de este grupo es que las sinapsis de la capa 3 ya funcionales son más débiles en esquizofrénicos antes de comenzar la eliminación de sinapsis, por ello cuando empiezan a desaparecer

sinapsis durante la poda, se ponen de manifiesto los problemas clínicos porque no hay sinapsis de reserva para equilibrar la pérdida (45-48).

En las células en candelabro se ha detectado una pérdida de la cantidad de transportadores de GABA, posiblemente relacionada con una disminución en la señalización por BDNF o una hipofunción de los receptores del tipo NMDA. Consistente con esta disminución en la neurotransmisión gabaérgica, se ha encontrado una up-regulación de receptores postsinápticos del tipo GABA-A.

Esto afecta al desarrollo de las células piramidales y, a la postre, a los contactos con la corteza asociativa y al número de neuronas del tálamo mediodorsal (49-55) (Figura 7).

La hipótesis de Lewis es que durante la niñez o al principio de la adolescencia las células en candelabro fallan de alguna manera en sus contactos con las piramidales y esto interfiere en la construcción de contactos y redes necesarios para hacer sinapsis robustas. Todo ello contribuye a que en la zona afectada se produzcan redes incapaces de generar contactos coordinados y vigorosos que generen la llamada memoria de trabajo. El resultado, sutil pero aparente, es que la pérdida de sinapsis que son podadas durante la adolescencia acaba generando un cerebro incapaz de organizar eléctricamente los pensamientos de una forma lógica.

8. DIANAS TERAPÉUTICAS BASADAS EN MODELOS GLUTAMATÉRGICOS

En todo este complejo panorama, aparecen como claros signos implicados en esquizofrenia alteraciones funcionales en la neurotransmisión dopaminérgica, gabaérgica y glutamatérgica, aparte de sutiles cambios morfológicos en etapas tempranas. Nuestro grupo se ha centrado en el estudio de la neurotransmisión glutamatérgica y glicinérgica principalmente.

Desde hace años hemos estudiado dos proteínas que de forma diferente pero complementaria regulan la actividad de sinapsis glutamatérgicas: el transportador de glutamato GLT1 y el transportador de glicina GLYT1.

La Figura 8 muestra un esquema simple de la organización de una sinapsis glutamatérgica típica. En este esquema aparecen las dos proteínas a las que antes aludía. Un transportador de glutamato implicado directamente en enfermedades como la esquizofrenia o la esclerosis lateral amiotrófica (56), y un transportador de glicina GLYT1 que regula su concentración en las inmediaciones de los receptores NMDA (30, 57-59).

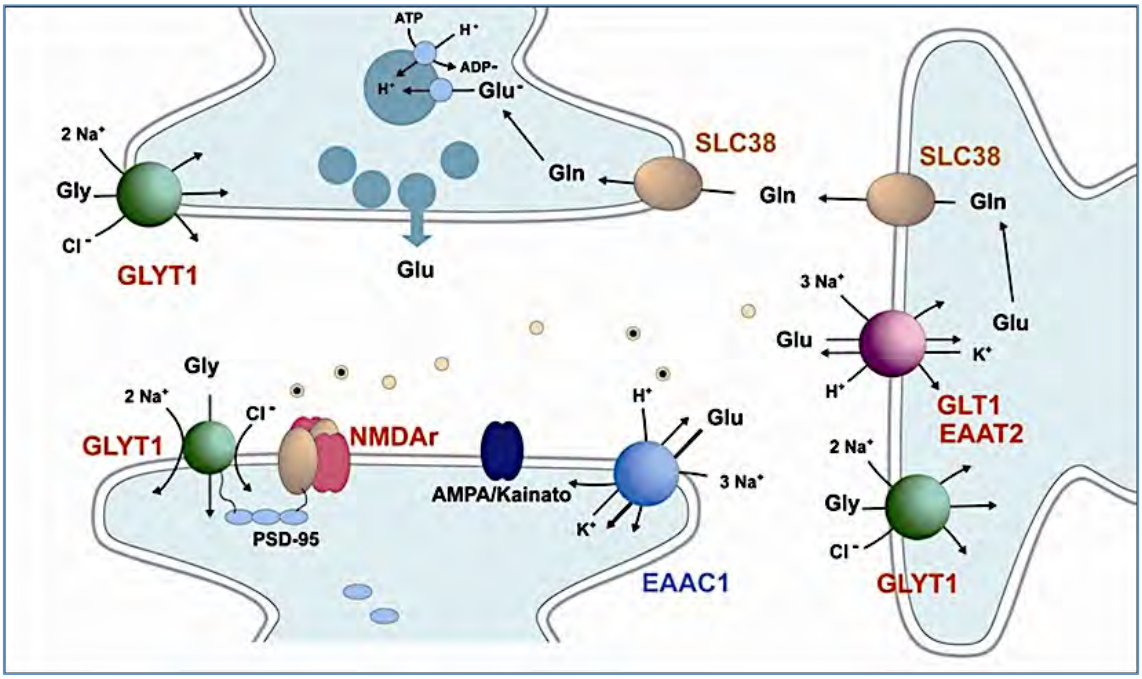


Figura 8.- Esquema de una sinapsis glutamatérgica. Están representadas algunas de las proteínas típicas de este tipo de sinapsis. GLYT1, transportador de glicina. GLT1, transportador de glutamato. Receptores e glutamato del tipo AMPA y NMDA.

Nuestro grupo, junto con un grupo noruego, describió hace años la distribución regional y celular de los transportadores de glicina (60, 61). Concretamente, la proteína GLYT1 parecía ser exclusivamente de origen glial frente a nuestro anticuerpo generado contra el extremo carboxilo de la proteína. De cualquier manera, detectamos mensajeros de la misma en células neuronales. Esta contradicción se aclaró diez años después tras generar un nuevo anticuerpo contra el extremo amino de la misma.

A través de experimentos de inmunohistoquímica identificamos y localizamos al transportador de glicina GLYT1 en elementos neuronales del cerebro estrechamente relacionados a vías glutamatérgicas (62). Por otra parte, mediante microscopía electrónica pudimos hacer una localización ultraestructural de GLYT1. La tinción aparecía en terminales sinápticos de sinapsis asimétricas de muchos elementos neuronales. Con técnicas de microscopía electrónica post-embeding pudimos ver la acumulación de partículas de oro en densidades postsinápticas y en zonas activas presinápticas.

Por otra parte, mediante estudios bioquímicos y de biología molecular y celular demostramos la colocalización de GLYT1 y GLT1 con la proteína de andamiaje PSD95 y a su vez con los receptores NMDA (63, 64). Experimentos de microscopía confocal utilizando diferentes fluoróforos demostraron claramente la interacción de GLT1 con PSD95 en espinas dendríticas. En estos trabajos no sólo vimos la co-localización de estas proteínas con técnicas de biología celular, sino

que demostramos los determinantes estructurales en cada una de ellas necesarios para la interacción proteína-proteína (63, 64).

En el esquema de la Figura 9, que resume resultados de varios años, muestra cómo el transportador de glicina GLYT1 y el receptor NMDA se encuentran en neuronas asociados a través de la proteína de andamiaje PSD95 en espinas dendríticas. Todo apuntaba a que estas proteínas físicamente en contacto deberían funcionar de una forma coordinada.

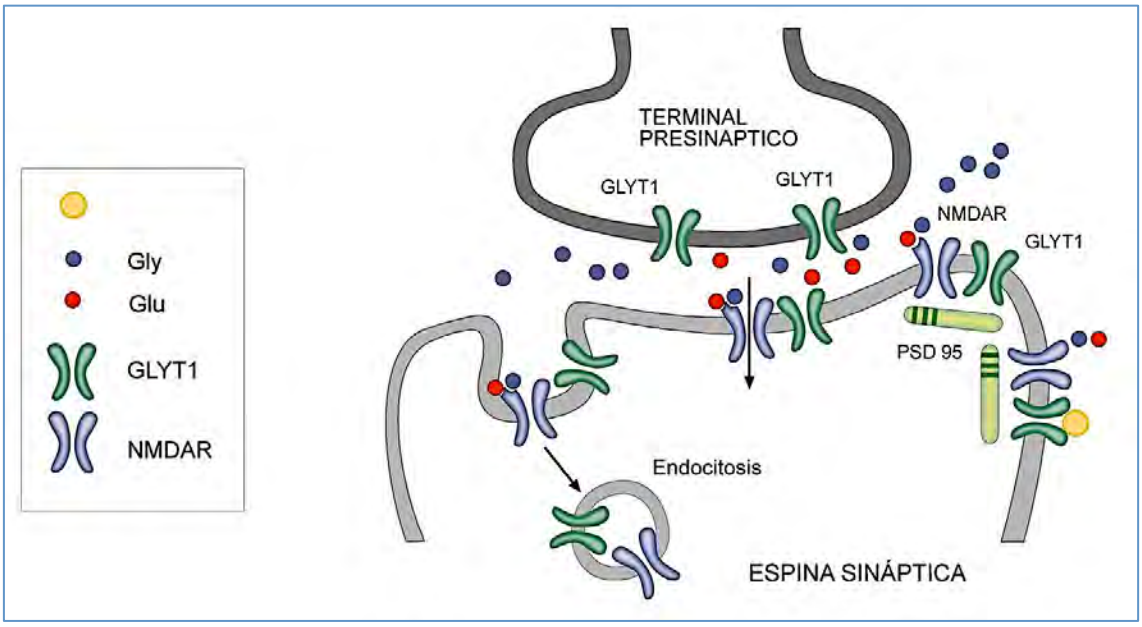


Figura 9.- Colocalización del transportador de glicina GLYT1 con el receptor NMDA y con la proteína de andamiaje PSD95. El esquema representa un terminal glutamatérgico de una espina sináptica con las proteínas GLYT1 y NMDA unidas a PSD95.

9. INHIBIDORES DEL TRANSPORTADOR DE GLICINA GLYT1

La activación de receptores NMDA requiere su unión simultánea a los neurotransmisores glutamato y glicina. Datos sobre la manipulación de la actividad de los transportadores de glutamato para aumentar la actividad de los receptores NMDA han resultado fallidos porque incrementaban la neurotoxicidad ejercida por el glutamato de forma similar a como la hacían los compuestos bloqueantes del canal (26, 65-67). Desde hace algunos años se pensó que la inhibición farmacológica del transportador de glicina GLYT1 aumentaría la concentración de la misma en sinapsis glutamatérgicas y, así, la actividad de los receptores NMDA. Por ello todos los esfuerzos se han centrado en la regulación indirecta de los receptores NMDA a través del transportador de glicina GLYT1.

Numerosos laboratorios farmacéuticos han desarrollado en los últimos años sustancias capaces de inhibir la actividad de GLYT1, muchas de las cuales están en fases clínicas avanzadas próximas a salir al mercado como una nueva

generación de antipsicóticos, administrados solos o junto a reguladores del receptor metabotrópico de glutamato mGluR5 o junto a antipsicóticos atípicos (67, 68-72). En términos generales, se han tomado tres sustancias como base para la síntesis de inhibidores de GLYT1: la glicina, la sarcosina (N-metilglicina) y la glicildodecilamida.

10. MODULADORES ALOSTÉRICOS POSITIVOS DE RECEPTORES GLUTAMATÉRGICOS MGLUR5

Actualmente, una segunda alternativa para el desarrollo de nuevas sustancias capaces de actuar en sinapsis glutamatérgicas es a través de la activación de receptores acoplados a proteína G, como los receptores metabotrópicos de glutamato pre y postsinápticos. La unión de glutamato a sus receptores modula la liberación del mismo a la sinapsis y/o la respuesta postsináptica al mismo, regulando así la fuerza de la señal. Todos estos receptores pertenecen a la familia de proteínas de siete dominios transmembrana con el extremo amino localizado extracelularmente formando parte de un gran dominio de unión al sustrato y el extremo carboxilo en el interior celular. Se han clonado siete receptores metabotrópicos de glutamato que clasifican en tres grupos dependiendo de su similitud estructural, propiedades farmacológicas y mecanismo de transducción de la señal.

Numerosos estudios han demostrado que la activación del receptor mGluR5, perteneciente al grupo I y con localización postsináptica, potencia la acción de receptores NMDA. Esta acción parece ser específica, puesto que la activación de receptores de los grupos II y III no varía las corrientes mediadas por NMDA, y la activación de receptores del grupo I no lo hacen con corrientes mediadas por receptores tipo AMPA. Todo ello apoya la idea de que una activación selectiva de receptores mGluR5 podría ser capaz de normalizar la actividad de receptores de glutamato NMDA funcionalmente hipofuncionales y constituir un nuevo grupo de sustancias con utilidad terapéutica en tratamientos antipsicóticos.

Hasta el momento se han desarrollado varias estrategias para la síntesis de moduladores alostéricos positivos de estos receptores con resultados aceptables. Una ventaja funcional que presentan estos compuestos es que al actuar alostéricamente, no en el sitio de unión del sustrato, requieren la presencia del ligando agonista endógeno. Puesto que los neurotransmisores son liberados a pulsos y rápidamente retirados del medio, la presencia de moduladores alostéricos que actúan únicamente cambiando la sensibilidad del receptor por su agonista, permitiría al sistema responder de una forma “más fisiológica” regulando las concentraciones de glutamato en el medio (para una revisión ver 28).

11. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

La esquizofrenia es una enfermedad compleja y discapacitante con una prevalencia mayor que enfermedades como la diabetes tipo 1 o la enfermedad de Alzheimer. Las terapias paliativas que se están utilizando en la actualidad, desarrolladas a partir de la llamada "hipótesis dopaminérgica", son efectivas paliando solo los llamados síntomas negativos de la enfermedad y conllevan efectos secundarios indeseados importantes.

El conocimiento en los últimos años de genes de susceptibilidad y de proteínas implicadas en la esquizofrenia está permitiendo el desarrollo de nuevas vías de actuación terapéutica. En este campo la industria farmacéutica ha hecho avances importantes con el desarrollo de sustancias basadas en la "teoría glutamatérgica de la esquizofrenia" que actúan modulando la función de receptores tipo NMDA.

La potenciación de este tipo de receptores se puede conseguir por dos vías: incrementando los niveles de glicina en su entorno en el espacio intersináptico mediante la inhibición del transportador de glicina del tipo GLYT1, o bien mediante la activación de receptores postsinápticos de glutamato mGluR5 a través de una modulación alostérica positiva. Compuestos de estas dos familias se encuentran actualmente en fases clínicas de validación.

Por último, hay que resaltar el esfuerzo enorme de muchos grupos de investigación en los últimos años durante los cuales se han hecho avances importantes en el análisis de fenotipos, análisis por neuroimagen, genética y conocimiento de la patología molecular de la esquizofrenia, lo que hace que el problema de esta enfermedad se vea actualmente con un cierto optimismo.

En términos generales se puede decir que la esquizofrenia se contempla ahora no como un desorden genético estático, sino como un proceso dinámico y sutil del desarrollo del cerebro en cuya etiología están presentes alteraciones en conjuntos de genes, bien por mutaciones o polimorfismos, así como factores epigenéticos que determinan una vulnerabilidad genética a la enfermedad.

12. REFERENCIAS

1. Rothstein, J.D.; Dykes-Hoberg, M.; Pardo, C.; Bristol, L. A.; Jin, L.; Kuncl, R. W.; Kanai, Y.; Hediger, M. A.; Wang, Y.; Schielke, J. P. & Welty, D. F. (1996) Knockout of glutamate transporters reveals a major role for astroglial transport in excitotoxicity and clearance of glutamate, Neuron 16, 675-686.
2. Belforte, J. E.; Zsiros, V.; Sklar, E. R.; Jiang, Z.; Yu, G.; Li, Y.; Quinlan, E, M. & Nakazawa, K. (2010) Postnatal NMDA receptor ablation in corticolimbic interneurons confers schizophrenia-like phenotypes Nature Neuroscience 13, 76-83.
3. Wallén-Mackenzie, A.; Wootz, H. & Englund, H. (2010) Genetic inactivation of the vesicular glutamate transporter 2 (VGLUT2) in the mouse: what have we learnt about functional glutamatergic neurotransmission? Ups Journal of Medical Sciences 115, 11-20.

4. Brennand, K. .; Simone, A.; Jou, J.; Gelboin-Burkhart, C.; Tran, N.; Sangar, S.; Li, Y.; Mu, Y.; Chen, G.; Yu, D.; McCarthy, S.; Sebat, J. & Gage, F. H. (2011) Modelling schizophrenia using human induced pluripotent stem cells. Nature 12, 473, 221-225. Erratum in: Nature. 2011, 24; 479, 556.

5. Brennand, K.J. & Gage, F. H. (2012) Modeling psychiatric disorders through reprogramming Diseases Models Mechanisms 5, 26-32.

6. Ross, D. E. & Margolis. R. L. (2005) Neurogenetics: insights into neurodegenerative diseases and approaches to schizophrenia. Clinical Neuroscience Research 5, 3-14.

7. Antonova, E.; Sharma, T.; Morris, R. & Kumari, V. (2004) The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. Schizophrenia Research 70, 117-145.

8. Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE. (2005) Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. American Journal of Psychiatry 12, 2233-2245.

9. Dickey, C.C.; McCarley, R.W.; Voglmaier, M.M.; Niznikiewicz, M. A.; Seidman, L. J.; Demeo, S.; Frumin, M.& Shenton, M.E. (2003) An MRI study of superior temporal gyrus volume in women with schizotypal personality disorder. American Journal of Psychiatry 160, 2198-2201.

10. Selemon, L.D & Goldman-Rakic, P.S. (1999) The reduced neuropil hypothesis: a circuit based model of schizophrenia. Biological Psychiatry 45, 17-25.

11. Selemon, L. D.; Rajkowska, G. & Goldman-Rakic, P. S. (1998) Elevated neuronal density in prefrontal area 46 in brains from schizophrenic patients: application of three-dimensional, stereologic counting method. The Journal of Comparative Neurology. 392, 402-412.

12. Chen, J.; Lipska, B. K. & Weinberger, D. R. (2006) Genetic mouse models of schizophrenia: from hypothesis-based to susceptibility gene-based models. Biological Psychiatry 59, 1180-1188.

13. Ripke, S.; Sanders, A. R.; Kendler, K. S.; et al. (2011) Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium.Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. Nature Genetics 43, 969-976.

14. Craddock, N.; O'Donovan, M. C. & Owen, M. J. (2007) Phenotypic and genetic complexity of psychosis. Invited commentary on Schizophrenia: a common disease caused by multiple rare alleles. British Journal of Psychiatry 190, 200-203. Erratum in: Br J Psychiatry. 2007 190:365.

15. Hamshere, M. L.; Holmans, P. A.; McCarthy, G, M.; Jones, L. A.; Murphy, K, C.; Sanders, R. D.; Gray, M. Y.; Zammit, S.; Williams, N. M.; Norton, N.; Williams, H. J.; McGuffin, P.; O'Donovan, M. C.; Craddock, N.; Owen, M. J. & Cardno, A. G. (2011) Phenotype evaluation and genomewide linkage study of clinical variables in schizophrenia. American Journal of Medicine Genetic B Neuropsychiatry Genetic 156B, 929-940.

16. Owen, M.J. (2012) Implications of genetic findings for understanding schizophrenia. Schizophrenia Bulletin 38, 904-907.

17. Levinson, D.F.M.; Shi, J.; Wang. K.; Oh, S.; Riley, B. et al. (2912) The Schizophrenia Psychiatric GWAS Consortium. Genome-Wide Association Study of Multiplex Schizophrenia Pedigrees. American Journal of Psychiatry 169, 963-973.

18. Jia, P.; Wang, L.; Fanous, A. H.; Pato, C. N.; Edwards, T. L. et al (2012) International Schizophrenia Consortium, Zhao, Z. Network-assisted investigation of combined causal signals from genome-wide association studies in schizophrenia. PLoS Computational Biology 8, e1002587.

19. Doherty, J.L.; O'Donovan, M. C. & Owen, M. J. (2012) Recent genomic advances in schizophrenia Clinical Genetics 81, 103-109.

20. Owen, M.J.; Craddock, N. & O'Donovan, M. C. (2005) Schizophrenia: genes at last? Trends in Genetics 21, 518-525.

21. Niemi, L. T.; Suvisaari, J. M.; Tuulio-Henriksson, A. & Lönnqvist, J. K. (2003) Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. Schizophrenia Research 60, 239-258.

22. Snyder, S. H. (2006) Dopamine receptor excess and mouse madness. Neuron 49, 484-485.

23. Carlsson, A. (1988) The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. Neurospsychopharmacology. 1, 179-186.

24. Javitt, D. C. (1987) Negative schizophrenic syntomatology and the PCP (phencyclidine) model of schizophrenia. Hillside Journal of Clinical Psychiatry 9, 12-35.

25. Lang, U. E.; Puls, I.; Müller, D. J.; Strutz-Seebohm, N. & Galliant, J. (2007) Molecular mechanisms of schizophrenia. Cellular Physiology and Biochemistry 20, 687-702).

26. Javitt, D. C. & Zukin, S. R. (1991) Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. American Journal of Psychiatry 148, 1301-1308.

27. Javitt, D.C. (2007) Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions. International Review of Neurobiology 78, 69-108.

28. Lindsley C. W.; Shipe W. D.; Wolkenberg S. E.; Theberge C. R.; Williams, D. L.; Sur, C. & Kinney G. G. (2006) Progress towards validating the NMDA receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. Current Topics in Medical Chemistry 6, 771-785.

29. Watis, L.; Chen S. H.; Chua, H. C.; Chong, S. A. & Sim, K. (2008) Glutamatergic abnormalities of the thalamus in schizophrenia: a systematic review Journal of Neural Transmission 115, 493-511.

30. Millan, M. J. (2005) N-methyl-D-aspartate receptors as a target for improved antipsychotic agents: novel insights and clinical perspectives. Psychopharmacology 179, 30-53.

31. Olney, J. W.; Newcomer, J. W. & Farber, N. B. (1999): NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. Journal of Psychiatry Research 33, 523-533.

32. Moghaddam, B. (2003) Bringing order to the glutamate chaos in schizophrenia. Neuron 40, 881-884.

33. Goldstein, M. & Deutch, A. Y. (1992) Dopaminergic mechanisms in the pathogenesis of schizophrenia. FASEB Journal 6, 2413-2421.

34. Javitt, D. C.; Sershen, H.; Hashim, A. & Lajtha, A. (2000) Inhibition of striatal dopamine release by glycine and glycyldodecylamide. Brain Research Bulletin 52, 213-216.

35. Javitt, D. C. (2004) Glutamate as a therapeutic target in psychiatric disorders Molecular Psychiatry 9, 984-997.

36. Lechner, S. M. (2006) Glutamate-based therapeutic approaches: inhibitors of glycine transport. Current Opinion on Pharmacology. 6, 75-81.

37. Thomsen, C. (2006) Glycine transporter inhibitors as novel antipsychotics. Drug Discovery: Therapeutic Strategies 3, 539-545.

38. Lindsley, C. W.; Shipe, W. D.; Wolkenberg, S. E.; Theberge, C.R.; Williams, D. L. Jr.; Sur. C. & Kinney, G. G. (2006) Progress towards validating the NMDA receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. Current Topics in Medicinal Chemistry 6, 771-785.

39. Descarries, L.; Bérubé-Carrière, N.; Riad, M.; Bo, G. D.; Méndez, J. A. & Trudeau, L. E. (2007) Glutamate in dopamine neurons: synaptic versus diffuse transmission. Brain Research Reviews 58, 290-302.

40. Millan, M. J. (2005) N-Methyl-D-aspartate receptors as a target for improved antipsychotic agents: novel insights and clinical perspectives. Psychopharmacology (Berlin) 179, 30-53.

41. Dobbs, D. (2010) Schizophrenia appears during adolescence. But where does one begin and the other end? Nature 468, 154-156.

42. Beneyto, M. & Lewis DA. (2011) Insights into the neurodevelopmental origin of schizophrenia from postmortem studies of prefrontal cortical circuitry. International Journal of Developmental Neuroscience 29, 295-304.

43. Sweet, R. A.; Fish, K. N. & Lewis, D. A. (2010) Mapping Synaptic Pathology within Cerebral Cortical Circuits in Subjects with Schizophrenia. Frontiers in Human Neuroscience 23, 44-52.

44. Volk, D. W. & Lewis, D. A. (2010) Prefrontal cortical circuits in schizophrenia. Current Topics in Behavioral Neuroscience 4, 485-508.

45. Lewis, D. A. (2011) The chandelier neuron in schizophrenia. Developmental Neurobiology 71, 118-127.

46. Piper, M.; Beneyto, M.; Burne, T. H.; Eyles, D. W.; Lewis, D. A. & McGrath, J. J. (2012) The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: convergent clues from epidemiology and neuropathology. Psychiatric Clinical North America 35, 571-584.

47. Lewis, D. A. (2012) Cortical circuit dysfunction and cognitive deficits in schizophrenia: implications for preemptive interventions. European Journal of Neuroscience 35, 1871-1878.

48. Glausier, J.R. & Lewis, D. A. (2012) Dendritic spine pathology in schizophrenia. Neuroscience. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22546337.

49. Gonzalez-Burgos, G. & Lewis, D. A. (2012) NMDA Receptor Hypofunction, Parvalbumin-Positive Neurons, and Cortical Gamma Oscillations in Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin 38, 950-957.

50. Stan, A. D. & Lewis D. A. (2012) Altered cortical GABA neurotransmission in schizophrenia: Insights into novel therapeutic strategies. Current Pharmological Biotechnology 13, 1557-1562.

51. Curley, A. A. & Lewis, D.A. (2012) Cortical basket cell dysfunction in schizophrenia. Journal of Physiology 590 (Pt 4), 715-724.

52. Lewis, D. A.; Curley, A. A.; Glausier, J. R. & Volk, D. W. (2012) Cortical parvalbumin interneurons and cognitive dysfunction in schizophrenia. Trends in Neuroscience 35, 57-67.

53. Volk, D. W.; Eggan, S. M. & Lewis, D.A. (2010) Alterations in metabotropic glutamate receptor1α and regulator of G protein signaling 4 in the prefrontal cortex in schizophrenia. American Journal of Psychiatry 167, 1489-1498.

54. Gonzalez-Burgos, G.; Hashimoto, T. & Lewis, D. A. (2010) Alterations of cortical GABA neurons and network oscillations in schizophrenia. Current Psychiatry Reports 12, 335-344.

55. Lewis, D.A. (2009) Neuroplasticity of excitatory and inhibitory cortical circuits in schizophrenia. Dialogues on Clinical Neuroscience 11, 269-80.

56. Bristol, L. A. & Rothstein, J. D. (1996) Glutamate transporter gene expression in amyotrophic lateral sclerosis motor cortex. Annals of Neurology 39, 676-679.

57. Zafra, F. & Giménez, C. (2008) Glycine transporters and synaptic function. IUBMB Life 60, 810-817.

58. Aragón, C. & López-Corcuera, B. (2005) Glycine transporters: crucial roles of pharmacological interest revealed by gene deletion. Trends in Pharmacological Sciences 26, 283-286.

59. Aragón, C. & López-Corcuera, B. (2003) Structure, function and regulation of glycine neurotransporters. European Journal of Pharmacology 31, 249-262.

60. Zafra, F.; Aragón, C.; Olivares, L.; Danbolt, N.C.; Giménez, C. & Storm-Mathisen, J. (1995) Glycine transporters are differentially expressed among CNS cells. Journal of Neuroscience 15, 3952-3969.

61. Zafra, F.; Gomeza, J.; Olivares, L.; Aragón, C. & Giménez, C. (1995) Regional distribution and developmental variation of the glycine transporters GLYT1 and GLYT2 in the rat CNS. European Journal of Neuroscience 7, 1342-1352.

62. Cubelos, B.; Giménez, C. & Zafra, F. (2005) Localization of the GLYT1 glycine transporter at glutamatergic synapses in the rat brain. Cerebral Cortex 15, 448-459.

63. Cubelos, B.; González-González, I.M.; Giménez, C. & Zafra, F. (2005) The scaffolding protein PSD-95 interacts with the glycine transporter GLYT1 and impairs its internalization. Journal of Neurochemistry 95, 1047-1058.

64. González-González, I. M.; García-Tardón, N.; Cubelos, B.; Giménez, C. & Zafra, F. (2008) The glutamate transporter GLT1b interacts with the scaffold protein PSD-95. Journal of Neurochemistry 105, 1834-1848.

65. Krystal, J.H.; Anand, A. & Moghaddam, B. (2002) Effects of NMDA receptor antagonists:implications for the pathophysiology of schizophrenia. Archives of General Psychiatry 59, 663-664.

66. Abi-Saab, W.M.; D'Souza, D. C.; Moghaddam, B. & Krystal, J. H. (1998) The NMDA antagonist model for schizophrenia: promise and pitfalls. Pharmacopsychiatry 31 Suppl2,104-109.

67. Krystal, J.H.; Karper, L. P.; Seibyl, J. P.; Freeman, G. K.; Delaney, R.; Bremner, J. D.; Heninger, G. R.; Bowers, M. B. Jr. & Charney, D. S. (1994) Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. Archives of General Psychiatry 51, 199-214.

68. Sur, C. & Kinney, G. G. (2007) Glycine transporter 1 inhibitors and modulation of NMDA receptor-mediated excitatory neurotransmission. Current Drug Target 8, 643-649.

69. Lindsley, C. W.; Zhao, Z.; Leister, W. H.; O'Brien, J.; Lemaire, W.; Williams. D. L. Jr.; Chen, T. B.; Chang, R, S.; Burno, M.; Jacobson, M. A.; Sur, C.; Kinney, G. G.; Pettibone, D. J.; Tiller, P. R.; Smith, S.; Tsou, N. N.; Duggan, M. E., Conn, P. J. & Hartman, G. D. (2006) Design, synthesis, and in vivo efficacy of glycine transporter-1 (GlyT1) inhibitors derived from a series of[4-phenyl-1-(propylsulfonyl)piperidin-4-yl]methylbenzamides. Chemical Medicine 8, 807-811.

70. Rogers, B. N. & Schmidt, C. J. (2006) Novel approaches for the treatment of schizophrenia. Annual Reports in Medicinal Chemistry 41, 1-21.

71. Sur, C. & Kinney, G. (2007) Glycine transporter 1 inhibitors and modulation of NMDA receptor-mediated excitatory neurotransmission. Current Drug Targets 8, 643-649.

72. Dohi, T.; Morita, K.; Kitiyama, T.; Motoyama, N. & Morioka, N. (2009) Glycine transporter inhibitors as a novel drug discovery strategy for neuropathic pain. Pharmacology and Terapeuthics 123, 54-79.

REVISIÓN

Origen del Departamento de Bioquímica y Biología molecular de la Universidad de Salamanca

José Antonio Cabezas Fernández del Campo

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia. Catedrático emérito y ex-Vicerrector de Investigación de la Universidad de Salamanca.
e-mail: edicion@ranf.com

Recibido el 10 de noviembre de 2012

RESUMEN

Al crearse la Facultad de Farmacia en esta Universidad, en 1971, se constituyó oficialmente el "Departamento Interfacultativo de Bioquímica, Ciencias y Farmacia", en 1975. En la Facultad de Farmacia se impartió la enseñanza de las disciplinas de Bioquímica y Bioquímica Especial, con carácter obligatorio, y se introdujo la de la Bioquímica Clínica como optativa. Con motivo de la dotación de la Cátedra de Bioquímica en la Facultad de Farmacia en 1982, previa propuesta unánime del Profesorado bioquímico implicado, se desglosó el Departamento Interfacultativo en sendos Departamentos, que quedaron adscritos a las respectivas Facultades. Finalmente, habiéndose separado la Cátedra de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la de Fisiología (de la que formaba parte), se constituyó en 1987 el actual Departamento, integrado por las Cátedras/Departamentos de Bioquímica procedentes de estas tres Facultades. Partiendo de cero, además de la normal tarea docente, se ha llevado a cabo una extraordinaria actividad de investigación científica, que ha merecido el reconocimiento oficial tanto nacional como internacional.

Palabras clave: Cátedra Bioquímica; Departamento de Bioquímica; Facultad de Biología; Facultad de Farmacia; Facultad de Medicina; Universidad de Salamanca (España).

ABSTRACT

Origin of the Department of Biochemistry and Molecular Biology of the University of Salamanca

Created the Chair of Biochemistry at the Faculty of Sciences of the University of Salamanca (Spain) in 1968, it was adscript as a Department to its Biological Section (soon transformed in Faculty of Biology). Structural and Metabolic Biochemistry were obligatory matters, and Molecular Biology as optative, in the studies. When the Faculty of Pharmacy was created in this University, in 1971, Biochemistry and Special Biochemistry (obligatory) and Clinical Biochemistry (as a optative) were the matters teached at the Faculty of Pharmacy by the "Interfacultative Department, Sciences and Pharmacy", constituted in 1975. In 1982, the Chair of Biochemistry was created at the Faculty of Pharmacy; and the Interfacultative Department was divided. Finally, when the Chair of Biochemistry of the Faculty of Medicine was separated from that of Phisiology, the former was integrated with those of Biology and Pharmacy to constitute, in 1987, the present Department. According to independent evaluations, the level of scientifical research carried out, from the first time, by the Chairs of this Department is very high.

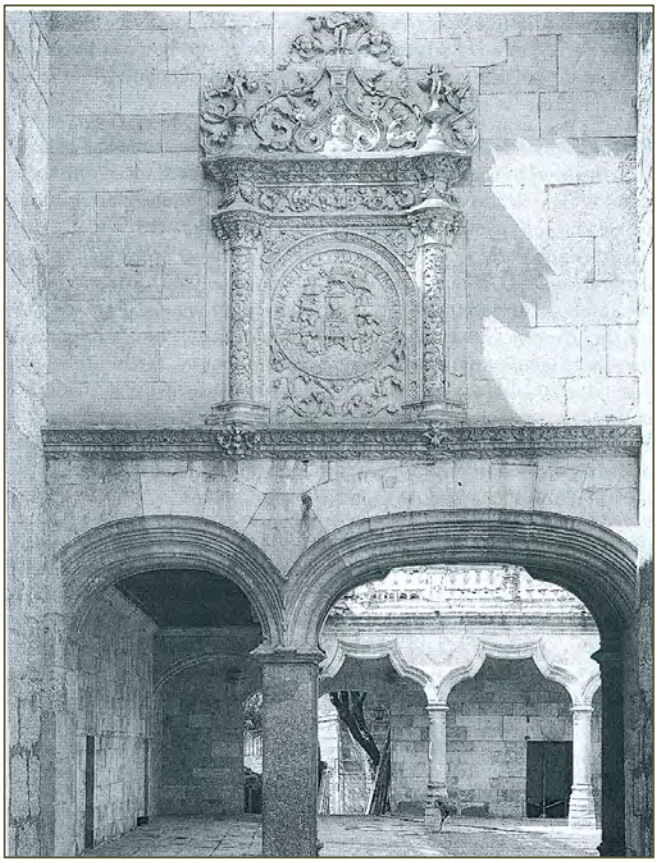
Keywords: Chair of Biochemistry; Department of Biochemistry; Faculty of Biologby; Faculty of Pharmacy; Faculty of Medicine; University of Salamanca (Spain).

1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El pasado 11 de septiembre tuvo lugar en la Facultad de Farmacia una breve ceremonia con motivo de cumplirse el 25° aniversario de la constitución del Departamento objeto de esta revisión, con la estructura actual; esto es, integrado por las respectivas cátedras de las Facultades de Biología, Farmacia y Medicina. El acto, continuación del simposio allí presentado brillantemente el día anterior sobre las líneas principales de investigación desarrolladas por ese Departamento, estuvo presidido por el Rector, Prof. Daniel Hernández Ruipérez, y contó con la participación de la Vicerrectora de Investigación, Profª. Mª Ángeles Serrano (perteneciente a dicho Centro), y la de los Ex-Directores del mismo (Profs. Cabezas, Medina, Battaner y Villar), así como la del actual Director y organizador de tal celebración, Prof. Emilio Fernández.

Según se recoge en la Memoria de actividades de la Universidad de Salamanca, ya anteriormente a 1987, desde el curso 1970-71, existió oficialmente un "*Departamento de Bioquímica*" correspondiente a la cátedra de Bioquímica de la Facultad de Ciencias (dotada sólo dos años antes), la cual estaba ocupada, en virtud de concurso de traslado, desde el 24-IV-1969, por el Prof. que suscribe. Por tanto, es éste el primer y más antiguo catedrático estrictamente de Bioquímica de la Universidad salmantina. Es sabido que, con anterioridad, existieron numerosos

Catedráticos de "*Fisiología General, Química Biológica y Fisiología Especial*", en la Facultad de Medicina.



En la foto: En las escasas aulas que se abren al bello patio del venerable edificio conocido como ESCUELAS MENORES, y en sus reducidos laboratorios, se impartieron inicialmente las enseñanzas de la Facultad de Ciencias, compartiendo dichas dependencias con el recién creado Instituto de 2ª Enseñanza, desde mediados del siglo XIX hasta el curso 1903-04. El Instituto siguió en aquellos locales hasta el año 1931, en que ocupó los del Noviciado de los Jesuitas, en las cercanías del Paseo del Rollo.

Al crearse la Facultad de Farmacia en esta Universidad –inicialmente como "*no orgánica*" en 1971 y convertida en "*orgánica*" sólo tres años después (véase más adelante)-, se constituyó oficialmente como "Departamento Interfacultativo de Bioquímica, Ciencias y Farmacia", por Decreto de 24-II-1975 (B.O.E. del 12-IX-1975), siendo probablemente el primer "interfacultativo" de la Universidad charra. Así funcionó hasta que, al pasar a ocupar la cátedra de Bioquímica de Farmacia (ubicada en el nuevo edificio situado lejos del de la Facultad de Ciencias) el Prof. José Mª Medina. En 1982, se decidió unánimemente por el profesorado bioquímico de ambas Facultades solicitar de la Superioridad el desglose de dicho Departamento. Con fecha 23-VII-1982 se obtuvo la separación, quedando como Departamentos independientes adscritos a sus respectivas Facultades.

Así pues, la presencia de un "Departamento de Bioquímica" en esta Universidad cuenta ya con un mínimo de existencia de 42 años. Pero, dado lo

reciente de estas fechas respecto a la larga trayectoria histórica de "nuestra" Universidad, de ocho siglos, puede deducirse que es relativamente tardía la implantación oficial de la docencia y la investigación bioquímicas en Salamanca.

Y cabe preguntarse: ¿Por qué sucedió esto? ¿Se conocen algunos antecedentes sobre intentos, al menos, de establecer estudios de este tipo, aunque fuera de forma rudimentaria? Si esto tuvo lugar, ¿qué Facultades tuvieron mayor implicación en tales intentos?

Resumidamente, se puede anticipar que existen precedentes, escasos (aunque muy meritorios), acerca del cultivo inicial del estudio y aplicaciones (sobre todo terapéuticas) de materias vinculadas tanto a la *faceta química* como a la *biológica*, que integran el contenido de la *Química Biológica* (=Bioquímica) de nuestros días.

Con un criterio amplio, quizá podría admitirse que, si el rey Alfonso X establece en la denominada Carta magna de la Universidad salmantina (año 1254) que "*ayan un apo[the]cario*" en la misma, tal cargo significa que quien lo desempeñase debería tener el conocimiento (aunque fuera rudimentario y empírico) de las virtudes terapéuticas de ciertas plantas, como mínimo.

Siglos después, mejorado este conocimiento y ampliado considerablemente a partir del Descubrimiento de América mediante la utilización de plantas de aquella procedencia, y además incorporando al arsenal terapéutico valiosos materiales de carácter químico (como el mercurio), resulta atractivo pensar que, poco a poco, se iba avanzando en una parcela del que sería el terreno dilatado de la Química Biológica, luego llamada Bioquímica.

Ya en el siglo XVIII, hubiera sido necesario poner en práctica ideas preconizadas por la Ilustración, de las que eran partidarios algunos profesores del Estudio salmantino: impulsar el conocimiento de materias como la Botánica y la incipiente Química. Pero se tropezó en Salamanca con la tenaz resistencia de los clérigos de la Facultad de Teología, así como la de algunos juristas; por un lado, dada su concepción arcaica sobre algunas materias a las que consideraban de inferior categoría o innecesarias, y por otro, ante el fundado temor de que la introducción de la enseñanza de nuevas y costosas disciplinas (por su carácter experimental) sería a costa de los ingresos de las antiguas, de los que ellos eran los principales beneficiarios. No obstante, en la botica del hospital salmantino se aprendía Botánica siguiendo la obra del prestigioso farmacéutico madrileño D. Casimiro Gómez Ortega.

En 1811, bajo la dirección del entonces Gobernador francés de la ciudad, Barón de Thiébault, se elaboró un "Informe sobre la Universidad de Salamanca" –todavía entonces considerada como modelo para todas las del reino- en el que se sugerían modificaciones en la docencia de algunas materias de Medicina y, como

novedad, se proponía la incorporación de las de Farmacia. Pero tales medidas no pudieron ser aplicadas, a causa de las penosas circunstancias bélicas y la carencia de medios económicos (por la orden de Napoleón, del año 1808, que privó a esta Universidad de su fuente principal de ingresos: las famosas tercias del diezmo eclesiástico).

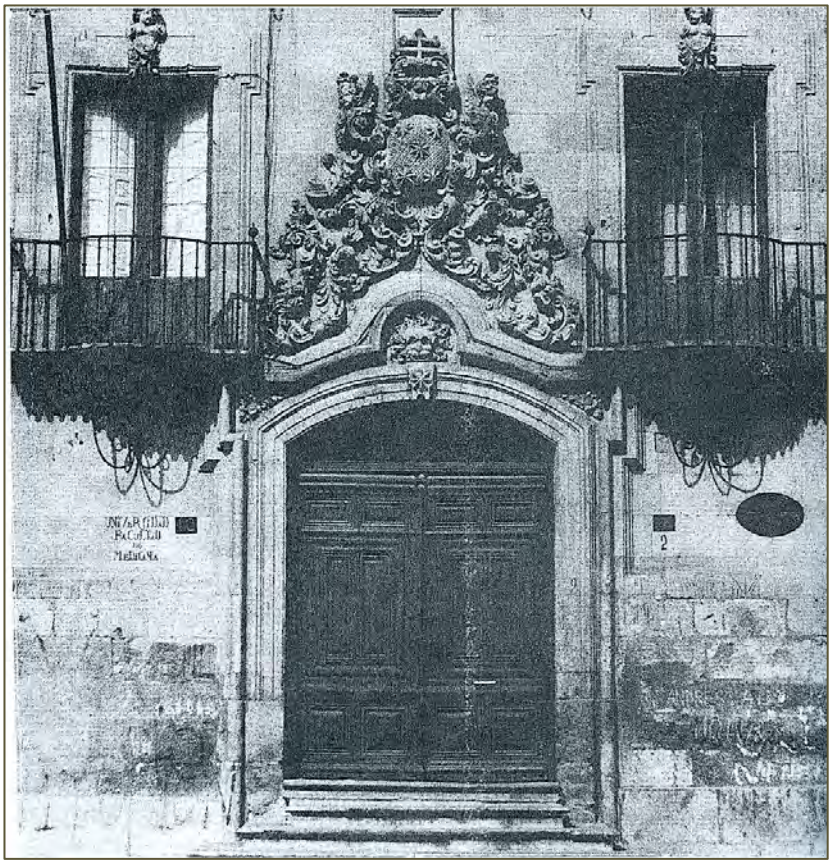
En la "Gaceta de Madrid" (después denominada "Boletín Oficial del Estado", BOE) del 26-IX-1845 se publica por el Consejo de Instrucción Pública "*Un nuevo Plan General de Enseñanza para todo el reino, plan más centralizador aún que el de 1824":* la ley Pidal (1845). Consecuencia de ella, en las escasas aulas que se abren al bello patio plateresco del venerable edificio de las Escuelas Menores –local que había servido pocos años antes para alojamiento de los prisioneros franceses- y en sus reducidos laboratorios se impartieron (inicialmente adscritas a la Facultad de Filosofía) las enseñanzas de Ciencias, compartiendo dichas dependencias con el recién creado Instituto de 2ª Enseñanza, desde mediados del siglo XIX hasta el curso 1903-04. El Instituto continuó en aquellos locales hasta que, en 1931, ocupó los del Noviciado de los Jesuitas, en el paseo de San Antonio, que dejaron éstos al ser expulsados por el Gobierno de la República.

Tales enseñanzas fueron impartidas principalmente por dos salmantinos: los hermanos D. Juan José y D. Ángel Villar y Macías, ambos Licenciados y Doctores en Farmacia, formados en Madrid. El primero, en 1846, fue nombrado "*Regente*" de Química de la Universidad de Salamanca, y en el año siguiente ganó por oposición dicha cátedra, que desempeñó desde el 20-V-1847 hasta el 7-IV-1860, en que como consecuencia de la aplicación de la Ley Moyano (de 10-IX-1857) –tan perjudicial para la Universidad de Salamanca- fue suprimida esta reciente Facultad de Ciencias. A él se le nombró Catedrático de Química Inorgánica de la Universidad de Barcelona. Pero, al restablecerse la enseñanza de la Química en la Universidad salmantina en 1869 –como resultado de las leyes liberalizadoras de la Revolución de 1869 (que destronó a Isabel II)-, reanudó su vinculación con dicha institución, siendo el primer Catedrático de la Facultad de Ciencias charra y su Decano (entre 1876 y 1897). Con todo fundamento, se le considera el *fundador de la Facultad de Ciencias de esta Universidad*.

También su hermano Ángel, colaboró eficazmente en esta decisiva etapa de consolidación de las enseñanzas de la Química en Salamanca y en la separación de la Facultad de Ciencias de la de Filosofía. Posteriormente, se dedicó también a desempeñar otras actividades (como Alcalde, Diputado, Presidente de la Diputación, etc., de esta ciudad).

Del año 1870 es un Decreto de Echegaray referente a la "*rehabilitación de los grados conferidos en Facultades libres*", situación a la que pasaron la de Medicina y la de Ciencias de Salamanca, cuyo sostenimiento se mantuvo

generosamente hasta comienzos del siglo XX por el "*Ayuntamiento de la Capital, auxiliado por la Diputación de la provincia*", siendo su profesorado interino.



En la foto: En el dieciochesco edificio construido como HOSPEDERÍA DEL COLEGIO MAYOR FONSECA se instalaron las enseñanzas teórico-prácticas de las Facultades de Ciencias y de Medicina desde comienzos del siglo XX hasta 1933, en que quedaron allí solamente las de Medicina, por traslado de la Facultad de Ciencias al Palacio de Anaya.

En la Memoria de la Universidad de 1900-1901 se observa que la habitual denominación de "Facultad de Ciencias" ha quedado modificada como "Facultad de Ciencias: Sección de Químicas".

Singular importancia para el tema aquí tratado presenta el punto siguiente: Como consecuencia de la aprobación del Real Decreto de autonomía universitaria, se aprueba proponer por la Junta de Facultad (con fecha 27-V-1919) las enseñanzas de *Química Biológica* (un curso) y de *Biología* (Botánica y Zoología). Obsérvese que, probablemente por primera vez, se emplean estos nombres vinculándolos al ofrecimiento de impartir la docencia de su contenido en la Universidad de Salamanca. Lamentablemente, tal propuesta no debió de prosperar.

Pero el interés que ya entonces despertaba la Química Biológica, se manifestó aquí en un "*acontecimiento científico importantísimo y trascendental para nuestra Universidad*", según expresa la Memoria Universitaria de 1922-23- con motivo de la celebración del "*IX Congreso para el progreso de las Ciencias*" (24-

29-VI-1923), inaugurado por el Rey Alfonso XIII, y dirigido por el Doctor en Farmacia y primer Catedrático español de Química Biológica de la Universidad Central, el prestigiosísimo D. José Rodríguez Carracido.

Con motivo del cambio producido en el Plan de estudios, en la Memoria de actividades del curso 1923-24 aparece la asignatura de Biología como "acumulada" a la de Geología, en lugar de Zoología. "*Quizá convenga destacar que ahí radica la implantación oficial de la asignatura de Biología, que sería con el tiempo la base que daría origen a una nueva Sección de Ciencias –la de Biológicas-, que se convertiría seguidamente en la Facultad de Biología de la Universidad de Salamanca"* (1).

En la foto: El bello edificio destinado a COLEGIO MAYOR DE SAN BARTOLOMÉ, reconstruido en el siglo XVIII sobre el solar en que se construyó siglos atrás el primitivo Colegio por encargo del fundador, Obispo Anaya, conocido por esto como PALACIO DE ANAYA, sufrió desde 1808 sucesivas ocupaciones para usos diversos (sede del Gobernador francés Barón de Thiébault, oficinas de Telégrafos y Hacienda, acuartelamiento, etc.) que lo deterioraron considerablemente. Recuperado para la Universidad gracias al apoyo del General Primo de Rivera durante el Directorio, fue acertadamente restaurado y destinado a Facultades de Ciencias (las plantas inferiores) y de Filosofía y Letras (las superiores), inaugurándose para estos fines en 1933.

En la sesión del claustro universitario de 19-II-1932, se acuerda "*desistir de la implantación de la Residencia de estudiantes en el antiguo Colegio de San Bartolomé (Palacio de Anaya) y se aprueba el traslado a dicho edificio de las Facultades de Ciencias (a sus plantas inferiores) y Letras (plantas superiores)*" (1).

La importante obra de adaptación fue dirigida acertadamente por el brillante Arquitecto salmantino D. Genaro de No (hijo del que fue prestigioso Catedrático de la Facultad de Ciencias, D. Eduardo de No García, considerado por sus compañeros como propulsor de aquella institución). Entre 1903 y 1933 la Facultad de Ciencias compartió reducido espacio con la de Medicina en el edificio de la Hospedería del antiguo Colegio Mayor Fonseca.

Probablemente, estos podría considerarse como algunos de los antecedentes remotos del *Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Salamanca*. Además existen otros más cercanos.

2. ALGUNOS DATOS

En efecto, así podría juzgarse a los antecedentes históricos de este Departamento posteriores a la Guerra Civil; que tan profundamente alteró la vida española en general, y en menor cuantía la estructura y funcionamiento de la Universidad.

Al producirse el levantamiento militar de julio de 1936, "*obviamente, en ninguna Facultad se pudo desarrollar labor académica. En Anaya se instalaron los Servicios de Propaganda, siendo de gran eficacia los radiofónicos allí inaugurados el 17-I-1937. Todos los recursos universitarios y particulares, voluntariamente o por procedimientos coercitivos, fueron puestos a disposición del llamado bando nacional*" (1).

Terminada la contienda, se fue recuperando gradualmente la actividad académica (mejor de lo que a veces se ha expresado), superando las restricciones en la adquisición de productos y aparatos extranjeros impuestas no sólo por la deteriorada situación económica española sino por las limitaciones ocasionadas por la II Guerra Mundial. La siempre prudente y hábil gestión del Rector, el salmantino D. Esteban Madruga, y el tenaz esfuerzo de numerosos Catedráticos – algunos que, como D. Fernando Galán, mantuvieron prolongadamente una valiosa actividad investigadora, además de la docente (que en el curso 1943-44, por ejemplo, había que dedicar a un porcentaje elevado de los 500 alumnos de Ciencias y preparatorio de Farmacia)- lograron paliar tales dificultades.

Pero en la década de 1950, y aún más en la de 1960, es cuando puede probablemente considerarse que tiene lugar "el despegue" de esta Facultad, lográndose un destacado progreso en la faceta investigadora gracias a la incorporación de nuevos catedráticos (entre ellos D. Joaquín de Pascual o D. Felipe Lucena) que llegaron con su reciente formación ampliada en el extranjero e introdujeron interesantes líneas de investigación, y favorecieron el trabajo experimental con la realización por los jóvenes licenciados de las Tesis de

Licenciatura (las llamadas "Tesinas"), éstas habitualmente como fase previa a la ejecución de la Tesis Doctoral.

Ciertamente que había habido valiosos precedentes, aunque escasos y algo lejanos. Así, el Prof. D. Joaquín de Pascual, en la lección inaugural del curso 1954-1955 a él encomendada, destacaba el mérito de los "estudios cualitativos realizados en el Laboratorio de Química Orgánica por el Prof. D. Ignacio Ribas y colaboradores durante la guerra, publicados en 1940, relativos a la detección de la iperita o gas mostaza", cuyo mecanismo de acción contribuyó a esclarecer el propio D. Joaquín en la Facultad de Ciencias de Valencia.

En otro orden de cosas, cabe mencionar que D. Ignacio, persona muy apreciada por el Rector Unamuno, fue uno de los contados colegas que, al fallecimiento de éste, ayudó a bajar su ataúd desde el primer piso de la vivienda unamuniana en la calle de Bordadores de la Salamanca inmersa en la triste contienda fratricida.

Recuérdese que aquellos años son esencialmente coincidentes con los de la etapa ministerial (1962-1968) del químico y farmacéutico, Prof. de Química Orgánica, D. Manuel Lora Tamayo, quien dio una orientación "científica" al funcionamiento del Ministerio (cuyo nombre cambió, denominándolo "de Educación y Ciencia"). Con objeto de impulsar la limitada labor de investigación que efectuaba la Universidad a causa de que muchos de sus profesores tenían otra ocupación extra-universitaria que les aportaba ingresos adicionales compensatorios de los relativamente muy escasos procedentes de la cátedra, estableció los regímenes de "dedicación exclusiva" y "dedicación plena", a los que aquéllos se podían acoger voluntariamente (con un incremento "razonable" en el salario), pero respetándose el "régimen normal" anterior para quien así lo deseara.

Fiel a este afán innovador, se presentó en la sesión de la Junta de la Facultad de Ciencias salmantina, celebrada el 23-I-1963, por el miembro de la misma y Vicerrector, Prof. Lucena, "una propuesta a favor de la creación en Salamanca de una Sección de Ciencias Biológico-Químicas" (1). Verosímilmente, constituye este escrito el primer testimonio de tan importante asunto.

"*Especialmente relevante es todo lo tratado en la sesión de la Junta de Facultad de 10-III-1964, en que el Decano se refiere a la reciente creación de la Sección de Ciencias Biológicas, y expresa su opinión de que debe comenzar a funcionar cuando se cumplan las garantías mínimas para su eficacia, y esto será factible cuando existan algunos nuevos Catedráticos […]; para lo cual el Ministerio piensa dotar rápidamente las distintas Cátedras*" (1).

Concretamente, "*dentro del curso siguiente, 1965-66, en la sesión de la Junta de Ciencias del 14-IV-1966, se acordó solicitar las siguientes plazas de Profesores*

Agregados para 1966: Sección Biológicas: Citología, Química Fisiológica. Sección Químicas: Departamento de Química Orgánica: Bioquímica" (1).

Se deduce, que la solicitud inicial de la que había de ser Agregación, que después se convertiría en Cátedra, y luego Departamento, de "Bioquímica" de la Facultad de Ciencias estuvo inicialmente vinculada a su Sección de Químicas.

En consecuencia, las enseñanzas de "Química Biológica" del 2º Curso de la nueva carrera las desempeñó la Profesora Adjunta del Departamento de Química Orgánica Dña. Inés Sánchez Bellido, durante el curso de 1966-67 y el primer trimestre del curso 1967-68, pasando a ser "Profesora Agregada Provisional" de "Bioquímica" desde enero de 1968 hasta 31 de diciembre del mismo año, salvo el brevísimo paréntesis de algunas semanas veraniegas de 1968 en que, nominalmente, fue Agregado numerario –aunque sin impartir docencia, dadas las fechas, ni realizar exámenes- el Prof. D. Manuel Rosell Pérez (seguidamente Catedrático de Barcelona) (2).

En la foto: Al resultar insuficiente, especialmente para los trabajos experimentales, las instalaciones del Palacio de Anaya, y previniéndose la posible creación de otras Secciones/Facultades derivadas de lo que era la FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS, se logró en breve tiempo la construcción de un NUEVO EDIFICIO en el solar del que fue Colegio del Rey (y zonas contiguas), en la llamada Plaza de los Caídos. Allí se ubicaron las Secciones de Ciencias Químicas y Ciencias Biológicas inicialmente (luego convertidas en sendas Facultades), a partir del año 1967, y también las de Geológicas y Físicas (ésta temporalmente).

Al dotarse, en 1968, con categoría de "*Cátedra de Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Salamanca*", esta plaza no quedó adscrita a ninguna

Sección en concreto; pero se interpretó que correspondía a la recién creada Sección de Ciencias Biológicas.

Además del Departamento de Química Orgánica de la Sección de Químicas, el Departamento de Microbiología de dicha Sección de Biológicas (Catedrático Director: Prof. Julio Rodríguez Villanueva) también colaboró decisivamente en estos comienzos encargándose el Dr. Santiago Gascón Muñoz, perteneciente a aquel Departamento, de impartir las enseñanzas de "Bioquímica II" del 4º año de Licenciatura, durante el curso 1968-69. Asimismo, el equipo del Catedrático de la Facultad de Medicina D. José Mª Gandarias desempeñó la enseñanza de la Fisiología General.

Como ya se indicó al principio, la primera Cátedra que con el nombre de "*Bioquímica*" se dota en la Universidad de Salamanca, precisamente para su Facultad de Ciencias, la ocupa, por Orden ministerial de 24-IV-1969, en virtud de concurso de traslado, el ya catedrático de la misma asignatura de la Facultad de Farmacia de Santiago de Compostela desde hacía cerca de diez años (quien además también venía desempeñando, sin retribución adicional, dicha docencia en la asimismo nueva Sección de Ciencias Biológicas de la Universidad compostelana), Prof. José A. Cabezas Fernández del Campo. Con objeto de terminar las actividades del curso en Santiago, se le autorizó a incorporarse a la Cátedra salmantina el 30-IX-1969. Desde esa fecha hasta su jubilación por razón de edad el 30-IX-1999, ha ejercido ininterrumpidamente durante 30 años en la ciudad del Tormes, y unos tres años más en calidad de Emérito (situación alcanzada por votación unánime de los distintos estamentos implicados).

Con motivo de la dotación de esta Cátedra, la Agregación del mismo nombre desapareció, para transformarse en Agregación de Fisiología Vegetal, más tarde convertida en Cátedra.

En la creación de la inicial Sección de Ciencias Biológicas de la Universidad salmantina hasta tres licenciados y doctores en Farmacia puede apreciarse que tuvieron una destacada actuación: los Catedráticos D. Bartolomé Casaseca (de Botánica), D. Julio Rodríguez Villanueva, y quien esto suscribe. Más tarde, la incorporación del Prof. D. Arturo Pérez Eslava, Ingeniero Agrónomo, como Catedrático de Genética, ha contribuido a esta heterogeneidad de origen del profesorado, que parece ser ha resultado fructífera.

En esta etapa, por disposición ministerial, la enseñanza de la "Biología Molecular", como nueva rama de la Bioquímica, queda oficialmente adscrita a esta disciplina. Desde entonces a los Profesores, Cátedras y asignaturas de Bioquímica se les autoriza a denominarse de "Bioquímica y Biología Molecular". En las Secciones de Ciencias Biológicas / Facultades de Biología ya venían impartiéndose las materias de : "Bioquímica II (o Estructural) y "Bioquímica II (o Metabólica),

como "troncales" obligatorias; y "Biología Molecular" (en este último año de carrera), como optativa.

3. DE LAS MEMORIAS ANUALES DE ACTIVIDADES

En la década de 1970, dentro de un ambicioso proyecto de ampliación de la oferta de otras nuevas Licenciaturas y ante la oportunidad de completar el área biosanitaria, de gran tradición en la Universidad salmantina, "*el entonces Rector de esta institución, Prof. D. Felipe Lucena Conde, en junio de 1970, inicia ante el Ministerio de Educación los trámites necesarios para la implantación en Salamanca de los estudios universitarios de Farmacia*" (2).

Ahora bien, así como la creación de la Sección de Ciencias Biológicas, en la inmediata década anterior, gozó de las máximas facilidades dentro de los programa ministeriales –al estimarse que existía realmente carencia de modernos biólogos en España, porque no había habido hasta poco antes más de dos Secciones de Ciencias Naturales (en Madrid y Barcelona) para formarlos-, parecía que era menos indispensable establecer una Facultad de Farmacia en Salamanca, dada su relativa proximidad geográfica a Madrid y el tradicional ámbito de influencia de la Facultad de Farmacia de Santiago en esta zona, compartido con el similar de la madrileña.

Lucena –persona a quien no arredraban los obstáculos y dotado de imaginación y habilidad para superarlos-, halló la fórmula para resolver los problemas proponiendo (o aceptando) la fórmula "i*ntermedia*" de creación de una Facultad "*no orgánica*" de Farmacia. Así lo logró, por Decreto 2484/1971, de 17-IX-1971, BOE del 18-X-1971" (2).

El entonces Decano de la Facultad de Ciencias, Prof. D. Joaquín de Pascual Teresa, asumió las funciones de Decano de Farmacia. Tanto el personal docente como el de Administración y Servicios (de modo muy intenso la Jefe de la Secretaría Dña. Araceli Mateos) de aquella Facultad, así como especialmente el Profesorado de los Departamentos de Botánica, Microbiología, y Bioquímica y Biología Molecular de la de Biología aportaron su generosa colaboración a esta labor durante varios años, hasta que se fueron formando otros colegas en la nueva institución o llegaron desde otras (a medida que se fue consiguiendo la dotación de plazas de Agregado o Catedrático), quienes, en perfecta coordinación con los primeros, los fueron reemplazando.

"*Sólo tres años escasos después de la creación de esta Facultad como "no orgánica" se publicó el Decreto que le confería el rango de "orgánica", idéntico al de las restantes* (BOE de 4-IX-1974)" (2).

El primer catedrático de la misma fue el entonces joven y ya prestigioso Prof. Alfonso Domínguez-Gil Hurlé, formado al lado del no menos acreditado

Catedrático de Farmacia Galénica de Santiago, Prof. Rafael Cadórniga Carro. Reemplazando en el Decanato al Prof. De Pascual, numerosos y delicados fueron los asuntos que tuvo que abordar, resolviéndolos con habilidad no exenta de energía, tanto en este cargo como en su específica materia, logrando en breve plazo montar en el Hospital Universitario, partiendo de cero, un Servicio modélico tanto en la faceta asistencia como en la investigadora. Jubilado, por razón de edad, el 20-IX-2012, ha superado el ahora difícil trámite del Emeritazgo.

Durante seis curso sucesivos (entre 1975-76 y 1981-82), el oficialmente constituido "Departamento Interfacultativo de Bioquímica, Ciencias y Farmacia" (como antes se indicó), ubicado en la Facultad de Biología, en el edificio de la plaza de la Merced, desempeñó no sólo la docencia bioquímica correspondiente a esta Facultad sino también la relativa a Farmacia. En concreto, se impartieron las enseñanzas de "Bioquímica" y "Bioquímica Especial" como disciplinas obligatorias, y se introdujo por primera vez, con carácter optativo, la correspondiente a "Bioquímica Clínica", de gran tradición farmacéutica. Esta colaboración se hizo sin percibir el respectivo Profesorado de la Facultad de Biología remuneración adicional alguna.

Las plazas de Adjunto y Ayudantes (con su personal) concedidas a Bioquímica de Farmacia pasaron a adscribirse a esta Facultad al producirse el mencionado desdoblamiento del Departamento en 1982. El catedrático que suscribe también colaboró en el examen de numerosos expedientes en que se solicitaba la convalidación de asignaturas, así como en el asesoramiento sobre instalaciones asignadas a Bioquímica en el edificio en construcción de la Facultad de Farmacia.

Las correspondientes *Memorias anuales de actividades* publicadas por la Universidad (3) recogen resumidamente los principales resultados de los trabajos docentes e investigadores de este Departamento. Sin carácter exhaustivo, pueden entresacarse de ellas algunos datos como los siguientes, relativos únicamente a la Bioquímica de la Facultad de Biología (no a los de las Facultades de Farmacia o Medicina), y limitando preferentemente esta indicación al periodo de 1969 a 1986 (año éste en que, en el mes de diciembre, el Prof. José A. Cabezas terminó de desempeñar el cargo de Vicerrector de Investigación de la Universidad, en el que había permanecido desde abril de 1984).

Durante esa etapa, se han realizado, obteniéndose altas calificaciones: 52 Tesis de Licenciatura y 26 Tesis Doctorales, por licenciados en Biología, Farmacia (una de ellas por una francesa) o Químicas; se ha participado, presentando comunicaciones, en todos los congresos internacional de Bioquímica y en todos los de la Federación Europea de Sociedades de Bioquímica; mediante Acciones Integradas, Programas internacionales como Eurage o Erasmus o Enzimas lisosómicas, y durante una veintena de años con el Instituto Pasteur de París, se ha

cooperado en trabajos de investigación con prestigiosos científicos de otros países (Francia, Alemania, Holanda, EE.UU., Inglaterra, Italia), además de con Servicios del Hospital Universitario de Salamanca (especialmente con el del Departamento de Cirugía, Prof. A. Gómez Alonso); se han desarrollado varios cursos sobre técnicas instrumentales bioquímicas o sobre Enzimología, para licenciados de distintas carreras; se han organizado cuatro ciclos de conferencias, dictadas por acreditados especialistas (entre los que cabe destacar a los Premios Novel L. F. Leloir y S. Ochoa).

Todo lo cual, se ha plasmado en la obtención de premios, como los concedidos a algunos miembros del Departamento, en varias ocasiones, por la Real Academia Nacional de Farmacia; y el de "Investigación Científica y Técnica", de la Junta de Castilla y León, al Prof. que suscribe.

Puede estimarse como una valoración independiente de esta labor investigadora la publicada por la "Revista española de documentación científica" (C.S.I.C., 8, 319-348, 1985), la cual, en su artículo sobre "La producción científica en Salamanca, 1980-83" expresa que "*la Facultad más productiva es la de Biología*". Pues bien, el 23,39 % de esta Facultad corresponde precisamente a la Cátedra de Bioquímica; y si se toman en consideración los ¾ del 20,59% relativos a Bioquímica de Farmacia (por haber estado unidas ambas Cátedras entre 1975 y 1982), podría deducirse que la producción lograda en ese periodo por dicho Departamento es realmente muy elevada.

Sólo ante el fundado temor de incurrir en inevitables (aunque involuntarias) omisiones, se ha prescindido deliberadamente en este resumen de mencionar los nombres de la media docena de Catedráticos, la docena de Profesores Adjuntos/Titulares, los numerosos Ayudantes o Becarios, "Tesinandos" o Doctores que, habiendo adquirido su formación esencial aquí (habitualmente luego ampliada en prestigiosos laboratorios extranjeros), participaron con entusiasmo, eficacia y a veces sacrificio en la realización de la investigación, en Salamanca o en países como los antes indicados. Y algunos continúan haciéndolo.

Por último, excepcionalmente, quizá sí debe mencionarse el nombre de Dña. Rosario Sánchez Barbero, por su valiosísima labor como Secretaria de la Cátedra/Departamento desde los comienzos, intensificada con motivo de la organización de las "XI Jornadas Bioquímica Latinas" –congreso que, en 1973, reunió en Salamanca a unos 450 bioquímicos de 24 países (y que se autofinanció)-, de cuyo secretariado nacional se ocupó durante siete meses, al igual que lo hizo durante el mismo periodo (para el voluminoso secretariado internacional) Dña. Colette Delamare.

4. REFERENCIAS

1. Cabezas Fernández del Campo, José A.. (2001) Antecedentes históricos de las Facultades de Ciencias Químicas, Biología y Farmacia de la Universidad de Salamanca. Instituto de España/Real Academia de Farmacia. Madrid. Pp.: 23, 41, 44, 46, 47, 64, 65, 68, 79, 82, 96, 100, 105, 117, 125, 139, 146, 148, 149, 152, 170 y 206.
2. Cabezas Fernández del Campo, José A. (1989) Datos referentes a Bioquímica y Biología Molecular (desde 1966 a 1989). Secretaría de la Facultad de Biología de la Universidad de Salamanca.
3. Universidad de Salamanca. (1969-1989). Memorias anuales de actividades.

ARTÍCULO

Descubrimiento de nuevos antimaláricos a partir de fármacos conocidos mediante cribado *in silico* e *in vitro*

Yanetsy Machado Tugores[1,5*], Alfredo Meneses Marcel[1,5], Yovani Marrero Ponce[2,3], Vicente J. Aran[4], José Antonio Escario García-Trevijano[5], Huong Le Thi Thu[2], Rory N. García Sánchez[6] y Alicia Gómez Barrio[5].

[1]Departamento de Parasitología, Centro de Bioactivos Químicos, Universidad Central "Martha Abreu" de Las Villas (UCLV), Santa Clara, 54830, Villa Clara, Cuba. [2]Unit of Computer-Aided Molecular "Biosilico" Discovery and Bioinformatic Research (CAMD-BIR Unit), Facultad de Química y Farmacia. UCLV, Santa Clara, 54830, Villa Clara, Cuba. [3]Institut Universitari de Ciència Molecular, Universitat de València, Edifici d'Instituts de Paterna, P.O. Box 22085, E-46071, Valencia, España. [4]Instituto de Química Médica, CSIC, c/ Juan de la Cierva 3, 28006-Madrid, España. [5]Departamento de Parasitología. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. España. [6]Laboratorio de Investigación de Productos Naturales Antiparasitarios de la Amazonía.

e-mail: ymachadotugores@yahoo.com

Recibido el 12 de julio de 2012

RESUMEN

Existe una urgente necesidad de descubrir nuevas alternativas terapéuticas para el tratamiento de la Malaria, dado que los fármacos disponibles en la actualidad muestran una alta toxicidad así como elevados niveles de resistencia. En el presente trabajo se ha diseñado un protocolo de cribado virtual constituido por diferentes filtros computacionales con el propósito de identificar nuevos núcleos bases antimaláricos a partir de una biblioteca estructuralmente diversa. Este procedimiento retuvo 38 nuevos hit virtuales de los cuales 12 fueron evaluados experimentalmente frente a *Plasmodium falciparum*, mostrando 3 de ellos actividad antipalúdica y ninguno mostró citotoxicidad inespecífica. Estos compuestos pueden considerarse como nuevos compuestos líderes, dejando una puerta abierta al desarrollo de nuevos antimaláricos.

Palabras clave: Antimalárico; Cribado virtual; *Plasmodium falciparum*.

ABSTRACT

Discovery of new antimalarials from commercial drugs by in silico and in vitro screening

Increased efforts in antimalarial drug discovery are urgently needed. This paper applies a virtual screening protocol consisting of different computational filters in order to identify new antimalarial scaffolds from a structurally diverse library. This procedure has retained 38 new virtual hit which 12 were selected for experimental evaluation against *Plasmodium falciparum*, 3 of them showed significant antimalarial activity. These compounds have diverse chemical structures unrelated to existing antimalarial drugs can therefore be considered as new lead compounds, which leave an open door to the development of new antimalarials.

Keywords: Antimalarial drug; Virtual screening; *Plasmdium falciparum*.

1. INTRODUCCIÓN

La Malaria es un problema de salud pública en más de 90 países, habitados por un total de 2.400 millones de personas; representando un 40% de la población mundial. La prevalencia se estima en unos 300-500 millones de casos clínicos y la mortalidad de 1-2 millones de personas anuales (1), cifras que superan las de cualquier otra enfermedad transmisible.

Los fármacos de mayor utilización, como cloroquina y la asociación de sulfadoxina y pirimetamina, presentan beneficios limitados y en determinados casos son de eficacia cuestionable debido a fenómenos de resistencia (2). Desafortunadamente, el desarrollo de nuevas terapias es extremadamente lento y sólo un nuevo antimalárico, el Malarone (GlaxoSmithKline, Brentford, UK), ha sido aprobado por la FDA en la última década.

El costo del descubrimiento de nuevos fármacos excede los 750 millones por cada nueva entidad química, por lo que terapéuticas novedosas para enfermedades olvidadas pueden estar fuera del alcance de países del tercer mundo (3). Universidades e instituciones sin ánimo de lucro pueden jugar un papel importante en la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas, y tienen el potencial para crear nuevos paradigmas de descubrimiento de fármacos antipalúdicos que aumenten la efectividad y eficiencia de los métodos tradicionales de experimentación de "*prueba y error*".

Los métodos *in silico* pueden mejorar significativamente el descubrimiento y posterior desarrollo de fármacos. El uso de cribado virtual de bibliotecas químicas ha emergido como un complemento a los costosos ensayos experimentales (4). En la actualidad, se han llevado a cabo tamizajes *in vitro* de bibliotecas químicas frente a distintos protozoos como *Leishmania major* (15 000

compuestos) (5) y *Plasmodium falciparum* (más de 2 millones de compuestos) (6,7); sin embargo, en ninguno de estos trabajos se han realizado cribados *in silico* previos a la evaluación experimental, que permita priorizar los compuestos a evaluar y con ello reducir el tiempo y el costo de dicho proceso.

Nuestro grupo de investigación tiene una amplia experiencia en el desarrollo *racional* de fármacos que incluyen trabajos realizados en protozoos, tales como en *Trichomonas vaginalis* (8), *Trypanosoma cruzi* (9), *y Plasmodium falciparum* (10). En este trabajo, se desarrolla el cribado virtual de una base de datos estructuralmente diversa para la selección de compuestos potencialmente antimaláricos, así como la evaluación *in vitro* frente a *Plasmodium falciparum* de aquellos identificados como activos en los estudios *in silico* con el propósito de descubrir nuevos compuestos líderes con actividad antipalúdica.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Métodos in silico. Cribado virtual de una base de datos comercial integrado por diferentes filtros

Un buen protocolo de cribado virtual necesita ser rápido, preciso, práctico y que permita cribar grandes bases de datos en aras de priorizar un número reducido de compuestos que pueden ser experimentalmente evaluados (Figura 1).

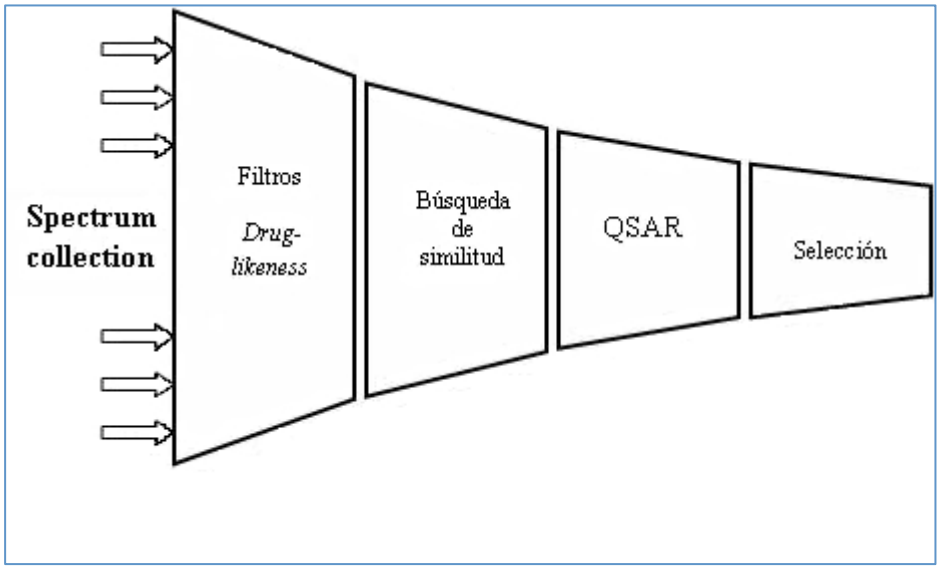


Figura 1.- Esquema del protocolo de cribado virtual "*paso a paso*" con los diferentes *filtros* utilizado en este trabajo.

Usando este protocolo, se tamizó la base de datos comercial *Spectrum collection* (11) (http://www.msdiscovery.com/spectrum.html), compuesta por 2.000 compuestos.

2.1.1. Filtros Drug-likeness

En el desarrollo racional de fármacos, los filtros de cribado virtuales han sido aplicados en todas las etapas del proceso. En las etapas iniciales, se utilizan filtros generales, inespecíficos de la diana farmacológica, para eliminar aquellas estructuras que posean propiedades de no-fármaco (*drug-likeness*) o ser ligandos de dianas problemáticas (*anti-targets*). Es decir, consideran si la molécula está dentro de los estándares de relevancia biológica en cuanto a los grupos funcionales que presenta y sus propiedades fisicoquímicas. El método más rápido para evaluar las propiedades *drug-likeness* de un compuesto es la aplicación de "reglas" cuyos valores asociados se obtienen rápidamente a partir de la estructura utilizando programas computacionales (12).

El filtro ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción) más clásico es el de Lipinski, basado en 4 propiedades fisicoquímicas del compuesto; pero en la actualidad se ha encontrado que sus márgenes son demasiado estrictos (13-14). Teniendo en cuenta que existían diversos criterios en cuanto a este tipo de reglas, se aplicaron los valores de límites superiores de varios filtros, incluyendo condiciones no incluidas en la regla de Lipinski.

Los descriptores por los cuales realizamos el filtrado de esta base de datos fueron calculados con el programa *CDK Descriptor GUI* (v0.94) (15) y los datos se almacenaron y procesaron utilizando el programa de Microsoft Excel 2003.

En nuestro caso, un compuesto no fue tomado en consideración si: *MW*>700g/mol; *LogP*>7; *nHBDon*>5; *nHBAc*>10; *nRotB*>10; PSA>140 $Å^2$ (ver Abreviaturas).

2.1.2. Búsqueda de similitud

La búsqueda de similitud identifica las moléculas de la base de datos que son más similares a los compuestos antimaláricos tomados de referencia, utilizando alguna definición cuantitativa de la similitud estructural intermolecular. Estos métodos entraron en amplio uso desde la década de 1980 y han demostrado ser extremadamente útil en el campo farmacéutico (16-18) ya que son de bajo costo computacional, permitiendo que la búsqueda de grandes bases de datos pueda realizarse rápidamente (19).

Los factores principales que participan en una búsqueda de similitud son los descriptores utilizados y la métrica empleada para establecer la comparación entre pares de moléculas (coeficientes de similitud), permitiendo obtener una lista ordenada en la que, las estructuras más similares a las estructuras de referencia, tienen mayor probabilidad de ser de interés para el usuario (20).

Se utilizaron los descriptores bidimensionales, basados en cadenas de *bit*s de dimensión constante, en las que se indica la ausencia (0) o presencia (1) de una

determinada característica en una estructura química, denominados huellas digitales o "*fingerprints*" y el coeficiente de *Tanimoto* (Tc) fue utilizado para establecer las métricas de comparación intermolecular (una de referencia *vs.* una de la base de datos) (14).

Se emplearon como referencia 30 compuestos antimaláricos (*querys*) con diferentes mecanismos de acción y estructuralmente diversos (Material suplementario 1). De esta manera, cada molécula del *Spectrum collection* fue ordenada en una posición (ranking) según el coeficiente de similitud respecto a cada una de las estructuras de referencia (14, 15). Los compuestos retenidos son los que se encuentran en la parte superior de la lista con un Tc ≥ 66%.

2.1.3. Estudios de Relación Cuantitativa Estructura-Actividad (QSAR)

Los estudios QSAR constituyen enfoques cuantitativos orientados a encontrar relaciones entre la estructura molecular y las actividades moleculares medidas o calculadas (21). Actualmente, quizás sea el enfoque más utilizado en el diseño de fármacos, constando con principios regulatorios de la OECD para la validación de modelos QSAR (22).

Para la obtención de los modelos QSAR en la predicción de actividad antimalárica se confeccionó una base de datos de 2.314 compuestos que se dividieron en 851 y 1.463 activos e inactivos, respectivamente.

Utilizando un análisis de *clúster* de *k*-NNCA, implementado en el paquete estadístico *STATISTICA 6.0.* (23, 24), se dividen estos grupos en dos subconjuntos separados, la serie de entrenamiento o calibración (SE) y la serie de predicción o validación (SP). Según muchos autores la "única" condición necesaria y suficiente para poder estimar el valor predictivo de un modelo es comparar los valores predichos y observados de una extensa SP externa.

Se calcularon descriptores moleculares (*DMs*) implementados en el programa ***TOMOCOMD-CARDD*** _ENREF_390(25), de forma que se logra codificar la estructura molecular a través de aplicaciones matemáticas como los índices cuadráticos (*IQ*)_ENREF_391 (26) lineales (*IL*) (27) y bilineales (*IB*) (28, 29).

A partir de los *DMs* se obtuvieron los modelos o ecuaciones para la identificación de compuestos antimaláricos a través de un análisis discriminante lineal (*ADL*). Nuestro grupo de investigación ha obtenido modelos usando esta técnica de clasificación para predecir actividad de compuestos con amplios usos farmacológicos, sin embargo las datas utilizadas nunca fueron de esta magnitud (26-30).

Se empleó como criterio de clasificación los valores de diferencia de probabilidades ΔP % (probabilidad con que el modelo clasifica un compuesto como activo menos la probabilidad de clasificar este compuesto como inactivo), de

manera que si ΔP %>0, se considera antimalárico. Por el contrario, valores de ΔP %<0, indica la presencia de casos inactivos.

Se han evaluado diferentes parámetros estadísticos para comprobar la *calidad* y *robustez* de los modelos obtenidos como la λ de Wilks, el valor de F de Fisher (*F*) y el cuadrado de la distancia de Mahalanobis (D^2). De igual forma se calcularon los parámetros: exactitud total (*Q*), coeficiente de correlación de Mattews (*C*), sensibilidad (*Sens*), especificidad (*Spec*) y razón de falsa alarma (*FAR)* (29-30).

Para probar la *robustez* y el poder predictivo de los modelos, no sólo se comparó la predicción obtenida por los modelos con la real de la SP (*validación externa*); sino que también se llevó a cabo la validación cruzada (*VC*) dejando un 15 % de los compuestos fuera de la SE generando nuevos modelos de predicción y comprobando el comportamiento de la exactitud del mismo. Este proceder se repite tantas veces hasta que todos los casos son retirados una vez.

El principio de parsimonia ("*Occam's Razor*") fue tomado en cuenta para la selección del número óptimo de variables en cada modelo (31).

2.1.3.1. Sistema multiclasificador ensamblado (SMCs) basado en modelos QSAR.

No existe todavía un clasificador por excelencia; para un problema determinado es difícil seleccionar cual será el clasificador que logre encontrar una mejor frontera de decisión para separar las clases. Por ello, se utilizó un clasificador ensamblado o multiclasificador, a partir de todos los modelos QSAR considerados. Este sistema tiene una tendencia general a mejorar los resultados de las clasificaciones combinando adecuadamente varios clasificadores (en nuestro caso son los modelos individuales) (32, 33).

Una de las condiciones para obtener buenos resultados es lograr la diversidad de los modelos individuales, y para "cuantificar" las correlaciones entre ellos fueron seleccionadas las medidas de diversidad de *desacuerdo* (D) y de *doble fallo* (*DF*) (34). El *desacuerdo* se basó en aquellos casos que fueron clasificados de manera diferente por dos modelos individuales (se escoge el valor máximo) y el *doble fallo* tiene en cuenta aquellos casos en que ambos modelos se equivocan en su clasificación (escogiéndose el mínimo valor). De esta forma quedan seleccionados los modelos con mayor diversidad en la información brindada (34, 35).

El método escogido para realizar el *SMCs* se denomina no entrenado (*voto no ponderado*) donde se combina, en una matriz, los ΔP de los casos por todos los modelos analizados (expresando la probabilidad de ser activos o inactivos). Mediante la fusión de diferentes funciones matemáticas (media, mediana, valor

mínimo y máximo y producto) de todos los ΔP se puede encontrar la mejor combinación de modelos para el cribado de grandes bases de datos (36-38).

2.2. Métodos in vitro

El cultivo de *Plasmodium falciparum* fue mantenido en medio RPMI 1640 suplementado con Albumax (Gibco) 0,5 %, Hipoxantina (Sigma) 0,1% y glóbulos rojos (grupo O+ o A+, 2% hematocrito). Se incubaron a 37°C y 5% CO_2 (39).

2.2.1. Microtest in vitro basado en florescencia para evaluar actividad antimalárica

Usando placas de 96 pocillos se distribuyen 50 µl/pocillo de los productos previamente disueltos en dimetilsulfóxido (Panreac), utilizándose 3 réplicas por cada concentración, así como controles con Cloroquina (CQ) (Sigma) y dimetilsulfóxido al 0.2 %. Posteriormente se distribuyeron 50 µl/pocillo del cultivo de *Plasmodium falciparum* de las cepas 3D7 y Dd2, sensible y resistente a CQ, respectivamente, con un hematocrito del 4 % y una parasitemia del 1 %, dejando controles de crecimiento y de glóbulos rojos no parasitados. Después de 48 h de incubación, se añaden 100 µl/pocillo de SYBR-Green (Applied Biosystem) (0.2 µl/ml) en una solución de buffer de lisis y se agitan las placas durante 15 min protegidas de la luz. Seguidamente se mantienen durante una hora en reposo para favorecer la acción del agente intercalante con el DNA parasitario.

La lectura de la fluorescencia se realiza en un espectrofluorímetro (Marca Sunrise RC - TECAN) a una longitud de onda de excitación de 485nm y de emisión de 535nm (40). El porcentaje de inhibición (IC) se calcula usando la fórmula siguiente:

$$\% \text{ IC} = \frac{(\text{IF Control} - \text{IF Compuesto})}{\text{IF Control}} * 100$$

Donde: IF = Intensidad de Fluorescencia

2.2.3. Citotoxicidad inespecífica en macrófagos

Se mide la respiración celular como indicador de viabilidad celular basado en la reducción a nivel mitocondrial de MTT [bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio] (Sigma) (41). Se emplearon macrófagos de la línea J774 mantenidos en frascos de cultivo celular de 75 cm^3, mediante pases sucesivos en medio RPMI-1640 suplementado con 10 % de suero bovino fetal, a 37 °C con 5 % de CO_2. Se despegan las células con una solución de EDTA/Tripsina en Fosfato buffer salino (PBS) a 1 g/l. Se centrifugan a 1.500 rpm/5 min y se resuspenden en medio fresco para determinar su concentración y viabilidad a través del recuento en cámara de Neubauer con una solución de azul tripán (Sigma).

El cultivo se ajusta a 70.000 macrófagos en 100 µl/pocillo. Después de 24 h de incubación a 37 °C con 5 % de CO_2, se retira el medio y se añaden 200 µl de los productos a evaluar previamente disueltos. Por cada concentración de los productos se utiliza un pocillo sin macrófagos.

También se utilizan controles de dimetilsulfóxido al 0,2 % y de crecimiento de células. Tras 24 h en contacto con los productos se retira el medio y se añaden 100 µl/pocillo de MTT (0,4 mg/ml) en PBS, incubándose a 37 °C/1 h. Los cristales de formazán se disuelven con 100 µl/pocillo de dimetilsulfóxido. Se leen las absorbancias a 595 nm y la actividad citotóxica se calcula empleando la formula:

$$\%C=100-[(A_{\text{fármaco}}-A_{\text{blanco}})/A_{\text{control}}-A_{\text{blanco}})]*100$$

Donde: %C = porcentaje de citotoxicidad inespecífica

A= absorbancia.

2.2.4. Test de inhibición de la biomineralización de la ferroprotoporfirina IX (FBIT)

En *Plasmodium* spp., la eliminación de la ferroprotoporfirina IX (FPIX) durante el proceso de degradación de la hemoglobina, es un mecanismo indispensable para la supervivencia del parásito por lo que un fármaco capaz de inhibir la polimerización de la FPIX, podría ser letal para el parásito (42).

En una placa de 96 pocillos no estéril se colocó 50 µl de solución de clorhidrato de hemina bovina en DMSO por pocillo a una concentración de 0.5 mg/ml, 100 µl de buffer acetato de sodio pH 4.4 por pocillo y 50 µl de cada uno de los compuestos en estudio disueltos en DMSO. Se utilizaron como controles 50 µl de DMSO y 50 µl de cloroquina difosfato (CQ).

Para cada concentración se colocaron 3 replicas, así como para los controles. Las placas se incubaron a 37 °C por 18-24 horas y luego se centrifugaron a 3000 rpm durante 5 minutos eliminando el sobrenadante.

A continuación, se añadió 150 µl de DMSO en cada pocillo y se centrifugó nuevamente la placa a 3000 rpm durante 5 minutos, eliminándose de nuevo el sobrenadante.

Posteriormente se colocaron 150 µl de hidróxido de sodio 0,1 N por pocillo, realizándose la lectura de la absorbancia a una longitud de onda de 405 nm en un lector ELISA (42).

El porcentaje de inhibición de cada producto de síntesis fue calculado mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ inh} = \frac{PAC - PAE}{PAC} \times 100$$

% Inh = Porcentaje de Inhibición

PAC = Promedio de la absorbancia del control

PAE = Promedio de la absorbancia del compuestos de síntesis.

3. RESULTADOS

3.1. Métodos in silico.

Para cribar grandes bases de datos, se siguió un protocolo de cribado virtual "paso a paso" que permite evaluar de forma jerárquica aquellos compuestos candidatos a ser evaluados experimentalmente. El primer paso consistió en reducir el número de compuestos empleando los filtros de Drug-likeness "optimizando" de alguna manera simultáneamente la potencia y la farmacocinética (43). A partir del filtrado de la base de datos con las reglas ADME empleadas (13-14), se obtuvieron 1.394 compuestos que cumplieron los criterios establecidos.

El siguiente paso reduce de forma rigurosa la biblioteca de compuestos por el análisis de similitud con los compuestos de referencia, obteniéndose una quimioteca más focalizada, pues todos los compuestos incluidos en ella presentan rasgos comunes a los compuestos de referencia. Se retuvieron 154 compuestos con un *Tc*> 66% (Material suplementario 2).

Se obtuvieron 37 modelos QSAR los cuales mostraron valores de λ de Wilks<0,49, Q>86 %, FAR<14,4 %, C>0,71, Sens>80%, Spec>78%, D^2>4,50. Estos resultados en los parámetros estadísticos apuntan a una buena calidad para la predicción de actividad antimalárica por parte de los modelos. El modelo 37 mostró el desempeño mas óptimo, tanto para la SE como para la SP (Material suplementario 3).

En la figura 2, se ilustran los resultados del ejercicio de VC para el modelo 37 donde se observa que la exactitud de predicción del modelo se mantiene alrededor del 90%; por lo que puede concluirse que el mismo tiene una gran estabilidad a perturbaciones dentro de la SE, por lo tanto se trata de un modelo adecuada calidad.

El filtrado de la base de datos mediante la aplicación de reglas ADME permitió "optimizar" simultáneamente la potencia y la farmacocinética/toxicología (13-14) y el estudio de similitud molecular redujo de forma más rigurosa la biblioteca de compuestos pues los compuestos incluidos en ella presentan rasgos comunes a los querys de referencia. Esto no limita que salgan compuestos con

núcleos bases nuevos, pero sí garantiza que aquellos que pasen estos filtros estarán en el dominio de aplicabilidad de los modelos utilizados para la predicción.

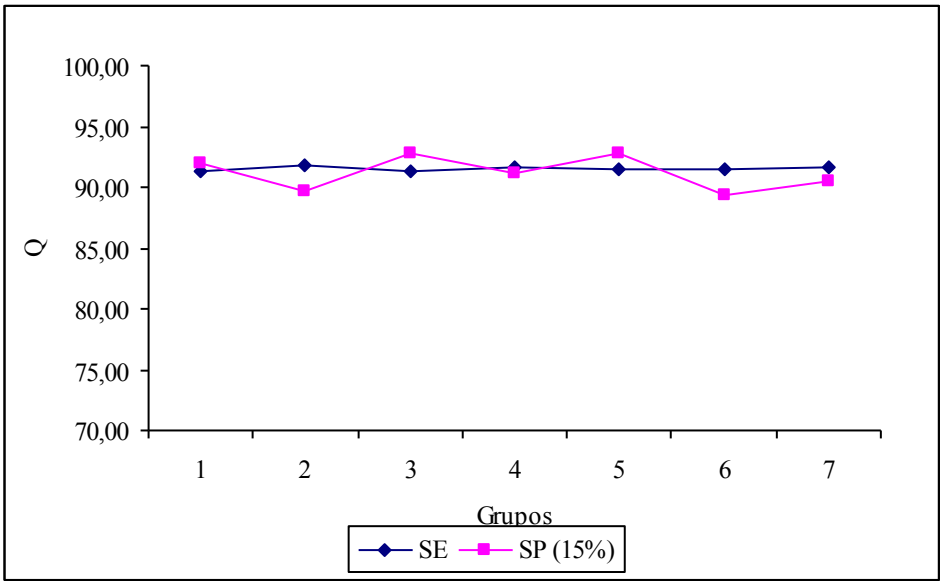


Figura 2.- Resultados de la VC del modelo 37 dejando el 15% fuera de la SE.

Existen modelos publicados por nuestro grupo para la selección de antimaláricos, pero estos carecen de un adecuado dominio de aplicación (10) y no han sido obtenidos con la mezcla de todos los índices (lineales, bilineales y cuadráticos). Nosotros, incluimos en la SE sólo moléculas con IC_{50}<20 μM como activas, permitiendo con este punto de corte, identificar sustancias con una potencia adecuada. Por primera vez, se fusionaron los modelos individuales mejorando los parámetros estadísticos de los mismos.

En el problema de la modelación molecular, es típico que exista gran cantidad de casos parecidos con clases diferentes, que hace difícil encontrar los patrones que caracterizan cada una de las clases del problema.

Por esto, surge la idea de usar un sistema que combine varios modelos de clasificadores en un SMC (44). _ENREF_248. Una de las condiciones para obtener buenos clasificadores de base es lograr la diversidad de los mismos (35), por ello se realizó un estudio de diversidad con los 37 modelos obtenidos que nos permitió obtener un menor número de clasificadores a combinar, no tomando en consideración aquellos que coincidieran en la información brindada. En este análisis de diversidad se seleccionaron los 12 modelos que maximizaron el valor promedio del D y minimizaron el valor promedio del DF como medidas de diversidad.

Una vez que se seleccionaron los modelos con mayor diversidad se realizó el análisis del voto no ponderado. Los 12 modelos más diversos se combinaron

mediante la fusión de diferentes funciones matemáticas (media, mediana, valor mínimo y máximo y producto de los ΔP). En la Tabla 1 se observa que la combinación de los modelos 2-35-37 superó el resultado del mejor modelo individual en cuanto a la exactitud en la clasificación con un 92, 06% y disminuyó los compuestos inactivos clasificados como activos (FAR).

Tabla 1.- Comparación del modelo individual vs SMC.

SP	Q	FAR
Modelo 37 (mejor modelo individual)	91,36	**4,59**
SMC voto no ponderado (3 modelos)	92,06	**3,83**

Por lo tanto, este ensamble es el que brinda mayor información y será utilizado para la predicción de actividad antimalárica en lugar de utilizar todos los modelos originales o el mejor modelo individual que fue el 37.

Las ecuaciones que corresponden a los modelos seleccionados en el SMC, así como la clasificación expresada en probabilidades, se pueden ver en el Material suplementario 4 y 5.

Los 154 compuestos retenidos del estudio de similitud molecular fueron cribados por los modelos 2-35-37, siendo clasificados como activos 38 compuestos (Material suplementario 6).

El protocolo del cribado virtual utilizado, permitió reducir la cantidad de compuestos gradualmente después de cada filtro de forma rápida y precisa para ser evaluados experimentalmente. Spectrum collection está aprobada por la FDA y es de uso clínico por lo que la aplicación en humanos ya ha sido evaluada, existiendo en la mayoría de los casos datos de la farmacocinética y toxicidad (11); además pueden ser adquiridos por la compra directa a sus propietarios, evitándose la síntesis o aislamiento.

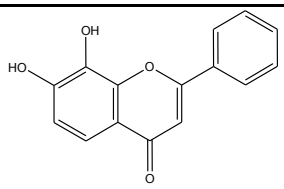
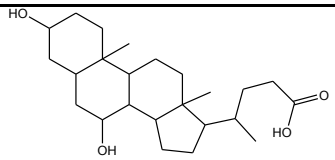
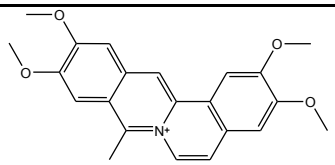
Otro aspecto crucial es que la base de datos cubre un espectro amplio de actividades y estructuras, siendo favorable para nuestro propósito de encontrar nuevos núcleos bases y si es posible nuevos mecanismos de acción, dado que los modelos QSAR no fueron entrenados con series congenéricas, ni estructurales, ni de mecanismo de acción.

El esquema de trabajo utilizado permite la retroalimentación de los resultados obtenidos ya que demostrando ser factible, se puede aumentar la base de datos con compuestos corroborados experimentalmente por nuestro equipo de trabajo, así como modificar los criterios de inclusión según nuestros intereses.

3.2. Métodos in vitro

Se seleccionaron 12 productos considerando la diversidad estructural de los mismos y la disponibilidad en Sigma-Aldrich y se evaluaron frente a las cepas 3d7 y Dd2 de *Plasmodium falciparum*. Los resultados de los 3 compuestos que mostraron actividad relevante se reflejan en la Tabla 2.

Tabla 2.- Clasificación y corroboración in vitro frente a *Plasmodium falciparum*

Compuesto		**Actividad reportada**	**ΔP Modelos**			**IC_{50}µg/ml (µM)**	
No.	**Estructura química**		**2**	**35**	**37**	**3D7**	**Dd2**
4		Protector vascular, antihemorrágico	94,9	16,4	72,5	3,3 (13,2)	3,1 (12,0)
8		Anticolelitogénico	92,5	68,5	63,4	6,2 (15,8)	4,1 (10,4)
11		Citostático, agente intercalante	95,3	93,3	92,8	(0,31)	(0,33)

Leyenda: No. 4= 7,8 Dihidroxiflavona (7,8-Dihydroxyflavone Hydrate).

No. 8= Ursodiol (Ursodeoxycholic acid).

No.11= Clorhidrato de Coralina (Coralyne Chloride Hydrate).

Entre paréntesis se muestra la IC_{50} en µM.

En el ensayo de citotoxicidad inespecífica frente a cultivos de macrófagos se obtuvo como resultado que los compuestos activos frente a *Plasmodium falciparum* no mostraron actividad citotóxica a la máxima concentración ensayada (50 µM) por lo que se clasifican como no tóxicos.

De los 3 compuestos evaluados en el ensayo de FBIT, solo el compuesto 11 mostró inhibición de la biomineralización de la β-hematina con una IC_{50} =28 µM, siendo esta concentración similar a la reportada para la CQ en esta prueba (45); sugiriendo que el mecanismo por el cual actúa frente a *Plasmodium falciparum* puede estar relacionado con el proceso de la degradación de la hemoglobina.

Ninguno de los 3 compuestos que mostraron actividad *in vitro* frente a *Plasmodium falciparum* tenían acción frente a este parásito en reportes previos; sin embargo, el compuesto 4 ha sido evaluado frente a *Trypanosoma brucei* (46). Para el compuesto 8 no se ha descrito previamente su actividad frente a *Plasmodium spp*, sin embargo se ha descrito su actividad inhibitoria frente a una enzima alanina aminopeptidasa de la familia M1 de *Plasmodium falciparum* (M1AAP) mediante un ensayo que midió la hidrólisis de un sustrato péptico fluorogénico (H-Leu-NHMec).

La enzima es una aminopeptidasa citosólica M1AAP relacionada con la etapa terminal del proceso de digestión de la hemoglobina en el eritrocito por lo que puede ser una diana importante para la quimioterapia de la enfermedad (47).

El compuesto 11 muestra semejanza en cuanto a actividad citostática con la berberina, conocido antimalárico que actúa sobre el ADN (48). También tiene una estructura similar a otras benzo[c]fenantridinas cuaternarias las cuales son efectivas inhibidores de topoisomerasas humanas; sin embargo estas no han mostrado significativa actividad *in vitro* frente a *Plasmodium falciparum* (49).

Por todo ello se ha sugerido que el modo de acción frente al parásito para este tipo de compuesto puede ser diferente al efecto en las células cancerosas humanas.

4. AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el apoyo financiero del Proyecto PCI-AECI (A/030156/10) titulado “Selección racional, obtención y evaluación de nuevos compuestos antiprotozoarios: antitrichomonas y antimaláricos” al igual que a la “Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología” (CICYT) española (referencia del Proyecto: SAF2009-10399). Uno de los presentes autores (Dr. Yovani Marrero Ponce) agradece al programa de ‘Estades Temporals per a Investigadors Convidats’ por trabajar en la Universidad de Valencia (2011) y el Dr. Alfredo Meneses Marcel agradece al programa de visitantes distinguidos e investigadores extranjeros en la UCM (Grupo Santander 2010).

5. REFERENCIAS

1. Snow, R.W.; Guerra, C.A.; Noor, A.M.; Myint, H.Y.; Hay, S.I.; *Nature* **2005**, 434, 214–217.
2. González, P. D.; *Enfermedades Emergentes*, **2005,** *7*(1), 40-43.
3. Rosenthal, P. J.; *Journal of Experimental Biology,* **2003**, *206*:3735–3744.
4. Seifert, M.; Wolf, K.; Vitt, D.; *Biosilic,* **2003**, *1*(4), 143-9.
5. George, S.; Bishop, J. V.; Titus, R. G.; Selitrennikoff, C. P.; *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **2006**, *50*(2), 474–479.
6. Chong, C. R.; Lirong Shi, X.; Liu, J. O.; *Nature chemical biology,* **2006**, *2,* 415-416.

7. Gamo, F. J.; Sanz, L. M.; Vidal, J.; Cozar, C.; Alvarez, E.; Lavandera, J. L.; Vanderwall, Green, D. V. S.; Kumar, V.; Hasan, S.; Brown, J. R.; Peishoff, C. E.; Cardon, L. R.; Garcia-Bustos, J. F.; *Nature*, **2010**, *465*(7296), 305-10.
8. Meneses-Marcel, A.; Marrero-Ponce, Y.; Machado-Tugores, Y.; Montero-Torres, A.; Montero Pereira, D.; Escario, J. A.; Nogal-Ruiz, J. J.; Ochoa, C.; Arán, V. J.; Martínez-Fernández, A. R.; García Sánchez, R. N.; *Bioorganic Medical Chemestry Letter*, **2005**, *17*, 3838-3843.
9. Montero-Torres, A.; Vega, C. A.; Marrero-Ponce, Y.; Rolón, M.; Gómez-Barrio, A.; Escario, J. A.; Arán, V. J.; Martínez-Fernández, A. R.; Meneses-Marcel, A.; *Bioorganic & Medical Chemestry*, **2005**, *13*, 6264-6275.
10. Marrero-Ponce, Y.; Montero-Torres, A.; Romero-Zaldivar, C.; Iyarreta-Veitía, I.; Mayón Peréz, M.; García Sánchez, R.; *Bioorganic & Medical Chemestry*, **2005**, *13*, 1293-1304.
11. MicroSource Spectrum collection (http://www.msdiscovery.com/spectrum.html)
12. Schneider, G.; Baringhaus, K.-H.; *Molecular Design: Concept and Applications*; Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2008**.
13. Lipinski, C.; Hopkins, A.; *Nature*, **2004**, *432*(7019), 855-861.
14. Oprea, Tudor I.; *Journal of Computer-Aided Molecular Design,* **2000**, *14*(3), 251-264.
15. Guha, R.; [http://www.rguha.net/code/java/cdkdesc.html]: Boston, MA, USA, **1991**.
16. Downs, G. M.; Willett, P.; *Rev. Comput. Chem.* **1995,** *7*, 1.
17. Willett, P.; Barnard, J. M.; Downs, G. M. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1998,** *38*, 983.
18. Bajorath, J.; *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2001,** *41*, 233.
19. Sheridan, R. P.; Kearsley, S. K.; *Drug Discov Today* **2002,** *7*, 903.
20. Hert, J.; Willett, P.; Wilton, D. J.; *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2004,** *44*, 1177.
21. Todeschini, R.; Consonni, V. *Handbook of Molecular Descriptors*; D-69469 Weinheim, Federal Republic of Germany: WILEY-VCH Verlag GmbH, **2000**.
22. OECD. In *Guidance Document on the Validation of (Quantitative) Structure-Activity Relationship [(Q)SAR] Models, Series on Testing and Assessment*. Paris, **2007**, *69*, 154.
23. Weib, Ch. H.; StatSoft, Inc., Tulsa,OK.: STATISTICA, Version 8. *AStA Advances in Staistical analysis*, **2001**, *91*(3), 339-341.
24. Mc Farland, J. W.; Gans, D. J.; *Cluster Significance Analysis.* In *Chemometric Methods in Molecular Design, Waterbeemd, H.,* Ed.; Germany: VCH Publishers Weinheim, **1995;** p 295.
25. Marrero-Ponce, Y.; Romero, V.; TOMOCOMD software. Central University of Las Villas; **2002**. TOMOCOMD (TOpological MOlecular COMputer Design) for Windows, version 1.0 is a preliminary experimental version; in future a professional version can be obtained upon request to Y. Marrero: yovanimp@qf.uclv.edu.cu or ymarrero77@yahoo.es.
26. Marrero-Ponce, Y.; *Bioorganic & Medical Chemestry*, **2004**, *12,* 6351-6369.
27. Marrero-Ponce, Y.; Castillo-Garit, J. A.; Olazabal, E.; Serrano, H. S.; Morales, A.; Castanedo, N.; Ibarra-Velarde, F.; Huesca-Guillen, A.; Sanchez, A. M.; Torrens, F.; Castro, E. A.; *Bioorganic & Medical Chemestry,* **2005**, *13*, 1005-1020.
28. Marrero-Ponce, Y.; *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, **2004**, *44*, 2010-2026.
29. Marrero-Ponce, Y.; Torrens, F.; García-Domenech, R.; Ortega-Broche, S. E.; Zaldivar, R.V.; *Journal of Mathematical Chemestry*, **2008**, *44*, 650-673.
30. Marrero-Ponce, Y.; Khan M. T. H.; Casañola-Martin, G. M.; Ather, A.; Sultankhodzhaev, M. N.; Torrens, F.; Rotondo, R.; *ChemMedChem,* **2007**, *2*, 449-478.
31. Baldi, P.; Brunak, S.; Chauvin, Y.; Nielsen, H.; *Bioinformatics,* **2000**, *16*(5), 412-424.

32. Opitz, D.; Maclin, R. *Journal of Artificial Intelligence Research* **1999,** *11*, 169.
33. Goebel, K.; Yan, W.; Seventh International Conference in Information Fusion, **2004**.
34. Kuncheva, L. I.; *Combining Pattern Classifiers. Methods and Algorithms*; Wiley Interscience, **2004**.
35. Kuncheva, L. I.; Whitaker, C. J.; Ten measures of diversity in classifier ensembles: limits for two classifiers: Birmingham, **2001**.
36. Marrero-Ponce, Y.; Khan, M. T.; Casañola Martin, G. M.; Ather, A.; Sultankhodzhaev, M. N.; Torrens, F.; Rotondo, R.; *ChemMedChem***, 2007**, *4***(***2)*, 449.
37. Casañola-Martin, G. M.; Marrero-Ponce, Y.; Khan, M. T. H.; Ather, A.; Sultan, S.; Torrens, F.; Rotondo, R.; *Bioorganic & Medical Chemestry***, 2007**, *15*(3), 1483-1503.
38. Bauer, E.; Kohavi, R.; *Machine Learning***, 1999**, *36*, 105.
39. Trager, W.; Jensen, J. B.; *Science,* **1976**, *193*, 673-675.
40. Johnson, D. J.; Dennull, R. A.; Gerena, L.; López-Sánchez, M.; Roncal, N. E.; Waters N. C.; *Antimicrobial agents and chemotherapy,* **2007**, *51*(6), 1926–1933.
41. Hattori, Y.; Nkanishi, N.; *Cellular Inmunology*, **1995**, *165*, 7-11.
42. Deharo, E.; García, R.N.; Oporto, P.; Gimenez, A.; Sauvain, M.; Jullian, V.; Ginsburg, H.; *Exp. Parasitol.* **2002**, 100, 252–256.
43. Oprea, T. I.; Matter, H.; *Current Opinion in Chemical Biology***, 2004**, *8*, 349-358.
44. Dietterich, T. G.; *Ensemble methods in machine learning,* In *Multiple Classifier Systems*; Springer-Verlag: Berlin, **2000**; p 1-15.
45. PubChem. BioActivity Services. *In vitro* inhibitory concentration against ferriprotoporphyrin in biomineralisation assay (FBIT). Retrieved January 19, 2011, http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/assay/assay.cgi?cid=2719
46. Mackey, Z. B.; Baca, A. M.; Mallari, J. P.; Apsel, B.; Shelat, A.; Hansell, E. J.; Chiang, P. K.; Wolff, B.; Guy, K. R.; Williams, J.; McKerrow, J. H.; *Chemical Biology & Drug Design*, **2006**, *67*: 355–363.
47. PubChem. BioActivity Services. Inhibitors of *Plasmodium falciparum* M1- Family Alanyl Aminopeptidase (M1AAP). Retrieved January 12, 2011, from
48. http://0-pubchem.ncbi.nlm.nih.gov.opac.acc.msmc.edu/assay/assay.cgi?q=da&cid=72
49. Mazzini, S.; Bellucci, M. C.; Mondelli, R.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2003**, *11*(4), 505-514
50. Nyangulu, J. M.; Hargreaves, S. L.; Sharples, S. L.; Mackay, S. P.; Waigh, R. P.; Duval, O.; Mberu, E. K.; Watkins, W. M.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2005**, *15*, 2007–2010.

6. ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
CARDD	Computer-Aided Rational Drug Design
D	Desacuerdo
DF	Doble fallo
FDA	Agencia de Alimentos y Medicamentos del gobierno de los Estados Unidos
IB	Índices bilineales
IC50	Concentración Inhibitoria 50
IL	Índices lineales

IQ	índices cuadráticos
K	Electronegatividad en la escala de Mulliken
k-MCA	Análisis de Clúster de k-Medias
k-NNCA	Algoritmo de Clúster de k-Vecinos más Próximos
LogP	Coeficiente de partición octanol/agua
MTT	3-(4,5-dimethylthiazole-2-yl)-2,5 diphenyl-tetrazolium bromide
nHBAc	Número de aceptores de puente de hidrógeno
nHBDon	Número de dadores de puente de hidrógeno
nRotB	Número de enlaces rotables
PBS	Fosfato buffer salino
PSA	Área superficie polar
QSAR	Quantitative Structure Activity Relationships
Sens	Sensibilidad
Spec	Especificidad
TOMOCOMD	TOpological MOlecular COMputational Design

ARTÍCULO

Mind lines against guidelines in treatment of malaria. A Comparative Cross Sectional Study from Pakistan

Madeeha Malik*, Mohamed Azmi Ahmad Hassali, Asrul Akmal Shafie, Azhar Hussain.

Discipline of Social and Administrative Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Universiti Sains Malaysia, 11800 Minden, Penang, Malaysia.

e-mail: mady_sweet1@yahoo.com

Recibido el 1 de septiembre de 2012

ABSTRACT

A comparative, cross-sectional study was designed to assess the adherence of prescribers with national standard treatment guidelines for malaria in all the twenty public and private tertiary healthcare facilities in the two cities of Pakistan. A total of 600 patient encounters were assessed with the national standard treatment regimen for malaria. No significant difference at ($p \leq 0.05$) was observed among adherence of prescribers having different designations and levels of experience with standard treatment regimen for malaria in the two cities. The results of the present study showed low adherence of prescribers with standard treatment regimen for malaria in Pakistan.

Palabras clave: Adherence; Malaria; Pakistan; Standard treatment guidelines.

RESUMEN

Juicio sobre la adherencia a las directrices de tratamiento de la malaria. Un estudio transversal comparativo en Pakistán

Se diseñó un estudio transversal comparativo para evaluar la adherencia de los prescriptores a las pautas estándar nacionales de tratamiento de la malaria, en veinte instalaciones sanitarias terciarias, públicas y privadas, de dos ciudades de Pakistán. Se evaluaron un total de 600 encuestas a pacientes sometidos al régimen estándar nacional de tratamiento contra la malaria. No se observó diferencia significativa alguna (a nivel de $p \leq 0.05$) sobre la adherencia de prescriptores con diferentes niveles de experiencia con el régimen de tratamiento estándar para la malaria en las dos ciudades. Los resultados del presente estudio mostraron baja adhesión de los prescriptores al régimen de tratamiento estándar para la malaria en Pakistán.

Keywords: Pautas de tratamiento estándar; Adherencia; Malaria; Pakistán.

1. INTRODUCTION

The rational use of drugs demands that appropriate drugs must be prescribed and available at the right time and at an affordable price to the patients. Prescribing patterns might influence the effectiveness of treatment and the control of disease. Inadequate, excessive or incorrect prescribing practices are most likely to be the commonest forms of irrational prescribing habits. Development of resistance to antibiotics, ineffective treatment, adverse effects, drug dependence and economic burden to the patient and society due to irrational prescribing practices are the major dilemma of present medical practice in case of malaria (1).

Rational prescribing requires that the prescribers adhere to standard treatment guidelines to facilitate a constant, therapeutically effective and economically efficient use of drugs. This greatly enhance the compliance of patients and outcome of therapy (2). But most of the medical practitioners in developing countries including Pakistan are prone to practice their own protocols to treat malaria rather than adhering to standard regimens. Promoting the rational use of drugs remains a major challenge.

Standard treatment guidelines are one of the tools to support effective clinical practice and promotion of rational use of drugs. These guidelines must be implemented and the monitoring of case management according to these guidelines must be evaluated (3). Standard treatment guidelines for Malaria have been formulated and introduced in 2005 through collaborative efforts of directorate of malaria control, WHO and technical core group in Pakistan (4). Chloroquine is recommended as first line drug in the treatment of all types of

malaria. Sulfadoxine/pyrimethamine and artemether/lumefentrine are recommended as first line drugs for treatment of confirmed cases of Plasmodium.falciparum. Chloroquine along with premaquine combination is used as anti relapse therapeutic agents in case of *Plasmodium.vivax* (4) (Table 1).

Table 1.- Standard treatment guidelines for malaria in Pakistan.

Anti-malarial drugs	Dosage form	Comments
Chloroquine is first choice of drug in all cases of malaria when type not confirmed through laboratory test for empiriacl therapy		
Standard treatment regimen for *P.vivax*		
Chloroquine + primaquine	Tablets	Chloroquine 25mg/kg for 3days + primaquine 0.25mg/kg O.D for 14 days.
Primaquine	Tablets	0.75mg/kg body weight once a week for 8weeks.
Standard treatment regimen for confirmed cases of *P.falciparum*		
Artemether +lumefantrine	Tablets	Artemether 20mg +lumefantrine 120mg two doses per day for 3 days.
Artesunate +tetracycline	Tablets	Artesunate 20mg /kg O.D +tetracycline 4mg/kg Q.I.D for 7days.
Dihydroartemisinin+ piperaquine	Tablets	Dihydroartemisinin 4mg/kg/day +piperaquine 18mg/kg/day for 3days.
Single dose piperaquine	Tablets	(0.75 mg/kg) to ACT treatment

*Directorate of Malaria Control and WHO, National treatment guidelines for malaria. 2005

Although, standard treatment guidelines are available in the country, still prescribing and dispensing practices are not up to the desired standards in public and private healthcare facilities in Pakistan (5).

There is lack of research on evaluating the adherence of prescribing practices with these standard treatment guidelines, which in turn has strong influence on malaria treatment practices (6). Therefore, the main objective of the present study was to assess the adherence of prescribers with national standard treatment guidelines for malaria in the two cities of Pakistan; Islamabad (national capital) and in its twin city Rawalpindi.

The study will provide baseline data regarding adherence of prescribers with standard treatment guidelines, which can serve as a basis for potential areas for intervention to implement the standard treatment guidelines effectively to improve rational drug use in the healthcare system.

2. MATERIALS AND METHODS

Study design

A comparative, cross-sectional study was designed to evaluate the case records of patients from October 2010- 2011 including (daily registers, medical records, prescriptions, patient-held records) treated for malaria in public and private tertiary healthcare facilities in the twin cities, namely Islamabad (federal capital) and Rawalpindi.

Study tool

The case records were collected from the male and female medicine wards and out-patient departments (OPD) of the healthcare facilities. A pre-validated tool i.e. WHO prescribing indicator form was used to collect data regarding current prescribing practices for the treatment of malaria(7).

The prescribing form included five core indicators such as % of encounters having diagnosis, average number of drugs per encounter, % average number of antibiotics and injections prescribed per encounter and % of drugs prescribed by generic names. Beside this few additional indices such as demographics of patient, type of drug combinations prescribed and availability of standard treatment guidelines in the healthcare facilities were also assessed.

Prescriptions were also assessed for the prescribed anti-malarial drugs, their doses, strengths, frequencies and durations of use to check whether if they followed national standard treatment regimen or not. The minimum requirement for the adherence of prescriptions with standard treatment regimen was elaborated and transformed into measurable adherence indicators scale. The scale included five indicators including correct prescribing of right anti-malarial drug, its dose, strength, frequency and duration of use. The composite score for the scale was 5-10 and lower score referred to better adherence with the standard treatment regimen.

Data collection was planned and permission for survey was obtained from relevant district health officers (DHO) and Medical superintendents (MS) of respective healthcare facilities. The study was also approved by Malaria Control Program, Ministry of Health, Government of Pakistan.

Sampling of facilities and patient encounters

Keeping in view the federal administrative and regulatory structure of the country and due to location and operation of Malaria Control Program in the capital city, two main cities of Pakistan namely Islamabad and Rawalpindi were selected for the study. The public healthcare facilities providing services at provincial and district levels are categorized as: primary level health care facilities (basic health units, rural health centers, mother & child health centers, TB clinics

and dispensaries), secondary level health care facilities (tehsil headquarter hospitals and district head quarter hospitals) and tertiary level health care facilities (tertiary hospitals, post graduate medical institutes, teaching hospitals). All the tertiary healthcare facilities have a primary section for treating common disease including malaria.

Cases are referred from lower to higher level depending on severity of problem and available infrastructure (8). The study population included all the public and private tertiary health care facilities treating malaria in Islamabad and Rawalpindi. A list of all the public and private tertiary healthcare facilities was obtained from respective District Health Offices. All the 20 public and private tertiary healthcare facilities were selected for the study and the sample size was Islamabad (n =10, 5 each public and private healthcare facilities) and Rawalpindi (n =10, 5 each public and private healthcare facilities).

For assessing the prescribing practices in each facility, thirty patients treated for malaria by the prescribers over the last one year were reviewed (7).

A total of 600 patient encounters i.e. 300 from each sector (public and private) healthcare facilities situated in both cities were collected randomly from daily registers, medical records, prescriptions, patient-held records. At least two patients encounter per month during the low season (October till April) and four patients encounter per month during the high season (May till September) for malaria were selected.

As there is no trend of laboratory confirmation of malaria in Pakistan all the prescriptions with diagnosis of malaria, anti-malarial drugs and tests of malaria parasite results were included in the sample. *Plasmodium vivax* is common in Rawalpindi and Islamabad so the adherence of prescribers with standard treatment regimen for *P.vivax* was assessed.

Interview of the head of the outpatient department on recommended current prescribing practices in the healthcare facilities were recorded and applied to all encounters where records were missing (9). Prescriptions without the name of the prescriber and folder without patient's information were excluded. The prescribers were identified from patient's prescriptions and information regarding their designation and experience was recorded.

Data collection and analysis

Data was collected by the principal investigator along with two teams comprised of five trained data collectors in each team trained by the group of experts including principal investigator (9).

The data collectors were trained students of the final year Doctor of Pharmacy program who tallied data with standard treatment regimen. Data were

coded and analyzed using statistical software SPSS version 16. Descriptive statistics (frequencies and percentages) were used to describe trends in the current prescribing practices. Kruskal-Wallis test ($p \leq 0.05$) was used to compare the adherence of prescribers with standard malaria regimen having different designations and level of experiences. While Mann Whitney test ($p \leq 0.05$) was used to compare the adherence of prescribers with standard treatment regimen for malaria practicing in public and private healthcare facilities in the two cities.

3. RESULTS

A total of 600 malaria cases were collected and analyzed. Out of 600 encounters, 50 % (n=300) were collected from public and 50 % (n=300) were from private tertiary healthcare facilities.

The mean age of the malaria patients in the encounters was 35.00 years (± 14.04), ranging from 20 to 60 years while 68.3% (n=410) of the patients were males and remaining 31.7% (n=190) were females.

Of the total prescriptions, 34.3 % (n= 206) were prescribed by house officers (fresh MBBS graduate acquiring training in medical fertinity), 57.7 % (n = 346) were by medical officers (Medical graduate with at least experience of more than one year) and remaining 8 % (n = 48) were by specialists (Medical graduate with expertise in a specific field of medical fertinity).

It was observed that 20.2 % (n = 121) of the prescribers had working experience of less than one year, 40.7 % (n = 244) had working experience of 1-5 years, 23.7 % (n = 142) had working experience of 6-10 years and 15.5 % (n = 93) had working experience of more than 10 years. Of the total prescribers, 85 % (n= 510) were not aware regarding national standard treatment guidelines for malaria, 90 % (n = 540) have never seen them in their health facilities for reference and 98.3 % (n = 590) had never received any training on standard treatment guidelines for malaria (Table 2).

The mean number of drugs per encounter was 2.37 (± 0.557), ranging from 1 to 5 drugs per encounter while mean number of antibiotics and injections per encounter were 0.32 (± 0.513) and 0.23 (± 0.470), ranging from 1 to 2 antibiotics and injections per encounter respectively. Diagnosis was written on 37.2% (n = 226), of the prescriptions while results of Malarial Parasite (MP) test was mentioned in only 9.2 % (n= 55) of the cases. In 29.1% (n= 175) of the cases antibiotics and in 21.6% (n= 126) of the cases injections were prescribed.

Drugs were prescribed by their generic names in only 3% (n= 18) of the cases. While dose of the anti-malarial drugs was not calculated as per patient body weight in any of the encounters. The most commonly prescribed anti-malarial drugs were chloroquine phosphate 11 % (n= 66), artemether/lumefantrine 17.4 %

(n= 321), artemether 17.4 % (n= 104), sulphadoxine/pyremethamine 10.5% (n= 63) and amidaquine HCl 7.7 % (n= 46) (Table 3).

Table 2.- Demographics.

Parameter	F (%)
Designation	
Specialists	48 (8)
Medical officer	346 (57.8)
House office	206 (34.3)
Experience	
Less than one year	121 (20.2)
1-5 years	244 (40.7)
6-10 years	142 (23.7)
More than 10 years	93 (15.5)
Prescribers aware of malaria STGs	
Yes	90 (15)
No	510 (85)
Prescribers received any training on malaria STGs	
Yes	60 (10)
No	540 (90)
Availability of STG for malaria in health facilities	
Yes	10 (1.7)
No	590 (98.3)

Table 3.- Prescribing trends in tertiary healthcare facilities.

Indicator	Prescriptions n = 600 F (%)
Diagnosis written on prescriptions	226 (37.7 %)
Results of MP test on prescriptions	55 (9.2 %)
Antibiotics prescribed	175 (29.2 %)
Injections prescribed	126 (21 %)
Anti-pyretic prescribed	554 (92.4 %)
Prescribing by generic name	18 (3 %)
Chloroquine phosphate prescribed	66 (11 %)
Artemether/lumefentraine prescribed	321 (53.5 %)
Artemether prescribed	104 (17.3 %)
Sulphadoxine/pyremethamine prescribed	63 (10.5 %)
Amodiaquine HCl prescribed	46 (7.7 %)

Out of 600 encounters, correct anti-malarial drugs were prescribed in 11 % (n= 66) of the cases, correct dose of anti-malarial drugs used were given in 10.1 % (n= 61) of the cases while correct strength of anti-malarial drugs used was prescribed in 9 % (n= 54), correct frequency of the drugs used in 9.2 % (n= 55) and correct duration of drugs used in 9 % (n= 54) of the cases respectively.

A detail description of prescriptions prescribed according to malaria STGs in public and private healthcare facilities in the two cities is given in (Table 4).

Table 4.- Adherence of prescriptions with standard treatment guidelines for malaria in public and private tertiary healthcare facilities in the two cities.

Indicator	**Islamabad (n = 300) Prescriptions**		**Rawalpindi (n = 300) Prescriptions**	
	Public n= 150 F (%)	**Private n= 150 F (%)**	**Public n= 150 F (%)**	**Private n= 150 F (%)**
Correct anti-malarial drug prescribed	13 (8.6 %)	23 (15.3 %)	19 (12.6 %)	11 (7.3 %)
Correct dose of anti-malarial drugs prescribed	11 (7.3 %)	20 (13.3 %)	19 (12.6 %)	11 (7.3 %)
Correct strength of anti-malarial drugs prescribed	5 (3.3 %)	19 (12.6 %)	19 (12.6 %)	11 (7.3 %)
Correct frequency of anti-malarial drugs prescribed	8 (5.3%)	17 (11.3 %)	19 (12.6 %)	11 (7.3 %)
Correct duration of anti-malarial drugs prescribed	7 (4.6%)	17 (11.3 %)	19 (12.6 %)	11 (7.3 %)

No significant difference ($p \leq 0.05$) was observed among adherence of prescriptions with standard treatment regimen for malaria in public and private healthcare facilities in the two cities (Table 5).

No significant difference ($p \leq 0.05$) was observed among adherence of prescribers having different designations and levels of experience with standard treatment regimen for malaria (Table 6).

Table 5.- Comparison of adherence of prescriptions with standard treatment guidelines for malaria prescribed in public and private tertiary healthcare facilities in the two cities.

Variables	Adherence of prescriptions with standard treatment guidelines for malaria			
	n	Median	U	P value
Cities	Islamabad = 300 Rawalpindi = 300	Islamabad = 10 Rawalpindi = 10	4.440	0.300
Sector	Public = 300 Private = 300	Public = 10 Private = 10	4.468	0.389

Table 6.- Comparison of adherence of prescribers with standard treatment guidelines for malaria having different level of experience and designations working in tertiary healthcare facilities.

Variables	Adherence of prescribers with standard treatment guidelines for malaria			
	n	Median	H	P value
Experience	Less than 1 year = 121 1-5 years = 244 6-10 years = 142 More than 10 years = 93	Less than 1 year = 10 1-5 years = 10 6-10 years = 10 More than 10 years = 10	6.482	0.090
Designation	House officer = 206 Medical officer = 346 Specialist = 48	House officer = 10 Medical officer = 10 Specialist = 10	1.213	0.560

4. DISCUSSION

Irrational use of drugs is a major challenge faced by the healthcare systems of developing countries. Prescribing of anti-malarial drugs to patients without evidence of malaria parasitaemia and the recurrent absence of treatment for alternative causes of disease is a common practice at healthcare facilities in these countries (10).

Laboratory diagnosis can improve the treatment of malaria, but the results of the present study showed that only few facilities were offering any laboratory diagnostic services for the confirmation of malaria before prescribing anti-malarial drugs to the patients. However, it was observed that prescribing of anti-malarial drugs after laboratory confirmation only decreased significantly the total number of prescriptions in Malawi (11).

Antibiotics are usually not preferred in the treatment of malaria and do not conform to the treatment guidelines. But prescribing of anti-malarial drugs along with an antibiotic and an antipyretic was seen as a common practice at both public and private healthcare facilities.

The results of the present study are in line with another study indicating overuse of antibiotics and injections promoting irrational drug use and higher rate of emergence of resistance of anti-malarial drugs (12). Dose of the anti-malarial drugs was not calculated as per patient body weight and drugs were mostly being prescribed by their brand names. The overall low generic prescribing observed was comparable to the results of the other studies conducted in Nigeria and Nepal (13, 14).

Chloroquine is usually the most commonly prescribed oral antimalarial drug in most of the countries as compared to quinine and other anti-malarial drugs due to its continuous availability, affordable price or an established pattern by which most doctors treat uncomplicated malaria initially by giving chloroquine, followed by oral quinine for non-responding cases. Similar pattern was followed in healthcare facilities in Nigeria (15). Although, Chloroquine is recommended as first line drug in the treatment of all types of malaria while Sulfadoxine/pyrimethamine and artemether/lumefentraine are only recommended as first line drugs for confirmed cases of *Plasmodium falciparum* in national standard treatment guidelines of Pakistan.

The prevalence of *P. vivax* is more common in Punjab while *P. falciparum* is more frequently seen in Baluchistan and Sindh (4). But the results of the present study showed significant use of artemisinin based combination therapy for the treatment of malaria in Punjab although most of them were aware of the fact that *P. vivax* is more common in Punjab.

Rational prescribing requires that prescribers follow a standard process of prescribing and in accordance with standard treatment guidelines. High rate of inappropriate prescriptions for treating malaria are mostly due to lack or incorrect doses, frequency, dosages and duration of treatment (15).

The result of the present study showed poor adherence of prescribers with the standard treatment guidelines for malaria. Prescribers having different designations and levels of experience working in public or private sector were not

adhering to standard treatment guidelines. Most of the prescribers were unaware of the standard treatment guidelines and have never received any training on them.

The standard treatment guidelines were not available in any of the healthcare facilities. This clearly reflects on the poor implementation of standard treatment guidelines for malaria in the country. However, adherence of prescribers with the standard treatment guidelines was significantly improved after receiving training on them in Nigeria (16).

5. CONCLUSION

The present study revealed that despite the availability of standard treatment guidelines in the country, the pattern of prescription in terms of adherence and rationality remains poor.

There is an urgent need to implement standard treatment guidelines and develop ways and means to ensure their availability and adherence of prescribers to them in the healthcare facilities. Malaria control program must play its role more effectively and should arrange special training programs for the prescribers on standard treatment guidelines.

Regular continuing medical education (CME) must be made mandatory for the prescribers to attend, so as to update their knowledge. A check on the influence of pharmaceutical companies and their representatives needs to be maintained in health institutions, to minimize their influence on the drug prescription. All these measures would go a long way in provision of more rational, economical, and effective treatment to the patients and control of the disease.

5. REFERENCES

1. Juncosa, B., (2008) Antibiotic Resistance: Blame It on Lifesaving Malaria Drug?, Scientific American., 2008, July,21
2. Chukwuani, C., Onifade, M. and Sumonu K.(2002). Survey of drug use practices and antibiotic prescribing pattern at a general hospital in Nigeria. Pharmacy World & Science, 24(5): 188-195.
3. Le Grand, A., Hogerzeil, H.V. and Haaijer-Ruskamp, F.M. (1999) Intervention research in rational use of drugs: a review. Health Policy and Planning,. 14(2): 89.
4. Directorate of Malaria Control and WHO (2005) National treatment guidelines for malaria,.
5. Nizamani, A., Kalar, N.A. and. Khushk, I.A (2006) Burden of malaria in Sindh, Pakistan: a two years surveillance report. J. Liaqat Uni. Med. Health Sci., 5: 76-83
6. Meremikwu,M., Okomo,U., Nwachukwu, Ch., Oyo-ItaA., Eke-Njoku,J., Okebe1, J., Oyo-Ita,E. and Garner, P. (2007) Antimalarial drug prescribing practice in private and public health facilities in South-east Nigeria: a descriptive study. Malar J. 6(55). doi:10.1186/1475-2875-6-55

7. World Health Organization, How to Investigate Drug Use in Health Facilities: Selected Drug Use Indicators: Action Programme on Essential Drugs 1993: World Health Organization.

8. Ghaffar, A., Kazi, B.M. and Salman, M. (2000) Health care systems in transition III. Pakistan, Part I. An overview of the health care system in Pakistan. Journal of Public Health, 22(1): 38-42

9. Rational Pharmaceutical Management Plus Program, Pharmaceutical Management for Malaria, USAD, Editor 2004, U.S. Agency for International Development: USA.

10. Obinna, O., Kaur,H., Dike, E., Shu,E., Uzochukwu,B., Hanson,K., Okoye,V. and Okonkwo,P. et al., (2009). Malaria treatment perceptions, practices and influences on provider behaviour: comparing hospitals and non-hospitals in south-east Nigeria. Mal.,J., 8: 246-. doi:10.1186/1475-2875-8-22

11. Chitaka, R.,. Khare, A.K and Brickling, C. (1998). Prescribing policy for antimalarials. . African Health, 20(2): 2-5.

12. Das, N., Baloch H. Khan, A. NBadini, Z. A. Parkash,J. et al., (2001). Prescribing practices of consultants at Karachi, Pakistan. Journal-Pakistan Medical Association, 51(2): 74-77.

13. Elhassan, A.M.S.A.(1999). Prescribing and dispensing practice at NGO, govemment.and private clinics in Nepalguni municipality. Nepal INRUD News 9: 25-26.

14. Igboeli, N.U., Ukwe, C.V. and Ekwunife, O.I. (2010). Increasing use of artemisinin-based combination therapy for treatment of malaria infection in Nigerian hospitals. Pharmacy Practice (Internet), 8(4): 243-249.

15. Yousif, M.A. and Adeel, A.A. (2000). Antimalarials prescribing patterns in Gezira State: precepts and practices. Eastern Mediterranean Health Journal, 15(5/6):. 939-947.

16. Adibe, M.O.(2010). Predictors to adherence to national anti-malarial treatment guidelines in some Nigerian hospitals. Inter.J Drug Development and Research, 2(3): 545-554.

ARTÍCULO

Aplicación de la topología molecular en la búsqueda de nuevos compuestos derivados del 4-nitro-imidazol activos frente al *Tripanosoma brucei*

Boris Guzmán Fernández, Riccardo Zanni, Marina Pellicer, Maria Galvez-Llompart, Ramón Garcia-Domenech *.

Departamento de Química Física, Facultad de Farmacia, Universitat de Valencia. Avda. V. A. Estelles, s/n, 46100-Burjassot, Valencia, Spain.

e-mail: ramon.garcia@uv.es

Recibido el 10 de octubre de 2012

RESUMEN

La Tripanosomiasis Humana Africana, causada por el parásito protozoario de la especie *Trypanosoma brucei*, está caracterizada por un proceso infectivo crónico discapacitante que afecta a millones de personas en todo el mundo. El arsenal terapéutico frente a esta enfermedad, requiere generalmente suministración por vía parenteral, lo que dificulta la adhesión y accesibilidad del paciente al tratamiento. Se ha desarrollado un modelo topológico-matemático encaminado a buscar nuevos compuestos derivados del 1-aril-4-nitro-1H-imidazol con potencial actividad anti-tripanosómica. Utilizando el análisis lineal discriminante se ha obtenido un modelo capaz de predecir correctamente la actividad del 93% de los compuestos estudiados. Se ha sometido al modelo a una validación interna por medio del test de Jack-knife y de una validación cruzada. Tras realizar un cribado molecular virtual se proponen diez nuevos derivados imidazólicos con potencial actividad anti-tripanosómica.

Palabras clave: *Trypanosoma brucei*; Análisis QSAR; Topología molecular.

ABSTRACT

Molecular topology application in the search for new active compounds derived from 4-nitro-imidazol against Trypanosoma brucei

Human African Trypanosomiasis, caused by the protozoan parasite *Trypanosoma brucei,* is characterized by a disabling chronic infectious process affecting millions of people worldwide. The therapeutic arsenal against this disease usually requires intravenous suministración, hindering accessibility and adherence to therapy. It has developed a topological mathematical model aimed to finding new compounds derived from 1-aryl-4-nitro-1H-imidazol with potential anti-trypanosome activity. Using linear discriminant analysis (LDA) was obtained a model capable of predicting correctly the activity of 93% of the studied compounds. The model has been subjected to an internal validation using the jack-knife test or leave-one-out and an internal cross-validation. Following a virtual sweep or virtual screening ten new imidazole derivatives are proposed, with potential anti-trypanosome activity.

Keywords: *Trypanosoma brucei*; QSAR analysis; Molecular Topology.

1. INTRODUCCIÓN

La Tripanosomiasis Humana Africana (THA) está causada por el parásito protozoario de la especie *Trypanosoma brucei sensu lato*, y pertenece a las enfermedades tropicales desatendidas, un grupo de infecciones crónicas discapacitantes que afectan a más de un millón de personas en todo el mundo. África es el continente más afectado por esta enfermedad, siendo las zonas rurales, urbanas pobres o zonas en conflicto donde mayor presencia tiene (1). Se calcula que tiene un impacto económico estimado de más de 1.300 millones de dólares por año en pérdidas en cuanto a recursos para los países en vías de desarrollo.

La transmisión de la tripanosomiasis animal se produce principalmente a través de su vector natural, la mosca tse-tsé, aunque también puede darse la transmisión mecánica por picadura de otros insectos.

La THA (o enfermedad del sueño) es causada por el *Trypanosoma brucei gambiense* o bien *Trypanosoma brucei rhodesiense*; se calcula que se dan más de 10.000 casos al año de infección en humanos. *T. b. gambiense*, presente comúnmente en África occidental y central, es la causa del 90% de los casos reportados de THA. Se desarrolla como una enfermedad crónica que se caracteriza por una progresión lenta. En la etapa tardía suele presentarse un cuadro de encefalitis que puede derivar incluso en la muerte.

En contraste, *T. b. rhodesiense*, presente en África oriental y meridional, es responsable de las infecciones agudas con un rápido inicio sumado a una progresión más veloz de la enfermedad.

Todos los tripanosomiasis infecciosas humanas son transmitidos por la mosca tse-tsé (*Glossina sp*) en una región claramente definida de África, llamada tse-tsé belt (2).

La enfermedad se limita a la zona del África subsahariana y se solapa con la distribución de la mosca tse-tsé, que actúa como vector.

La epidemiología de THA es heterogénea, caracterizándose por dos etapas definidas. La primera etapa implica la presencia de tripanosomas en el sistema hemo-linfático. En este momento, los síntomas son bastante inespecíficos, incluyendo malestar general, fiebre, y dolor de cabeza. La segunda etapa comienza una vez que los parásitos llegan al cerebro y provocan alteración de las funciones neurológicas, incluyendo cambios psicológicos y trastornos del sueño, lo que da lugar al término comúnmente empleado para definir la THA, "*enfermedad del sueño*"(3).

La realidad es que THA es todavía una enfermedad olvidada que requiere mayor investigación en la prevención, diagnóstico y estrategias de tratamiento. En las últimas décadas, la THA ha vuelto a ser una enfermedad reemergente, volviendo a la crítica situación vivida a principios del siglo XX. En el año 2000, se calcula que 300.000 personas estaban infectadas. Sin embargo, ya que sólo el 10-15% de los 60 millones de personas que viven en zonas de riesgo están bajo control, se puede considerar que el número de personas infectadas está probablemente muy subestimada (1).

El tratamiento de esta enfermedad es complejo. Si analizamos el arsenal terapéutico frente a la THA, podemos observar como los fármacos empleados requieren generalmente suministración por vía parenteral, lo que dificulta la adhesión y accesibilidad del paciente al tratamiento.

Además de lo citado anteriormente, el tratamiento actual presenta problemas de eficacia y seguridad (3).

Por todo lo expuesto, se genera una necesidad real de encontrar un mejor y eficaz tratamiento para contener los brotes de infección a través de métodos de búsqueda económicamente sostenibles.

Uno de los métodos que reúnen este requisito de sostenibilidad y eficacia son las técnicas "*in silico*" en el campo de la investigación científica. La introducción de ordenadores cada vez más eficientes ha permitido lograr grandes avances en el campo bioinformático, hasta el punto de que hoy en día estas técnicas representan una herramienta básica en el campo de la investigación (4).

Los llamados estudios de relación cuantitativa estructura-actividad o quantitative structure–activity relationship (QSAR) pueden reducir los costosos

fallos en la selección de compuestos candidatos a fármacos en los ensayos clínicos, mediante el filtrado de bibliotecas combinatorias.

El cribado virtual o *virtual screening* permite identificar a los compuestos que presentan toxicidad y/o malas características farmacocinéticas (5), al principio de la fase de desarrollo del fármaco.

Por último, aplicando esta metodología se logra cribar los muchos compuestos que suelen mostrar actividad inespecífica en varios ensayos y que rara vez resultan ser verdaderamente eficaces o activos (6).

En la búsqueda de relaciones cuantitativas estructura-actividad, la topología molecular (TM), se ha convertido en la actualidad en una herramienta muy útil para caracterizar estructuralmente a una molécula y por tanto predecir de forma rápida y precisa diversas propiedades fisicoquímicas y biológicas de la misma (7-14).

Con ayuda de TM las moléculas son caracterizadas estructuralmente a través de los índices topológicos (IT) (15). Estos IT son capaces de caracterizar las propiedades fisicoquímicas y biológicas de una determinada molécula (tamaño molecular, presencia de ciclos, ramificaciones…etc.). El cálculo de IT no es complejo, y tiene muchas ventajas. Una de las principales ventajas, reside en el hecho de que los descriptores topológicos no están atados a su disposición dentro de la molécula. Es decir, son valores invariables de la molécula y no depende de la conformación de la misma en un determinado momento.

Por medio de diversos enfoques estadísticos llegamos a la obtención de un modelo topológico, es decir una ecuación matemática basada en estos IT para una determinada propiedad físico-química o biológica. Después de la obtención del modelo topológico para la predicción de una determinada actividad farmacológica, un cribado virtual, se lleva a cabo con el fin de rastrear e identificar nuevos compuestos con la actividad farmacológica deseada (15, 16).

Los índices topológicos se han utilizado para la predicción de diversas propiedades fisicoquímicas y biológicas en grupos de compuestos con una amplia diversidad estructural (15,17).

El método topológico ha sido aplicado por la “Unidad de Diseño de Fármacos y Conectividad Molecular” de la Universitat de Valencia, para la búsqueda de nuevos compuestos anti-protozoarios (18), anti-maláricos (19, 20), los anti-microbianos (21, 22), anti-fúngicos (23), anti-neoplásicos (24), agentes broncodilatadores (25, 26), citostáticos (27), anti-inflamatorios (7,16,28), anti-virales VIH-1 (29), compuestos activos frente a Colitis ulcerosa (30) y compuestos antihistamínicos (31).

Varias patentes se han derivado del empleo de TM para la búsqueda de nuevos fármacos en el tratamiento de la malaria (20), cáncer de pulmón (32, 33), y la enfermedad de Alzheimer por nuestro grupo de investigación (34).

En cuanto al estado actual del desarrollo clínico de nuevos compuestos frente a THA, cabe destacar la aparición en escena del compuesto fexinidazol. Este compuesto es un 5-nitroimidazol activo frente al *T. b. gambiense* y al *T. b. rhodesiense,* presentando un perfil de seguridad favorable además de ser suministrado por vía oral (35).

Los nitro-imidazoles son derivados conocidos por su actividad antibacteriana y anti-protozoaria. En el trabajo de Bourdin B. et al. se describe la actividad de 49 compuestos derivados del 1-aril-4-nitro-1H-imidazol frente a tripanosomiasis africana aguda y crónica en modelos experimentales en ratones (36).

El objetivo del presente trabajo, es la elaboración de un modelo topológico-matemático encaminado a buscar nuevos compuestos derivados del 1-aril-4-nitro-1H-imidazol con potencial actividad anti-tripanosómica.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Compuestos analizados

Para este estudio se seleccionaron un grupo de 49 compuestos derivados del 1-aril-4-nitro-1H-imidazol recogidos en el trabajo publicado por Bourdin et al., los cuales mostraron cierta actividad anti-tripanosómica (36).

La Tabla 1 recoge la estructura química y la actividad antiparasitaria frente a *Trypanosoma* en términos de concentración inhibitoria 50, CI50 (μM) para cada compuesto (la numeración seguida es la misma que aparece en el trabajo original) Bourdin et al. (36).

Descriptores topológicos empleados

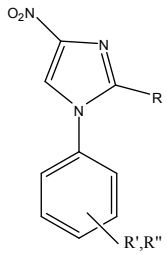
Los índices topológicos empleados en este trabajo fueron los siguientes: índices de conectividad tipo Randic (37) y Kier-Hall (38) hasta el orden cuarto (mχt, mχtv) e índices topológicos de carga, ICT (39) hasta el orden quinto, (Jm, Gm, Jmv , Gmv). En total, cada compuesto fue caracterizado con una serie de 62 índices. Todos los descriptores han sido obtenidos gracias al programa DESMOL11 (disponible vía e-mail).

Tabla1.- Estructura química, actividad experimental (CI50 (µM)), valor de los descriptores presentes en FD así como la clasificación obtenida para cada compuesto analizado en base a la función discriminante seleccionada.

Compuesto	Sustituyente	$CI_{50}exp^a$	$^4\chi_{pc}$	G_2^v	J_5	$Clas_{exp}$	$Prob(act)^b$	FD^b	$Clas_{calc}{}^b$
1-aril-4-nitro-2H-imidazoles monosustituidos en el anillo benzénico									
1	H	4.49	1.0739	3.6631	0.0396	A	0.994	5.10	A
2	2-F	2.85	1.3700	4.1082	0.0553	A	0.476	-0.09	I
3	3-F	0.72	1.2460	3.7370	0.0407	A	0.998	6.01	A
4	4-F	2.53	1.2663	3.9592	0.0447	A	0.981	3.92	A
5	2-Cl	n.a.	1.3700	4.3677	0.0553	I	0.319	-0.76	I
6	3-Cl	0.72	1.2460	3.9965	0.0407	A	0.995	5.35	A
7	4-Cl	0.72	1.2663	4.2187	0.0447	A	0.963	3.26	A
8	2-Br	n.a.	1.3700	4.4310	0.0553	I	0.285	-0.92	I
9	3-Br	0.9	1.2460	4.0598	0.0407	A	0.994	5.19	A
10	4-Br	0.97	1.2663	4.2820	0.0447	A	0.957	3.10	A
11	3-NO_2	0.77	1.6959	4.1582	0.0512	A	0.990	4.56	A
12	3-CF_3	1.45	2.2723	5.2190	0.0621	A	0.924	2.51	A
13	4-CF_3	0.7	2.2861	5.4413	0.0621	A	0.888	2.07	A
14	2-CF_3O	20.76	1.8537	4.1339	0.0789	I	0.003	-5.84	I
15	3-CF_3O	1.76	1.7827	3.7626	0.0614	A	0.882	2.01	A
16	4-CF_3O	0.16	1.7992	3.9848	0.0614	A	0.832	1.60	A
17	3-Me	1.82	1.2460	4.9965	0.0407	A	0.942	2.80	A
18	4-Me	11.96	1.2663	5.2187	0.0447	I	0.670	0.71	A
19	3-MeO	1.92	1.3113	4.0190	0.0463	A	0.970	3.48	A
20	4-MeO	3.19	1.3278	4.2412	0.0500	A	0.812	1.47	A
21	4-CO_2Bu	28.03	1.5207	7.8516	0.0583	I	0.000	-9.54	I
1-aril-4-nitro-2H-imidazoles disustituidos en el anillo benzénico									
22	2,3-diF	2.18	1.7549	4.4043	0.0554	A	0.937	2.71	A
23	2,4-diF	n.a.	1.5384	4.1821	0.0591	I	0.419	-0.33	I
24	2,5-diF	1.64	1.5431	4.1821	0.0554	A	0.788	1.31	A
25	2,6-diF	n.a.	1.6255	4.3311	0.0690	I	0.015	-4.19	I
26	3,4-diF	0.76	1.6773	4.2552	0.0454	A	0.999	6.66	A
27	3,5-diF	0.49	1.3923	3.5886	0.0417	A	0.999	7.32	A
28	2,3-diCl	1.9	1.7549	4.9233	0.0554	A	0.799	1.38	A
29	2,4-diCl	n.a.	1.5384	4.7011	0.0591	I	0.161	-1.65	I
30	2,5-diCl	n.a.	1.5431	4.7011	0.0554	I	0.497	-0.01	I
31	3,4-diCl	0.1	1.6773	4.7742	0.0454	A	0.995	5.33	A
32	3,5-diCl	0.7	1.3923	4.1076	0.0417	A	0.998	5.99	A
33	3-Cl-4-F	0.7	1.6773	4.5147	0.0454	A	0.998	6.00	A
34	2-Br-4-Me	n.a.	1.5384	5.7644	0.0591	I	0.013	-4.36	I
35	3-Me-4-Br	0.99	1.6773	5.8375	0.0454	A	0.932	2.62	A
36	3-Br-4-Me	1.99	1.6773	5.8375	0.0454	A	0.932	2.62	A
37	2,4-diMe	n.a.	1.5384	6.7011	0.0591	I	0.001	-6.75	I
38	3,4-diMe	2.12	1.6773	6.7742	0.0454	A	0.557	0.23	A
39	2,4-diMeO	n.a.	1.6114	4.7461	0.0733	I	0.001	-7.24	I

Compuesto	Sustituyente	$CI_{50}exp$[a]	$^4\chi_{pc}$	G_2^v	J_5	$Clas_{exp}$	Prob(act)[b]	FD[b]	$Clas_{calc}$[b]
40	3,4-diMeO	n.a.	1.6427	4.8193	0.0548	I	0.704	0.87	A
41	3,4-O_2-CH_2	0.94	1.5829	4.7359	0.0376	A	1.000	7.93	A
42	3-CO_2Bu-4-Cl	141.32	1.7803	8.4071	0.0599	I	0.000	-9.21	I
43	3-CO_2H-4-Cl	95.54	1.7689	7.5295	0.0515	I	0.030	-3.47	I
1-aril-2-metil-4-nitro-imidazoles mono o disustituidos en el anillo benzénico									
44	4-CF_3O	11.89	2.1018	6.3913	0.0643	I	0.046	-3.02	I
45	4-CF_3	11.28	2.5887	7.8478	0.0652	I	0.068	-2.61	I
46	2-Br-4-Me	124.6	1.8430	8.1709	0.0627	I	0.000	-9.27	I
47	3-Cl-4-F	27.03	1.9799	6.9212	0.0534	I	0.311	-0.79	I
48	4-Br-3-Me	20.16	1.9799	8.2440	0.0534	I	0.015	-4.17	I
49	3-Br-4-Me	23.54	1.9799	8.2440	0.0534	I	0.015	-4.17	I
Fármacos de referencia									
Fexinidazol		2.57							
Megazol		0.1							
Melarsoprol		0.009							
Eflornitine		3.8							

[a] Datos de actividad anti-tripanosómica CI50 experimental obtenidos del trabajo publicado por Bourdin et al. (36). [b] Obtenido a partir de la ecuación 1. [c] n.a.: no presenta actividad anti-tripanosómica. Estructura base:



Algoritmo QSAR: Análisis lineal discriminante

La búsqueda de un modelo topológico-matemático capaz de identificar compuestos con actividad anti-tripanosómica, se ha realizado aplicando la técnica estadística del análisis lineal discriminante ALD, por medio de la cual, es posible obtener funciones lineales capaces de clasificar los compuestos estudiados en categorías o grupos y discriminar entre compuestos activos e inactivos (15).

En nuestro caso, el ALD se ha aplicado a dos series de compuestos:

La primera serie formada por compuestos con probada actividad inhibitoria frente a *Trypanosoma* (en nuestro caso, compuestos con CI50<5μM) y la segunda, por compuestos considerados inactivos (CI50>5μM).

La capacidad discriminante fue expresada por medio del porcentaje de clasificación correcta para cada grupo. El ALD se realizó con la ayuda del paquete estadístico StatSoft STATISTICA, versión 8.0. (40) La selección de los índices en la función discriminante se basa en el parámetro F-Snedecor, y el criterio de clasificación empleado es la menor distancia de Mahalanobis. La calidad de la

función de discriminación se evalúa con el parámetro lambda de Wilks empleando el test de igualdad de las medias de grupo para las variables de la función de discriminación (41-42).

La razón principal por la cual hemos escogido la técnica ALD, se debe a que de 10 de los 49 compuestos estudiados (20 % de los compuestos estudiados) no disponíamos del valor de CI50 y mediante el ALD se pueden tratar valores discretos de la propiedad a diferencia de lo que ocurre con otras técnicas como puede ser la regresión multilineal (43).

Diagramas de distribución de la actividad farmacológica, DDAF

Una vez obtenida la función discriminante, es interesante realizar el correspondiente diagrama de distribución de la actividad farmacológica (DDAF), para cada una de ellas.

Estos gráficos son útiles para determinar el intervalo de la función discriminante en el que la expectativa, E, o probabilidad de encontrar compuestos activos, es máxima. Los DDAF son histogramas en los que se representa en ordenadas la E y en el eje de abscisas, el valor de la función discriminante, FD. Para un intervalo arbitrario de FD, se puede definir la expectativa de actividad, Ea, como: Ea = a/(i+1), en donde *a* representa el número de compuestos activos en el intervalo dividido por el número total de compuestos activos, e *i* representa el número de compuestos inactivos en el intervalo dividido por el número total de compuestos inactivos.

La probabilidad de inactividad viene definida de una manera simétrica como Ei=i/(a+1). Esta representación nos da una buena visualización de las regiones de mínimo solapamiento, y permite la selección de intervalos de FD en los que la probabilidad de encontrar compuestos activos es máxima (44).

Análisis de validación

La calidad predictiva y robustez del modelo de predicción seleccionado debe evaluarse por medio de un test de validación interna. En este caso se han adoptado dos estrategias:

- La primera validación ha consistido en aplicar el método Jack-knife (45), el cual puede definirse como un procedimiento estadístico de re-muestreo para estimar el error estándar de una magnitud. Este método consiste en extraer un compuesto de la serie y volver a calcular el modelo utilizando como conjunto de entrenamiento **N-1** compuestos de forma que la propiedad es entonces predicha para el elemento eliminado. Este proceso se repite para todos los compuestos de la serie, obteniendo una predicción para cada uno.

- La segunda validación o validación cruzada, consiste en dividir la data en varios subgrupos (5 en nuestro caso con 11 compuestos cada uno). Cuatro de los

subgrupos formarán el grupo de entrenamiento y el quinto el grupo test. El proceso se repite cinco veces cambiando los subgrupos de entrenamiento y test. La división de los subgrupos fue llevada a cabo aleatoriamente.

El objetivo de este test de validación cruzada es determinar la robustez del modelo, garantizando que el porcentaje de acierto del modelo no depende exclusivamente de unos pocos compuestos empleados para su elaboración, sino que los compuestos que conforman la data tienen similar peso a la hora de elaborar el modelo.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El análisis de discriminación lineal se realizó con los 49 compuestos que formaban la data y los 62 descriptores topológicos que describen los aspectos topológicos y estructurales de cada molécula.

Tabla 2.- Matriz de clasificación obtenida con la función discriminante seleccionada y el test de validación cruzada.

FD	λ (lambda de Wilks)	Grupo de entrenamiento		Grupo test	
		% Activos	% Inactivos	% Activos	% Inactivos
Modelo seleccionado	0.349	100	86	-	-
CV1	0.292	100	88	100	60
CV2	0.309	100	81	83	80
CV3	0.376	95	88	100	80
CV4	0.368	100	81	100	80
CV5	0.330	100	88	100	60
Media CV	0.335	99	85	97	72

La separación del grupo activo y del inactivo, se hizo en base al valor de CI_{50}=5μM. La función discriminante seleccionada está formada por los descriptores $^4\chi_{pc}$, G_2^v y J_5 (evaluando el primero el grado de ramificación de cada compuesto y los dos restantes la distribución de carga intramolecular).

$$FD = 21{,}54 + 9{,}26\ {}^4\chi_{pc} - 2{,}55\ G_2^V - 430{,}62\ J_5 \qquad \text{Ecuación 1}$$

N=49; F=28,007; λ(Wilks' lambda)=0,349

En base a esta función, un compuesto será clasificado como activo "A" si presenta un valor de FD>0, en caso contrario, será catalogado como inactivo "I" (ver Tabla 1).

La matriz de clasificación obtenida para el modelo matemático-topológico seleccionado (ver Tabla 2), es muy significativa: el 100% de los compuestos activos (28 de 28 compuestos) son clasificados correctamente, así como el 85,7% del grupo inactivo (18 de 21 compuestos) lo que representa un porcentaje de acierto medio del 93%.

El modelo fue sometido a dos análisis de validación interna: método de Jack-knife o leave-one-out, así como una cross-validation o validación cruzada. El primero tal y cómo explicamos en párrafos anteriores, consistió en una validación interna con pérdida de un compuesto y posterior predicción del mismo por el modelo.

La validación del modelo siguiendo el método de Jack-knifed, para el grupo de entrenamiento, muestra una matriz de clasificación en la que 26 de 28 compuestos activos son clasificados correctamente (93%) y 18 de 21 compuestos inactivos fueron correctamente dispuestos por el modelo (86%). Obteniendo por tanto, un porcentaje de correcta clasificación global del 90 %. Por lo que la FD (Ec.1) para la búsqueda de compuestos con actividad anti-tripanosómica supera claramente este primer test de validación interna, demostrando ser un modelo robusto.

Asimismo, se realizó una segunda prueba de validación interna al modelo (Ec.1).

Para llevar a cabo este test de validación cruzada, se dividió el grupo estudiado en cinco subgrupos (CV1-CV5): serie CV1 (1, 5, 7, 13, 20, 21, 28, 30, 36, 40, 45), serie CV2 (2, 8, 9, 15, 22, 23, 31, 34, 38, 42, 46), serie CV3 (3, 10, 14, 16, 24, 25, 32, 37, 41, 43, 47), serie CV4 (4, 11, 17, 18, 26, 29, 33, 39, 44, 48), serie CV5 (6, 12, 19, 21, 27, 30, 35, 40, 45, 49). Estas series corresponden en el estudio de validación cruzada al grupo de test (es decir, no participan en la elaboración del modelo), mientras que los compuestos restantes se asignan al grupo de entrenamiento.

En la Tabla 2, se muestran los valores de λ (lambda de Wilks) y la matriz de clasificación para los compuestos pertenecientes tanto al grupo de entrenamiento como al grupo test.

La variabilidad de λ es pequeña para cada serie y el valor promedio de λ tras cinco ensayos de validación cruzada, es muy similar al obtenido con el modelo seleccionado (0,349). Por lo que podemos afirmar que el modelo seleccionado para la búsqueda de compuestos con actividad anti-tripanosómica es robusto.

La Figura 1, muestra el diagrama de distribución de la actividad anti-trypanosómica obtenido a partir del análisis lineal discriminante realizado.

Las barras negras y blancas corresponden con el grupo activo e inactivo, respectivamente. Como puede verse, los compuestos activos se reagrupan preferentemente dentro del intervalo de la FD comprendido entre -1,5 y 8. Por tanto, un compuesto activo mostrará un valor de FD preferiblemente dentro de ese intervalo. También puede observarse en el diagrama que prácticamente no se aprecia solapamiento entre compuestos activos e inactivos con valores de FD>0.

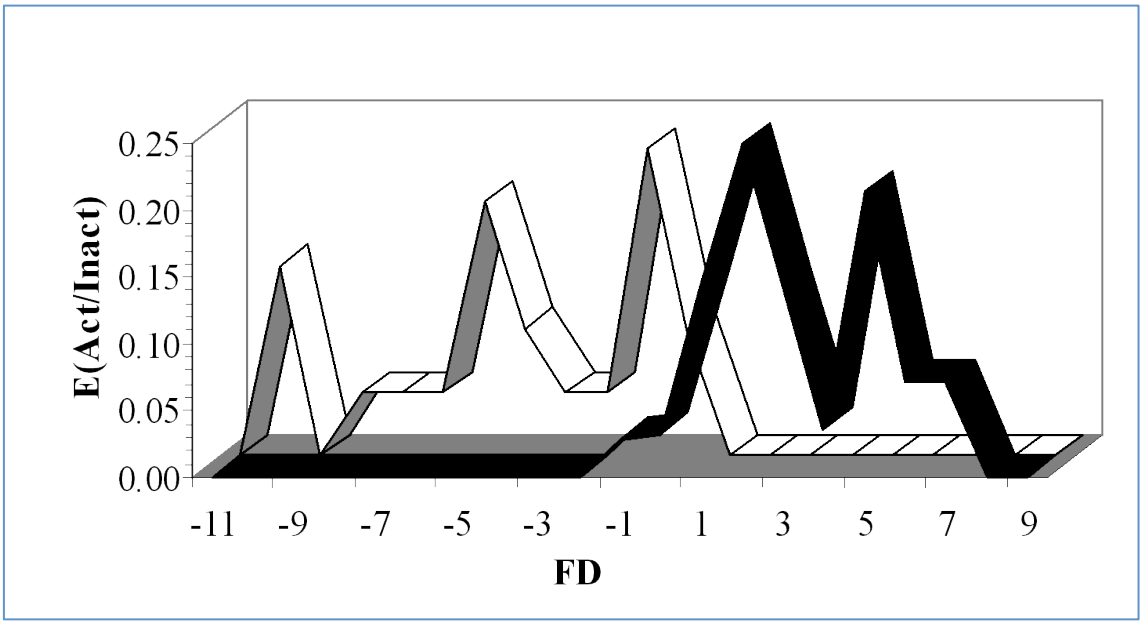


Figura 1.- Diagrama de distribución de la actividad anti-trypanosómica obtenido tras el análisis lineal discriminante realizado.

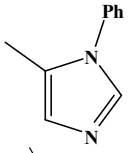
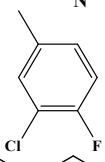
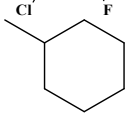
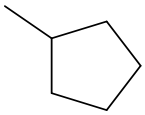
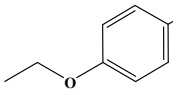
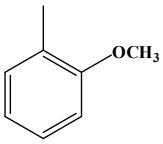
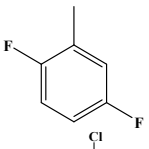
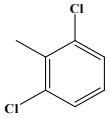
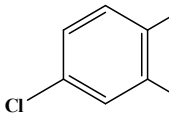
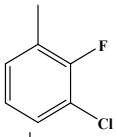
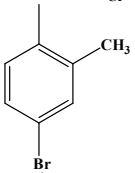
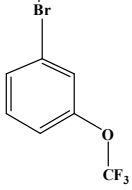
Por último, se realizó un cribado molecular virtual encaminado a buscar nuevas estructuras químicas derivadas del 4-nitro-imidazol que pudiesen ser potencialmente activas frente a *T. b. rhodesiense*. Se dibujaron 21 moléculas y se les aplicó el modelo discriminante seleccionado.

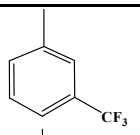
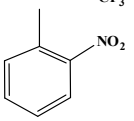
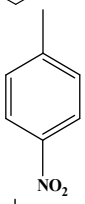
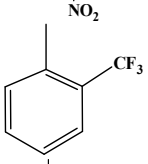
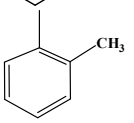
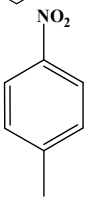
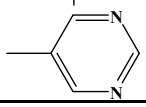
La Tabla 3 muestra los resultados obtenidos. Como puede observarse, 10 de las 21 moléculas analizadas se pueden considerar potencialmente activas.

El siguiente paso a realizar sería sintetizarlas u obtenerlas vía comercial y proceder a ensayarlas en el laboratorio para comprobar la actividad predicha por el modelo discriminante aplicado.

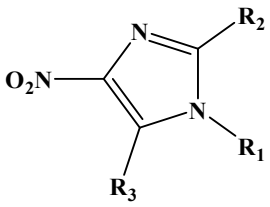
La principal ventaja del método topológico seguido sería el ahorro en tiempo y dinero invertido en la búsqueda de nuevos compuestos activos frente a *T. b. rhodesiense.*

Tabla 3.- Resultados obtenidos del cribado molecular realizado con nuevos derivados del 4-nitro-imidazol utilizando el análisis lineal discriminante.

N_0.	R_1	R_2	R_3	$^4\chi_{pc}$	G_2^v	J_5	Prob.(A)	FD	$Clas_{calc}$
1	CH_3	H	Ph	1.345	6.182	0.041	0.614	0.47	A
2		H	H	1.577	6.720	0.042	0.755	1.13	A
3		H	H	1.677	4.515	0.045	0.998	5.99	A
4		H	H	1.342	4.552	0.041	0.990	4.62	A
5		H	H	1.342	4.552	0.039	0.995	5.39	A
6	H	H	Ph	1.369	6.182	0.044	0.359	-0.57	I
7	H		H	1.879	7.747	0.031	0.997	5.70	A
8		H	H	1.374	4.390	0.064	0.012	-4.37	I
9		H	H	1.543	4.182	0.055	0.788	1.31	A
10		H	H	1.625	4.850	0.069	0.004	-5.51	I
11		H	H	1.543	4.701	0.055	0.497	-0.01	I
12		H	H	1.755	4.664	0.055	0.885	2.04	A
13		H	H	1.538	5.764	0.059	0.013	-4.36	I
14		CH_3	H	2.085	6.169	0.067	0.020	-3.87	I

N_0.	R_1	R_2	R_3	$^4\chi_{pc}$	G_2^v	J_5	Prob.(A)	FD	$Clas_{calc}$
15		CH_3	H	2.575	7.626	0.065	0.102	-2.17	I
16		H	H	1.707	4.456	0.071	0.010	-4.61	I
17		H	H	1.711	4.380	0.055	0.933	2.64	A
18		H	H	2.228	5.590	0.077	0.004	-5.45	I
19		H	H	1.370	5.368	0.055	0.035	-3.31	I
20		CH_3	H	2.013	6.787	0.058	0.090	-2.31	I
21		H	H	1.074	4.181	0.040	0.978	3.78	A

Estructura base:



4. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este trabajo, ponen de manifiesto la eficacia de la topología molecular en la predicción de la actividad anti-tripanosómica.

A través de este método topológico se pueden buscar compuestos con actividad frente a *T. b. rhodesiense* mediante la aplicación de una función discriminante (Ecuación 1), capaz de diferenciar compuestos activos de inactivos. La función discriminante obtenida se ha aplicado a otros compuestos estructuralmente similares, a modo de cribado virtual para la búsqueda de nuevos compuestos potencialmente activos frente a *T. b. rhodesiense*.

De forma que podemos decir que la topología molecular es eficaz en el descubrimiento de agentes terapéuticos para esta enfermedad que afecta a gran parte de África.

Aplicando el método topológico, podemos descubrir nuevas moléculas con teórica actividad anti-tripanosómica, con un coste mínimo y optimizar las probabilidades de éxito con nuevos tratamientos frente a *T. b. rhodesiense*.

5. AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido realizado gracias al apoyo del Ministerio de Economía y Competitividad, España (proyecto SAF2009-13059-C03-02). El presente estudio se deriva de la colaboración de la "Unidad de diseño de fármacos y conectividad molecular" perteneciente al departamento de Química-física de Facultad de Farmacia (Universitat de Valencia) con el Master Internacional en Enfermedades Parasitarias Tropicales (curso 2011/2012).

Una de los autores, M. Galvez Llompart es beneficiaria del programa "Atracció de talent" de formación de personal investigador de carácter predoctoral concedido por la Universitat de Valencia.

6. REFERENCIAS

1. Geigera A., Simob G., Grébauta P., Peltierc J.B., Cunya G., Holzmullera P. (2011). Transcriptomics and proteomics in human African trypanosomiasis: Current status and perspectives J. Proteomics 74(9), 1625-1643.
2. La Greca F., & Magez S. (2011). Vaccination against trypanosomiasis. Can it be done or is the trypanosome truly the ultimate immune destroyer and escape artist? Hum Vaccin 7(11), 1225-1233.
3. Brun R., Don R., Jacobs R.T., Wang M.Z., Barrett M.P. (2011). Development of novel drugs for human African trypanosomiasis. Future Microbiol 6(6), 677-691.
4. Hansch C., & Fujita T. (1964) p-tau-pi analysis. A method for the correlation of biological activity and chemical structure. J Am Chem Soc 86(8), 1616-1626.
5. van de Waterbeemd H., & Gifford E. (2003) ADMET in silico modelling: towards prediction paradise? Nat Rev Drug Discov 2(3), 192-204.
6. Roche O., Schneider P., Zuegge J., et al. (2002) Development of a virtual screening method for identification of "frequent hitters" in compound libraries. J Med Chem 45(1), 137-142.
7. Galvez-Llompart M., Giner M., Recio C., et al.(2010) Application of molecular topology to the search of novel NSAIDs: experimental validation of activity. Lett Drug Des Discov 7(6),438-445.
8. de Julian-Ortiz J.V., Galvez J., Munoz-Collado C., et al.(1999) Virtual combinatorial syntheses and computational screening of new potential anti-herpes compounds. J Med Chem 42(17),3308-3314.
9. Bruno-Blanch L., Galvez J., Garcia-Domenech R.(2003) Topological virtual screening: A way to find new anticonvulsant drugs from chemical diversity. Bioorg Med Chem Lett 13(16), 2749-2754.

10. Rios-Santamarina I., Garcia-Domenech R., Galvez J. (1998) New bronchodilators selected by molecular topology. Bioorg Med Chem Lett 8(5),477-482.

11. Galvez J., Garcia-Domenech R., de Julian-Ortiz J., et al. (1995) Topological approach to drug design. J Chem Inf Comput Sci 35(2), 272-284.

12. Duart M., Garcia-Domenech R., Anton-Fos G., et al. (2001) Optimization of a mathematical topological pattern for the prediction of antihistaminic activity. J Comput Aided Mol Des 15(6), 561-572.

13. Galvez J., Garcia-Domenech R., Gomez-Lechon M., et al. (2000) Use of molecular topology in the selection of new cytostatic drugs. J Mol Struct Theochem 504(1-3), 241-248.

14. de Gregorio Alapont C., Garcia-Domenech R., Galvez J., et al.(2000) Molecular topology: A useful tool for the search of new antibacterials. Bioorg Med Chem Lett 10(17), 2033-2036.

15. Gálvez J., Gálvez-Llompart M., García-Domenech R.(2012) Molecular topology as a novel approach for drug discovery. Expert Opin Drug Discov 7(2), 133-153.

16. Galvez-Llompart M., Zanni R., Garcia-Domenech R. (2011) Modeling Natural Anti-Inflammatory Compounds by Molecular Topology. Int J Mol Sci 12(12), 9481–9503.

17. García-Doménech R., Gálvez J., Julián-Ortiz J.V., Pogliani L. (2008) Some new trends in chemical graph theory. Chem Rev 108(3), 1127-1169.

18. Garcia-Domenech R., Domingo-Puig C., Esteve-Martinez M.A., Schmitt J., Vera-Martinez J., Chindemi A., Galvez J. (2008) Aplicacion de la Topologia Molecular en la busqueda de nuevos agentes activos frente a Leishmania. An. R. Acad. Nac. Farm. 74, 345-367.

19. Mahmoudi N., de Julian-Ortiz J.V., Ciceron L., et al.(2006) Identification of new antimalarial drugs by linear discriminant analysis and topological virtual screening. J Antimicrob Chemother 57(3), 489-97.

20. Mahmoudi N., Garcia-Domenech R., Galvez J., et al.(2008) New active drugs against liver stages of plasmodium predicted by Molecular Topology. Antimicrob Agents Chemother 52(4), 1215-1220.

21. de Gregorio Alapont C., Garcia-Domenech R., Galvez J., et al. (2000) Molecular Topology: A useful tool for the search of new antibacterials. Bioorg Med Chem Lett 10(17), 2033-2036.

22. Mishra R.K., Garcia-Domenech R., Galvez J. (2001) Getting discriminant functions of antibacterial activity from physicochemical and topological parameters. J Chem Inf Comput Sci 41(2), 387-393.

23. Pastor L., Garcia-Domenech R., Galvez J., et al. (1998) New antifungals selected by Molecular Topology. Bioorg Med Chem Lett 8(18), 2577-2582.

24. Galvez J., García-Domenech R., de Julian-Ortiz J.V. (1998) Design of new antineoplastic lead drugs by molecular topology. Expert Opin Drug Discov 2(2), 265-268.

25. Rios-Santamarina I., Garcia-Domenech R., Galvez J.(1998) New bronchodilators selected by Molecular Topology. Bioorg Med Chem Lett 8(5),477-482.

26. Rios-Santamarina I., Garcia-Domenech R., Galvez J., et al.(2004) Getting new bronchodilator compounds from Molecular Topology. Eur J Pharm Sci 4, 271–277.

27. Galvez J., Garcia-Domenech R., Gomez-Lechon M., et al. (2000) Use of Molecular Topology in the selection of new cytostatic drugs. J Mol Struct Theochem 504(1-3), 241-248.

28. Pla-Franco J., Gálvez-Llompart M., Gálvez J., García-Domenech R. (2011) Application of Molecular Topology for the Prediction of Reaction Yields and Anti-Inflammatory Activity of Heterocyclic Amidine Derivatives. Int J Mol Sci 12, 1281-1292.

29. Garcia-Domenech R., Montealegre M.C., Nagham E.G., Sandoval N., Santana M., Galvez J. (2010) Aplicacion de la topologia molecular para la prediccion de la actividad anti-VIH-1

de un grupo de compuestos analogos del acyclovir y ganciclovir. An. R. Acad. Nac. Farm 76(1), 45-57.

30. Gálvez-Llompart M., Recio M.C., García-Domenech R. (2011) Topological virtual screening: a way to find new compounds active in ulcerative colitis by inhibiting NF-κB. Mol Divers 15(4), 917-26.
31. Casabán-Ros E., Antón-Fos G.M., Gálvez J., et al. (1999) Search for New Antihistaminic Compounds by Molecular Connectivity. Quant Struct-Act Relat 18, 35-42.
32. Jasinski P., Welsh B., Galvez J., et al. (2008) A novel quinoline, MT477: Suppresses cell signaling through ras molecular pathway, inhibits PKC activity, and demonstrates in vivo anti-tumor activity against human carcinoma cell lines. Invest New Drugs 26(3),223-232.
33. Jasinski P., Zwolak P., Isaksson V.R., et al. (2011) MT103 inhibits tumor growth with minimal toxicity in murine model of lung carcinoma via induction of apoptosis. Invest New Drugs 29(5),1-7.
34. Galvez J., Llompart J., Land D., et al. (2010) Mount Sinai School of Medicine of New York University, USA, Medisyn Technologies I, assignees. Compositions for treatment of Alzheimer's disease using Abeta-reducing and/or Abeta-anti-aggregation compounds. WO/2010/114636; PCT/US2010/001041.
35. Lutje V., Seixas J., Kennedy A.(2010) Chemoterapy for second-stage Human African trypanosomiasis. Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 8. Art. No.: CD006201. DOI:10.1002/14651858.CD006201.
36. Bourdin B., Jedrysiak R., Tweats D., Brun R., Kaiser M., Suwinski J., Torreele E. (2011)1-Aril-4-nitro-1H-imidazoles, a new promising series for the treatment of human African trypanosomiasis. Eur J Med Chem 46, 1524-1535.
37. Randic, M. (1975) On characterization of molecular branching. J Am Chem Soc 97, 6609-6615.
38. Kier L.B., Hall L.H. (1986) Molecular Connectivity in Structure-Activity Analysis. Research Studies Press, Letchworth, UK.
39. Gálvez J., García-Doménech R., Salabert M.T., Soler R. (1994) Charge Indices. New topological descriptors. J Chem Inf Comput Sci 34, 520-525.
40. Statistica (data analysis software system), version 9.0(2009) Statsoft: Tulsa, OK.
41. Wold S., Eriksson L., Clementi S. (2008) Statistical validation of QSAR results, in Chemometric Methods in Molecular Design (ed H. van de Waterbeemd), Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Germany. doi: 10.1002/9783527615452.ch5.
42. Dixon W.J. (1990) BMDP statistical software manual: to accompany the 1990 software release. Univ of California Pr; San Francisco.
43. Roy P.P., Leonard J.T., Roy K. (2008) Exploring the impact of size of training sets for the development of predictive QSAR models. Chem Intell Lab Syst 90(1), 31-42.
44. Galvez J., Garcia-Domenech R., de Gregorio Alapont C., et al. (1996) Pharmacological distribution diagrams: a tool for de novo drug design. J Mol Graph 14(5), 272-276.
45. Lachenbruch P.A., Mickey M.R. (1968) Estimation of error rates in discriminant analysis. Technometrics 10(1), 1-11.

SESIÓN NECROLÓGICA

Sesión necrológica en memoria del Excmo. Sr. D. Guillermo Tena Núñez

ORDEN DEL DÍA

Sesión celebrada el 17 de mayo de 2012

D. Bartolomé Ribas Ozonas, Académico Secretario de la RANF: "Guillermo Tena Núñez, el amigo"

D. Antonio L. Doadrio Villarejo, Académico de Número de la RANF: "Guillermo Tena Núñez, el Académico"

D. Manuel Domínguez Carmona, Académico de Número de la RANF: "Guillermo Tena Núñez, el Científico Industrial"

Dña. Mª Teresa Tena Quintero: "Guillermo Tena Núñez, mi padre"

Biografía de Guillermo Tena Núñez

Madrid, 22 de junio de 1923- Madrid, 3 de septiembre de 2011. Doctor en Farmacia, Licenciado en Medicina. Director General del Instituto de Toxicologia (jubilado). Académico correspondiente de la Real Academia de Farmacia de Barcelona. Académico de la "International Academy of Legal Medicine and Social Medicine". Miembro Correspondiente Extranjero de la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires (Argentina). Primer Presidente de Honor de " Association Européenne des Centres de Lutte contre les Poisons". Presidente de Honor de la Asociación Latinoamericana de Toxicología. Presidente de Honor de la Asociación Latinoamericana de Centro de Información y Asistencia Toxicológica. Presidente Honorario del Ateneo de Toxicología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Buenos Aires (Argentina). Miembro de Honor del Centro Nacional de Información y Asistencia Toxicológica de la República Argentina. Miembro de Honor de la Asociación Colombiana de Toxicología. Miembro de Honor de la Sociedad de Toxicología de Venezuela. Socio de Honor de la Asociación Bioquímica Argentina. Fundador de la "Association Européenne des Centres de Lutte contre les Poisons". Perteneció a la Orden Civil de Sanidad con la categoría de Encomienda con Placa. En posesión de la Cruz Distinguida de 1ª Clase de San Raimundo de Peñafort. En posesión de la Cruz de Honor de San Raimundo de Peñafort. En posesión de la Gran Cruz de San Raimundo de Peñafort.

Guillermo Tena Núñez, el amigo

Bartolomé Ribas Ozonas

Excma. Sra. Presidente, Excmas. Sras. y Sres. Académicos, familia y amigos de la familia del Excmo. Sr. Guillermo Tena Núñez, Sras y Sres.

Agradezco a la Junta de Gobierno que me nombrara coordinador de esta sesión de homenaje al amigo y Académico, Excmo. Sr. Guillermo Tena Núñez, y dirijo un saludo especial a su familia, pues nos sentimos honrados acompañándonos en este Acto. Los amigos y la amistad es el más bello y desinteresado de todos los sentimientos, por ello, el de la amistad es el primero de los temas que tratamos aquí reunidos. Y también por las palabras que en representación de la hermosa familia de nuestro querido amigo y compañero Guillermo, ha querido expresar su hija, la Dra. María Teresa Tena Quintero.

La significativa ausencia de Guillermo nos transmite una sensación de orfandad que anida en nuestros recuerdos hacia su figura. Y como el mismo Cervantes nos recordara, "no es un hombre más que otro si no hace más que otro". En estas palabras podría resumirse el quehacer, la obra de Guillermo, su rumbo y singladura ejemplar. La del amigo con quien compartí tantas charlas, que fruto de ellas, llevo como un precioso tesoro, bien en Mallorca bien en esta casa. Además, esa empatía que desembocaba en una amistad que me invita a una frase de Luis Vives, "sal de la vida es la amistad".

He aquí el legado de la vida de Guillermo: de enseñanza, trabajo, de académico y científico: que permanezca como herencia especial para vosotros y para nosotros, reforzados por su sabiduría, solidaridad y su conducta. Destacaría que Guillermo nos demostró su amor al trabajo, a la familia y a la ciencia, y su elevada consideración de la amistad.

Podemos llamar amigos a personas con las que hemos tenido una relación amistosa de compañeros, de trato, de Academia y una fase deportiva en la costa de la isla de Mallorca, él con nietos y yo con hijos. Hemos hecho cosas tan importantes, como sonreír y reír, rezar y comer, comentar situaciones y cosas de diversas facetas y ámbitos de la vida y en todas estábamos de acuerdo, con simpatía y afecto.

Guillermo era una persona dialogante, P. Lain Entralgo en Teoría y realidad del otro. Alianza, Madrid , 1983, 577-613, 620 y ss. señala, que el hombre es un ser constitutivamente dialogante, es social y es comunitario, y para ser comprendido hay que escuchar pues no se dirige uno al vacío. Y Guillermo miraba fijamente a los ojos, que expresan lo que piensa el cerebro y la mente y que expresa el rostro. No

en balde la razón armoniza los sentimientos, que según Julián Marías, en Antropología Metafísica, que estudia mi hijo Carlos, dice que "son una abreviatura de la realidad personal en su integridad".

En resumen, elegimos amigos por propia iniciativa y sentimientos. Ambos teníamos criterios muy similares, lo que me lleva al recuerdo considerar una relación como buena amistad. Según el filósofo Dietrich von Hildebrand, tío abuelo de mi mujer, y de los pensadores Julián Marías y Ortega y Gasset podemos llamar amigos a personas, con cuantos ratos compartidos! científicos y deportivos. Los filósofos acreditan que existe una buena amistad, cuando para quererse hay que conocerse y para conocerse hay que tratarse, y esto ocurría: nos tratábamos en la Academia, y en la costa y el mar de Mallorca.

En cierta ocasión le comenté a Guillermo, que le conocí a través de la literatura científica, antes que personalmente, pues leía sus cartas sobre el "Síndrome del aceite toxico" en la Revista Nature, a la que estaba suscrito. Y que fue tema de su discurso de toma de posesión en esta Real Academia Nacional de Farmacia. Luego nos conocimos personalmente en esta casa, y me brindó su amistad, pues en ambos estaba presente además de Mallorca la Academia. En aquella reflejábamos los hermosos días de verano, y en esta las inquietudes científicas afines, y en ambos lugares la amistad y la toxicología. Él como Director del Instituto Nacional de Toxicología, del Ministerio de Justicia, y el que os habla Jefe de Área de Toxicología del Instituto de Salud Carlos III. Fuimos pues buenos amigos aunque nos separaban 12 años de edad (nacido en junio 1923 y el que os habla en abril del 35).

Guillermo, inteligente y solidario. Compartía sus bienes y su alegría con sus amigos, siempre dispuesto al diálogo que abre la inteligencia del científico, y sabía bien que el hombre desea en primer lugar el conocimiento de la verdad (además de permanecer en su ser), que es propio de su naturaleza (aunque nos parezca mentira en nuestra época de guerras, intolerancia y corrupción con ausencia de flexibilidad y de comprensión, aún en el ámbito político y entre cierto grado de amistad). Además, Guillermo nos transmitía felicidad y alegría por su cultura y su formación. Todo ello muestra el amor a la ciencia y a la verdad, y sin amor la ciencia pierde su humanidad.

Su intensa vocación profesional, social y humana la demostró al enfrentarse con el "Síndrome del aceite tóxico", que afectó a nuestro país en el año 1981, se dedicó por completo a desentrañar el misterio de la epidemia, como buen y apasionado investigador, a lo que se referirá su hija María Teresa.

También manifestó sus cualidades, al difundir y comentar científicamente el porqué de la misteriosa enfermedad de nuestro pintor Francisco de Goya, cuyos padecimientos, decía Guillermo, concuerdan más con la intoxicación plúmbica del

pintor, por las sales volátiles de plomo, que con otras patologías frecuentes de su época, y que Guillermo trató con el rigor del científico que corresponde a un especializado en la materia.

En esta Academia, dijo, que, en la época del pintor aragonés, los conocimientos en bioquímica clínica y molecular eran todavía rudimentarios, y sus diagnósticos incorrectos al juzgarlos hoy con nuestros conocimientos. Aportó interesantes datos con los de otros científicos que han investigado este tema, atraídos por el gran interés mundial y la expresión y el porqué del significado de la evolución de la pintura en los cuadros del pintor aragonés, abocado a las pinturas negras por sus alucinaciones, como propusieron además de Guillermo otros varios científicos: Blumberg y cols., William A. Frosch, 1994; Fernández-Doctor y Selva; Soler y cols.; Robert Hughes; Werner Hofmann; Evans S. Conell y J. Montes.

Además de lo dicho, publicó trabajos originales sobre numerosos elementos minerales, en relación a la toxicología de iones minerales de metales pesados, como mercurio, plomo y cadmio. Elementos que, en el ser humano, afectan a diversos órganos sistémicos y sistema nervioso, y que cursan con graves trastornos neuromusculares y degenerativos.

Como trabajador afín en el campo de la toxicología, puedo manifestar que el amigo y eminente investigador, desarrolló su actividad profesional de destacado toxicólogo en el mencionado Instituto durante los mejores y más activos años de su vida, muy conocido en los ambientes científicos internacionales, y con una gran capacidad de decisión para el rumbo a seguir en los temas mundiales de la toxicología humana, alimentaria y ambiental. Pues conocía bien desde su labor de dirección institucional en el Ministerio de Justicia del Estado español, lo que se debía programar para los agentes o moléculas tóxicas en el ser vivo y primordialmente en el humano, en nuestro país y en Europa, y para el diagnóstico, para los tratamientos, antídotos y seguimiento de las numerosas patologías e intoxicaciones. Conocía bien la trascendencia tanto social como en el ser vivo, en la célula y a nivel molecular, el significado, tanto de los iones minerales como de las moléculas orgánicas, sus mezclas, sus efectos y consecuencias.

Comenté muchas veces con Guillermo, al hilo de lo que ocurría tan solo hace 50 años, y en paralelismo a la investigación actual, sobre la necesidad de incorporar tecnología para un buen diagnóstico y tratamiento. Y teníamos la sorpresa, casi cotidiana, que las ciencias experimentales habían transformado la visión del mundo e incluso la comprensión del hombre.

Humanamente era Guillermo, y lo recordamos en las palabras que nos dirigió uno de sus hijos al finalizar la celebración de funeral, un hombre optimista y alegre, y hasta a veces irónico, porque lo concede el amplio saber científico. Aunque sabía que se extiende la sombra de una crisis de pensamiento y el vacío de

las humanidades que no crecen, no se desarrollan (veamos la primavera árabe con sus agresiones y matanzas en masa).

El hombre de nuestro tiempo, rico y deslumbrado en medios y con su eficacia técnica, para el análisis, el diagnóstico automático de más de 30 parámetros clínicos en fluidos fisiológicos, pero no igualmente rico en prácticas y en fines. El vacío en las humanidades facilita la brutalidad en los métodos y en las relaciones humanas y entre grupos sociales, y países.

Por otra parte, continuamente nos sorprendemos con la apertura de nuevos horizontes para el avance de la ciencia, con nuevas técnicas para la investigación en biomedicina y en otros numerosos ámbitos, como el de las Nanotecnologías en la Farmacia, la Medicina y las ciencias en general, con los "nano-chips", pero de escasa aplicación para una ética o una dimensión trascendente para mejorar las relaciones humanas y entre países. Lo que tiene consecuencias imprevisibles para el futuro de la humanidad. Y muestra el olvido de la fecunda raíz europea de una simultánea cultura humanística y de progreso científico.

Finalmente voy a comentar de Guillermo que resalta su faceta valiente y de madurez de pensamiento y en el obrar, como escribe Aristóteles en "Ética a Nicómaco" (1115a 3-1117b 23).

Al final de su camino vital, disminuido de sus facultades y con la grandeza de ánimo y de espíritu, le llevaron a su decisión de solicitar su paso a "Académico Supernumerario" en nuestra Academia; y que también nos sugirió su hijo en palabras después de la celebración del funeral: que su padre al ver que sufría decía que lo tendría todo ganado. El sentido del dolor también depende de nuestra capacidad de meditar sobre el sentido de nuestro propio esfuerzo, nuestros propios recursos y el fin que nos propongamos. En su grandeza de ánimo, haría suya la frase de Víctor Frankl, (aquel médico austriaco que estuvo en el campo de concentración nazi que después fue un ilustre psiquiatra y escritor), que escribió en "El hombre doliente" solo el sufrimiento asimilado deja de ser sufrimiento. El destino guía al que lo acepta y arrastra al que lo rechaza. Si acepto desde el principio y voluntariamente, lo que no puede cambiar, entones no puede sucederme nada realmente adverso, vivo de acuerdo y feliz conmigo mismo.

Aceptó de entrada lo que le reservó el destino y propició sus deseos e ilusiones con el paso a Académico supernumerario, así fue más feliz. Con valentía saltó al encuentro de los obstáculos con la esperanza de vencer, fiado en sus fuerzas y sobre todo en las de la familia; y respecto a la Academia con las de sus amigos. Guillermo era valiente y fuerte y nos benefició a todos. El destino del hombre es tratar de humanizar un poco el mundo y así lo hizo Guillermo siempre en contacto con nosotros y con el devenir de la Academia. Qué gran ejemplo para todos nosotros.

Muchas gracias Guillermo, y a todos los presentes por su atención.

Guillermo Tena Núñez, el académico

Antonio L. Doadrio Villarejo

Hoy vengo a dar testimonio académico, del que fuera nuestro compañero y amigo, el Excmo. Sr. D. Guillermo Tena Núñez, cuyo paso por esta Institución dejó huella de excelencia en su quehacer.

La foto que mostramos en pantalla, fue tomada en la Academia para ser colocada en el panel de nuestro museo dedicado a los académicos de número y en nuestra web (foto superior).

Las siguientes fotos, corresponden a su primeros años en la Academia, y a la última de las que fueron tomadas en nuestra Sede:

Guillermo Tena, fue entronizado en nuestra Academia el 18 de febrero de 1987, ocupando la medalla nº 18, que perteneció anteriormente al Profesor Guillermo Folch Jou, siendo su primer portador D. Luis Blas y Álvarez.

Aquella medalla fue instituida el 6 de enero de 1932, con el nacimiento de la Academia Nacional de Farmacia y desde entonces ha pertenecido al turno de Farmacia. Fue pues, el tercero y de momento, el último que ostentó dicha medalla, ocupando el nº 89 del escalafón.

La propuesta de su candidatura, fue cumplimentada por los Académicos D. Manuel Lora Tamayo, D. Manuel Jáuregui González y D. Emilio Fernández Galiano; este último fue designado por la Academia para contestar a su discurso de recepción.

El discurso de entrada de Guillermo Tena versó sobre: "La investigación química toxicológica y de medicina legal en los Laboratorios Forenses en España", tema en el que era un experto, ya que entre otros cargos, ocupó el de Director General del Instituto de Toxicología y era miembro de numerosas sociedades científicas nacionales e internacionales de Medicina Legal y Toxicología.

En su discurso de recepción, sus primera palabras fueron las siguientes: "Doy gracias a Dios por haberme concedido realizar la ilusión de mi vida profesional, la de formar parte como Académico de Número de esta Real Academia de Farmacia, en la que el día de hoy tomaré posesión después de leer este discurso".

Esta ilusión y el cariño por esta Institución, la mantuvo hasta su fallecimiento. De ello doy fe, ya que en los últimos años, nos veíamos con

frecuencia, me venía a recoger a la Academia y me llevaba a merendar a Embassy, en la calle Ayala, nos sentábamos en la terraza del Paseo de la Castellana y allí, con un café y los riquísimos pasteles de Embassy, me pedía que le contara todas las novedades de la Academia, que con gusto le informaba puntualmente, como Secretario de la misma, amigo y dulcero. En esas conversaciones, me manifestaba la enorme dicha que tenía por pertenecer a esta Institución. Para Guillermo Tena, era lo mas valioso que profesionalmente ha tenido.

En el desarrollo de su discurso, recogió su experiencia personal en los laboratorios de Ciencias Forenses, a los que dedicó la mayor parte de los cuarenta y cinco años de vida profesional. Guillermo Tena, dijo en su discurso, que "Los laboratorios químico-toxicológicos de hace cuarenta y cinco años se distinguían poco de los laboratorios de análisis químicos, en ellos se efectuaba la marcha analítica de aniones y cationes, destrucción de materia orgánica, procesos de destilación, etc., lo que pudiéramos llamar la toxicología de «tubo de ensayo». En el momento actual, el desarrollo de las técnicas instrumentales, acelerado por la incorporación de sistemas informatizados de recogida y tratamiento de datos, ha modificado la filosofía de todos los análisis químico-toxicológicos, y en general ha desarrollado los modernos laboratorios de investigación forenses".

En su contestación, Emilio Fernández Galiano, decía: "hoy nos hemos congregado para la toma de posesión como Académico de Número del Excmo. Señor Don Guillermo Tena Núñez, que ha sido elegido por esta Real Academia por sus excelentes méritos pero, al propio tiempo, para cubrir el área importantísima de la Toxicología forense, que creo que por primera vez va a estar representada entre nosotros".

De todo ello fue informada la Academia por su Secretario Perpetuo, el Prof. Ortega en la Memoria de Secretaría de ese año, con la pulcritud, eficacia y cariño que le caracterizan, realizando un magnífico análisis del discurso de recepción, que se puede consultar en nuestra monografía 32. El discurso íntegro está en nuestra web de publicaciones, para descarga directa.

Una vez tomada posesión de su medalla, quedó adscrito a la sección 4ª, de Higiene y Sanidad y contribuyó a las tareas de la Academia.

Dirigió un curso de doctorado durante el año 1990, titulado: "La investigación Química-Toxicológica y de Medicina Legal en el momento actual", coordinado por el Instituto de España y el de "Investigación forense" en 1991.

Coordinó junto al Dr. Domingo Espinós en 1991, el seminario sobre "La Iatrogenia vista desde la vertiente farmacéutica y la vertiente médica", organizada por su sección 4ª de Higiene y Sanidad.

El curso académico de 1992, fue el de su mayor actividad.

Empezó con la lectura al discurso de apertura del curso 1992 de la RANF, titulado "Sistema Nervioso Central", que fue redactado por el Excmo. Sr. D. Alfredo Carrato Ibáñez, pero que por una súbita afección faríngea no pudo llevar a efecto su preceptiva lectura.

Coordinó un curso de Toxicología Forense del 7 al 14 de noviembre, en el que intervinieron sucesivamente los Dres. Repetto Jiménez, Gómez Fernández, Ramas Sánchez, Lora Tamayo, el propio Tena, Gascó Alberich y Sancho Ruiz y también lo hizo en una de las Sesiones de la I Reunión de Academias Europeas, celebrada poco después, durante los días 19 al 21 de noviembre en el Instituto de España, y que fuera inaugurada por sus Majestades los Reyes de España

Ese mismo año de 1992, ocupó el cargo de vicedirector, por fallecimiento del Dr. Enrique Otero, cumpliendo el turno reglamentario y no presentándose a la reelección.

El día 4 de febrero de 1993, presenta como académico correspondiente al Prof. Jesús Cabo Torres, de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada y el 22 de junio de 2001 hace lo propio con el académico correspondiente extranjero Prof. Belá Lukats de la Universidad de Semmelweis de Budapest.

Intervino el 7 de abril de 2005 en la Sesión Necrológica en Memoria del Excmo. Sr. D. Domingo Espinós Pérez, donde nos habló del "Perfil humano de Domingo Espinós".

Nos deleitó como autor, escribiendo el libro titulado "Farmacia y Arte", que fue editado por la Fundación José Casares Gil, con el nº 5 de la colección "Lecturas Singulares". Fue uno de los académicos de asistencia habitual a las sesiones científicas, donde además nos impartió excelentes conferencias, como la de "Goya y su enfermedad", el 4 de marzo de 2004 y "La Farmacia y el Arte", el 17 de mayo de 2007, la que fuera su última intervención, ya que por su debilitada salud, pidió su pase a la situación de supernumerario a petición propia, el 17 de junio de 2007, en un acto de ejemplar generosidad sin precedentes en esta Academia.

La Academia fue respetuosa con su decisión y el 17 de enero de 2008, dentro de los actos de inauguración del curso académico de la RANF, le rindió un sentido y merecido homenaje, imponiéndole la medalla de académico supernumerario.

Se nos fue un querido y ejemplar académico. Nos queda su recuerdo, que no es poco. En el recuerdo está el amor y en la inteligencia no cabe el olvido. Nunca te olvidaremos, querido Guillermo.

He dicho

Guillermo Tena Núñez, el Científico Industrial

Manuel Domínguez Carmona

Excma. Sra. Presidenta, Excmos. Sras. y Sres. Académicos, Familia del Dr. Guillermo Tena, Sras. y Sres. amigos todos del Excmo. Sr. D. Guillermo Tena Núñez.

Inicio mi intervención aún conmovido al ver en la pantalla el rostro de una fotografía del Dr. Tena Núñez, y sobre todo al escuchar su voz, por ello expreso mi reconocimiento al Acad. Dr. Ribas Ozonas, nuestro admirado Secretario, quien además me ha proporcionado numerosos datos referentes al Dr. Tena, y a la Junta de Gobierno, por haberme designado para glosar en este acto solemne, la personalidad de quién fue tan destacado Académico, pues fue uno de los más importantes pioneros de la Industria farmacéutica española.

Este honor de dirigirles la palabra no puedo atribuirlo a ningún mérito personal, pues el afecto y la admiración hacia Guillermo es común en todos los que le conocimos. Solo espigando en mis recuerdos, he encontrado el que nuestro encuadre académico se hizo en la Sección 5ª, que ambos tuviéramos el título de médico, y el que nuestra común vocación profesional se haya dirigido a la Higiene ambiental. Es decir, coincidimos en lo que pudiéramos llamar la cara negativa de la Farmacología, la Toxicología, donde Tena brilló en este campo, y fue Director durante muchos años del Instituto Nacional de Toxicología. Que por cierto, dicho Instituto, estaba ubicado en esta calle de la Farmacia, formando edificio común, una vez eliminados los tabiques que separaban sus aulas, con nuestra sede. Y en lo que a mí se refiere el haber sido experto de Naciones Unidas en ocho misiones en la guerra Irán-Iraq en la que se emplearon deliberadamente agresivos químicos, sumamente tóxicos para todos los seres vivos.

Como científico

Guillermo Tena Núñez pronunció en esta Academia un discurso sobre "La investigación químico-toxicológica y en medicina legal en los laboratorios forenses de España", título que atrajo toda nuestra atención, era sobradamente expresivo de su contenido y mostraba su profunda formación y amplios conocimientos científicos, con motivo de su entrada de Académico. Desarrolló su actividad científica y profesional durante largo tiempo en el Instituto Nacional de Toxicología, que le permitió, no sólo ser un testigo de excepción en el desarrollo de las técnicas de investigación toxicológicas, sino haber contribuido, a su desarrollo, actualización, enseñanza y difusión. Es muy reconfortante comprobar que técnicas de microdifusión para la investigación de cianuros que desarrolló junto al Dr.

Vallejo, y que fueron publicadas en los Anales de nuestra Real Academia en 1966, se siguen utilizando en el momento actual.

Como celoso investigador y luchador en el campo de la ciencia, los sucesivos responsables del Ministerio de Justicia accedieron a sus continuas peticiones, en la necesidad de dotar al Instituto Nacional de Toxicología de la plantilla técnica adecuada y de los modernos equipos instrumentales. Con ello, en la época, se pudo llevar a cabo, con la seguridad debida, la misión, tanto nacional como internacional, que tenían encomendada. Con su dedicación, laboriosidad y sacrificio, se aplicaron en la gran variedad de muestras humanas y animales muy variados análisis toxicológicos experimentales en animales, e instrumentales, con técnicas sofisticadas de cromatografía de gases, liquido-líquido, cromatografía de gases de alta resolución, absorción atómica para iones de elementos minerales, análisis especiales para determinados cationes, como mercurio, cadmio, plomo y otros.

Todas ellas de gran selectividad, sensibilidad y especificidad, como son los acoplamientos de las cromatografías gaseosas o líquidas de alta resolución con las espectrométricas de masas, y las técnicas de inmuno-análisis, electroforesis en geles de poliacrilamida, y de isoelectroenfoque, hoy superadas, que fueron, todo ello, un claro ejemplo de un destacado y buen hacer profesional.

En aquella época, en la que vivió y trabajó Guillermo Tena, de escasos medios para el desarrollo de la ciencia experimental y la investigación, y la aplicación de aparataje para el aislamiento y purificación de compuestos, clave para la identificación de estructuras moleculares, dañinas para el medioambiente, la naturaleza, fauna y flora, y su principal objetivo el ser humano, Guillermo Tena llevó la toxicología española a lo más alto en los ambientes científicos internacionales. Su lucha para la demostración y justificación en tribunales de justicia y juzgados, fue ampliamente gratificante para él, en el primer plano de los toxicólogos forenses de la investigación española, para mejorar y actualizar la tecnología y garantía de calidad en el Instituto Nacional de Toxicología.

En la bibliografía sobre la materia pueden encontrarse testimonios de procesos sustanciados en las Cortes Supremas de Justicia de diversos estados americanos, como Míchigan y California, en que se declararon inadmisibles los resultados de dichas técnicas electroforéticas en determinados análisis de sangre y semen.

Las dificultades que hasta la época encontraban aquellos, para que determinadas pruebas fueran aceptadas como evidencias en los tribunales de justicia nacionales e internacionales, fueron resueltas por Guillermo Tena. Fue impulsor de técnicas homologadas de control de calidad, cuyos resultados son aceptados por todos los laboratorios y de las instituciones científicas y estatales de control. Tena implantó pruebas forenses de investigación de ADN en manchas de

sangre, esperma, pelos, diagnóstico de paternidad, etc. con resultados espectaculares. La identificación e identidad en humanos a partir de muestras de sangre y esperma, es de tal exactitud, que se calcula que la probabilidad de encontrar otro individuo con el mismo DNA es del orden de uno entre diez mil millones, lo que supera la población mundial.

Como farmacéutico industrial

La Academia, acertadamente, ha deseado resaltar el importante significado de la labor de sus miembros en el campo de la industria farmacéutica, que es columna vertebral y sostén del prestigio farmacéutico, del medicamento y la curación de la enfermedad. Por ello resaltamos aquí que el Dr. Tena Núñez ha tenido un importante significado en el campo de la Industria farmacéutica, como demuestra que nuestro anterior Presidente, Acad. Dr. Reol Tejada, fuera durante muchos años Presidente de Farmaindustria, que el recientemente fallecido Prof. Vila Jato perteneciera al Comité Científico asesor del Ministerio de Industria, y que, actualmente en este campo, son destacados Académicos, los Acad. Drs. David Martín Hernández y Juan Abelló Gallo, cuyos nombres por si solos ya indican su vinculación con la Industria Farmacéutica.

La Farmacia ejerce su actividad profesional básicamente a través del Medicamento, que debe estar biodisponible en las dianas terapéuticas, es decir en los receptores, en las moléculas transportadoras, en las vías de señales, etc. Pero para ello la disponibilidad debe ser también social subordinada al bien común, como señaló recientemente Benedicto XVI en su alocución a los farmacéuticos, al mencionar que los medicamentos fueran accesibles a toda la población sean cuales fueran sus circunstancias personales, geográficas, sociales y económicas. Y para lograrlo se deben producir y distribuir los medicamentos, es decir, industrializarlos, que sean asequibles y a su vez que se creen y puedan existir nuevas vías de acceso al medicamento, para una gran parte de la población con escasos medios y puedan beneficiarse de ellos.

La Industria farmacéutica completa su misión, promocionando y prestando su apoyo a la investigación, y actuando como mecenas, otorgando Premios, algunos de ellos a través de esta Academia. Además apoya Congresos y Reuniones científicas, participando en los ensayos clínicos y proporcionando medicamentos gratuitos a través de diversas ONG y cuando se les solicita justificadamente, y que remiten al Tercer Mundo, como he podido constatar al participar en algunas misiones coordinadas por el Prof. Fajardo, Catedrático de la Facultad de Periodismo de la UCM y director de “Solidarios en acción” con la Dra. Imelda San Martin hermana de nuestra querida compañera Josefina.

Precisamente fue en la Industria farmacéutica a la que Guillermo dedicó lo mejor de su profesionalidad, al organizar y dirigir un laboratorio farmacéutico, que implica:

1. Una extensa formación, para atender a cuestiones, tan diversas como patentes, costos, situación del mercado, eficiencia y gestión de la producción, las muchas y variadas relaciones con las Compañías de Seguros, con los proveedores, con la Administración especialmente la sanitaria (recordemos las 17 autonomías). Además, estar al tanto de la evolución epidemiológica de las enfermedades, de la que depende la demanda de los medicamentos, y a los resultados de ensayos, vigilar las reacciones adversas, seguir las tendencias terapéuticas, y un largo etc.
2. Sentido de responsabilidad que se multiplica, cuando el trabajo industrial incide en numerosas personas y familias.
3. En consecuencia, requiere una intensa dedicación. Guillermo no es que aprovechara el tiempo, es que lo "estrujaba", era trapero del mismo como se autocalificaba Marañón, lo que le permitía atender a su familia, árbol de cuya savia se nutre la sociedad, y dedicarse a otras muchas actividades, y especialmente la del toxicólogo español en ambientes científicos internacionales.
4. El dirigir una Industria farmacéutica exige ser "fortiter in res" y al mismo tiempo flexible, para adaptarse a los cambios, que deben otearse permanentemente, para evitar fallos que podrían conducir a una quiebra en el desarrollo del Laboratorio. Basta un simple rumor para convertir un fármaco exitoso en un fracaso empresarial.

Guillermo sazonaba todo eso con su alegría, su simpatía y su generosidad. Hace muchos años en este salón desarrollamos unas sesiones sobre "Iatrogenia"; en uno de los coloquios el Dr. Tena quiso saber mi opinión sobre la "tarjeta amarilla", quedando claro que lo único que yo sabía de ella era su color, pero lo importante fue el modo como Tena cubrió elegantemente mi ignorancia.

En 1950 Guillermo fundó y dirigió la fábrica de productos farmacéuticos Morrith, una empresa familiar en la que trabajaron desde sus inicios expertos farmacéuticos y químicos entre ellos sus jóvenes hijos. La característica de ser familiar presupone que se trata de pequeñas o medianas industrias, pero sobre todo le confiere un entrañable significado de cohesión, basado en el afecto entre sus componentes, dando seguridad a la sociedad.

Los laboratorios Morrith se instalaron en la calle Severo Ochoa, del madrileño barrio de Tres Cantos en el que se ubicaron numerosas industrias "limpias". Morrith elaboró específicos relevantes en numerosos campos terapéuticos, como los antibióticos Clamoxyl, Augmentine, Ciprofloxacino, Carbamicetina y los específicos Espironolactona, Eskocele, Aciclovir, el anti-

histamínico Pro-activil, el protector gástrico Ranitidina, el Momicine, el Diertine (para los ictus), el APSAC, que reduce a la mitad la letalidad que causan los infartos de miocardio, el Seroprostat (para la hipertrofia prostática), la Ferroprotina (para la anemia ferropénica).

Muy pronto Morrith se expandió en Argentina por medio de una filial. En 1987, Morrith España que había empezado su actividad con 10 trabajadores ya tenía 275 más de la mitad universitarios y utilizaba mensualmente 5 toneladas de materias primas. Por medio de una compañía farmacéutica local, registró todos sus productos en Portugal. En su filial argentina trabajaban 150 personas. Tenía cedidos en licencia medicamentos propios en Francia, Italia Argentina, México Chile, Brasil, Uruguay y Corea.

Con esas credenciales, los Laboratorios Morrith se fusionaron en 1987 con la norteamericana Smith Kline French, (la famosa SKF) que entre otros comercializó el Tagamet, los antibióticos Monocid y Momicine y la vacuna Engerix B, contra la hepatitis B. En España la multinacional se apoyaba en el trípode formado por la primitiva Morrith, dirigida por el Dr. Tena Quintero, hijo de Guillermo y sucesor en el grupo farmacéutico, el más importante de los españoles que además de su sede principal en Madrid, tenía las fábricas y la división de Alergia en Toledo y en Barcelona, las divisiones de Veterinaria y la de Cosmética que fabricaba productos de las firmas Margaret Astor, Lancaster, Yardley y Williams, que hizo a este complejo ser el segundo a nivel mundial.

Bajo la dirección del Dr. Tena, la Morrith impulsó la investigación, cuyos resultados se reflejaron en importantes publicaciones. En su tarea directiva contó con el apoyo de dos gerentes y Consejeros delegados, Nicolás Villén, procedente de Abbot y el otro nuestro Académico correspondiente, amigo y compañero de varias singladuras, el Dr. D. Eduardo Rodríguez Rovira, que fue Vice-Presidente de la Fundación "José Casares Gil" de amigos de la RANF.

Glosada ya por los Académicos Dres. Ribas Ozonas y Doadrio Villarejo, la personalidad del Dr. Tena como amigo y como Académico respectivamente, no podemos olvidar que era un hombre completo al que como a Plauto nada humano le era ajeno. El Dr. Tena jugaba bien al golf. Era sensible a la belleza y por tanto al arte. En 2007 el número 5 de nuestra magnífica publicación "Lecturas Singulares" Tena presentó un precioso estudio de la expresión artística de los utensilios típicos en las antiguas farmacias, como las balanzas, los morteros, los recipientes en los que se conservaban los medicamentos (albarelos), y especialmente las cajas de madera para guardar los medicamentos de más difícil conservación.

En su delicioso trabajo titulado "Visión ligera de la pintura española" sobre Goya, Velázquez y Murillo, que de ligera solo tenía la velocidad con la que se leía,

aprovechó las representaciones pictóricas de la Farmacia, señaló la toxicidad de las pinturas y las de sus componentes.

Por último, y más importante en este rápido repaso de la personalidad de Guillermo, es su consustancial rasgo de ser creyente, como deben ser los científicos, cualidad que permitió al Dr. Carrascosa, del CSIC a calificar en Eclesia a Tena, como "el arquetipo de católico y científico". El primer consejo de Don Quijote a Sancho, antes de hacerse cargo de la ínsula Barataria, fue: "lo primero es el temor a Dios, ya que en el temerle está la sabiduría y siendo sabio no podrás errar en nada".

Efectivamente Guillermo era creyente, característica que se ha querido contraponer a la de agnóstico, que etimológicamente significa persona que no conoce a Dios, lo que nos incluye a todos los seres humanos, pues es imposible conocer a Dios, al Ser, al Ente superior, infinito, adimensional, principio y fin de todo, que está en todos los espacios, a los que llena, y a la vez en la nada, es el misterio, indefinible e incomprensible para la filosofía y para la teología, pues si fuera comprensible no sería Dios. Aquí vendría bien recodar al niño que en la playa enseñó a San Agustín. Para tener una referencia que nos acerque a Él, el hinduismo le representa como un cuerpo femenino con múltiples brazos; y el cristianismo como un venerable anciano con largas barbas. Se comprende la iconoclastia cuando se atribuyen a esas representaciones la realidad de Dios. La incomprensión de Dios para el hombre, explica que para que pudiéramos conocerlo y amarlo, tuvo que hacerse hombre.

Guillermo ha muerto como lo haremos todos nosotros. Pero "la muerte no es el final", sino la parte final de ella, que comenzó no cuando nacemos, transcendente, hecho anatómico que nos separa de nuestra madre. El Código civil actual, por razones demográficas, considera nacido vivo al recién nacido que a las 24 horas de estar separado de la madre presenta algún signo vital. La ley de plazos actual, considera la 16ª semana de gestación como el comienzo de la vida humana, ya que antes no lo considera persona, pues es inconcebible que una ley acepte matar a quien se considera persona.

Hoy sabemos, querido Guillermo, que la vida de todos nosotros comenzó cuando se produjo el maravilloso hecho creador de la fecundación, en el que se mezcló el genoma de un espermatozoide procedente de nuestro padre, una célula haploide, destinada a desintegrarse a las pocas horas de haber sido eyaculada, con el de un ovocito, también haploide procedentes de nuestra madre, que si no es fecundado se desprende en el endometrio maduro, en el inmediato ciclo menstrual. Pero la fecundación en la trompa de Falopio, hace que surja el zigoto una célula diploide, dotada de una nueva propiedad, de la que carecían sus células germinales la de dividirse formando gradualmente una mórula, luego una gástrula, embrión, feto, recién nacido, bebé, niño, joven, adulto, viejos estadíos, entre los

cuales no existe una diferencia comparable a la que separa a los gametos del huevo. La adquisición de esta propiedad exige conceptualmente la intervención de un elemento inmaterial externo. Se puede sintetizar una doble hélice de ADN, es decir un genoma, como se construye un modelo escolar o el de un mecano, pero ese modelo por sí solo no originará un ser vivo.

No es religión, sino ciencia, la esperanza que hace que los Académicos volvamos a reunirnos con los que nos precedieron, y aún mejor con los que nos seguirán. Así pues esta necrológica no es nuestro adiós, sino el fraternal abrazo de tus compañeros, de tus amigos y de tu querida familia, y te decimos como tantas veces “Buenas noches Guillermo”. Hasta el próximo jueves si Dios quiere.

He dicho.

Guillermo Tena Núñez, mi padre

Mª Teresa Tena Quintero

Excelentísima Sra. Presidenta. Excelentísimas Sras. y Sres. Académicos. Sras. y Sres., amigos todos.

Mis primeras palabras son de profundo agradecimiento por las excelentes semblanzas, contribuciones y palabras, que acabamos de oír respecto a mi padre. También de agradecimiento, tanto para esta Institución que es la Real Academia Nacional de Farmacia, para su Presidenta: María Teresa Miras Portugal, para su Junta de Gobierno, como para todos los Académicos que conocieron a mi padre y fueron sus amigos, y en especial para los que acabamos de oír más cercanos a él, cuyas palabras me han impactado muy hondo, como hija que soy del homenajeado.

Había oído las palabras de mi padre en relación a esta Real Academia, con simpatía y admiración, pues tenía para esta Academia una gran veneración y un mayor aprecio a sus compañeros, pues la consideraba como un lugar de intercambio de opiniones varias y diversas, que se expresaban con respeto y educación, haciendo manifiesto aquel dicho que el perfume es a las flores lo que la educación a las personas.

La que les habla me congratulo de estar entre ustedes y entre estos muros que le vieron desenvolver y oyeron los trabajos e inquietudes de mi padre; y a su vez poderles hablar transmitiéndoles su pensar y sentimientos, como acabamos de oír en las excelentes semblanzas anteriores a mis palabras. Como hemos oído fue asiduo a las sesiones, participando en ellas con los temas de toxicología que tanto le atrajeron en su apasionada vocación farmacéutica e industrial, y también en su ocio sobre la pintura y en el ámbito de la contaminación toxicológica por plomo de nuestro pintor Francisco de Goya, como le oímos en su día muchos de los que aquí estamos.

Como las ciencias y las artes se aprenden, como la música, la pintura, la técnica, la informática, también la educación, la fuerza de voluntad y el esfuerzo se aprenden, mi padre aprendió de los suyos y por su componente genética la abnegación, la honradez, de verdad, libertad y responsabilidad en el trabajo. Era capaz de compartir con sus amigos y con los demás lo que tenía; y a nosotros, su familia nos transmitía su felicidad y alegría por su formación y vida cristiana. En ese sentido conocimos varios de sus amigos que conocimos en sus relaciones amistosas, sociales y profesionales durante las vacaciones.

Su intensa vocación profesional, social y humana la demostró en el caso del Síndrome del aceite tóxico español, acaecido en nuestro país en el año 1981. Puedo

señalar como miembro científico del Instituto de Toxicología que mi padre se dedicó intensamente con una gran voluntad de servicio con su trabajo de dirección a la epidemia de la nueva enfermedad que se describió en los ambientes científicos internacionales como "Síndrome del aceite tóxico español", que en el ser humano afectó a diversos órganos sistémicos y sistema nervioso, con graves manifestaciones neuromusculares. Hizo mi padre una labor de difusión y de aclarar ideas y conceptos a nivel nacional e internacional, por sus numerosas cartas, comunicaciones científicas y conferencias, incluyendo esta Real Academia Nacional de Farmacia. En ambas líneas, la familiar y la vocacional puso de manifiesto sus cualidades humanas de afecto y cariño a la familia y a su país, como buen padre y abuelo y buen ciudadano, y me van a perdonar que como hija diría que excelente.

En el ámbito industrial mi padre buscó siempre, además de los medios materiales para subsistir y ayudar a su familia la de ayudar a los demás. Su parcela industrial organizando un laboratorio farmacéutico le sirvió para ampliar su horizonte de trabajo con originalidad y creatividad, donde aplicó sus dotes de sociabilidad, de simpatía y dinamismo que sus características humanas le permitían. Con su capacidad de escuchar y aconsejar en situaciones que trascendían las suyas propias ayudaba a superar las que trascendían el ámbito de su trabajo.

En definitiva, mi padre ha sido un referente en mi vida, tanto familiar como profesional, su responsabilidad en el trabajo, si alegría en la familia, su simpatía y cariño por los más jóvenes, ayuda a los más débiles y exigencia a si mismo ha sido para mi un (difícil) ejemplo a seguir y siempre pensé que su madurez fue la causa de haber sido elegido Académico de Número de esta Real institución en la que nos hallamos para homenajearle. Le agradezco su familiaridad y proximidad, sus consejos y gran ejemplo, por ello he querido expresar, uniéndome a vosotros, unas palabras de agradecimiento a mi padre. Y agradezco a todos ustedes la posibilidad de haberlas podido expresar ante esta magnífica y tan generosa audiencia.

Muchas gracias por su atención.

SESIONES CIENTÍFICAS

La Sanidad: Génesis y Evolución. La construcción del Sistema Nacional de Salud

Honorio Bando Casado

Toma de posesión como académico correspondiente
Sesión celebrada el 18 de octubre de 2012
e-mail: edicion@ranf.com

Excma. Señora Presidenta. Excmos. Señoras y Señores Académicos. Señoras y Señores. Autoridades, queridos amigos

1.- SALUTACIÓN Y AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer al Profesor Dr. Fidel Ortega, su elogiosa presentación y por su cariñosa amistad ¡Gracias, querido Fidel!.

Mis primeras palabras son de gratitud y siguiendo la premisa de que "de bien nacido es ser agradecido", es por ello mi primer agradecimiento a la Excma. Sra. Presidenta de la Real Academia Nacional de Farmacia, María Teresa Miras Portugal por mi propuesta de Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia y a toda su Junta de Gobierno, por la confianza depositada en mí, que espero humildemente no defraudar.

Un día, poco antes de morir el Dr. Juan Manuel Reol Tejada, Presidente de esta Real Academia, me decía: "Honorio, tienes que estar con nosotros y ser Académico Correspondiente".

Gracias, porque se ha cumplido este legado de Juan Manuel Reol, al que recuerdo en este momento tan grato para mí. También quiero dar las gracias a los Académicos de Números: Excmo. Dr. Antonio Doadrio Villarejo, que fue Secretario de esta Real Academia y al Secretario Actual, el Excmo. Dr. D. y Bartolomé Rías Ozonas y a los Doctores Académicos, Domínguez Carmona y Domínguez-Gil Hurle.

Es para mí un placer estar hoy aquí con todos ustedes bajo estos fuertes y robustos muros de la Real Academia Nacional de Farmacia, que he frecuentado en numerosas ocasiones, viendo que la aventura del conocimiento se hace cada vez más virtual y cada día observando lo mucho que me queda por hacer.

He coincidido aquí con Profesores, Académicos y con otras personalidades ilustres, que tanto significado tienen en la Farmacia y, por ende, para las Ciencias de la Salud y de la Vida.

Quiero que también sea un homenaje toda mi familia: a mis antepasados profesionales de la Farmacia y de la Medicina. También a mis padres, hoy mi recuerdo, mi nostalgia infinita, que gozan de esa eternidad insondable porque lo que amamos profundamente vive con nosotros, a pesar del tiempo inexorable.

Me acompañan mis hermanos, Diego y Trini, mi familia más directa, mi mujer Rosa con la que durante cuarenta y tres años hemos aprendido y trabajado juntos. A mis hijas Cristina y Mónica, porque integran mi familia, mi equipo humano, mi patrimonio que han sabido impulsar lo que somos, ahora incrementado por mis hijos políticos mis hijos políticos Carlos y Rodolfo, y mis cuatro nietos: Jimena, Carlos, Carmen y Alejandro, una nueva ilusión para continuar.

Y como decía Frost, lo principal que he aprendido en la vida es "seguir adelante".

Agradecer a la Fundación Tejerina por su colaboración para editar esta publicación que se entregará al finalizar el acto.

También quiero agradecer profundamente la presencia de todos los que me acompañáis esta tarde, porque he tenido la suerte de que la mayoría de vosotros formáis parte de este círculo, que señalaba Cicerón en su Tratado sobre la Amistad, que no existe ningún grupo más noble y más leal que el que está basado en la amistad.

Decía el Premio Nobel Albert Camus:" No camines detrás de mí, puedo no guiarte. No andes delante de mí, puedo no seguirte. Simplemente camina a mi lado y sé mi amigo"

Humildemente reconozco que soy amigo de mis amigos.

A todos mi especial cariño.

2.- EL SIGLO DE LAS LUCES Y LOS CIMIENTOS DE LAS CIENCIAS DE LA SALUD

En el Siglo de las Luces se contempla la aparición de nuevas ideas que van a aglutinar lo que se denominó "La Ilustración", inspirada en la razón, la ciencia y el respeto a la humanidad. Todo ello da lugar al impulso de las ciencias, entre las que hay que destacar la Botánica, la Farmacia, la Medicina, la Química, la Cirugía; todas ellas precedentes de lo que en nuestros días componen las Ciencias de la Salud y de la Vida.

Las inquietudes intelectuales y académicas de la época tienen como fruto el nacimiento de las Reales Academias, como la de Farmacia, creada por la pragmática de Felipe V de Anjou el 21 de agosto de 1737 con la denominación del "Real Colegio de Farmacéuticos" o la de Medicina en septiembre de 1734, también por Real Decreto de Felipe V, poniéndose de manifiesto el interés regio por los destinos de las ciencias en España.

En esta etapa, y fruto del espíritu ilustrado, se forman personajes como Celestino Mutis, nacido en Cádiz en 1732, botánico, cirujano, matemático, médico y eclesiástico ,lo que nos refleja la amplia formación de Celestino Mutis que fue uno de los primeros alumnos de la recién creada Facultad de Medicina de Sevilla en 1750, formación que había iniciado en el Colegio de Cirujanos de la Armada, que fundó Pedro Virgili en 1748, cuyo objetivo era la unión de dos disciplinas, la Medicina y la Cirugía, en aquél momento separadas. El prestigio del Colegio al que me refiero sentó un importante precedente, de cuyas aulas salieron personalidades como Francisco Canivell, el propio Mutis, Antonio Gimbernat, Javier Laso de la Vega, entre otros. Pero la verdadera vocación de Mutis era la Botánica y "el arte de curar", no sin desdeñar las enseñanzas de las matemáticas.

A Celestino Mutis, esta Real Academia Nacional de Farmacia, le dedicó una mesa homenaje, conmemorativa de su fallecimiento, en sesión celebrada el 11 de septiembre de 2008, coordinada por el Excmo. Dr. Bartolomé Ribas Ozonas, hoy Secretario General de esta docta casa. Sección Académica que tuve la satisfacción de asistir.

3.- UN REFERENTE EN LA HISTORIA DE LA SANIDAD: LA REAL EXPEDICIÓN FILANTRÓPICA DE LA VACUNA. XAVIER BALMIS 1803

Francisco Xavier Balmis, cirujano y médico de cámara de Carlos IV, por decisión del propio monarca se convierte en el representante regio de la "Real Expedición Filantrópica de la Vacuna", para llevar la vacuna de la viruela a los territorios hispanoamericanos, para afrontar la grave pandemia que padecían en aquellos lugares, provocando una elevada mortandad. La precariedad de los medios de conservación para transportar la vacuna en óptimas condiciones hasta las colonias de ultramar, llevó a Balmis a tomar la decisión de introducir la vacuna en el organismo a 22 niños, de 3 a 9 años, a los que previamente se les iba inoculando. Les acompañaba Isabel Sendales y Gómez, rectora del orfanato Casa de Expósitos de La Coruña.

El 30 de noviembre de 1803, Balmis sale en la corbeta María Pita, del puerto de La Coruña, con la Real Expedición de la Vacuna.

El alemán Alexander Von Humbolt, en 1825 señalaba: "Este viaje permanecerá como el más memorable en los anales de la historia".

En el año 2003 se conmemoró el bicentenario de dicha Expedición y tuve el honor de asistir, con la Comisión Conmemorativa del Bicentenario, al Palacio de la Zarzuela, donde tuve el privilegio de explicar a nuestros monarcas, algunos detalles de dicha expedición y el hito que supuso para España y para la época. Paralelamente se hicieron actos en La Coruña, para celebrar esta inmemorable hazaña, tan importante por su solidaridad como su destacable componente humano y hoy es justo reconocerlo y rendir nuestro homenaje, que además supuso un hito para la salud, que tenía sus albores en esta época como consecuencia de la ilustración, cuando el británico Edward Jenner descubría la vacuna.

Balmis se convierte en el primer preventivista de la época y con una trascendencia científica para los próximos siglos. Balmis es el precursor de la Educación Sanitaria, hoy entendida con un sentido mucho más amplio y global, como educación para la salud. La gesta de Salud Pública, innovadora y científica desempeñada por Xavier Balmis, debe ser el buque insignia de referencia de la promoción y educación para la salud de nuestro tiempo.

El 7 de septiembre de 1806, el Rey Carlos IV, recibió a Balmis que le informa del éxito de la expedición. La aventura de vacunar contó con múltiples dificultades inherentes a una geografía hostil y a la actitud reacia de la población hacia la vacuna, convirtiendo la expedición en una verdadera gesta.

Ignacio Chave de México señalaba: "Con esta expedición, España escribió una de las páginas más limpias, más humanas, de más auténtica civilización que se haya jamás escrito en la historia".

4.- LA SANIDAD DECIMONÓNICA

El gran logro de la Ilustración y del Siglo de las Luces, cristaliza en el espíritu liberal de las Cortes de Cádiz, que celebraron su primera sesión el 22 de mayo de 1809, en un marco de un Cádiz comercial y floreciente para la época.

La fórmula liberal que afectaría directamente a la sanidad, como ahora veremos, se basaba en configurar un modelo de sociedad motivado por los principios de libertad e igualdad, como instrumentos para el desarrollo de la sociedad.

Fruto de la obra de los liberales fue la Instrucción de 13 de junio de 1813, aunque de carácter municipal fue la primera producción que encargaba a los legisladores de los ayuntamientos en salubridad, epidemias, hospitales, cárceles, abastos alimentación, cementerios y cualquier asunto que pudiera alterar el incipiente concepto de salud pública. Esta instrucción es como consecuencia de las

epidemias y enfermedades contagiosas de aquellos años, que obligó a los diputados de las Cortes de Cádiz, cercados por las pandemias, a celebrar sus sesiones en la Isla de León (hoy San Fernando, salinera y marinera). Se toman las primeras medidas preventivas en el ámbito de la sanidad. Se restaura el Real Tribunal del Protomendicato, que fue el órgano técnico cuyo objetivo era vigilar tanto el ejercicio de las profesiones sanitarias como su formación.

El rigor de las acciones derivadas de los doceañistas, han llegado hasta nuestros días. El pasado 19 de marzo de este año, se conmemoró el Bicentenario de la Constitución de 1812 "La Pepa", con la asistencia de los Reyes de España. Fue un honor para mí participar en Cádiz, por invitación del Club Liberal, en los actos de celebración, con los Reyes de España, que fue también un homenaje al "Espíritu de la Transición", a hombres y mujeres que afrontaron el reto de una España democrática. Quiero recordar ahora la figura del fallecido Joaquín Garrigues Walker, Ministro de Obras Públicas con UCD, con quien compartí jornadas de trabajo e ilusiones para lo que sería después el desarrollo de nuestra carta magna de 1978.

En España desde las Cortes de Cádiz de 1812, la preocupación por la sanidad ha sido una constante histórica. Cada vez que un gobierno democrático alcanzaba el poder sentía la necesidad de llevar a cabo una reforma modernista de la sanidad.

Todo el espíritu liberal de la legislación sanitaria derivada de la acción de las Cortes de Cádiz comenzó a verse frustrado después de la firma del Tratado de Valençay el 11 de Diciembre de 1813, que tenía como consecuencia el regreso a España de Fernando VII y la abolición de las Cortes de Cádiz y de su legado. En marzo de 1820, con el pronunciamiento de Riego, se abrió el Trienio Liberal. En este clima, se planteó la elaboración de un código sanitario, el de 1822, idea procedente de la obra de las Cortes de Cádiz y que trataba de solventar la problemática originada en aquellos años por las enfermedades infecciosas, como la fiebre amarilla, que asoló a los puertos de Sevilla, Cádiz y Barcelona, Esta reforma se vio nuevamente frustrada por la intervención militar de 1823 (los Cien Mil Hijos de San Luis).

Durante el reinado de Isabel II, se llevó a cabo la redacción de un proyecto de Ley de Sanidad en el que las Reales Academias de Medicina y Cirugía y Farmacia jugaron un papel consultivo importante. Este proyecto de Ley fue aprobado el 28 de noviembre de 1855, bajo la denominación de Ley sobre el Servicio General de Sanidad.

La Ley de 1855, cuyos pilares básicos descansaban en la obra del diputado liberal Mateo Seoane, constituyó la primera ley de sanidad española y nos puso a la cabeza de los textos legales europeos, solamente la Ley de salud inglesa se había

aprobado siete años antes. Esta ley se vio afectada nuevamente por la involución política en España, que la derogó en 1864 y se volvió a restablecer, desde 1875 a 1904, aunque quedó desfasada con las nuevas corrientes sanitarias ante la inviabilidad política de llegar a un acuerdo sobre un nuevo texto legal.

Un hito histórico en el Derecho Farmacéutico lo constituye el Real Decreto de 18 de Abril de 1860, que aprobó las ordenanzas para el ejercicio de la profesión farmacéutica, comercio de drogas y plantas medicinales.

5.- LA SANIDAD INVERTEBRADA

Excmos. Doctoras y Doctores académicos, tras estos avatares e incertidumbre, entramos en el siglo XX, que a muchos de los aquí presentes nos ha tocado vivir en profundidad. Se continuaba con una España Invertebrada, como decía Ortega y Gasset, y en consecuencia igualmente para la Sanidad y la Farmacia.

A raíz de la naciente Administración española, en el siglo XX, surgen en sus comienzos las primeras preocupaciones por crear unas estructuras mínimas de sanidad. En España la problemática de la protección de la salud y la necesidad de llevar a cabo una reforma en la línea de los países europeos.

Tras el desastre de 1898, España comenzó a cimentar una nueva concepción de los social y económico y surgió lo que se puedo denominar "la filosofía del cambio", como así lo han denominado algunos historiadores. Es la época de Joaquín Costa y Ángel Ganivet, precursores de la Generación del 98. Son momentos de pesimismo y decadencia en la Historia de España.

Los movimientos sociales desplegados en esta época alcanzaron su máxima cota y sus repercusiones sociales de principios del siglo XX, se reflejaron en una acción pública sobre la sanidad.

El Instituto Nacional de Previsión (INP), creado por ley de 27 de febrero de 1908 y que fue la obra cumbre del ministro Eduardo Dato, tuvo sus cimientos en la Ley de Accidentes de Trabajo de 30 de enero de 1900.

Estas leyes marcaron un hito y una conquista importante para España. Fueron las primeras leyes sociales y, en cierta manera, el embrión de lo que en un futuro sería la Seguridad Social. Sobre la ley de Accidentes de trabajo de 1900, que daba cobertura a los riesgos que tuviera la salud de los trabajadores, derivados a consecuencia de su trabajo.

Ante la imposibilidad política predominante para poder sacar adelante una reforma con rango legal, se procedió, a propuesta del titular del Ministerio de la Gobernación, Antonio Maura, a aprobar mediante decreto, la reforma sanitaria que nació bajo la denominación de Instrucción General de Sanidad de 12 de enero de

1904, que no consiguió que España se adaptara a las corrientes sanitarias de los demás países europeos.

En relación con la problemática que planteaban las estructuras sanitarias, el Premio Nobel Santiago Ramón y Cajal, propuesto para Ministro de Instrucción Pública por Segismundo Moret, ofrecimiento que no acepó, pero sí consiguió que se le nombrara en 1907, el primer presidente de la Junta de Ampliación de Estudios, precedente del Consejo Superior de Investigaciones Científicas(CSIC), cuyo secretario fue José Castillo, vocales prestigiosos como Menéndez PELAYO, Echegaray, Rodríguez Carracido y Menéndez Pidal , entre otros..

Señalaba Cajal, la pérdida de talentos en España. Hoy todavía continúa la fuga de cerebros. Se puede afirmar que en las obras y discursos durante el Siglo XX en España, se han puesto de manifiesto sus profundas quejas, sus sugerencias y sus propuestas para articular la filosofía de cambio en el sistema sanitario.

El 11 de Junio de 1934, con el Gobierno reformador de Lerroux tiene lugar la aprobación de la Ley de Coordinación Sanitaria que marcó un verdadero hito en el ámbito sanitario de las administraciones locales. A la vez se puso en marcha por primera vez el Ministerio de Sanidad con Federica Montseny, fue la Ley de Coordinación Sanitaria, el primer intento de llevar a cabo una reforma sanitaria, que tuvo por base el Ministerio de Trabajo, Sanidad y Previsión Social.

Tras la Guerra Civil, la sanidad pasaría a un segundo plano en la órbita del Ministerio de la Gobernación bajo el paraguas de la beneficencia, durante estos años la sanidad quedaría invertebrada. La ley de 14 de Diciembre de 1942, de creación del Seguro Obligatorio de Enfermedad, es un paso importante en la historia de seguros sociales a partir de ella se gesta lo que sería el desarrollo sanitario de los años 60 con la construcción de residencias sanitarias de la Seguridad Social y de las prestaciones farmacéuticas

El sistema establecido por la normativa legal al que hemos hecho referencia, duraría hasta su restructuración por el Decreto del 30 de mayo de 1974, que aprueba el Texto Refundido de la Ley General de Seguridad Social, sobre el que se ha venido apoyando todo el Sistema Sanitario de la Seguridad Social que constituía la principal Red Sanitaria de nuestro país. Lo que no imaginaron los gobiernos de entonces fue el protagonismo arrollador que plantearía el Sistema de Seguridad Social entre las décadas de los años 1960 – 1970.

En plena autarquía española y con la contienda de la II Guerra Mundial como telón de fondo, mientras en Europa se realizaban los primeros ensayos de la “Estreptomicina” en nuestro país, el Consejo Nacional de Sanidad acometió la tarea de redactar y elaborar un proyecto de Ley sobre la Sanidad. Fue el equipo del Ministro de la Gobernación Blas Pérez González quien perfiló lo que sería la nueva normativa sanitaria. En esta tarea le secundó el entonces Director General de

Sanidad, Palanca y Martínez Fortún, La ley de Bases de Sanidad Nacional de 25 de Noviembre de 1944 que no fue nunca desarrollada y articulada por el Gobierno

Hay que destacar que la necesidad de llevar a cabo una reforma del sistema sanitario, se ha visto claro que todos cuantos han tenido responsabilidades en la sanidad desde el día siguiente a la aprobación de la Ley de Bases de 1944. Se ha venido poniendo de manifiesto el mito de la coordinación, ante la imposibilidad o la falta de convicción de la necesidad de organizar un sistema sanitario, que integrase tantas estructuras públicas dispersas. La coordinación intentaba ser la respuesta a las necesidades de racionalización del sistema.

Han existido algunos intentos de coordinación presentados con rigurosidad, desde el proceso de reforma sanitaria iniciados por los diferentes Gobiernos desde 1975, hasta el intento llevado cabo por el profesor Segovia de Arana. En todas estas ocasiones el éxito no cumplimentó el esfuerzo, y con ellos dieron al traste aspectos positivos de estos proyectos reformadores.

6.- GÉNESIS DEL MINISTERIO DE SANIDAD Y SEGURIDAD SOCIAL. 4 JULIO 1977

En la primavera de 1977 abandoné el hoy Hospital Central de Asturias, para incorporarme al Ministerio de Trabajo y poner mi granito de arena para lo que iba a ser el Ministerio de Sanidad y Seguridad Social. También en esa florida primavera de 1977 se empezaron a gestar nuevos cambios en España, también para la sanidad española, tuvieron lugar con la restauración de la democracia y fue fruto de las primeras elecciones democráticas del 15 de junio de 1977: eran tiempos de dificultades políticas y económicas y el grupo Jarcha ,cantaba ”Libertad sin ira.., porque hay libertad”.

A los pocos días Adolfo Suárez formaba Gobierno y por Real Decreto de 4 de julio de 1977 se reestructuraban determinados órganos de la Administración del Estado. En su artículo12.1, se contemplaba la creación del Ministerio de Sanidad y Seguridad Social, que abarcaba todas las competencias de Servicios Sociales y las derivadas del ámbito de la Seguridad Social.

La nueva andadura del Ministerio de Sanidad y Seguridad Social tuvo como ministro a Enrique Sánchez de León,(querido Enrique, gracias por acompañarnos hoy), que realizó los primeros esfuerzos para vertebrar las nuevas estructuras de la sanidad y la seguridad social en España, apareciendo así el primer órgano de la Administración Central que va a tutelar la protección de la salud de los ciudadanos. A tal efecto se configura la Dirección General de Salud Pública, a semejanza de las existentes en los países europeos. Así como la Dirección General de Farmacia, donde uno de sus titulares el Dr. Reol Tejada.

7.- LA REFORMA DE LA PROTECCIÓN SOCIAL Y DE LA SANIDAD, DE 1978

Con la creación del Ministerio de Sanidad de 1977 se intentó poner orden en el marasmo de las competencias sanitarias del estado, la Seguridad Social y lo Servicios Sociales, dispersas y no gestionadas con el rigor que la nueva configuración del estado demandaba en aquellos momentos. Tuvo su máximo exponente en el real Decreto - Ley de 16 de noviembre de a978, sobre la gestión institucional de la Seguridad Social, la Salud y el Empleo, en el que se creaba el Instituto Nacional de la Salud (INSALUD), máximo exponente de la reforma en profundidad, que había que acometer.

Este Real Decreto supuso un cambio en la concepción del Sistema de Seguridad Social, ya que comienza a separar de una manera nítida la protección Social de la protección de la salud, para lo cual se crearon por un lado el Instituto Nacional de la Seguridad Social (INSS), el Instituto Nacional de la Salud (INSALUD) y el Instituto de Servicios Sociales (IMSERSO).

En el Real Decreto de 30 de julio de 1979, se regulaban las competencias del Instituto Nacional de la Salud y se le encomendaba el desarrollo, ejecución de los servicios de la prestación y de farmacéutica.

El INSALUD fue uno de los Organismos de mayor entidad, con un presupuesto de más de cuatro billones de las antiguas pesetas, cuando las prestaciones farmacéuticas supusieron una parte importante (más de un 25%) y con unos recursos de más de 240.000 personas.

Los que tuvimos unas cotas de responsabilidades directivas importantes, aglutinamos en un solo ente, todas las competencias de asistencia sanitaria de nuestro país, la red de la Seguridad Social, los servicios médicos del Mutualismo Laboral, los procedentes del Ministerio de la Gobernación, por señalar alguno de ellos, cada uno con sus peculiaridades y en una época de crisis económica y escasez de medios y falta de gestores, donde los pactos de la Moncloa adquirieron en el sector , la máxima extensión de su significado.

Pero allí, en el caserón de Alcalá 56, sede del INSALUD, sobre los cimientos del antiguo (INP) Instituto Nacional de Previsión, que marcó su profunda huella en los primeros años, con gran ilusión y con gran esfuerzo y tenacidad, construimos el embrión de lo que sería la gran reforma que había que acometer en años posteriores, quizás por el profundo sentido de la responsabilidad, me llevó a aceptar ser Consejero del Consejo General del INSALUD, que desempeñé durante 18 años, hasta su extinción, con independencia de mis responsabilidades, que fui ocupando en diez Ministerios, donde he desempeñado diferentes cargos como

servidor de lo público, con una vocación de servicio a los ciudadanos, que en el día de hoy mantengo, con plena disponibilidad. “Toda la vida seremos lo que seamos capaces de ser desde jóvenes”, decía el Maestro Gregorio Marañón.

Ahora, en este momento de mi toma de posesión como Académico Correspondiente, hago hincapié como decía el filósofo inglés Cumberland “más vale gastarse que enmohecerse “y parafraseando a Ramón y Cajal, en su magnífico libro Los tónicos de la Voluntad “ todo el mundo si se lo propone puede esculpir su propio cerebro”.

8.- LOS PRIMEROS PASOS PARA LA CONSTRUCCIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

Los primeros pasos, tanto desde el INSALUD como desde el Ministerio de Sanidad y Seguridad Social, para afrontar la reforma sanitaria en profundidad, no faltaron, pero la inestabilidad política, las desavenencias dentro del partido gobernante, dieron al traste con los diferentes intentos que querían llevarse a cabo, afectando de manera directa a los titulares del Departamento del Paseo del Prado.

Con la aprobación de la Constitución de 1978 llega un aire fresco a la sanidad, marcando un horizonte claro para la salud de los ciudadanos de nuestro país. La Carta Magna de 1978, dentro el capítulo tercero sobre los principios rectores de la política social y económica, en su artículo 43.1 establece el reconocimiento al derecho a la protección de la salud, principio básico que deben tutelar los poderes públicos en todas sus actuaciones.

La Ley General de Sanidad de 25 de Abril de 1986, obra del fallecido y malogrado Ernest Lluch, de la cual soy testigo en primera persona de sus catorce borradores, para conseguir una ley abierta y para todos, contemplaba un nuevo modelo sanitario moderno y conseguía poner a España en la línea marcada por la Organización Mundial de la Salud al tratar de implantar un Sistema de Salud.

La Ley General de Sanidad, que puso en marcha el Ministro Julián García Vargas (querido Julián, gracias por estar aquí esta tarde con nosotros), en su artículo tercero establecía el derecho a la asistencia sanitaria pública para toda la población, incluida la prestación farmacéutica, ofreciendo acceso a las prestaciones sanitarias en condiciones de igualdad. La universalización de la asistencia sanitaria para todos los ciudadanos supuso una ampliación de la cobertura que pasó al 99,1% de la población total, siendo el único sistema que no discrimina ni por edad, ni por enfermedad, ni por renta. Esta ley alumbraba la necesidad de una regulación especial de medicamentos y farmacia.

Segovia de Arana señalaba: "La asistencia sanitaria pública convertida a partir de la Ley General de Sanidad de 1986 en el Sistema Nacional de Salud, ha sido muy positiva ya que ha permitido una rápida y uniforme modernización de las instituciones sanitarias, especialmente de la hospitalización".

Así mismo una de mis aportaciones a esta Ley General de Sanidad, fue el Título VII, sobre la creación del Instituto de Salud Carlos III, constituido como órgano de apoyo científico – técnico de la Administración General del Estado y de los distintos servicios de salud de las comunidades autónomas. Organismo que por mi inclinación por la Investigación Biomédica y por la Formación en Ciencias de la Salud y de la Vida, hoy estoy adscrito.

Otro eslabón importante es la Ley del Medicamento de 20 de diciembre de 1990, que establecía principios generales y competenciales de la Ordenación farmacéutica.

9.- LA CONFIGURACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

El Sistema Nacional de Salud se configura a través de los servicios de salud de la Administración General del Estado y los servicios regionales de salud de las Comunidades Autónomas. La coordinación se establece a través del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, que posee un dispositivo público de servicios y prestaciones, incluidas las farmacéuticas, que cubre a toda la población española, con un esfuerzo económico y niveles de calidad técnica y profesional muy destacable, lo que ha contribuido de forma decisiva a la mejora del estado de salud de la población. En esta etapa destaca la labor del ministro José Manuel Romay Becaría, hoy Presidente del Consejo de Estado (querido José Manuel, gracias).

Cabe destacar que los elementos que han contribuido a la formación del Sistema Nacional de Salud son, entre otros:

- Aseguramiento Universal.
- Equidad en el acceso.
- Descentralización.
- Financiación pública, vía Presupuestos Generales del Estado.
- Vertebración de las políticas de promoción de la salud y de la prestación farmacéutica.

Hay que señalar también, la Ley de 26 de julio de 2006, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos sanitarios.

En los últimos años, se ha realizado un notable esfuerzo económico para el desarrollo de la asistencia sanitaria y farmacéutica, que ha contribuido a la consolidación y equilibrio del Sistema Nacional de Salud. Se ha establecido un marco financiero y se ha tenido en cuenta la ordenación de las prestaciones sanitarias y farmacéuticas.

Wangari Maathai, Nobel de la Paz 2004 decía: "No son las cosas grandes las que marcarán la diferencia, sino más bien los pequeños pasos que demos cada uno cada día".

El incremento de los gastos sanitarios para acercar la asistencia sanitaria a todos los ciudadanos, ha supuesto un avance notorio en comparación con los países más avanzados de la Unión Europea. El coste del Sistema sanitario público es comparativamente bajo, en función de los resultados tanto en salud como en asistencia sanitaria, que son comparables con los de Francia, Alemania y Reino Unido. Sin embargo, hoy necesita afrontar reformas para su sostenibilidad financiera, para lo cual hay que tener muy presente, por un lado a los profesionales sanitarios y por otro lado, a los ciudadanos. En definitiva, son dos núcleos ineludibles para dinamizar cualquier reforma. A fin de cuentas, se ha de trabajar sobre tres ideas básicas: corresponsabilidad, solidaridad y eficacia.

10.- LA VERTEBRACIÓN Y CONSOLIDACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

El Sistema Nacional de Salud, es apreciado por la inmensa mayoría de la población española y ha alcanzado la naturaleza privilegiada de los bienes irrenunciables e inexpropiables. Sin embargo y a pesar de los logros alcanzados, existen insuficiencias tanto en el funcionamiento operativo de los servicios como en los resultados, medidos en condiciones de salud de la población española. Por ello debe adaptarse a los cambios sociales y a las diferentes demandas sanitarias. Ello exigirá una reorientación de los servicios, según la cual además de curar se han de realizar actividades tendentes a un mayor desarrollo de la promoción y fomento de la cultura de la salud. Para ello es necesario implicar más a los ciudadanos a través de instituciones y organizaciones de ayuda mutua y voluntariado, así como potenciar y valorar el papel de las fundaciones.

Al Estado le toca gestionar una estructura central con una proyección horizontal en áreas básicas como la investigación, la formación, la acreditación y evaluación de medicamentos y la sanidad exterior.

El nuevo ritmo de la sanidad española debe plantearse cuál debe ser la configuración del Sistema. Para ello es necesario un replanteamiento a fondo del Consejo Interterritorial y la vertebración de una Alta Inspección, para hacer cumplir la legislación vigente que al Estado asigna el capítulo IV del título II de la

Ley General de Sanidad, para control y seguimiento de las directrices del Sistema y así evitar los desequilibrios territoriales, y contribuir a la equidad, cuestión muy importante para la salud de los ciudadanos.

De manera paralela hay que establecer estrategias para instaurar un diálogo permanente con los profesionales del sector, los interlocutores sociales, los líderes de opinión y los medios de comunicación. Existe un consenso generalizado sobre la necesidad de adoptar una serie de medidas que mejoren satisfactoriamente el servicio público de la sanidad y de las prestaciones farmacéuticas de España y para acometer dichas medidas, sería necesario diseñar una estrategia que suponga la ejecución de actuaciones que, a medio plazo, integrarán el conjunto de la reforma. Durante la ejecución de las medidas se irán despejando muchas incógnitas sobre qué modelo organizativo es mejor para España.

También hay que señalar el Real Decreto-Ley de 20 de Abril de 2012, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud

Para alcanzar nuevos objetivos deben implicarse las Comunidades Autónomas y la Administración General del Estado. Es conveniente señalar que los puntos críticos sanitarios inciden básicamente en el ámbito de la gestión, donde se producen problemas estructurales y de excesiva burocratización que condicionan en muchos casos la eficacia y eficiencia de la gestión. Como señalaba Ortega y Gasset, el verdadero tesoro del hombre es el tesoro de los errores, y en esta dirección hay que reflexionar sobre los logros, con sus luces y sus sombras, de nuestro Sistema sanitario.

En esta línea de consolidación y para el fortalecimiento del sector sanitario y de la sociedad civil donde los pacientes tienen que ser los principales sujetos activos en la promoción integral de la salud, se promulgó la Ley de Salud Pública de 4 de julio de 2011.

11.- EPÍLOGO

Quiero señalar que como seres humanos, nuestra salud y la de quienes están a nuestro cuidado, es motivo de preocupación cotidiana. Independientemente de la edad, sexo, condición socioeconómica, por lo que consideramos que la salud es un bien básico y precioso que poseemos. Además la falta de salud, puede impedirnos cumplir con nuestras obligaciones y responsabilidades. De alguna manera, esto quiere decir que cuando hablamos de bienestar, a menudo estamos pensando en salud.

Esculapio, en la mitología clásica, llamaba a la medicina, ”el arte de sanar “. El profesor Diego Gracia, señalaba que la salud no es un hecho, es un valor que hay que poner en relación con el resto del sistema de valores de una sociedad.

Así pues, el derecho a la salud es parte fundamental de los derechos humanos y de lo que entendemos por una vida digna. El derecho a disfrutar del nivel de vida lo más alto posible de salud física y mental. Ello conlleva una carga muy importante de gasto hospitalario y farmacéutico.

Ahora que estamos en un período de grave y profunda crisis económica globalizada, se requiere la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud. Por eso es perentorio fomentar un desarrollo de su sostenibilidad dentro de nuestra sociedad, ya que los recursos de los que hoy se dispone son insuficientes y se basan en la corresponsabilidad de todos los agentes implicados, para lo cual es necesario potenciar un sistema sanitario que sea eficaz y equitativo. Los ciudadanos españoles estamos orgullosos de este Sistema Sanitario, independientemente de las mejoras que todavía quedan por hacer, ya que se considera un patrimonio de todos.

Quiero rendir aquí, un homenaje a los profesionales de las Ciencias de la Salud y de la Vida con mi agradecimiento por haber trabajado en conseguir mayores cotas de salud para nuestro país, contribuyendo activamente con su profesionalidad.

Personalmente siempre he estado preocupado por la Sanidad y por la conquista de Salud para todos y como decía Gregorio Marañón: "El fin no es llegar, sino hacer". Y ese es, en definitiva, mi horizonte, mi brújula y mi timón.

Finalmente y termino, sólo me queda darles las gracias por su presencia y por acompañarme en mi toma de posesión de Académico Correspondiente de esta Real Academia Nacional de Farmacia, de lo cual me siento muy orgulloso y trabajaré en lo que se considere conveniente, por lo que estoy a disposición de la Junta de Gobierno.

HE DICHO

ANÁLISIS DE LIBROS

Antonio González Bueno

Académico Correspondiente. Editor asociado.
e-mail: edicion@ranf.com

Luis Pablo Núñez. Hacia una flora universal: la botánica y el español como lengua de la ciencia. San Millán de la Cogolla: Cilengua, 2012. 280 p.

- **ISBN: 978-84-939292-2-0**

Luis Pablo Núñez reconstruye, en este libro, el difícil camino por el que transitó el español entre los tratados botánicos renacentistas y barrocos, apegados a la tradición latina o árabe.

La difusión de los textos botánicos entre los farmacéuticos, herbolarios, drogueros y comerciantes de habla hispana requirió de la construcción y adaptación de nuevas voces, cuyo proceso analiza Pablo Núñez tomando como referencia a una veintena de tratados clásicos: las adaptaciones del Dioscórides anotadas por Andrés Laguna (1555), Amato Lusitano (1554) y Andrea Mattioli (1554), la Historia de las plantas de Rembert Dodoens (1554), las homónimas de Charles de l'Ecluse (1601), Antoine du Pinet (1561) y Matthias de L'Obel (1576), la Historia general de las plantas de Jacques Dalechamps (1587), el Plantarum, arborum, fruticum et herbarium effigies de Christian Egenolff (1552), el Herball or Generall historie of plantes de John Gerald (1597), la Historia de las plantas de John Ray (1686-1704), el Index nominum plantarum multilinguis de Christian Mentzel (1682), el Tractado de las drogas de Cristóbal de Acosta (1578), el Herbario nuovo de Castore Durante (1585), la Historia animalium de Conrad Gesner (1551-1558), la Historia natural de Ulisse Aldrovandi (1599-1668) y el Libro de los secretos de agricultura de Miguel Agustín (1626).

De cada uno de los tratados seleccionados, el autor aporta una cuidada descripción bibliográfica, analiza la presencia de voces castellanas en la denominación de las plantas citadas y, cuando la tradición textual se lo permite, señala las posibles referencias a la fuente de procedencia de las voces. En definitiva, utilizando criterios filológicos aplicados a la propia historia del libro,

intenta determinar los mecanismos que favorecieron la entrada de voces técnicas –relacionadas con la Botánica- en la lengua española.

La identificación local de la planta, a través de su nombre vernáculo, se convirtió en herramienta imprescindible para el trabajo cotidiano de quienes tenían que comerciar o trabajar con ella; ésta es la razón por la que, ya desde los textos medievales, el epígrafe de 'nomina' fue seguida de una –cada vez más prolija- lista de 'synonyma', no pocas veces recogida en unos índices finales, imprescindibles para la consulta del tratado botánico en cuestión, una compleja red terminológica a la que el sistema nomenclatural linneano pondría freno en los años centrales del siglo XVIII.

El estudio que nos ocupa va precedido de unos capítulos introductorios sobre la presencia de la lengua española en los textos botánicos renacentistas y barrocos, la justificación de la metodología y bibliografía utilizada, un breve panorama de la Botánica en los siglos XVI y XVII, insistiendo en la particular preeminencia de los 'Dioscórides' durante el Renacimiento, y algunos aspectos bibliográficos sobre el libro técnico en el período (singularidad de la imprenta plantiniana, el valor de las ilustraciones o la presencia de estos libros en bibliotecas privadas, entre otros). Culmina con un 'Índice de voces', donde quedan recogidas, a modo de concordancias, los términos relacionados en el texto, con el doble ánimo de mostrar la incorporación de estas voces al español –en sus diversas variantes gráficas- y la riqueza léxica de las obras estudiadas

El ensayo de Luis Pablo Núñez nos ayuda a entender cómo el español comenzó a consolidarse como vehículo del conocimiento científico y el modo en que se compaginó la utilización de textos científicos –en el que la lengua latina siguió ejerciendo su predomino- con el empleo de nombres vernáculos, especialmente útiles en el trabajo de los boticarios; en definitiva, un interesante estudio tanto para la historia del libro como para la historia de la ciencia.

Ana María Pascual-Leone (ed.). Retroceso en el tiempo. La investigación biomédica en España. Testimonios y reflexiones: lecturas para el futuro. Madrid: Real Academia de Farmacia, 2012. 390 p.

- **ISBN: 978-84-938172-8-2**

En 1930, dentro de las líneas de trabajo emprendidas por Tomás Navarro Tomás en la sección de Filología del Centro de Estudios Históricos que, dependiente de la Junta para Ampliación de Estudios, dirigiera Ramón Menéndez Pidal Ramón, se gestó la idea de reunir los testimonios sonoros, que proporcionaran información sobre el lenguaje, en un 'archivo de la palabra'; gracias a su trabajo hoy conocemos las voces –y los argumentos- de Azorín, Juan Ramón Jiménez, Pío Baroja o Santiago Ramón y Cajal, entre otras personalidades de la generación del 27. No muy diferente es el proyecto emprendido por Ana María Pascual-Leone quien, ahora a través de la palabra escrita, nos proporciona un 'archivo' con los relatos de las experiencias autobiográficas de José María Segovia de Arana, Gertrudis de la Fuente Sánchez, Julio Rodríguez Villanueva, Gabriela Morreale de Escobar, Ana María Pascual-Leone Pascual, Claudio Fernández de Heredia Adánez, Federico Mayor Zaragoza, Pilar González González, Bartolomé Ribas Ozonas, Rosario Lagunas Gil, José Rodrigo García, Juan A. Subirana, Emilio Muñoz Ruiz, Rafael Sentandreu Ramón, María Antonia Günther Novell, Antonio Sillero Repullo, Margarita Salas Falgueras, Emilio Gelpí Monteys. Vicente Conejero Tomás, Consuelo Guerri Sirera y Luis Miguel García Segura.

¿En qué medida la experiencia de estos investigadores, que trabajaron durante los 'años grises' de la postguerra, puede servirnos hoy de elemento de reflexión para bosquejar medidas de política científica con la que superar estos momentos de crisis? La respuesta la aportan sus propios testimonios; ellos y ellas repasan sus trayectorias vitales –y las de los que precedieron de manera inmediata- en un sugestivo compendio de auto-biografía, ensayo de política científica y elementos para la historia de la ciencia, de lectura imprescindible para quienes quieran conocer los por qué de la investigación española de la postguerra, analizar la situación por la que actualmente atraviesa la investigación biomédica en España y colaborar en el diseño de estrategias de futuro, aprovechando la experiencia de quienes nos antecedieron.

Son memorias y reflexiones escritas desde la tranquilidad de espíritu que proporciona una amplia experiencia profesional, alejada de la necesidad de justificar una trayectoria o satisfacer una demanda académica o de la inmediatez que demandan las actuales redes sociales, siempre ávidas de un última primicia. Son testimonios limpios, no manipulados por la pluma de un biógrafo, construidos

con las palabras y las ideas de quienes, en los años de postguerra, supieron elevar el nivel de la investigación realizada en España a cotas próximas a las de los países de nuestro entorno europeo y que ahora nos proporcionan un valioso material para la historia y para la meditación.

Cada autor aporta, sobre un guión flexible proporcionado por la editora, el relato de su propia vivencia, de sus recuerdos de ese 'camino de rosas con todas sus espinas' que constituye su historia. No hay dogmas, no hay intereses que dirijan a los protagonistas hacia una idea preconcebida, no hay direccionalidad hacia unas conclusiones predeterminadas que resulten 'políticamente correctas'. Cada testimonio es una reflexión personal -más o menos crítica, más o menos compartida- sobre la realidad social, política y económica en la que le tocó vivir. Las vivencias y las experiencias se contemplan siempre de forma subjetiva; y así se nos muestran en este volumen compilatorio; es el lector quien, de la lectura de todas las aportaciones, deberá formar un juicio crítico de las dificultades -y de los logros- de la investigación en los años de post-guerra, de los mecanismos utilizados para aumentar la visibilidad internacional de nuestro trabajo y de los esfuerzos por hacer llegar a la sociedad los beneficios que la investigación conlleva.

Es mucho lo que se ha avanzado en la investigación biomédica en España; entre las mermadas ayudas gestionadas a través de 'apoyos personales' y las políticas científicas bosquejadas por la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica (1958) y desarrolladas por la Comisión Interministerial de Investigación Científica y Técnica (1986) que pusiera en vigor la Ley de fomento y coordinación general de la investigación científica y técnica (1986) -ya de por si toda una demostración pública de interés por la ciencia-, existe un evidente avance; desde los oscuros sótanos de las Facultades universitarias, espacios desechados para actividades docentes, a los modernos centros de investigación –algunos en exceso ampulosos- hay otro indudable avance; desde unos hospitales concebidos como refugio de pacientes crónicos o incurables a los actuales espacios de atención especializada, con centros de investigación anejos diseñados para avanzar en la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades, se observa otro marcado avance. La inversión ha dado sus frutos; desde ocupar un lugar irrelevante en el ranking internacional a que alguno de los centros de investigación española –y de los investigadores que en ellos trabajan- se sitúen entre los diez primeros del mundo (SIR World Report 2012. Global Ranking), también hay un incuestionable avance.

Este progreso se debe, en parte, al aumento de la financiación -pública y privada-, pero sobre todo al esfuerzo –continuo y perseverante- de quienes pese a la inestabilidad profesional, la complejidad de compaginar la vida profesional con la personal, el menguado beneficio económico, la presión burocrática y la rigidez

del sistema, optaron por dedicar sus esfuerzos a la investigación. Sus testimonios, como actores y como testigos, quedan condensados en las casi cuatrocientas páginas, bien ilustradas, que componen este interesante volumen.

Los investigadores de la postguerra tuvieron el difícil reto de volver a trenzar las redes internacionales que el conflicto bélico había destruido, de refundar las estructuras y de construir los equipos –técnicos y humanos- necesarios para que España volviera a ocupar su lugar entre los países europeos de su entorno; lo consiguieron con mucho esfuerzo y algunos medios económicos. Hora es de no desandar lo ya avanzado, de procurar una estabilidad económica y profesional que permita la necesaria continuidad en las líneas de trabajo desarrolladas, de elaborar un 'pacto social' que asegure la adecuada financiación a los grupos de investigación que configuran la ciencia española.

Construir fue difícil; los testimonios condensados en este volumen nos remiten a la precariedad económica y a la parquedad de oportunidades de los duros 'años grises'; al esfuerzo titánico por salir de la oscuridad y de la invisibilidad a la que estábamos confinados. Destruir es fácil, basta con dejar ahogar los proyectos en desarrollo. De una u otra manera, todos los investigadores que participan en este volumen lanzan el mismo grito de alarma: sostener nuestros actuales logros –y aún aspirar a una deseable mejora- exige mantener un sistema de investigación estable, alejado de fluctuaciones partidistas basadas en intereses económicos, políticos, ideológicos o de cualquier otra índole. Los testimonios, memorias y experiencias condensadas en este volumen no deben caer en saco roto.

MEDICAMENTA NON MELLA