



Información académica

Bartolomé Ribas Ozonas

Académico Secretario de la Real Academia Nacional de Farmacia

e-mail: secretaria@ranf.com

Reiniciada la actividad académica tras el ralenti estival de los meses de julio y agosto, en el mes de septiembre se celebró una Toma de Posesión de Académico de Honor y una jornada científica enmarcada en la "**Cátedra Pedro Guillén de Medicina Regenerativa**".

El 28 de septiembre tomó posesión como Académico de Honor el **Excmo. Sr. D. Pedro Guillén García**, Director de la Clínica CEMTRO, quien pronunció su discurso titulado: "**De la escayola al cultivo celular**". Pronunció la "laudatio" el Académico Secretario de la RANF, **Excmo. Sr. D. Bartolomé Ribas Ozonas**.

En sus palabras señaló que el Dr. Pedro Guillén nació en Archena (Murcia) en el año 1938. Se trasladó a Madrid para cursar los estudios de Licenciatura en la Universidad Complutense de Madrid. Realizó su tesis doctoral con la calificación de Sobresaliente cum laude en la Facultad de Medicina de dicha Universidad.

Su labor académica y de profesor universitario le lleva a desempeñar distintos cargos como: Profesor funcionario del cuerpo de titulares de la Universidad. Complutense de Madrid; especialista en traumatología y ortopedia del deporte; Catedrático Extraordinario y Decano Honorario de la Universidad Católica San Antonio de Murcia; Director de varias Escuelas de Fisioterapia y Traumatología del Deporte; Associate Professor of Orthopaedics and Traumatology "Honoris Causa" por The Constantinian University, City of Cranston, State of Rhode Island, USA en 2004. Doctor Honoris Causa por la Universidad Católica de San Antonio de Murcia. Tema: Medicina, Moral y Ciencia. en 2007. Doctor Honoris Causa por la Universidad Rey Juan Carlos de Madrid, en 2008; Doctor Honoris Causa por la Universidad Pontificia de Salamanca, en 2015; Director y Co-director de tesis doctorales en ciencias básicas, traumatología y cirugía ortopédica y fundamentalmente sobre traumatología del deporte.

Dentro de la labor asistencial e investigadora ha ocupado los cargos de: Jefe del Servicio de Traumatología y C.O. del Centro de Rehabilitación MAPFRE-FREMAP (1972-2000); Director Médico del Centro de Rehabilitación MAPFRE-FREMAP (1979-2000); Director Nacional de los Servicios Médicos de MAPFRE-FREMAP (1979-2000); Fundador y Director de la Clínica CEMTRO desde 1998; Fundador y Presidente de la Fundación Dr. Pedro Guillén; Fundador y Director de la Unidad Internacional Investigadora Biomédica; Director del Curso Internacional de Patología de la Rodilla, anual, y celebrado ininterrumpidamente durante 33 años. Ha recibido innumerables premios y distinciones. Cabe destacar el Premio Nacional de Investigación en 1983 concedido por la Sociedad Española de Traumatología y Cirugía Ortopédica. Premio Nacional de Investigación en Medicina Deportiva, y la Medalla al Mérito del Trabajo, otorgada por el Ministerio de Trabajo e Inmigración en 2011.

Es miembro de numerosas Academias nacionales e internacionales, Académico de Honor de la Academia de Cirugía Española; Secretario General de la Academia de Cirugía de Madrid. (1985-1999). Es Académico Correspondiente de numerosas Academias, como: Real Academia de Medicina de Murcia; de la Real Academia de Medicina y Cirugía del Distrito de Cádiz; de la Real Academia Nacional de Medicina; Académico de Honor de la Academia de Ciencias Médicas de Cantabria (Medicina, Farmacia, Veterinaria y Ciencias Afines). Académico de Honor de la Academia Médico-Quirúrgica Española; de la Real Academia Nacional de Farmacia; de la Academia de Farmacia de Santa María de España; de la Academia de CC. Veterinarias de la Región de Murcia; Académico de Honor de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia;

El Dr. Pedro Guillén en su Discurso de Ingreso, trató el tema titulado: "De la escayola al cultivo celular", en el que nos explicó que la lesión del sistema músculo esquelético que siempre ha acompañado al hombre en su paso por la tierra, ha tenido distintos tratamientos y todos ellos estaban en consonancia con los avances bio-tecnológicos que existían en el momento de producirse, y expuso los métodos terapéuticos que una herida, luxación, fractura o traumatismo, recibían según los conocimientos médicos del siglo o año que sucedían, ya que la medicina es una disciplina nacida del "homo sapiens" y por todo ello ha estado unida a la evolución que la ha caracterizado, y a nuestra especie a lo largo de la historia. Una

fractura siempre fue tratada con reposo y en descarga para evitar el dolor y para que consolidara. Y así por distintos aplicaciones, como maderas o astillas vendadas, para de esta manera inmovilizar la zona lesionada. A partir de 1852, momento en el que Anthonius Mathijsen inventó el yeso, y hasta nuestros días, se considera a este procedimiento como el ideal. Pero el yeso, “la escayola”, presenta inconvenientes, como la inmovilización, que se ha ido eliminando con la *osteosíntesis*, es decir, reducir la fractura y mantenerla con tornillos, placas, clavos, y así evitar la inmovilización y la rigidez articular.

La aplicación de la *osteosíntesis* ha sido posible por los avances en asepsia, metalurgia y anestesia. Después la articulación artrósica en personas edadas ha sido sustituida por prótesis con excelentes resultados, tanto que el paciente puede hacer su vida normal, incluso deporte. ¡Que un hueso fracturado tiene que ser inmovilizado para que se una, o cure, debe ser universalmente reconocido!

Y ahora la célula como medicamento, es una oportunidad terapéutica, que bien multiplicándola, haciéndola crecer, o haciéndola cambiar de función, se ha convertido en el protagonista de la ingeniería celular, y de este modo con la Medicina Regenerativa, hoy por hoy presenta las mejores credenciales posibles para asumir el desafío que suponen reparar o reemplazar órganos o tejidos enfermos o mermados, bien por el desgaste inherente a la edad, o bien como consecuencia de una determinada patología.

La evolución biotecnológica no ha hecho más que comenzar. Y, como todas las revoluciones, resulta difícil predecir cómo acabará y qué nos deparará.

Ese mismo día se celebró la primera jornada científica enmarcada en la recién creada "**Cátedra Pedro Guillén de Medicina Regenerativa**". En esta ocasión tuvimos el honor de contar con dos científicos punteros en el panorama mundial en esta disciplina. Bajo la Presidencia y Presentación del **Excmo. Sr. D. Mariano Esteban Rodríguez**, Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia, se dio paso a las ponencias de los eminentes científicos siguientes.

El **Excmo. Sr. D. Juan Carlos Izpisúa Belmonte**, Académico de Honor de esta Real Academia Nacional de Farmacia y Doctor en Bioquímica y Farmacología, Jefe de Investigación Gene Expresion Laboratory, Salk Institute, La Jolla California (USA), quien nos ilustró acerca de la "**Regeneración Tisular, Enfermedad y Envejecimiento**".

El Dr. Izpisúa Belmonte nos resumió su amena conferencia en inglés, como sigue: The area of research is focused on the understanding of stem cell biology, organ and tissue development and regeneration. His observations include uncovering the role of some home box genes in limb patterning and specification, as well as the identification of the molecular mechanisms that determine how the different cell type precursors of internal organs are organized spatially along the embryonic body axes. During the last few years he has made seminal discoveries in the field of tissue and organ regeneration, the differentiation of human stem cells into various tissues, and the molecular basis underlying aging and somatic cell reprogramming and (epi)genetic editing. These observations may help towards the discovery of new molecules as well as specific cell based treatments for a wide variety of diseases afflicting mankind.

Aging is the major risk factor for many human diseases including organ failure. In vitro studies have demonstrated that cellular reprogramming to pluripotency reverses cellular age, but alteration of the aging process through reprogramming has not been directly demonstrated in vivo. I will report that partial reprogramming by short-term cyclic expression of Oct4, Sox2, Klf4, and c-Myc (OSKM) ameliorates cellular and physiological hallmarks of aging, tissue and organ physiology and prolongs lifespan in a mouse model of premature aging. Similarly, expression of OSKM in vivo improves recovery from metabolic disease and muscle injury in older wild-type mice. The amelioration of age-associated phenotypes by epigenetic remodeling during cellular reprogramming highlights the role of epigenetic deregulation as a driver of mammalian aging. Recent results on how to genetically modify and reverse the aging process are explained. Establishing in vivo platforms to modulate age-associated epigenetic and genetic marks may provide further insights into the biology of aging and tissue and organ regeneration.

Seguidamente el eminente **Prof. Dr. Manuel Serrano Marugán**, Profesor ICREA, Instituto de Investigación Biomédica (IRB Barcelona), disertó sobre: "**Senescencia celular y reprogramación en respuesta al daño Tisular**".

Manuel Serrano obtuvo el Doctorado en Biología Molecular en 1991, en la Universidad Autónoma de Madrid, trabajando en el laboratorio de Margarita Salas. Entre 1992 y 1996 Serrano trabajó en el laboratorio dirigido por David Beach en el Cold Spring Harbor Laboratory (Nueva York, USA). En este período, Serrano hizo su descubrimiento más importante con la identificación y caracterización del gen p16, uno de los genes más importantes en la protección contra el cáncer. Serrano volvió a España en 1997 para dirigir un grupo de investigación, primero en el Centro Nacional de Biotecnología, y a partir de 2003 en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Desde 2010 es Director del Programa de Oncología Molecular del CNIO.

Manuel Serrano es reconocido internacionalmente como uno de los líderes en el campo de la supresión tumoral. Además del descubrimiento del gen p16, sus principales contribuciones han sido el identificar la senescencia celular como una de las principales respuestas celulares anti-cancerosas. Recientemente ha demostrado por primera vez que la senescencia celular también ocurre durante el desarrollo embrionario participando en procesos de remodelación tisular.

El grupo de Serrano fue pionero en la generación de ratones modificados genéticamente para que sean resistentes al

cáncer, y también en la conexión entre los genes protectores del cáncer y la protección contra el envejecimiento.

En los últimos años las líneas de investigación del grupo de Serrano se han ampliado al metabolismo y su relación con el envejecimiento, y a la reprogramación celular. Su grupo fue el primero en demostrar que es posible reprogramar las células dentro del organismo hasta alcanzar pluripotencia, descubrimiento que fue considerado Avance del Año 2013 por la revista *Nature Medicine*. Más recientemente han reportado en la revista *Science* (2016) que la reprogramación *in vivo* se fomenta enormemente cuando coexiste un daño tisular gracias a la producción del factor IL-6.

El daño tisular y la senescencia proporcionan señales críticas para la reprogramación celular *in vivo*. La expresión ectópica de los factores de transcripción OCT4, SOX2, KLF4 y cMYC (OSKM) permite la reprogramación de células adultas diferenciadas en células pluripotentes, conocidas como células madre pluripotentes inducidas (iPSCs), que son funcionalmente equivalentes a las células madre embrionarias. La expresión de OSKM *in vivo* conduce a la desdiferenciación y reprogramación generalizada de células dentro de tejidos y, eventualmente, a la formación de teratomas (tumores que surgen de iPSCs). Los mecanismos moleculares que funcionan durante la reprogramación OSKM *in vitro* han sido ampliamente caracterizados; sin embargo, poco se sabe sobre la reprogramación *in vivo*.

El proceso de reprogramación de OSKM es ineficiente tanto *in vitro* como *in vivo*. Se han identificado *in vitro* varias barreras intrínsecas de células, la mayoría de las cuales se activan por daño celular y son particularmente prominentes en las células envejecidas. Mecánicamente, estas barreras intrínsecas de las células a la reprogramación están mediadas principalmente por los supresores tumorales p53, p16INK4a y ARF (estos últimos están codificados por el locus del gen *Ink4a/Arf*). En este trabajo, investigamos el efecto que tienen sobre la reprogramación “*in vivo*” estos supresores tumorales, el daño celular, y el envejecimiento.

Como resultados, encontramos que la expresión de OSKM “*in vivo*” no sólo desencadena la reprogramación de algunas células, sino que también infringe un daño extenso en muchas otras células, lo que las lleva a un estado conocido como senescencia celular. Las células senescentes se caracterizan por su incapacidad para proliferar y por la secreción de citoquinas inflamatorias. Hemos observado una correlación positiva entre la senescencia y la reprogramación impulsada por OSKM. Por ejemplo, los tejidos que carecen de p16INK4a/ARF no experimentan senescencia, y su capacidad de reprogramar está gravemente comprometida. Por el contrario, en los tejidos que carecen de p53, el daño es desenfrenado; esto conduce a niveles máximos de senescencia, a la producción exacerbada de citoquinas y al aumento de la reprogramación “*in vivo*”. Para explorar la conexión entre senescencia y reprogramación, manipulamos estos procesos “*in vivo*” mediante intervención farmacológica. Un aumento de la senescencia producida por Palbociclib (un fármaco que imita funcionalmente p16INK4a) resulta en mayores niveles de reprogramación. Por el contrario, una reducción de la senectud lograda por Navitoclax (un fármaco proapoptótico con selectividad frente a células senescentes) conduce a una disminución de la reprogramación *in vivo*. Encontramos que la interrelación entre la senescencia y la reprogramación está mediada por el microambiente rico en citoquinas asociado con las células senescentes. Esto se basa, entre otras pruebas, en la observación de que la inhibición farmacológica de NFκB, un impulsor principal de la producción de citoquinas, reduce la reprogramación *in vivo*. El análisis de las citoquinas inflamatorias producidas por las células senescentes, tanto *in vivo* como *in vitro*, nos llevó a identificar a la interleuquina-6 (IL-6) como un factor secretado crítico responsable de la capacidad de las células senescentes para promover la reprogramación. En apoyo de esto, el bloqueo de la IL-6 o PIM, su efector de la quinasa aguas abajo, reducían potentemente la reprogramación “*in vivo*”. Estas observaciones pueden ser recapituladas *in vitro*, donde la eficiencia de reprogramación se ve fuertemente potenciada por la presencia de células dañadas o por el medio condicionado derivado de células dañadas. Además, la inmunodepleción de IL-6 del medio acondicionado abolía la reprogramación. Habiendo establecido que la senescencia promueve la reprogramación, estudiamos si la lesión del tejido que conduce a la senescencia tiene un efecto positivo en la reprogramación impulsada por OSKM.

Mostramos que el daño de tejido inducido por Bleomicina promueve fuertemente la reprogramación en el pulmón. Por último, el envejecimiento, que se asocia con mayores niveles de senescencia celular, también favorece la reprogramación impulsada por OSKM, tanto en ratones con progeria como en ratones fisiológicamente envejecidos.

En conclusión, la expresión de OSKM *in vivo* desencadena dos resultados celulares diferentes: reprogramación en una pequeña fracción de células, y daño y senescencia en muchas otras células. Existe una fuerte asociación positiva entre estos dos procesos, ya que la senescencia celular crea un contexto tisular que favorece la reprogramación impulsada por OSKM en células vecinas.

El efecto positivo de la senescencia en la reprogramación está mediado por factores secretados, de los cuales IL-6 es un jugador clave. Esto también sería aplicable a la lesión de los tejidos y el envejecimiento, donde hay una acumulación de células senescentes que envían señales a las células circundantes para promover la desdiferenciación y reprogramación conducida por OSKM. Una interacción conceptual similar puede ocurrir en condiciones fisiológicas, donde la senescencia causada por el daño podría inducir la desdiferenciación celular para promover la reparación tisular. Modelo de interacción entre la senescencia (asociada al daño tisular) y la reprogramación (que se propone como paso previo a la reparación).

Cerró la Sesión el Presidente de la Cátedra de su nombre, el **Excmo. Sr. D. Pedro Guillén García**, Académico de Honor de la Real Academia Nacional de Farmacia Fundador y Director de la Clínica CEMTRO.

Entrega de medallas.

Recientemente, el pasado jueves 28 de septiembre, nuestro Académico Secretario, Excmo. Sr. D. Bartolomé Ribas Ozonas, hizo entrega a nuestro Presidente de la RANF, Excmo. Sr. D. Mariano Esteban Rodríguez, de las Medallas Conmemorativas del 80 Aniversario de la Asociación de Farmacéuticos de Brasil; y de la medalla del 50 Aniversario de la creación de la Academia Nacional de Farmacia de Brasil. Ambas medallas se le habían entregado al Académico Secretario D. Bartolomé Ribas Ozonas

Este reconocimiento fue celebrado anteriormente en el marco de VIII Encuentro de Academias Iberoamericanas de Farmacia, celebrado en Paraguay el pasado mes de septiembre, al cual acudieron en representación de la RANF, nuestro Académico Secretario, Excmo. Sr. D. Bartolomé Ribas Ozonas, y nuestro Vicepresidente, Excmo. Sr. D. Benito del Castillo García, este último en representación de la Academia de Farmacia de Castilla-León.

Necrología

Nuestra Real Academia ha tenido la triste noticia y pre tanto importante pérdida por el fallecimiento de nuestro amigo y compañero Académico D. Manuel Ortega Mata. La Academia expresó sus condolencias a su hijo, Excmo. Sr. D. Fidel Ortega Ortiz de Apodaca, también Académico de nuestra Institución, y a su familia, acompañándose con una corona de flores de parte de nuestra Academia. Se celebró el funeral, que estuvo abarrotado de familiares, compañeros y amigos, profesores, bedeles y personal conocido, donde se manifestó el pésame a tan admirable y encomiable persona, y brillante Académico.

Bartolomé Ribas Ozonas
Académico Secretario RANF