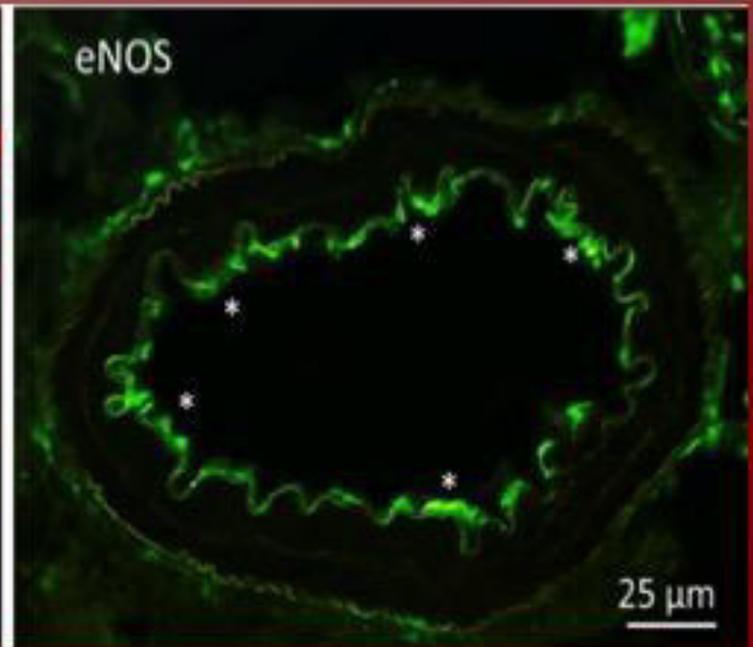
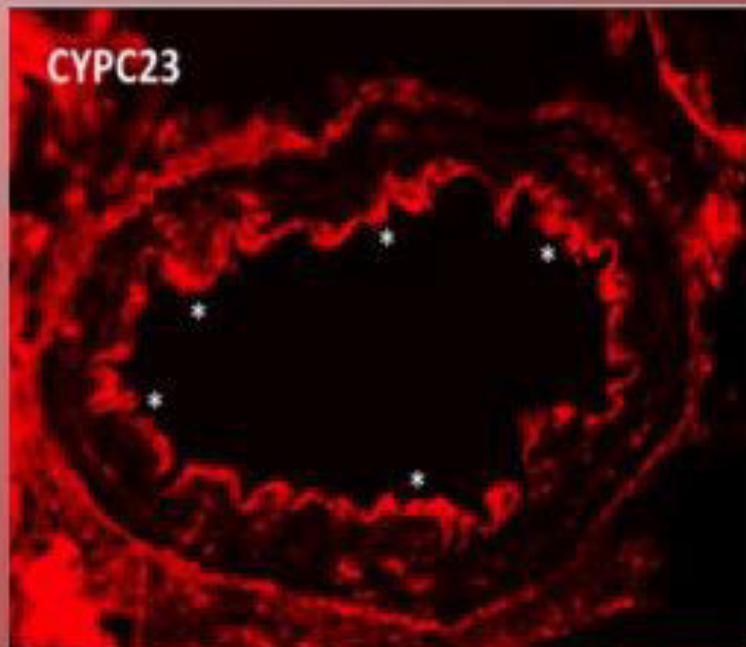


ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

Volumen 85 | Número 4 | Octubre-Diciembre 2019 | Páginas 277-335



www.analesranf.com

ISSN 1697-4271



REAL ACADEMIA
NACIONAL DE
FARMACIA



Instituto
De España



Ministerio de
Educación
Cultura y Deporte

Publicación científica electrónica trimestral

Madrid, Spain



EDITORIAL

INFORMACIÓN EDITORIAL.....	283
----------------------------	-----

ANÁLISIS DE LIBROS

JOSÉ MANUEL LÓPEZ GÓMEZ. FARMACIA Y SOCIEDAD EN LA RIBERA BURGALESA: JUAN FRANCISCO DE LA MONJA (1744-1820). BURGOS: REAL ACADEMIA BURGENSE DE HISTORIA Y BELLAS ARTES / INSTITUCIÓN FERNÁN GONZÁLEZ, 2009. 300P.....	284
---	-----

Antonio González Bueno

OPINIÓN

COMENTARIO SOBRE DOS NOTICIAS.....	286
------------------------------------	-----

Carmen Avendaño López

ARTÍCULOS

ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO: PAPEL EN LA FUNCIÓN VASCULAR Y EN LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL ASOCIADA A LA ENFERMEDAD METABÓLICA	288
---	-----

Dolores Prieto Ocejo

LA FARMACIA EN PEQUEÑO: APROXIMACIÓN AL MUNDO DE LOS NANOMATERIALES EN SUS APLICACIONES FARMACÉUTICAS	301
---	-----

Isabel Izquierdo Barba

INFORMACIÓN ACADÉMICA

PRESENTACIÓN DE LA ILMA. SRA. DÑA. DOLORES PRIETO OCEJO, PARA LA TOMA DE POSESIÓN COMO ACADÉMICA CORRESPONDIENTE DE LA RANF	306
---	-----

Albino García Sacristán

PRESENTACIÓN ILMA. SRA. DÑA. ISABEL IZQUIERDO BARBA PARA LA TOMA DE POSESIÓN COMO ACADÉMICA CORRESPONDIENTE DE LA RANF	309
--	-----

María Vallet Regí

SESIÓN NECROLÓGICA EN MEMORIA DEL EXCMO. SR. D. MANUEL DOMÍNGUEZ CARMONA, MEDALLA N.º4	311
--	-----

Bartolomé Ribas Ozonas, Antonio R. Martínez Fernández, Juan Tamargo Menéndez

IN MEMORIAM MARGARITA SALAS (1938-2019)	323
---	-----

Francisco José Sánchez Muniz

INFORMACIÓN ACADÉMICA CUARTO TRIMESTRE 2019	328
---	-----

Antonio R. Martínez Fernández

COMITÉ CIENTÍFICO – EDITORIAL

Director-Editor en Jefe

Prof. Dra. Mercedes Salaices Sánchez. España

Editor Científico

Prof. Dr. José Carlos Menéndez Ramos. España

Editores Asociados

Prof^a. Dra. María del Carmen Avendaño López, España

Prof. Gregorio Rodríguez Boto, España

Consejo Editorial

Prof. Dr. Bartolomé Ribas Ozonas, España

Prof. Dr. Ángel María Villar del Fresno, España

Prof. Dr. Juan Ramón Lacadena Calero, España

Prof. Dr. Eugenio Sellés Flores, España

Prof^a. Dra. Ana María Pascual-Leone Pascual, España

Prof^a. Dra. M^a del Carmen Francés Causapé, España

Comité Científico Internacional

Aquiles Arencibia Orrego, Chile

Bernard Portha, Francia

Herbert Zimmermann, Alemania

Geoffrey Burnstock, Reino Unido

Vicenzo Tortorella, Italia

Fernando Quevedo Ganoza, Perú

Adolfo Pérez Miravete, México

Kazurhiro Imai, Japón

Carl-Göran Edén, Suecia

Lucette Bardet, Francia

Joaquim Alexandre Ribeiro, Portugal



José Manuel López Gómez. *Farmacia y sociedad en la Ribera burgalesa: Juan Francisco de la Monja (1744-1820)*. Burgos: Real Academia Burgense de Historia y Bellas Artes / Institución Fernán González, 2009. 300 p. ISBN: 978-84-09-11517-4.

Antonio González Bueno¹

¹Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid

* Corresponding author: agbueno@ucm.es

An Real Acad Farm Vol. 89, Nº 4 (2019), pp. 284-285

Received: November 11, 2019 Accepted: December 1, 2019

Language of Manuscript: Spanish

Nada tan necesario, y a la vez difícil de trabajar, como la historia local; esa compleja y exhaustiva búsqueda en los archivos diocesanos, municipales o de protocolos notariales en busca de un nombre, una fecha o un documento que nos permita completar el puzle de la ‘pequeña’ historia de un pequeño ámbito territorial; un trabajo, minucioso, que parece alejarse del ámbito de la historia de las ideas, de las grandes biografías o de una visión global de la historia de los pueblos, pero que nos ofrece información precisa sobre la cotidianidad histórica: desde el pago en fanegas de cebada y trigo al precio de la cántara de vino; sobre esas pequeñas cosas que permiten sostener las ideas generales.

José Manuel López Gómez nos acerca al mundo vivido por los sanitarios, fundamentalmente médicos y boticarios, pero no sólo, en el ámbito de la Ribera burgalesa, entre los años que median entre los centrales del XVIII y la primera mitad del siglo XIX, y lo hace trabajando con las fuentes primarias, los documentos que conservan los archivos diocesanos de Burgos y de Valladolid, el General de Simancas, el Histórico Provincial de Burgos, el de las Reales Academia Nacional de Medicina y Nacional de Farmacia, el de la Real Academia de Medicina de Cataluña, el fondo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Madrid y el del Colegio de Médicos de la Provincia de Burgos, completados con otras impresos como el *Boletín Oficial de la Provincia de Burgos*.

Su objetivo: analizar la actividad profesional de los sanitarios burgaleses, instalados en la comarca de la Ribera, desde una doble visión: lo rutinario de sus trabajos y la realización de otras actividades singulares destinadas a potenciar el avance del conocimiento. El texto nos define la fuerte raigambre familiar de estas profesiones: no sólo en el tradicional esquema representado en la sucesión de padres a hijos, sino en el arraigo de grupo que propicia los matrimonios entre miembros de una misma generación, consolidando así un entramado de especial importancia social y que sólo el estudio detenido de la documentación empleada para la construcción de una historia local permite bosquejar.

El tótem sobre el que gira este estudio es la figura del boticario Juan Francisco de la Monja (1744-1820); en torno a él se dibuja una trama familiar compuesta por su padre, Ignacio de la Monja, boticario en Peñaranda del Duero, casado con María Vinuesa, viuda de boticario Francisco del Val, que anteriormente había ejercido en esta población; Ignacio del Val, su hermanastro, boticario en Calatañazor; su madre, María del Castillo, segunda esposa de su padre; su hermana, Rosa Ignacia, casada con el boticario Nicolás de Capa, quien se hizo cargo de la farmacia de Peñaranda a la muerte de su padre; su otra hermana Josefa, casada con Francisco Esteban, cirujano de Campillo de Aranda... y por supuesto su propio enclave familiar del que nos ocuparemos más adelante.

No es esta la única saga; sin desvelar la totalidad de ellas, baste señalar los matrimonios entre el médico Juan Francisco de Amatriayn con Juliana Ximeno, hija de Domingo Ximeno, boticario en Peñaranda, hermana -por tanto- de Jacinto Ximeno Núñez, quien sucedería a su padre al frente de la botica; o la del cirujano de Fuentelcesped, Bartolomé Serrano quien casó a su hija, Ramona Serrano, con Vidal Rodríguez Matía, médico-cirujano de Santa Cruz la Salceda.

Juan Francisco de la Monja ejerció en la farmacia paterna de Peñaranda de Duero un par de años, entre 1776 y 1778, allí contrajo matrimonio con Teresa Miguel Álvarez, hija de Pedro Miguel Pajares, médico titular de Peñaranda; posteriormente se instaló en Campillo de Aranda, donde residió de 1781 a 1784; pasó luego a Fuentelcesped, donde vivió y trabajó hasta el final de sus días. Su saga fue continuada por su hijo, Mauricio de la Monja, boticario en Fuentelcesped, quien ejerció, hasta 1867, en las mismas dependencias que lo hiciera su padre. Y, cómo no, en el seno de su propia familia se perpetuaron los matrimonios entre afines: su hija Silvestra casó con Gaspar Cuñado, boticario en Caleruga y, tras enviudar de éste, con Lucas Álvarez, también boticario, quien se hizo cargo de la botica de su difundo esposo, entonces ubicada en Campillo de Aranda; y otra de sus hijas, Paula, matrimonió con Francisco de los Reyes, boticario o cirujano en Tudela de Duero (Valladolid).

El texto de José Manuel López Gómez no sólo aporta noticias biográficas; ubica al personaje en el lugar en que habitó y prestó sus servicios: el escenario donde el protagonista desarrolla su actuación; por las páginas de esta obra transitan los médicos y farmacéuticos que trabajaron en Peñaranda de Duero y Fuentelcesped entre los años finales del XVII y los últimos del XIX. Amalgamando toda la información, se encuentran los asuntos económicos; no sólo los derivados de los contratos de asistencia sanitaria, también los vinculados con la actividad agraria, dada la tendencia de estos profesionales a compaginar sus obligaciones con las tareas agrícolas, en particular el cultivo de las viñas y la producción del vino.

La minuciosidad con la que está concebida esta obra nos da a conocer las escrituras de obligación firmadas entre el boticario y el partido de cuya titularidad se iba a ocupar: la extensión del contrato, los tiempos de pago, la calidad del servicio, el procedimiento para cubrir sus ausencias y algunas condiciones particulares, como el hecho de no ser noble y el compromiso de no solicitar privilegio de hidalguía, so pena de rescisión del contrato. El análisis de estos documentos permite comprobar el cambio experimentado en las relaciones contractuales entre los boticarios y los entes municipales entre el antiguo y el nuevo Régimen, cuyo punto de inflexión sitúa el autor en la muerte de Fernando VII, alcanzando su materialización legal tras la promulgación, en tiempos de Isabel II, de la Ley de Sanidad de 1855, que dotó a estos profesionales sanitarios de un trabajo más garantista en lo que a su posición y salario se refiere.

La elección de Juan Francisco de la Monja como elemento central del discurso no es aleatoria; a él se deben un par de contribuciones de interés: el descubrimiento, estudio y utilización de las aguas minero-medicinales de Linares del Arroyo (Segovia), iniciado en 1781, y su ‘Disertación sobre la leche de tierra’, presentado en los inicios de 1798, a instancias del Real Colegio de Farmacéuticos de Madrid, con el objeto de ser nombrado miembro correspondiente de esta institución; asuntos sobre los que el autor da sobrada cuenta en las páginas que a ello dedica.

A modo de colofón, se nos presenta el discurrir biográfico de dos de sus hijos: Mauricio de la Monja, boticario titular de Fuentelcesped entre 1820 y 1867, y Juan [de la Monja] Pajares, médico en los baños de Caratracá (Málaga) y Alhama de Granada. Mauricio supo desarrollar, con el apoyo de los bienes dotales de sus esposas, una saneada hacienda, convirtiéndose en un propietario agrícola de consideración en la comarca. Y la saga continúa... el primogénito de Mauricio, Gumersindo de la Monja, también se formó como boticario, ejerció en Ontalvilla y, con posterioridad, en Navares de Enmedio; allí casó a su hija Fermina de la Monja con Carlos Alonso San Benigno, médico de Milagros e hijo de Antonio Alonso Esteban, médico cirujano de Navares; otra de las hijas de Mauricio, Manuela de la Monja, celebró esponsales con Natalio Sanz Guijarro, médico de profesión y su hermana Nicolasa hizo lo propio con el hermano de éste, Antonio Sanz Guijarro, también médico.

En apéndice documental se transcribe la ‘Escritura de obligación otorgada por Juan Francisco de la Monja para la asistencia de boticario en la villa de Fuentelcesped’, fechada el 16 de septiembre de 1784; el ‘Discurso sobre la leche de tierra’, datado en 20/01/1798, conservado en el archivo de esta Academia; y el ‘Testamento de Juan Francisco de la Monja y de su esposa Teresa Miguel’, signado, en Fuentelcesped, el 13/05/1814.

En definitiva, una obra modélica en la localización y manejo de las fuentes, que nos permite adentrarnos en los intereses profesionales y personales de los médicos, boticarios, cirujanos y albéitares que ejercieron en la Ribera burgalesa en los siglos XVIII y XIX y de la comunidad a la que servían.



Comment about two news

Title in Spanish: *Comentario sobre dos noticias*⁺

Carmen Avendaño López¹

¹Académica de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia, Madrid

ABSTRACT: *We argue in favour of integrating drug structures as a source of information that allows establishing relationship with their physiological effects. We also question the inclusion of cell therapies into the term drugs.*

RESUMEN: Se argumenta la importancia de incluir la estructura de los fármacos para relacionarla con sus efectos fisiológicos como fuente de información, y se cuestiona el que las terapias celulares se denominen fármacos o medicamentos.

*Corresponding Author: avendano@ucm.es

Received: November 11, 2019 Accepted: December 1, 2019

An Real Acad Farm Vol. 89, N° 4 (2019), pp. 286-287

Language of Manuscript: Spanish

Ocurre a veces que determinadas noticias nos llevan a reflexionar sobre aspectos de las mismas que suelen estar motivados por inquietudes personales. Comentamos aquí dos noticias recientes que hemos relacionado con algunos asuntos de la Química Farmacéutica. La primera: “La Galería de los Uffizi abrirá en enero catorce nuevas salas para devolver a la superficie su colección de autorretratos”, es un anuncio que nos hace pensar en la importancia de la visualización de la estructura de los fármacos, mientras que la segunda: “NC1, el fármaco español de 15.000 euros para tratar lesiones medulares”, nos lleva a cuestionar la denominación de fármacos o medicamentos a las terapias celulares.

¿Es importante visualizar la estructura de los fármacos?

Actualmente nadie es ajeno a la necesaria transversalidad de conocimientos y puntos de vista como base para el avance y desarrollo de las ciencias biomédicas, pero esta interacción exige sacrificar en parte las metodologías de trabajo propias de cada ciencia que no sean estrictamente necesarias para el entendimiento y racionalización de los problemas que se abordan.

A lo largo de mi vida académica, fuera de los foros exclusivos de los químicos orgánicos, he constatado el poco entusiasmo que produce la inclusión de estructuras químicas y la racionalización de su reactividad cuando se introducen mecanismos biomoleculares. En mi opinión no deben excluirse estos conocimientos, sobre todo en ámbitos farmacéuticos, ya que sin la representación de sus estructuras los fármacos quedan reducidos a nombres o a códigos ausentes de la información que darían sus retratos.

Desde la antigüedad clásica hasta la aparición de la fotografía prácticamente en la época contemporánea, el retrato ha sido uno de los géneros artísticos más practicados en el mundo occidental, aunque es a partir del

Renacimiento cuando alcanza su pleno desarrollo. Hay que decir, sin embargo, que dentro de la valoración relativamente baja que se tenía del arte de la pintura hasta esa fecha, el retrato se consideró una opción secundaria, siendo mucho más apreciadas las composiciones mitológicas e históricas, que requerían además de la maestría del artista una gran cultura. Por ello, los pintores ambiciosos no escogían esta especialidad, y su realización era casi siempre consecuencia de sustanciosos encargos. Poco a poco, el poder de la imagen y la concepción del retrato como una presencia del retratado dieron paso a una de las revoluciones en el mundo de la pintura, cuando el pintor se inmortaliza a través de su autorretrato.

Parece que el primero en darse cuenta de la importancia del autorretrato fue el cardenal Leopoldo de Médici (1617-1675). Fue en su época cuando el historiador del arte Filippo Baldinucci glosó la vida de varios artistas concluyendo que las biografías debían acompañarse de un testimonio visual para vincular sus vidas con sus obras. Así empezaron a revalorizarse pintores tan relevantes como Velázquez o Reynolds. Un maduro Diego Velázquez se retrató orgulloso en “Las Meninas” cuatro años antes de su fallecimiento en 1660, comunicándonos su proximidad a la realeza gracias a su arte. Joshua Reynolds, uno de los más importantes e influyentes pintores ingleses del siglo XVIII, se autorretrató con un fajo de dibujos y un discurso en la mano para aparecer como un intelectual, un hombre rico que, además, era artista. La Galería de los Uffizi, que posee la colección de autorretratos más importante del mundo oculta en sus depósitos, ha decidido abrir en enero catorce nuevas salas para devolverlos a la superficie.

Volviendo a los fármacos, ¿por qué no damos relevancia a su estructura y evitamos hablar de ellos como si fueran personajes literarios? El ser humano es en gran

parte química, ya que es el resultado de las interacciones entre moléculas y átomos. La herencia, la nutrición, el metabolismo, la transmisión entre las neuronas, la enfermedad y el envejecimiento son química. Incluso nuestros estados de ánimo son química. Pues bien, los agentes de la química son moléculas cuyo lenguaje, a diferencia de otras ciencias, está basado en sus estructuras que, a su vez, son las responsables de su función. La mayor parte de los procesos de regulación bioquímicos son consecuencia del reconocimiento e interacción entre biomoléculas. Los componentes de estas son relativamente simples y en su mayoría tienen bastante semejanza, pero las biomoléculas que originan poseen una gran diversidad en sus estructuras primarias (diferentes secuencias de aminoácidos en el caso de las proteínas, por ejemplo) y secundarias (distintos plegamientos originados por interacciones moleculares).

Los procesos de interacción de los fármacos con biomoléculas, que tienen como resultado su actividad terapéutica o sus efectos secundarios, también son químicos, y este modo de acción se aplica tanto a los fármacos tradicionales, con frecuencia denominados “de molécula pequeña”, como a los de estructura más compleja obtenidos generalmente por métodos biotecnológicos (los anticuerpos monoclonales, por ejemplo). No deberíamos hablar de fármacos prescindiendo de un lenguaje químico que nos permita relacionar su estructura con sus efectos. ¿Podríamos entender la genética sin conocer la estructura y funciones del ADN? Es admirable que unas moléculas formadas por elementos relativamente sencillos almacenen una cantidad tan ingente de información.

¿Es correcto aplicar la denominación de fármacos o medicamentos vivos a las terapias celulares?

La Medicina Reparadora es una nueva estrategia terapéutica basada principalmente en la manipulación de las células madre o troncales (*stem cells*). Su estudio ha conseguido logros relevantes que están permitiendo entender el desarrollo embrionario temprano y la formación de los órganos, abriendo el camino a su aplicación clínica. Las células madre adultas, conocidas también como células madre específicas de tejido porque son capaces de formar solamente uno o dos tipos de tejido, tienen como misión regenerar tejidos desgastados o dañados, y su utilización clínica forma parte de tratamientos muy diversos con los que estamos familiarizados.

En octubre pasado ha sido noticia un nuevo tratamiento que se ha presentado como “el fármaco NC1, un medicamento vivo que se elabora a partir de las células del propio paciente”. Se trata de una suspensión de células mesenquimales troncales autólogas de médula ósea (100.000 células/ μ L) para inyectar en la médula espinal. Esta terapia está ya aprobada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, y se va a poder utilizar en todo el territorio español para mejorar la calidad de vida de pacientes con determinadas lesiones medulares postraumáticas. Su desarrollo se ha realizado en el Hospital Puerta de Hierro de la Comunidad de Madrid y

comenzó hace 25 años, aunque los primeros ensayos clínicos en humanos comenzaron en 2013. En palabras del responsable de dicha investigación: “Esta terapia comienza en el quirófano, donde se extrae médula ósea del paciente. A continuación se trasladan a la llamada sala blanca, una sala con condiciones ambientales especiales para evitar una contaminación externa. En este lugar se separan las células madre y se cultivan para conseguir su multiplicación”.

En el trasvase del vocabulario bioquímico inglés-español hay algunos aspectos sujetos a la elección personal, como es el género utilizado en español para el término “enzima”. Aunque durante bastantes años se utilizaba preferentemente el género masculino, incluso por los expertos (¿quizás como corresponde a “fermento”?), el Diccionario de la RAE ha concluido que “aunque se documenta su uso en ambos géneros, es mayoritario y preferible el femenino.” Esta recomendación sigue teniendo poco éxito.

Otro ejemplo que tiene relevancia conceptual es la traducción del término inglés *drug*, que se aplica a fármaco y (menos frecuentemente) a droga. En español estos dos términos no son equivalentes, ya que droga tiene un significado peyorativo (aunque posea efectos fisiológicos su acción no es terapéutica). Además, es frecuente hablar indistintamente de fármaco y de medicamento, términos sinónimos para la RAE, como sustancias que se emplean en la prevención, el alivio o la curación de una enfermedad y en la reparación de sus secuelas.

Sin embargo, en términos farmacéuticos y médicos, ambos términos deben distinguirse. El medicamento debe referirse a un producto en el que uno o más fármacos (principios activos naturales o sintéticos responsables de su acción farmacológica que pueden dosificarse con precisión) se combinan con sustancias que no resultan activas a nivel farmacológico (excipientes que ayudan al almacenamiento, transporte y dispensación de los medicamentos).

¿Deberíamos incluir las terapias celulares como NC1 entre los fármacos o medicamentos? Si NC1 se considera un fármaco o medicamento (se ha utilizado también el término *cell therapy medication*), deberían denominarse así los órganos trasplantados, los genes, las prótesis, los stents, etc. ¿O eliminamos de esta lista todo lo que no sea “vivo”? Habrá que aclararlo, pero parece más lógico que estas terapias dejen de considerarse fármacos o medicamentos.



“Reactive oxygen species: role in vascular function and in metabolic disease-associated endothelial dysfunction”

Title in Spanish: “Especies reactivas de oxígeno: papel en la función vascular y en la disfunción endotelial asociada a la enfermedad metabólica”

Discurso de ingreso como Académica Correspondiente en la Real Academia Nacional de Farmacia.

Prof. Dra. Dolores Prieto Ocejo. Departamento de Fisiología Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, 28040-Madrid.

ABSTRACT: *Oxidative stress, impairment of REDOX homeostasis in cells and tissues leading to increased levels of reactive oxygen species (ROS), is a pathogenic mechanism underlying numerous pathologies including cardiovascular diseases, cancer, neurodegenerative disorders and inflammation. Therefore, there has been an intensive investigation during the last decades on the potential protective effects of antioxidant therapies on these disorders. Nevertheless, REDOX signaling plays a critical role in homeostasis and cell survival, and ROS are produced in small amount during normal cell function. Investigations carried out in our group during the last decade have been focused on the study of oxidative stress as a key pathogenic factor in endothelial and vascular dysfunction of resistance arteries in obesity and other insulin resistant states. Endothelial dysfunction underlies vascular complications of diabetes and obesity, and represents a maladapted endothelial phenotype consisting of impaired vasodilatation, angiogenesis and barrier function leading to a vasoconstrictor, pro-inflammatory and pro-thrombotic state of the vascular wall. ROS are involved in endothelial dysfunction since they reduce bioavailability of nitric oxide (NO). On the other hand, our investigations have provided evidence for a key role of ROS such as hydrogen peroxide (H₂O₂) in the endothelial function of healthy coronary and renal resistance arteries, and its involvement in vascular function through modulation of ion channels and enzymes involved in signalling pathways of the arterial wall.*

These investigations suggest the need to assess the functional role of ROS in the different vascular beds and to revise the efforts in the search of antioxidant therapies for vascular complications of metabolic diseases by taking into account ROS involvement in endothelial function.

Key words: *Reactive oxygen species (ROS), vascular endothelium, endothelium-derived hyperpolarization (EDH), oxidative stress, obesity, endothelial dysfunction*

RESUMEN: El estrés oxidativo, alteración de la homeostasis REDOX en células y tejidos con un incremento de los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS), es un mecanismo patogénico común a múltiples patologías como las enfermedades cardiovasculares, los desórdenes neurodegenerativos, la inflamación y el cáncer, razón por la cual ha existido una investigación intensa en las últimas décadas sobre los posibles efectos protectores de las terapias antioxidantes en estas enfermedades. No obstante, la señalización REDOX juega, por otra parte, un papel crítico en la homeostasis y supervivencia celular, y las ROS son producidas en pequeñas cantidades durante la función celular normal. Las investigaciones llevadas a cabo en nuestro grupo han estado enfocadas al estudio del estrés oxidativo como factor patogénico clave en la disfunción endotelial en la obesidad y en otros estados de resistencia a la insulina. La disfunción endotelial subyace a las complicaciones vasculares de la diabetes y la obesidad, y representa un fenotipo endotelial mal adaptado con alteración de la función vasodilatadora, angiogénica y de barrera del endotelio, lo que conduce a un estado vasoconstrictor, proinflamatorio y protrombótico de la pared vascular. Debido a su capacidad de inhabilitar el óxido nítrico (NO), las ROS son en parte responsables de la disfunción endotelial. Por otra parte, nuestros estudios durante estos años han permitido caracterizar el papel clave de ROS como el H₂O₂ en la función endotelial de arterias de resistencia renales y coronarias, y su participación en la función vascular mediante la modulación de canales iónicos y enzimas implicados en vías de señalización de la pared arterial.

Estas investigaciones sugieren la necesidad de valorar el papel de las ROS en los procesos fisiológicos de los distintos lechos vasculares y de revisar los esfuerzos en la búsqueda de terapias antioxidantes para las complicaciones vasculares de estados de resistencia a la insulina teniendo en cuenta la implicación de las ROS en la función endotelial normal.

Palabras clave: especies reactivas de oxígeno (ROS), endotelio vascular, hiperpolarización derivada del endotelio (EDH), estrés oxidativo, obesidad, disfunción endotelial.

* Corresponding author: dprieto@ucm.es.

1. INTRODUCCIÓN

El estrés oxidativo, término que describe la alteración de la homeostasis *redox* en células y tejidos con un incremento de los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS) u oxidantes, es un mecanismo patogénico común que subyace a múltiples enfermedades como las enfermedades cardiovasculares, los desórdenes neurodegenerativos, la inflamación y el cáncer. El oxígeno no fue considerado una molécula tóxica hasta el reconocimiento de que los radicales libres de oxígeno eran utilizados en los *mecanismos de defensa de huésped* de células eucariotas y bacterias para defenderse de, atacar y eliminar potenciales invasores. En este sentido, durante las seis últimas décadas, el concepto de que las ROS son moléculas tóxicas que deben de ser suprimidas y eliminadas ha sido ampliamente aceptado en la comunidad científica.

El papel perjudicial de las ROS en la enfermedad cardiovascular está bien documentado y se sabe que juegan un papel clave en la patogénesis de hipertensión, aterosclerosis, fallo cardiaco, ictus, hipertrofia cardiaca y en las complicaciones vasculares de enfermedades metabólicas como la diabetes, la obesidad y el síndrome metabólico. Con motivo de una estancia sabática en el año 2009 en el Departamento de Fisiología del New York Medical College (EEUU), en el *Grupo de Estrés Oxidativo Vascular* liderado por el Profesor Michael Wolin, tuve la oportunidad de familiarizarme conceptual y experimentalmente con el campo de estudio de las ROS en el sistema vascular, iniciando así una línea de investigación enfocada al estudio el papel del estrés oxidativo en la disfunción endotelial asociada a enfermedad metabólica. En el camino, además de la patología, nos encontramos con hallazgos en el laboratorio que señalan el papel relevante de las ROS en la función endotelial de lechos vasculares claves como el coronario o renal. Estos hallazgos, así como investigaciones relevantes en este campo de otros autores, quiero compartir hoy con ustedes.

Las ROS y especies reactivas de N_2 pueden ser consideradas moléculas inestables que contienen oxígeno o nitrógeno y que tienen un electrón reactivo, o bien son intermediarios que pueden generar moléculas reactivas. Son entidades químicas reactivas que comprenden dos grandes grupos:

Radicales libres del O_2 : anión superóxido $O_2^{\cdot-}$, anión hidroxilo OH^{\cdot} , óxido nítrico NO^{\cdot} . Son especies que tienen un electrón no apareado y son altamente reactivas.

Derivados del O_2 no radicales: peróxido de hidrógeno H_2O_2 y peroxinitrito (ONOO). Debido a que las membranas celulares son permeables al H_2O_2 , este actúa como principal molécula señalizadora tanto en procesos patológicos como fisiológicos.

Las principales fuentes de generación de ROS en la pared vascular son (1,2):

La *mitocondria*, donde se genera $O_2^{\cdot-}$ y H_2O_2 a partir de los complejos I y II de la cadena respiratoria que

representa un 80 % de la producción endógena de $O_2^{\cdot-}$ producida basalmente.

Las *NADPH oxidasas*, complejos multienzimáticos que producen $O_2^{\cdot-}$ o H_2O_2 de forma primaria y no como parte de otras reacciones.

La *xantín oxidasa*, que genera $O_2^{\cdot-}$ como intermediario en la reacción en la que cataliza la oxidación de la xantina para formar ácido úrico.

La *NOS desacoplada*, que en situaciones de estrés oxidativo que oxidan el sustrato de síntesis tetrahidrobiopterina, se desacopla y genera $O_2^{\cdot-}$ en vez de NO.

En los sistemas biológicos, incluido el sistema vascular, el $O_2^{\cdot-}$ es rápidamente reducido a H_2O_2 por los sistemas antioxidantes de la *SOD*: *SOD1* o CuZnSOD citosólica, *SOD2* o MnSOD mitocondrial y *SOD3*, extracelular. O bien por enzimas como la catalasa que transforma el H_2O_2 en agua, la glutatión peroxidasa (GPx) y las peroxiredoxinas (Prx) que eliminan el H_2O_2 gracias al alto poder reductor del glutatión o la tioredoxina (2).

2. ROS Y FUNCIÓN ENDOTELIAL

Las ROS y en particular el H_2O_2 , que es más estable y es capaz de difundir por las membranas y alcanzar las dianas celulares, actúan en la señalización oxidativa celular. Tradicionalmente han sido consideradas perjudiciales por sus implicaciones patológicas en diversas enfermedades humanas. Así, cuando se altera el balance entre los sistemas generadores de ROS y la actividad de los sistemas antioxidantes, lo que conlleva a una situación de estrés oxidativo, los niveles de ROS elevados van a favorecer la oxidación de diversas moléculas como proteínas, ácidos nucleicos y fosfolípidos, alterando su función y originando daño celular y tisular. En la pared vascular van a estar implicados en procesos inflamación vascular, remodelado, calcificación del músculo liso vascular (MLV) y disfunción endotelial (3). Sin embargo, la evidencia experimental acumulada sostiene que las ROS juegan un papel fundamental como moléculas señalizadoras en los procesos fisiológicos. Si se mantiene el equilibrio entre los sistemas generadores de ROS y los sistemas antioxidantes, las especies reactivas de oxígeno actúan como señalizadores e interaccionan mediante reacciones *redox* con canales iónicos, enzimas o factores de transcripción, participando así en la proliferación, migración, diferenciación fenotipo del MLV y los procesos de contracción y dilatación en los vasos sanguíneos (3).

El endotelio es la capa interna de los vasos sanguíneos que actúa como interfase entre la sangre y la pared vascular. El endotelio sano es un órgano paracrino, autocrino y endocrino que juega un papel clave en la homeostasis, secretando activamente diversas moléculas vasoactivas y tróficas que afectan la vasomoción, la proliferación y el crecimiento de células endoteliales y del MLV, las interacciones células endotelial-leucocito, la adhesión plaquetaria, la coagulación, la permeabilidad y la

inflamación (4,5). En respuesta a estímulos físicos como el *shear stress* o fuerzas de cizallamiento producidas por el flujo sanguíneo o los incrementos de presión, o en respuesta a la hipoxia u otros estímulos químicos, el endotelio libera diversos factores vasodilatadores, anticoagulantes y antiinflamatorios como el óxido nítrico (NO) o la prostaciclina (PGI₂), y factores vasoconstrictores, con acciones proliferativas y proagregantes como el tromboxano A₂ (TXA₂) y la endotelina (ET-1). Sin embargo, el endotelio controla el tono vascular no solamente mediante la liberación de NO y PGI₂, sino que también es capaz de activar por otras vías una hiperpolarización del MLV adyacente, que fue inicialmente adscrita a factores liberados por el endotelio que difundían al MLV activando canales de K⁺ y produciendo hiperpolarización y relajación, y que fueron inicialmente denominados “factores hiperpolarizantes derivados del endotelio” o EDHF (*endothelium-derived hyperpolarizing factor*). Entre los posibles EDHF fueron incluidos metabolitos del ácido araquidónico derivados de las vías de las citocromo P450 (CYP) epoxigenasas y de la lipooxigenasa, péptidos, gases como el H₂S y el CO, y también ROS como el H₂O₂. Posteriormente, el concepto EDHF se amplía a “hiperpolarización derivada del endotelio” o EDH (*endothelium-derived hyperpolarization*) al demostrarse que este tipo de respuesta vasodilatadora incluye no solamente la hiperpolarización de las células de MLV, sino que se inicia con la hiperpolarización de las células endoteliales que posteriormente se propaga al MLV (6,7).

La primera evidencia de la participación del H₂O₂ en las respuestas vasodilatadoras tipo EDH fue proporcionada por el laboratorio de Shimokawa y col (8) de la División de Medicina Cardiovascular de la Universidad Tohoku (Japón), quienes demostraron que las relajaciones tipo EDH y las correspondientes hiperpolarizaciones de arterias de resistencia mesentéricas, resistentes al bloqueo de las enzimas NO sintasa (NOS) y ciclooxigenasa (COX) pero inhibidas por bloqueantes de canales de K⁺, eran reducidas por la enzima catalasa o por la eliminación del gen de la

SOD citosólica en ratones Cu,Zn-SOD^{-/-} (8). Ese mismo año, este grupo también demuestra que el H₂O₂ es un EDHF endógeno en los microvasos coronarios que participa en los mecanismos de autorregulación del flujo sanguíneo coronario, predominando las respuestas vasodilatadoras mediadas por H₂O₂ en las arterias coronarias más pequeñas (9). Posteriormente, las investigaciones llevadas a cabo en el laboratorio de William Chillian en EEUU confirman que el H₂O₂ acopla el flujo sanguíneo coronario al metabolismo cardiaco, demostrando la existencia de una correlación entre el consumo de oxígeno de los miocitos cardiacos y la producción de H₂O₂, así como también entre la producción de H₂O₂ y el flujo sanguíneo coronario (10). En la circulación coronaria nuestro grupo de investigación ha demostrado también que el papel vasoactivo del H₂O₂ como molécula señalizadora varía dependiendo del diámetro arterial, actuando como vasodilatador en las arterias coronarias de menor calibre y otras arterias de resistencia, como las mesentéricas de tercer orden, mientras que en los segmentos proximales de la arteria coronaria descendente izquierda, el H₂O₂ es un vasoconstrictor que libera TXA₂ como factor contráctil derivado del endotelio y activa la entrada de Ca²⁺ a través de canales dependientes de voltaje tipo L el MLV coronario (11).

En esta misma línea de investigación y siguiendo con el estudio del papel de las ROS en la fisiología y fisiopatología endotelial, investigamos si el H₂O₂ podría jugar también un papel en la vasodilatación dependiente del endotelio de las arterias renales de resistencia, al igual que ocurría en el lecho arterial coronario y en otros lechos vasculares periféricos. El riñón recibe un 25 % del gasto cardiaco y el sistema vascular es esencial para llevar a cabo la función renal de depuración del plasma y de mantenimiento de la homeostasis de los líquidos y electrolitos en el organismo. Las investigaciones del grupo de Ingrid Fleming y Rudi Busse, del Instituto de Fisiología Cardiovascular de la Universidad de Frankfurt, habían descrito en las arterias intrarrenales humanas una

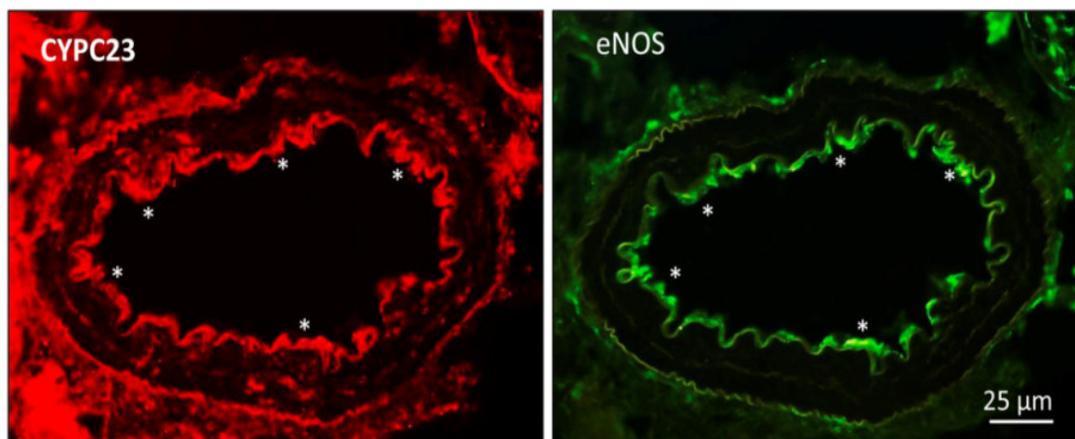


Figura 1. “Expresión de la enzima CYP2C23 colocalizada con eNOS en el endotelio de las arterias renales interlobares del riñón de ratas Wistar”.

relajación endotelial de tipo EDH resistente al bloqueo de la NOS y acompañada por una hiperpolarización del MLV renal, cuya naturaleza y origen permanecían por dilucidar (12). En estudios llevados a cabo en nuestro laboratorio en arterias interlobares de la rata, demostramos que el H_2O_2 es un vasodilatador dependiente del endotelio, ya que las relajaciones no mediadas por NO o prostanoides podían ser inhibidas por la catalasa y miméticos de la glutathion peroxidasa como el ebselen. Además, el H_2O_2 activa canales de K^+ dependientes de Ca^{2+} (K_{Ca}) en el endotelio e hiperpolariza la células endoteliales iniciando así una respuesta EDH que se propaga al MLV, donde se produce también una hiperpolarización y un descenso del Ca^{2+} intracelular que conduce a la relajación de las arterias renales (13).

Las enzimas citocromo P450 (CYP) epoxigenasas tienen la capacidad de metabolizar el ácido araquidónico y generar ácidos epoxieicosatrienoicos (EETs) e hidroxieicosatetraenoicos (HETEs). El riñón tiene una expresión significativa de las enzimas CYP y tanto los EETs como los HETEs actúan en las células del epitelio tubular renal alterando el transporte de sodio. Sin embargo, también se ha atribuido a los derivados del ácido araquidónico por la vía de las CYP epoxigenasas y CYP hidroxilasas, los EETs y HETEs respectivamente, un papel en el control local del flujo sanguíneo renal. El 20-HETE contrae las arteriolas aferentes y contribuye a la autorregulación del flujo sanguíneo renal, mientras que los EETs han sido propuestos como factores hiperpolarizantes dependientes del endotelio (EDHFs) (14). En el endotelio vascular coronario, las enzimas CYP2C son una fuente de ROS, y el inhibidor selectivo de la CYP2C9, sulfafenazol, abole la generación de O_2^- en células que sobreexpresan esta isoenzima o en células endoteliales estimuladas con bradicinina, si bien potencia pero no inhibe las relajaciones dependientes del endotelio de las arterias coronarias, indicando que las CYP2C epoxigenasas son una fuente de ROS vasoconstrictoras en las arterias coronarias (15). En las arterias intrarrenales de la rata, sin embargo, nuestro grupo ha demostrado que las CYP2C epoxigenasas se expresan en el endotelio renal colocalizadas con la eNOS (**Figura 1**) y las relajaciones endoteliales sensibles a catalasa y la producción de H_2O_2 por estimulación del endotelio en arterias intactas son reducidas por el inhibidor de la CYP2C epoxigenasa, lo que sugiere que esta enzima es una fuente de generación de H_2O_2 vasodilatador en arterias renales (13).

2.1. NADPH oxidasas y sistema vascular

Las enzimas NADPH oxidasas de la familia Nox son las únicas enzimas que generan ROS de forma primaria y catalizan la conversión de O_2 en O_2^- usando NADPH como donante de electrones. Otras enzimas como las COX, las CYP epoxigenasas o las enzimas de la cadena de transporte mitocondrial pueden producir ROS pero como subproductos de su función normal. Las Nox representan una fuente importante de ROS en el sistema vascular y juegan un papel esencial tanto en la salud como en la patología vascular. Las Nox se expresan en abundancia en el plasma y en las membranas plasmática y lisosomal de los fagocitos, neutrófilos y macrófagos, y su activación es responsable del “estallido respiratorio u oxidativo” (Figura 2), proceso por el cual algunas células son capaces de producir y liberar ROS como O_2^- y H_2O_2 , con un aumento marcado de la demanda de O_2 por parte de la célula, mecanismo utilizado por las células del sistema inmune para producir compuestos oxidantes $-H_2O_2$ y anión hipoclorito- con capacidad microbicida.

En función del número de grandes subunidades catalíticas transmembrana, se han identificado 7 homólogos Nox en el genoma humano: de Nox1 a Nox5, Duox1 y Duox2, que difieren en su nivel de expresión y control, en el tipo de ROS que generan y en el control de su activación (16). Todas las Nox son enzimas multi-subunidad en las que las distintas subunidades necesitan formar un complejo para generar ROS. El control de la activación de estas enzimas se ejerce por calcio o por interacciones proteína-proteína, con la excepción de la Nox4 que es constitutivamente activa. La Nox5 depende de calcio y genera anión O_2^- de forma primaria (17), mientras que el otro grupo de Nox, dependientes de calcio, son la Duox1 y Duox2 que producen H_2O_2 , aunque su expresión es muy baja en el sistema vascular. El resto de las Nox (Nox1-4) requieren una subunidad, la p22phox, para la estabilización de la subunidad Nox. La Nox4 no requiere ninguna subunidad adicional además de la p22phox para la actividad constitutiva de la enzima y, al igual que las enzimas Duox, parece producir directamente H_2O_2 . La Nox1, la Nox2 y la Nox3 requieren subunidades citosólicas para su activación. En el modelo clásico, el leucocito, la Nox2 es activada por la p67phox (y la Rac2), y el complejo es fijado a la Nox2 por la p47phox que actúa como adaptador. En el caso de la Nox1, la función activadora de la p67phox es llevada a cabo por NoxA1 (*Nox-Activator1*) y la función organizadora de la p47phox por la NoxO1 (*Nox-Organizer1*) (17).

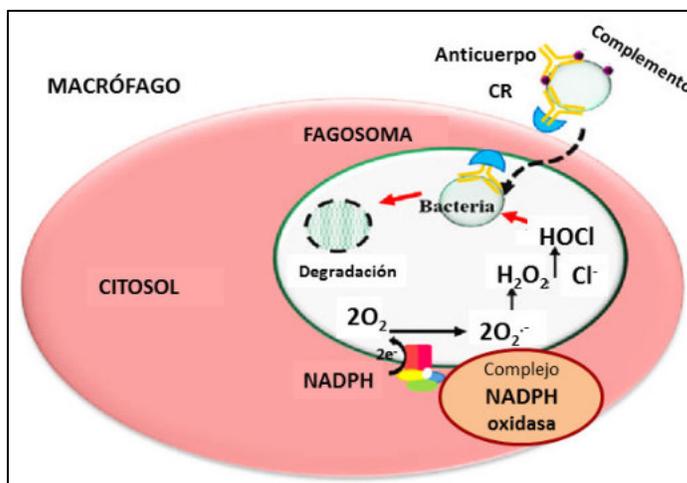


Figura 2. “Estallido respiratorio u oxidativo” de los fagocitos del sistema inmune”

Expresión de las Nox en la pared vascular

En células no fagocíticas, incluyendo las células de la pared vascular, las Nox se expresan a niveles mucho menores que en los fagocitos y se distribuyen no solamente en la membrana plasmática sino también en otros compartimentos subcelulares como la mitocondria, el retículo endoplásmico, el núcleo y los lisosomas. En estas células las Nox producen de manera controlada niveles no citotóxicos de ROS que participan en la señalización REDOX durante el metabolismo celular normal.

Cuatro de las isoformas Nox, Nox1, Nox2, Nox4 y Nox5 se expresan en el endotelio, aunque también están presentes en otras células vasculares como las del MLV, los fibroblastos adventiciales y diferentes subgrupos de leucocitos presentes en la pared vascular durante los estados de enfermedad. La Nox2, que es la isoforma predominante en los leucocitos, fue la primera isoforma identificada en las células endoteliales y se encuentra también en los fibroblastos y en los miocitos cardiacos, siendo, por otra parte, una de las Nox más importantes en el contexto de patología vascular. La Nox1, isoforma típica de las células epiteliales del colon, y sus proteínas organizadora y activadora NoxO1 y NoxA1, se expresan en las células endoteliales y han sido asociadas con la generación de ROS inducidas por lipoproteínas LDL oxidadas, y por tanto con el estrés oxidativo vascular en condiciones fisiopatológicas. La Nox1 se expresa fundamentalmente en el MLV de roedores, aunque su papel en el MLV humano parece ser llevado a cabo por Nox2 y Nox5 (1,16,18).

Dentro de la familia de proteínas Nox, la expresión de la Nox4 en las células endoteliales, y en menor medida en el MLV, es mucho mayor que la de cualquiera de las otras isoformas de la Nox. Tiene actividad constitutiva, se localiza en la mitocondria y en el retículo endoplásmico (RE) de las células endoteliales, y a diferencia Nox1 y Nox2 que producen primariamente O_2^- , la Nox4 genera principalmente H_2O_2 . La Nox5 es la única Nox endotelial que no es activada por subunidades citosólicas phox o Rac,

sino que tiene un dominio N-terminal similar a la calmodulina, con cuatro lugares de unión para el Ca^{2+} , y su actividad está modulada, por tanto, por cambios en la concentración intracelular de Ca^{2+} (16).

En el sistema cardiovascular se ha descrito fundamentalmente un incremento de la expresión de las isoformas Nox1 y Nox2 ligado al estrés oxidativo en situaciones de disfunción vascular asociada a enfermedades vasculares o complicaciones en el curso de enfermedad metabólica como hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, obesidad, síndrome metabólico y enfermedad arterial (18). En estas situaciones existe un estado proinflamatorio en la pared vascular y las proteínas citosólicas activadoras de Nox1 y Nox2 son, a su vez, inducidas por mediadores de la inflamación como el TNF α , trombina, angiotensina II (AII), hiperglucemia u oxilípidos (17). Por el contrario, mientras que los estudios con animales transgénicos o en los que se ha eliminado el gen de la Nox1 y Nox2 indican que estas isoformas participan en la patología vascular, los estudios con Nox4 indican que su actividad puede conferir protección vascular (19).

2.2. Papel de las Nox en el riñón

En el riñón todas las isoformas de Nox -Nox1, Nox2, Nox4 y Nox5- se expresan de forma específica dependiendo de la región de la nefrona y del tipo celular, y han sido localizadas en el mesangio, los túbulos, la mácula densa, el endotelio y el MLV renal. La Nox2 también ha sido implicada en diversas funciones renales como el *feedback* o retroalimentación túbulo glomerular y la respuesta de la mácula densa a las altas concentraciones de sal con el fin de regular el volumen de filtrado, la regulación del tono de la arteriola aferente y el manejo de glucosa y el transporte de electrolitos en el túbulo (20). De todas las isoformas Nox, la Nox4 es la que se expresa con mayor abundancia (túbulos, células mesangiales y podocitos) y, por ello, fue inicialmente denominada *Renox*, si bien ha sido asociada e implicada como isoforma principal responsable

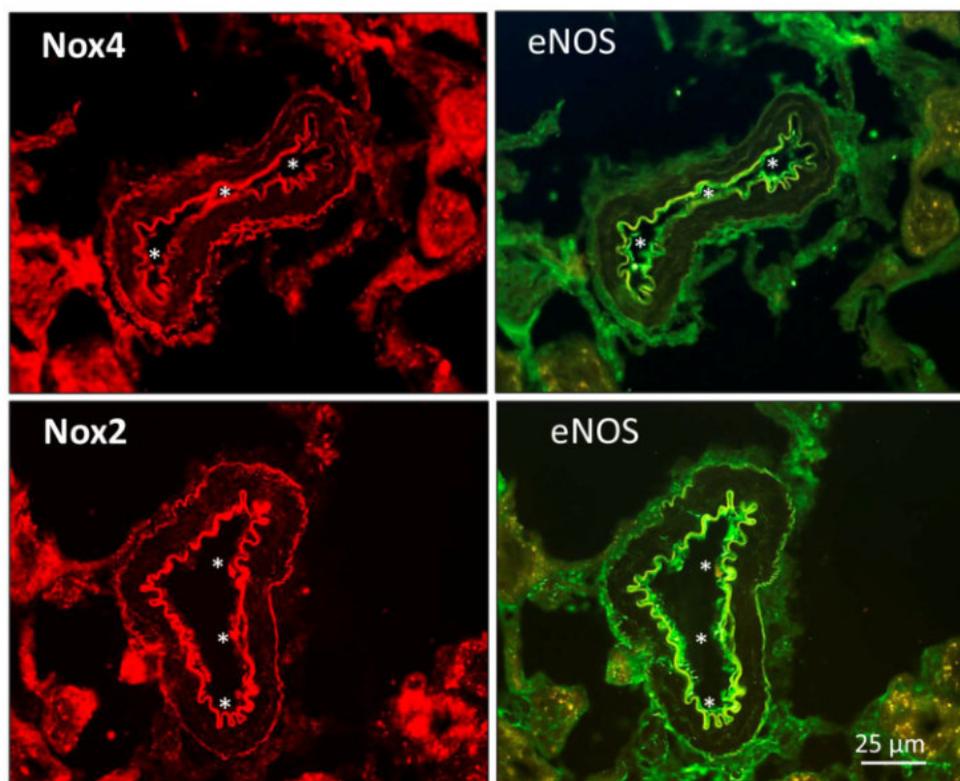


Figura 3. “Expresión de las enzimas Nox4 y Nox2 colocalizadas con eNOS en el endotelio de las arteriolas de la corteza renal del riñón de rata Wistar”

del estrés oxidativo y la lesión renal en la nefropatía diabética. Así, la regulación al alza de Nox4 producida por la hiperglucemia y otros factores incrementados en el medio diabético, incluyendo el sistema renina-angiotensina y el factor de crecimiento transformante (TGF), y el consiguiente estrés oxidativo derivado de Nox4 conduciría a la hipertrofia glomerular y al acúmulo de la matriz mesangial responsables de la lesión glomerular, la proteinuria y la fibrosis que subyacen a la nefropatía diabética (21).

A pesar de la abundancia de literatura científica que implica al estrés oxidativo de la Nox en las complicaciones vasculares de diabetes, incluyendo la nefropatía diabética, el papel funcional de estas enzimas en el sistema vascular y la hemodinámica renal ha permanecido durante tiempo sin clarificar, a pesar del papel atribuido a los ROS en la vasodilatación-dependiente del endotelio de las arterias renales. Por esta razón, en un estudio traslacional llevado a cabo en nuestro grupo de investigación de la UCM en colaboración con el Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid, investigamos si las Nox, en particular la Nox2 y Nox4, constituían una fuente funcional de H_2O_2 en el endotelio renal y participaban, por tanto, en la vasodilatación dependiente del endotelio. Las relajaciones endoteliales resistentes al bloqueo de la eNOS y de la COX fueron inhibidas por el bloqueante no selectivo de Nox apocinina, que inhibió también la generación de $O_2^{\cdot-}$ tanto en arterias intrarrenales humanas como de la rata. Además, la Nox4 es una fuente de H_2O_2 endotelial

vasodilatador en las arterias renales, se colocaliza con las eNOS en el endotelio renal (**Figura 3**) y los inhibidores de la Nox4 y los antioxidantes mitocondriales como el mitoTEMPO reducen las relajaciones dependientes del endotelio no-NO no-prostanoide de las arterias renales. También pudimos demostrar que la Nox2 es una fuente endotelial de H_2O_2 vasodilatador in las arterias renales (**Figura 3**). Nox4 y Nox2 son fuentes funcionalmente relevantes de generación H_2O_2 que contribuyen a la vasodilatación renal dependiente del endotelio y tienen, por tanto, un papel protector de la función vascular renal (22).

3. ROS y DISFUNCIÓN VASCULAR

El estrés oxidativo y la disfunción endotelial asociada son factores patogénicos clave que subyacen a las enfermedades cardiovasculares como hipertensión, aterosclerosis, fallo cardíaco, ictus, hipertrofia cardíaca, enfermedad arterial coronaria, y a las complicaciones vasculares de enfermedades metabólicas como la diabetes, la obesidad y el síndrome metabólico, incluyendo la nefropatía diabética. Los pacientes con enfermedad vascular o factores de riesgo cardiovascular (hipercolesterolemia, tabaquismo, diabetes mellitus) presentan disfunción endotelial caracterizada por el descenso de biodisponibilidad de NO asociada a la mayor generación de ROS.

La obesidad es un problema de salud pública cuya incidencia incrementa de forma alarmante y afecta en la

actualidad a niños y adolescentes, constituyendo un factor de riesgo clave para el desarrollo de enfermedad metabólica y cardiovascular (23, 24). El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Según el informe de la OMS de 2018, la obesidad ha alcanzado proporciones epidémicas a nivel mundial, y cada año mueren como mínimo 2,6 millones de personas a causa de la obesidad o el sobrepeso. Entre 1975 y 2016 la prevalencia mundial de la obesidad casi se ha triplicado. Por otra parte, en el mundo hay más de 42 millones de menores de cinco años con sobrepeso y la obesidad infantil es uno de los problemas de salud pública más graves del siglo XXI.

En condiciones de salud, los depósitos de grasa del organismo se mantienen en balance por medio de mecanismos homeostáticos que regulan los sustratos de los alimentos (glucosa, y ácidos grasos libres) y la acción de hormonas como la leptina y la insulina. La obesidad se caracteriza por un exceso en el acúmulo de grasas debido a una falta de balance crónico entre el ingreso y el gasto energético (el aumento del consumo de alimentos muy ricos en calorías sin un aumento proporcional de la actividad física produce un aumento de peso), lo cual va a afectar a diferentes tipos celulares incluyendo adipocitos, hepatocitos, células del músculo esquelético, células endoteliales y células del sistema inmune, originando estrés oxidativo, estrés del retículo endoplásmico, inflamación, resistencia a la insulina, para dar lugar en última instancia a disfunción metabólica. La relación entre obesidad y enfermedad metabólica y vascular está bien definida. Los estudios epidemiológicos de Bays y col (24), en los que se determina la distribución del índice de masa corporal (BMI) en la población de pacientes con

50 % son obesos; b) el 35 % de pacientes con dislipidemias tienen sobrepeso y casi un 35 % son obesos; c) el 35 % de pacientes con hipertensión tienen sobrepeso y casi un 40 % son obesos. La similar distribución del BMI en pacientes diabéticos, con dislipidemia e hipertensos se explica porque a estos desórdenes subyacen mecanismos patogénicos comunes (24).

3.1. Adiposopatía

Entre las respuestas celulares adversas al exceso de nutrientes (oxidación de ácidos grasos libres -AGL- y glucosa en la mitocondria y otros procesos en la célula) se produce un exceso de ROS o estrés oxidativo en asociación con una respuesta inflamatoria. La acumulación excesiva de tejido adiposo e hipertrofia de los adipocitos conduce a una situación de hipoxia que provoca la infiltración de macrófagos y otras células del sistema inmune y la inflamación del tejido adiposo o “adiposopatía” (Figura 4). Así, el tejido adiposo hipertrofiado adquiere un fenotipo pro-inflamatorio caracterizado por el exceso de generación de ROS y secreta mayores cantidades de citoquinas, adipoquinas y AGL, promoviendo una inflamación de bajo grado que conduce a resistencia a la insulina no solo en el músculo esquelético e hígado, sino también en las células endoteliales produciendo disfunción endotelial y vascular (5,25). Esta situación de inflamación del tejido adiposo en la obesidad se reproduce en el tejido adiposo perivascular, que adquiere también un fenotipo inflamatorio, con alteración en el perfil de secreción de adipoquinas y citoquinas inflamatorias, lipotoxicidad e incremento del estrés oxidativo que conduce a la disfunción endotelial. Así, a pesar de que se ha descrito que el estrés oxidativo sistémico está incrementado y se correlaciona con el BMI

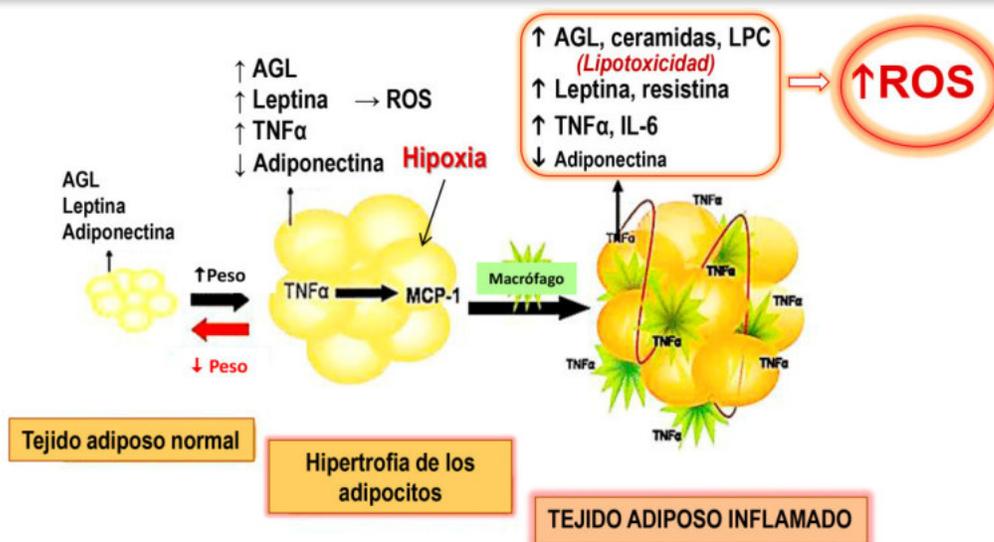


Figura 4. Adiposopatía. Inflamación del tejido adiposo en la obesidad. AGL: ácidos grasos libres; LPC: lipofosfatidil colina; TNF α : factor de necrosis tumoral α ; MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos 1; ROS: especies reactivas de O₂. Modificado de Baker y col. (25).

enfermedad metabólica y vascular, demuestran que: a) el 22 % de pacientes con diabetes tienen sobrepeso y casi un

y la circunferencia de la cintura en individuos obesos y modelos animales de obesidad (26), los estudios

experimentales revelan la ausencia de cambios en el estrés oxidativo sistémico asociados a una función endotelial anormal, lo que sugiere que el estrés oxidativo vascular es el mayor determinante de la disfunción endotelial en los *estadios* tempranos de la obesidad (27).

3.2. Estrés oxidativo, disfunción endotelial y obesidad

A pesar de que el endotelio vascular puede adaptarse a diversos estreses incluyendo el estrés mecánico, metabólico y oxidativo, la inflamación y la hipoxia, la disfunción endotelial, que es un indicador temprano de enfermedad vascular, representa un fenotipo endotelial mal adaptado caracterizado por la alteración de la vasodilatación, la angiogénesis y la función barrera del endotelio, junto con un incremento de la expresión de factores proinflamatorios y protrombóticos. Aunque diversos factores pueden comprometer la síntesis de NO, que normalmente protege la pared vascular de los eventos moleculares que conducen a la arteriosclerosis, se considera que la causa primaria de la disfunción endotelial en la obesidad es la reducción de la cantidad de NO biodisponible debido al estrés oxidativo. El NO es rápidamente inactivado por la reacción con el O_2^- que genera anión peroxinitrito, un radical oxidante poderoso y altamente tóxico que causa daño en el DNA, proteínas y lípidos, produce desacoplamiento de la eNOS, lo que generaría más O_2^- , aumenta la apoptosis, la lesión tisular y la inflamación. Además, el estrés oxidativo generado por la lipotoxicidad activa el factor de transcripción sensible a REDOX NFκ-B, que a su vez favorece la expresión de genes inflamatorios y el incremento de las moléculas de adhesión, COX-2, TNFα, IL6 y CRP, así como la regulación al alza de las subunidades de Nox y la generación de más estrés oxidativo. La NADPH oxidasa es una fuente principal de generación de estrés oxidativo a nivel vascular en la obesidad, y se ha descrito que la expresión y actividad de las subunidades Nox1 y Nox4, así como las subunidades reguladoras p22- y p47phox están incrementada en aorta, arterias cerebrales y coronarias de modelos de obesidad genética e inducida por dieta (5).

3.3. Estrés oxidativo y disfunción endotelial coronaria en la obesidad

La obesidad y el síndrome metabólico incrementan el riesgo de enfermedad cardíaca y fallo cardíaco, siendo el estrés oxidativo en el corazón un factor patogénico común en el desarrollo de enfermedad cardiovascular en la obesidad, la diabetes y otros estados de resistencia a la insulina (28). Utilizando un modelo experimental de obesidad genética/síndrome metabólico, la rata Zucker obesa, en nuestro grupo de investigación pudimos demostrar que en las arterias coronarias de ratas obesas el estrés oxidativo basal y el derivado de Nox1, Nox2 and Nox4 está incrementado, a pesar de que la función endotelial está preservada en arterias coronarias, debido a un incremento compensador de la actividad de la enzima

de síntesis de NO y de los sistemas antioxidantes (29,30).

La obesidad y la diabetes conducen a un estado proinflamatorio de la pared vascular, y los prostanoideos derivados de la COX-2 son importantes mediadores de la respuesta inflamatoria. En los vasos sanguíneos sanos, la mayoría de los prostanoideos son producidos por la isoforma constitutiva COX-1, localizada en el endotelio vascular y asociada principalmente a la producción de TXA_2 , mientras que la COX-2 se considera tradicionalmente una isoforma inducible que se expresa a niveles bajos o indetectables en tejidos normales, pero es rápidamente inducida por estímulos inflamatorios, mitogénicos y mecánicos. La expresión de COX-2 es rápidamente inducida por citoquinas, promotores de tumor y factores de crecimiento. La COX-2 se regula al alza en condiciones de inflamación de bajo grado en la pared vascular, en estados de resistencia a la insulina como la diabetes (31) y en la hipertensión (32,33), constituyendo una fuente importante de estrés oxidativo asociado a disfunción endotelial. Nuestro grupo ha demostrado que la COX-2 se encuentra también regulada al alza en las arterias coronarias en la obesidad (34), y su expresión incrementada también se asocia con el aumento del estrés oxidativo vascular (35). Además, hemos confirmado la existencia de un mecanismo de amplificación de la producción de ROS y un asa de retroalimentación positiva COX-2- ROS que contribuye al estrés oxidativo vascular en la obesidad (**Figura 5**), y previamente descrito en hipertensión (32,33). Así, el estrés oxidativo puede incrementar la expresión y la actividad de la COX-1 y de la COX-2, y específicamente, el H_2O_2 estimula la expresión de COX-2 tanto en células endoteliales como como de MLV. Los datos obtenidos por nosotros demuestran que el H_2O_2 regula al alza la expresión e incrementa la actividad de la COX-2 en las arterias coronarias. La COX-2 tiene una expresión baja en el endotelio coronario de animales control, pero la exposición aguda al oxidante H_2O_2 induce la expresión rápida de la enzima tanto en el endotelio como en el MLV y un incremento marcado en los niveles de contenido de la proteína COX-2 en animales control, similar al contenido en arterias coronarias de animales obesos. El incremento de la expresión de la COX-2 está acoplado a un incremento de la producción de O_2^- y del estrés oxidativo derivado de COX-2 (35).

Sin embargo, en las arterias coronarias, la expresión incrementada de COX-2 y el consiguiente incremento del estrés oxidativo arterial en la obesidad no se encuentra asociado con una vasodilatación endotelial alterada sino que, por el contrario, se asocia con el incremento de la producción basal de una prostaglandina relajante (34), lo que también había sido descrito en arterias coronarias de pacientes diabéticos (36). Posteriormente, nuestro grupo identificó esta prostaglandina vasodilatadora como PGE_2 , que actuando sobre receptores EP_4 probablemente juega un papel protector frente al daño oxidativo producido por los ROS en las arterias coronarias (35), consistente con el

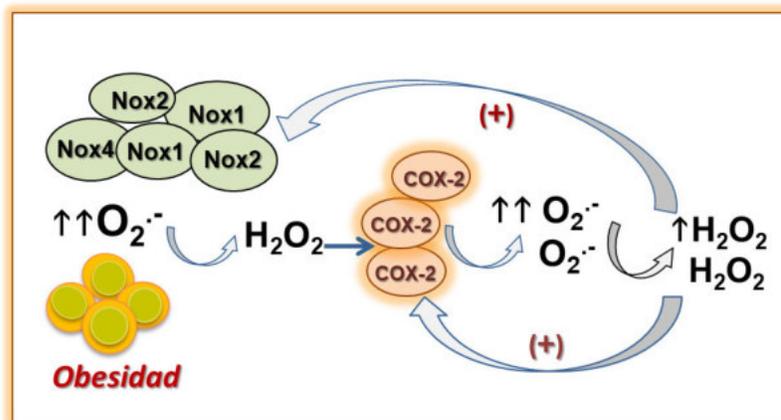


Figura 5. “Asa de retroalimentación positiva COX-2- ROS y contribución al estrés oxidativo vascular en la obesidad”.

papel beneficioso recientemente atribuido a este receptor en el proceso inflamatorio asociado a la obesidad (37,38). La relevancia de estos hallazgos, que muestran por una parte que la COX-2 es una fuente importante de estrés oxidativo y riesgo cardiovascular en las arterias coronarias en la obesidad, pero, por otra, que esta isoenzima está implicada en efectos vasculares protectores mediante la liberación de PGE₂ vasodilatadora del endotelio, sugiere que el enfoque de los esfuerzos terapéuticos para combatir el estrés oxidativo vascular y la disfunción endotelial en la obesidad debe dirigirse hacia dianas por debajo de la COX-2 en la vía de señalización de esta enzima, es decir, a nivel del receptor EP₄, para así desviar el balance eficacia/riesgo cardiovascular descrito para los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (38,39).

3.4. Estrés oxidativo y disfunción endotelial renal en la obesidad

La obesidad y el Síndrome Metabólico, conjunto de alteraciones metabólicas y cardiovasculares que incluyen adiposidad visceral, resistencia a la insulina, dislipidemia e hipertensión y que predisponen a la diabetes tipo 2, se asocian con un incremento del riesgo de complicaciones diabéticas como son la nefropatía diabética y la enfermedad renal crónica (ERC). Sin embargo, investigaciones recientes sugieren que la enfermedad renal crónica puede desarrollarse en individuos obesos no diabéticos, y los estudios epidemiológicos indican que la obesidad constituye un factor de riesgo de enfermedad renal crónica independiente de la presencia de diabetes, hipertensión y otras comorbilidades (40). En realidad, el incremento global de la ERC se produce en paralelo con la epidemia global de obesidad. La microalbuminuria, que posteriormente progresa a albuminuria abierta, es la indicación más temprana de la disfunción vascular renal asociada (41).

Nuestros estudios iniciales sobre disfunción endotelial y estrés oxidativo se llevaron a cabo en el lecho vascular renal, donde el objetivo fue valorar la función endotelial y la producción vascular de ROS con el fin de determinar si los ROS y sus fuentes (COX-2 y Nox) estaban implicados

en la disfunción vascular y nefropatía asociada a la obesidad. En el modelo de obesidad genética de la rata Zucker, las arterias renales interlobares presentan disfunción endotelial como se deduce de la vasodilatación dependiente del endotelio, reducida y asociada a un incremento de los niveles basales y estimulados por ET-1 de O₂^{·-}, derivados de la actividad incrementada tanto de las Nox como de la xantina oxidasa y de la NOS desacoplada en el riñón de ratas obesas. Además, la COX-2 está regulada al alza y asociada al incremento del estrés oxidativo arterial y a la disfunción endotelial renal en la obesidad. Así, la COX-2 es constitutiva y se expresa en el endotelio de las arterias renales de ratas control, estando acoplada a la producción de prostanoideos contráctiles, como se deduce del incremento de las respuestas relajantes dependientes del endotelio al bloquear esta isoenzima. En las arterias renales de animales obesos, se produce un incremento marcado de la expresión de COX-2 que se extiende al MLV y se asocia con un aumento de la producción de prostanoideos contráctiles y O₂^{·-}, ya que el bloqueo de las COX-2 normaliza las respuestas relajantes dependientes del endotelio y también la producción incrementada de ROS. Por tanto, la COX-2 está regulada al alza y asociada al incremento del estrés oxidativo arterial y a la disfunción endotelial renal en la obesidad (42).

3.5. Estrés oxidativo y disfunción endotelial renal en la obesidad: papel de las Nox

En la última parte de esta conferencia explicaré nuestros hallazgos sobre el papel del estrés oxidativo dependiente de la NADPH oxidasa en la disfunción vascular renal en la obesidad, sobre todo, teniendo en cuenta la controversia existente sobre el papel específico de las distintas subunidades de Nox en la nefropatía asociada a la enfermedad metabólica, ya que por una parte, isoenzimas como la Nox4 han sido consideradas junto con la mitocondria como las fuentes de estrés oxidativo más importantes en la patogénesis de la nefropatía diabética (20,21), mientras que por otro lado, nuestros datos en las arterias renales humanas y datos de otros autores demuestran el papel protector vascular de Nox4 y Nox2 en

la función endotelial bajo condiciones fisiológicas (19,22). En el curso de nuestras investigaciones nos encontramos en el laboratorio con esta paradoja que, en realidad, fue el motivo que nos hizo acudir a la fisiología para valorar el papel de los ROS en la función endotelial renal. Así, a pesar del estrés oxidativo vascular que ya habíamos descrito en las arterias renales de ratas obesas (42), la disfunción endotelial renal asociada no era revertida por antioxidantes clásicos como el mimético de la SOD tempol, antioxidantes mitocondriales o inhibidores no selectivos de las Nox como la apocinina. Por otra parte, el efecto protector a nivel vascular demostrado para la Nox4 en arterias renales de ratas obesas estuvo comprometido: su expresión en el endotelio vascular fue menor y los inhibidores de esta subunidad apenas redujeron ni las relajaciones mediadas por H_2O_2 ni la producción de H_2O_2 derivada de NADPH (43). Además, si bien los niveles totales de $O_2^{\cdot -}$ estuvieron incrementados en tejido vascular y cortical renal, la producción de H_2O_2 estuvo reducida coincidiendo con el menor contenido de Nox4, subunidad de localización mitocondrial, lo cual indicaría una disfunción mitocondrial con alteración del metabolismo de las ROS. En realidad, y a pesar del papel atribuido al estrés oxidativo derivado de Nox4 en la nefropatía diabética, nuestros hallazgos confirmarían el papel protector de esta enzima en la función endotelial renal, e indican que posiblemente la pérdida de este papel beneficioso es en realidad lo que contribuiría a la disfunción vascular asociada a la obesidad (43).

Por el contrario, otras subunidades de la familia de las NADPH oxidasas como la Nox1 parecen ser responsables del estrés oxidativo vascular que subyace a la disfunción endotelial renal en la obesidad y el síndrome metabólico. Tanto la Nox1 como la Nox2 han sido vinculadas a los procesos de inflamación vascular en estados de resistencia a la insulina como la diabetes y la hipertensión (44-46). La Nox1 es una fuente importante de generación de $O_2^{\cdot -}$ en células endoteliales, de MLV y fibroblastos, tanto en condiciones fisiológicas como fisiopatológicas. Participa en el remodelado vascular inducido por *shear stress*, mientras que en la patología ha sido implicada en procesos proliferativos e hipertensión (45). En el riñón de las ratas obesas, la Nox1 estuvo regulada al alza en arterias y corteza renal, e inhibidores selectivos de la Nox1 redujeron la formación de $O_2^{\cdot -}$ y mejoraron las relajaciones dependientes del endotelio en arterias renales. Estos datos demuestran un papel relevante de la producción de ROS derivada de Nox1 en el estrés oxidativo vascular y en la disfunción endotelial asociados a la obesidad, mientras que la expresión reducida de la Nox4 junto con una menor producción de H_2O_2 y una vasodilatación dependiente de H_2O_2 reducida pueden disminuir los efectos protectores de la Nox4 y contribuir a la lesión renal en la obesidad (43).

4. CONCLUSIONES

En resumen, los estudios llevados a cabo en los últimos años han confirmado el papel perjudicial de las ROS en la

enfermedad cardiovascular y la implicación del estrés oxidativo en la disfunción endotelial que subyace a la arteriosclerosis, hipertensión, enfermedad arterial coronaria y complicaciones vasculares de diabetes, obesidad y otros estados de resistencia a la insulina. Sin embargo, la evidencia experimental acumulada en las dos últimas décadas ha permitido también un cambio en el paradigma que consideraba a las ROS únicamente como moléculas perjudiciales con una implicación clave en la patología cardiovascular, siendo en la actualidad consideradas moléculas de señalización cruciales en la fisiología endotelial y vascular. Las ROS juegan un papel esencial como factores EDH en la función endotelial de los lechos vascular renal y coronario, acoplando en este último el flujo sanguíneo al metabolismo. A pesar de actuar como fuentes de factores EDH (Nox) y factores endoteliales contráctiles (COX-2) en condiciones fisiológicas, ambas enzimas contribuyen de forma importante al estrés oxidativo vascular durante la obesidad. Esto podrían explicar el fracaso clínico de muchas de los ensayos con antioxidantes y sugiere que las estrategias terapéuticas destinadas a combatir el estrés oxidativo y las complicaciones vasculares en estados de resistencia a la insulina deben de tener en cuenta, para ser eficaces, las particularidades del metabolismo de las ROS en los distintos lechos vasculares.

5. FINANCIACIÓN

Trabajos financiados por los proyectos SAF2009-10448 y SAF2012-31631 del MICINN y SAF2016-77526 del MINECO, España

6. AGRADECIMIENTOS

Me gustaría expresar mi agradecimiento a una serie de personas que me han apoyado en mi vida profesional y personal a lo largo de estos años. En primer lugar, al Prof. Albino García Sacristán, Académico de número de esta institución y Catedrático de Fisiología de la Universidad Complutense de Madrid, por haberme abierto en su día, hace ya muchos años, las puertas del Departamento de Fisiología de la Facultad de Veterinaria, donde pude iniciarme y formarme en la investigación y docencia en Fisiología. Gracias por sus enseñanzas y apoyo durante todo este tiempo.

Mi agradecimiento también a los profesores Medardo Hernández, Sara Benedito y Luis Rivera, Catedráticos de Fisiología de esta Universidad, compañeros de ciencia y de docencia durante una larga trayectoria como profesores e investigadores en la Universidad Complutense. Y gracias a todos los profesores del Departamento de Fisiología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense, que funcionan como un grupo compacto que nos permite en la actualidad proporcionar a los estudiantes de Farmacia las enseñanzas de Fisiología, base de posteriores disciplinas esenciales en su carrera como profesionales de Ciencias de la Salud.

Me gustaría mencionar a las personas que han participado en las investigaciones que he mostrado a lo

largo de esta conferencia, Dras. Mercedes Muñoz, María Pilar Martínez, Elvira López-Oliva, Cristina Contreras, Ana Sánchez, Belén Climent, Elvira Santiago, Dres. Medardo Hernández y Luis Rivera, y Sres. Claudia Rodríguez y Estéfano Pinilla, muchos de ellos profesores de la Universidad Complutense, algunos antiguos doctorandos y otros doctorandos actuales. También, al Dr. Javier Sáenz Medina del Servicio de Urología del Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda de Madrid, por su valiosa colaboración en los estudios traslacionales de estrés oxidativo en riñón humano. A todos ellos, gracias por su aportación a la investigación y al trabajo científico que he presentado hoy, así como también a los Sres. Manuel Perales y Francisco Puente por su inestimable apoyo técnico.

Quiero mencionar y agradecer también a los investigadores excelentes con los que he tenido la oportunidad de colaborar en mis estudios sobre disfunción endotelial, estrés oxidativo y obesidad. A la Prof. Mercedes Saldaña, Académica Numeraria de esta institución, y a la Dra. Ana Briones, ambas del Departamento de Farmacología de la Universidad Autónoma de Madrid. A los Dres. Carmen Martínez y Ramaranson Adriantsitohaina del laboratorio de “Stress oxydant et pathologies métaboliques I Sopam” del INSERM, Universidad de Angers (Francia). Al profesor Michael Wolin del Departamento de Fisiología del New York Medical College (EEUU) y al Dr. Miguel López, del Departamento de Fisiología y del CIMUS de la Universidad de Santiago de Compostela.

Me gustaría también recordar y agradecer de forma especial al Prof. Mike Mulvany, del Departamento de Farmacología de la Universidad de Aarhus (Dinamarca), con quien tuve el privilegio de iniciar mis investigaciones en arterias de resistencia, y quien ha sido sin duda mi mayor mentor científico. También al Profesor Niels Nyborg, gran farmacólogo vascular de la misma universidad, con el que comencé las investigaciones sobre el endotelio arterial a finales de la década de los 80, y del que aprendí mucho de lo que después guiaría mis pasos en la investigación sobre función y disfunción endotelial.

Mi agradecimiento a los profesores Antonio Rodríguez Artalejo y María Teresa Miras Portugal, Académicos numerarios de esta institución, por su consejos y su apoyo en momentos importantes de mi carrera académica.

Y finalmente, *last but not least*, mi agradecimiento, de corazón, a mi familia; ellos han estado y siempre están ahí. A mi hija Kooki, que sin duda ha sido y es mi mejor proyecto y mi mayor estímulo vital. A las mujeres de mi familia, mis hermanas, mi madre y mi abuela. Y también a los amigos y gente querida que me han apoyado en mi trayectoria personal y vital. Gracias.

7. REFERENCIAS

1. Montezano AC, Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular Noxs, and hypertension: focus on translational and clinical research, Antioxid. Redox Signal 2014; 20: 164-82.
2. Satoh K, Godo S, Saito H, Enkhjargal B, Shimokawa H. Dual roles of vascular-derived reactive oxygen species--with a special reference to hydrogen peroxide and cyclophilin A. J Mol Cell Cardiol 2014; 73: 50-6.
3. Byon CH, Heath JM, Chen Y. Redox signaling in cardiovascular pathophysiology: A focus on hydrogen peroxide and vascular smooth muscle cells. Redox Biol 2016; 9: 244-53.
4. Flammer AJ, Lüscher TF. Human endothelial dysfunction: EDRFs. Pflugers Arch - Eur J Physiol 2010; 459: 1005-13.
5. Prieto D, Contreras C, Sánchez A. Endothelial dysfunction, obesity and insulin resistance. Curr Vasc Pharmacol 2014; 12: 412-26.
6. Félétou M, Vanhoutte PM. EDHF: an update. Clin Sci (Lond) 2009; 117: 139-55.
7. Godo S, Shimokawa H. Divergent roles of endothelial nitric oxide synthases system in maintaining cardiovascular homeostasis. Free Radic Biol Med 2017; 109: 4-10.
8. Morikawa K, Shimokawa H, Matoba T, Kubota H, Akaike T, Talukder MA, Hatanaka M, Fujiki T, Maeda H, Takahashi S, Takeshita A. Pivotal role of Cu,Zn-superoxide dismutase in endothelium-dependent hyperpolarization J Clin Invest 2003; 112: 1871-9.
9. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Kajita T, Shigeto F, Goto M, Ogasawara Y, Kajiya F. Hydrogen peroxide, an endogenous endothelium-derived hyperpolarizing factor, plays an important role in coronary autoregulation in vivo. Circulation 2003; 107: 1040-5.
10. Saitoh S, Zhang C, Tune JD, Potter B, Kiyooka T, Rogers PA, Knudson JD, Dick GM, Swafford A, Chilian WM. Hydrogen peroxide: a feed-forward dilator that couples myocardial metabolism to coronary blood flow. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006; 26: 2614-21.
11. Santiago E, Contreras C, García-Sacristán A, Sánchez A, Rivera L, Climent B, Prieto D. Signaling pathways involved in the H2O2-induced vasoconstriction of rat coronary arteries. Free Radic Biol Med 2013; 60: 136-46.
12. Büssemaker E, Popp R, Binder J, Busse R, Fleming I. Characterization of the endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) response in the human interlobar artery. Kidney Int 2003; 63: 1749-55.
13. Muñoz M, López-Oliva ME, Pinilla E, Martínez MP, Sánchez A, Rodríguez C, García-Sacristán A, Hernández M, Rivera L, Prieto D. CYP epoxygenase-derived H2O2 is involved in the endothelium-derived hyperpolarization (EDH) and relaxation of intrarenal arteries. Free Radic Biol Med 2017; 106: 168-83.
14. Imig JD. Epoxyeicosatrienoic acids, 20-hydroxyeicosatetraenoic acid, and renal microvascular function. Prostaglandins Other Lipid Mediat 2013; 104-105: 2-7.
15. Fleming I, Michaelis UR, Bredenkötter D, Fisslthaler B, Dehghani F, Brandes RP, Busse R.

Endothelium-derived hyperpolarizing factor synthase (Cytochrome P450 2C9) is a functionally significant source of reactive oxygen species in coronary arteries. *Circ Res* 2001; 88: 44-51

16. Brandes RP, Weissmann N, Schröder K. Nox family NADPH oxidases: Molecular mechanisms of activation. *Free Radic Biol Med* 2014; 76: 208-26.

17. Schröder K, Weissmann N, Brandes RP. Organizers and activators: Cytosolic Nox proteins impacting on vascular function. *Free Radic Biol Med* 2017; 109: 22-32.

18. Drummond GR, Sobey CG. Endothelial NADPH oxidases: which NOX to target in vascular disease? *Trends Endocrinol Metab* 2014; 25: 452-63.

19. Schröder K, Zhang M, Benkhoff S, Mieth A, Pliquett R, Kosowski J, Kruse C, Luedike P, Michaelis UR, Weissmann N, Dimmeler S, Shah AM, Brandes RP. Nox4 is a protective reactive oxygen species generating vascular NADPH oxidase. *Circ Res* 2012; 110: 1217-25.

20. Sedeek M, Nasrallah R, Touyz RM, Hébert RL. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and the kidney: friend and foe. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(10): 1512-8.

21. Gorin Y, Block K. Nox4 and diabetic nephropathy: with a friend like this, who needs enemies? *Free Radic Biol Med* 2013; 61: 130-4.

22. Muñoz M, Martínez MP, López-Oliva ME, Rodríguez C, Corbacho C, Carballido J, García-Sacristán A, Hernández M, Rivera L, Sáenz-Medina J, Prieto D. Hydrogen peroxide derived from NADPH oxidase 4- and 2 contributes to the endothelium-dependent vasodilatation of intrarenal arteries. *Redox Biol.* 2018; 19: 92-104.

23. Wisse BE, Kim F, Schwartz MW. An integrative view of obesity. *Science* 2007; 318: 928-9.

24. Bays HE, Toth PP, Kris-Etherton PM, Abate N, Aronne LJ, Brown WV, Gonzalez-Campoy JM, Jones SR, Kumar R, La Forge R, Samuel VT. Obesity, adiposity, and dyslipidemia: A consensus statement from the National Lipid Association. *Journal of Clinical Lipidology* 2013; 7: 304-383

25. Bakker W, Eringa EC, Sipkema P, van Hinsbergh VW. Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity. *Cell Tissue Res* 2009; 335: 165-89.

26. Keaney JF Jr, Larson MG, Vasani RS, Wilson PW, Lipinska I, Corey D, Massaro JM, Sutherland P, Vita JA, Benjamin EJ. Framingham Study. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 434-9.

27. Galili O, Versari D, Sattler KJ, Olson ML, Mannheim D, McConnell JP, Chade AR, Lerman LO, Lerman A. Early experimental obesity is associated with coronary endothelial dysfunction and oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: H904-1.

28. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch TM,

Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52: 1210-14.

29. Villalba N, Martínez P, Briones AM, Sánchez A, Salaices M, García-Sacristán A, Hernández M, Benedito S, Prieto D. Differential structural and functional changes in penile and coronary arteries from obese Zucker rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 297: H696-707.

30. Contreras C, Sánchez A, García-Sacristán A, Martínez MC, Andriantsitohaina R, Prieto D. Preserved insulin vasorelaxation and up-regulation of the Akt/eNOS pathway in coronary arteries from insulin resistant obese Zucker rats. *Atherosclerosis* 2011; 217: 331-9.

31. Shi Y, Vanhoutte PM. Oxidative stress and COX cause hyper-responsiveness in vascular smooth muscle of the femoral artery from diabetic rats. *Br J Pharmacol* 2008; 154: 639-51.

32. Tian XY, Wong WT, Leung FP, Zhang Y, Wang YX, Lee HK, Ng CF, Chen ZY, Yao X, Au CL, Lau CW, Vanhoutte PM, Cooke JP, Huang Y. Oxidative stress-dependent cyclooxygenase-2-derived prostaglandin f(2 α) impairs endothelial function in renovascular hypertensive rats. *Antioxid Redox Signal* 2012; 16: 363-73.

33. Martínez-Revelles S, Avendaño MS, García-Redondo AB, Alvarez Y, Aguado A, Pérez-Girón JV, García-Redondo L, Esteban V, Redondo JM, Alonso MJ, Briones AM, Salaices M. Reciprocal relationship between reactive oxygen species and cyclooxygenase-2 and vascular dysfunction in hypertension. *Antioxid Redox Signal* 2013; 18: 1851-65.

34. Sánchez A, Contreras C, Martínez P, Villalba N, Benedito S, García-Sacristán A, Salaices M, Hernández M, Prieto D. Enhanced cyclooxygenase 2-mediated vasorelaxation in coronary arteries from insulin-resistant obese Zucker rats. *Atherosclerosis* 2010; 213: 392-9.

35. Santiago E, Martínez MP, Climent B, Muñoz M, Briones AM, Salaices M, García-Sacristán A, Rivera L, Prieto D. Augmented oxidative stress and preserved vasoconstriction induced by hydrogen peroxide in coronary arteries in obesity: role of COX-2. *Br J Pharmacol* 2016; 173: 3176-95.

36. Szerafin T, Erdei N, Fülöp T, Pasztor ET, Edes I, Koller A, Bagi Z. Increased cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin-mediated dilation in coronary arterioles of patients with diabetes mellitus. *Circ Res* 2006; 99: e12-7

37. Tang SY, Monslow J, Todd L, Lawson J, Puré E, Fitz Gerald GA. Cyclooxygenase-2 in endothelial and vascular smooth muscle cells restrains atherogenesis in hyperlipidemic mice. *Circulation* 2014; 129: 1761-1769.

38. Yasui M, Tamura Y, Minami M, Higuchi S, Fujikawa R, Ikedo T et al. (2015). The Prostaglandin E₂ receptor EP₄ regulates obesity related inflammation and insulin sensitivity. *PLoS One* 10: e0136304.

39. Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber

N, Baron JA, *et al.* Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382: 769-79.

40. Abrass CK. Overview: obesity: what does it have to do with kidney disease? *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2768-72.

41. de Vries AP, Ruggenenti P, Ruan XZ, Praga M, Cruzado JM, Bajema IM, D'Agati VD, Lamb HJ, Pongrac Barlovic D, Hojs R, Abbate M, Rodriguez R, Mogensen CE, Porrini E. ERA-EDTA Working Group Diabetes. Fatty kidney: emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 417-22.

42. Muñoz M, Sánchez A, Pilar Martínez M, Benedito S, López-Oliva ME, García-Sacristán A, Hernández M, Prieto D. COX-2 is involved in vascular oxidative stress and endothelial dysfunction of renal interlobar arteries from obese Zucker rats. *Free Radic Biol Med* 2015; 84: 77-90.

43. Muñoz M, López-Oliva ME, Rodríguez C, Martínez MP, Sáenz-Medina J, Sánchez A, Climent B, Benedito S, García-Sacristán A, Rivera L, Hernández M, Prieto D. Differential contribution of Nox1, Nox2 and Nox4 to kidney vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in obesity. *Redox Biol.* 2019; 28: 101330.

44. Thompson JA, Larion S, Mintz JD, Belin de Chantemèle EJ, Fulton DJ, Stepp DW. Genetic Deletion of NADPH Oxidase 1 Rescues Microvascular Function in Mice With Metabolic Disease. *Circ Res* 2017; 121: 502-11.

45. Forrester SJ, Kikuchi DS, Hernandez MS, Xu Q, Griendling KK. Reactive Oxygen Species in Metabolic and Inflammatory Signaling. *Circ Res* 2018; 122: 877-902.

46. Rezende F, Moll F, Walter M, Helfinger V, Hahner F, Janetzko P, Ringel C, Weigert A, Fleming I, Weissmann N, Kuenze C, Looso M, Rieger MA, Nawroth P, Fleming T, Brandes RP, Schröder K. The NADPH oxidases NoxO1 and p47phox are both mediators of diabetes-induced vascular dysfunction in mice. *Redox Biol* 2018; 15: 12-21.



Small Pharmacy: Approach to the world of nanomaterials in their pharmaceutical applications.

Title in Spanish: *La Farmacia en pequeño: Aproximación al mundo de los nanomateriales en sus aplicaciones farmacéuticas.*

Discurso de entrada como Académica Correspondiente de la RANF de la Dra. Dña. Isabel Izquierdo-Barba.

Dpto. Química en Ciencias Farmacéuticas, Universidad Complutense de Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre i+12. Plaza Ramón y Cajal s/n, 28040 Madrid, Spain. CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina, CIBER-BBN, Madrid, Spain.

ABSTRACT: *In recent decades, the development of bacterial resistance and its therapeutic implications has become one of the main threats to global health. There is even talk of the emergence of a new "post-antibiotic era" in which antimicrobial treatment will be useless, given the multi-resistant nature of many microorganisms. Nanotechnology has broken with great success in the treatment of different diseases (mainly cancer), reaching a new conception in therapeutic systems with a great technological impact. In this sense, this talking focuses on the use of nanomaterials in the treatment of bone infection in three approaches. These include mesoporous silica nanoparticles, capable of specifically targeting bacteria and biofilm, releasing different drugs in a controlled manner, thus increasing their therapeutic efficacy and reducing side effects. Certainly, nanotechnology seems to have great potential to overcome the problem in the treatment of infections and revolutionise both the prevention and treatment of these bacterial infections, and these will be discussed in the introductory speech.*

RESUMEN: En las últimas décadas el desarrollo de resistencias bacterianas y sus implicaciones terapéuticas se ha convertido en una de las principales amenazas en la Salud Mundial. Se habla incluso de la aparición de una nueva "era postantibiótica" en la que el tratamiento antimicrobiano será inútil, dado el carácter multirresistente de numerosos microorganismos. La nanotecnología ha irrumpido con mucho éxito en el tratamiento de diversas enfermedades (principalmente el cáncer), llegando a una nueva concepción en los sistemas terapéuticos con un gran impacto tecnológico. En este sentido, este discurso se centra en el empleo de los nanomateriales en el tratamiento de la infección ósea mediante tres vertientes. Entre ellas las nanopartículas de sílice mesoporosa, capaces de dirigirse específicamente a las bacterias y/o al biofilm, liberar de manera controlada distintos fármacos, aumentando así su eficacia terapéutica y reduciendo los efectos secundarios. Sin duda, la nanotecnología parece tener un gran potencial para superar la problemática en el tratamiento de las infecciones y revolucionar tanto la prevención como el tratamiento de estas infecciones bacterianas, que serán discutidas en el discurso de ingreso.

* Corresponding author: ibarba@ucm.es.

An Real Acad Farm Vol. 89, N° 4 (2019), pp. 301- 305

Received: November 11, 2019 Accepted: December 1, 2019

Language of Manuscript: Spanish

1. INTRODUCCIÓN

El prefijo nano, que en griego significa pequeño, equivale a la milmillonésima parte de un metro. En este discurso voy a intentar explicar la "Farmacia en pequeño" dentro de la nanoescala que se define como el rango de longitudes y tamaños comprendidos entre uno y cien nanómetros. Este trabajo se ha realizado en el grupo de investigación de la Prof. Vallet-Regí.

2. PROBLEMÁTICA DE LAS INFECCIONES

Indudablemente nos encontramos ante un inminente envejecimiento global de la población (1,2). Este envejecimiento trae consigo que exista un incremento de las enfermedades relacionadas con el hueso y por tanto que el número de implantes aumente exponencialmente cada año (3). Por ejemplo, en Europa en el año 2018 se implantaron 1.200.000 prótesis de cadera, estimándose un valor de 1.700.000 para el año 2025. Uno de los problemas de estos implantes es la infección que, aunque el riesgo es relativamente bajo, entre un 0.5 a un 2 %, conlleva serias

implicaciones socio-económicas, debido a que el número de prótesis implantadas es muy alto.

Nuestro compromiso como investigadores es dar soluciones a dichos problemas ya que nuestra sociedad demanda vivir más y mejor.

Cuando se diagnostica infección en una prótesis, el tratamiento consiste en someter al paciente a una administración sistémica de antibióticos, muchas veces con largas estancias hospitalarias. En la mayoría de los casos es necesario, además, la realización de nuevas cirugías e, incluso en ocasiones, el reemplazo completo de la prótesis mediante una nueva intervención quirúrgica. En el peor de los escenarios se necesitará la amputación de la extremidad afectada e, incluso, en el 7 % de los casos de infección se produce la muerte del paciente (4).

Los microorganismos causantes de estas infecciones son las bacterias y la dificultad de su tratamiento radica en su facilidad para evadirse de los antibióticos y del propio sistema inmune del paciente (4,5).

Un mecanismo de defensa de las bacterias consiste en la formación del denominado biofilm. Cuando las bacterias llegan a la superficie de un implante se adhieren, se multiplican y forman colonias que se van recubriendo de una película protectora que es impenetrable a los antibióticos y al sistema inmune y constituye el biofilm. Otro mecanismo de defensa consiste en que las propias bacterias fortalecen sus paredes haciéndose más fuertes a los antibióticos (5).

Todo esto constituye un problema de gran importancia en el momento actual puesto que si no podemos utilizar antibióticos, no podremos tratar las infecciones, y la medicina actual dejaría de ser posible. De hecho, la Organización Mundial de la Salud (OMS) advierte de una “era postantibiótica” en la que los antibióticos serán ineficaces y donde la muerte producida por las resistencias bacterianas superará con creces al cáncer en el año 2050 (6,7).

La nanotecnología ha irrumpido con mucho éxito en el tratamiento de diversas enfermedades con el desarrollo de la denominada nanomedicina. Esta nueva disciplina permite: (i) un transporte selectivo en lugar de destino, (ii) una liberación controlada, (iii) una mejora de la eficacia de los fármacos albergados, (iv) una reducción de la dosis efectiva y de los efectos secundarios y (v) una alta seguridad y biocompatibilidad (8-10). En este sentido, la nanomedicina se nutre del empleo de nanomateriales para el diagnóstico y detección de ciertas enfermedades entre las que destaca el cáncer. Como ya se ha comentado, el término nanomaterial se define como un material con cualquier dimensión externa en la nanoescala (su tamaño oscila entre 1 y 100 nm) o con una estructura interna o superficie en la nanoescala. En la nanoescala nos encontramos con anticuerpos, moléculas, proteínas, virus que junto con nanomateriales como liposomas, dendrímeros, nanocápsulas de oro, puntos cuánticos, nanopartículas metálicas, fullerenos y nanopartículas mesoporosas de sílice comparten la misma dimensión. Los nanomateriales tienen una relación de área de la

superficie/volumen muy elevada. Por ejemplo, si tenemos un cubo de 1 cm de arista, su área es de 6 cm² con un volumen de 1 cm³. Si ahora este cubo lo dividimos en cubos más de pequeños de 0.5 cm y 0.25 cm, el área se duplica y cuadruplica ocupando el mismo volumen. Pero ¿qué pasaría si ahora lo dividimos en cubitos de 1 nm de arista? En este caso, la superficie de incrementa hasta 60.000.000 cm². Por lo tanto, el área superficial en los nanomateriales es muy grande, por lo que las propiedades de superficie se ven incrementadas y por tanto necesitamos menos cantidad de producto para obtener un mismo efecto.

Nuestro objetivo de hoy es el tratamiento de la infección mediante el uso de nanomateriales. Este trabajo se realiza en el grupo de investigación de la Prof. Vallet-Regí en la Universidad Complutense de Madrid. En este sentido, estamos abordando dos vertientes, que son: (i) Prevenir y (ii) curar la infección.

En el caso de la de prevenir. Parece lógico pensar que si nosotros inhibimos las primeras etapas del proceso de formación del biofilm, este no se formará. Para ello preparamos las superficies de los implantes metálicos con el fin de que sean antiadherentes a las bacterias mediante el diseño de superficies nanoestructuradas. Para curar la infección, nos vamos a centrar en dos estrategias. Una es el diseño de andamios macroporosos 3D con acción antimicrobiana y reparadora y otra es la fabricación de nanotransportadores que van a atacar directamente al biofilm y/o a las bacterias (11).

3. PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN EN IMPLANTES METÁLICOS

En este apartado nosotros queremos reducir el riesgo de infección con nanoestructuras. Para ello nos “bioinspiramos” en la naturaleza y observamos que las alas de las cigarras están libres de bacterias, incluso cuando estas están en ambientes muy contaminados (12). Esto es debido a que las alas, cuando las observamos por microscopia de transmisión, son nanoestructuradas y están formadas por nanocolumnas. Estas nanoestructuras provocan un comportamiento muy hidrofóbico en la superficie (superficies superhidrofóbicas) que le confiere la capacidad de repeler las bacterias (superficies antibacterianas).

En nuestro caso hemos querido imitar este tipo de nanoestructuras sobre la superficie de implantes metálicos. En este caso particular hemos utilizado la aleación de Ti6Al4V, ampliamente utilizada en clínica para prótesis de cadera. Para ello hemos fabricado superficies nanoestructuradas sobre estos implantes mediante una técnica sostenible (pulverización por magnetron), sin utilizar químicos y con baja energía. El resultado es que sobre estos implantes metálicos se ha depositado una capa formada por nanocolumnas de titanio muy similar a las alas de la cigarra. Estas nanocolumnas le confieren al implante un carácter más hidrofóbico en comparación con el metal desnudo (13,14). Con el fin de determinar su capacidad para inhibir las bacterias, se han realizado estudios de adherencia bacteriana con una cepa comercial

de *Staphylococcus aureus*. Los resultados a diferentes tiempos de incubación nos muestran que cuando el titanio está desnudo se produce una progresiva colonización del implante por parte de la bacteria, llegando a aparecer colonias grandes en la superficie tras 24 horas. Por el contrario, con el titanio recubierto con dichas nanoestructuras, el escenario es completamente distinto, apareciendo solo algunas bacterias en la superficie. Asimismo, se han realizado estudios de formación del biofilm y hemos observado que con el titanio desnudo se produce una completa formación del biofilm con la aparición de la matriz protectora de mucopolisacárido. Por el contrario, en el titanio nanoestructurado no hay presencia alguna de biofilm (13). Con el fin de determinar el comportamiento de este tipo de superficies sobre células osteoblásticas, hemos realizado estudios de adhesión con preosteoblastos, mostrando una completa adhesión celular en este tipo de nanoestructuras y, por tanto, evidenciando su buena biocompatibilidad (13).

Nos encontramos con superficies con un comportamiento selectivo frente a bacterias y a osteoblastos. La diferencia radica fundamentalmente en la forma, tamaño y proceso de adhesión de estas dos células. Las bacterias son más rígidas, de menor tamaño que las células osteoblásticas, y se adhieren fundamentalmente por una atracción electrostática. En cambio, el osteoblasto es más grande, flexible, y su mecanismo de adhesión es más complejo, interviniendo mecanismos específicos a través de integrinas.

4. CURACIÓN: DISEÑO DE ANDAMIOS 3D MULTIFUNCIONALES

En este apartado pretendemos diseñar y fabricar andamios que al mismo tiempo que liberen diferentes antibióticos, también regeneren el tejido óseo que ha quedado destruido por la acción de las bacterias. Para ello utilizamos técnicas de prototipado rápido que permiten terapias personalizadas a través de un diseño digital (15). Nuestro equipo de investigación ha propuesto una nueva metodología para la fabricación de andamios con porosidad jerarquizada desde lo macro a lo nano. En este sentido es de gran relevancia, ya que la estructura del hueso también presenta una estructura jerarquizada (16). Hemos obtenido un andamio compuesto por una biocerámica con poros grande de 400 μm , con macroporos de 30-80 μm con interconexiones de 1-10 μm y con una estructura ordenada de mesoporos de tamaño de 10 nm (17). La metodología utilizada nos permite introducir un “coctel” de antibióticos, los cuales vamos a localizar en diferentes compartimentos del andamio con el fin de obtener diferentes cinéticas de liberación (18). En este caso hemos mezclado una cerámica mesoporosa, que contiene el antibiótico levofloxacino, con una solución polimérica de polivinilalcohol, que contiene vancomina. De esta manera, se obtiene una pasta que se puede extruir por la técnica de prototipado y formar el andamio 3D macroporoso. Con el fin de obtener una liberación

temprana y rápida de un antibiótico específico para el biofilm, hemos recubierto la parte externa del andamio 3D con una película de gelatina que contiene el antibiótico rifampicina, que es específico del biofilm (17). De esta manera, la rifampicina actuaría en una primera etapa debilitando al biofilm y dejando paso a la acción combinada del levofloxacino y la vancomicina. Los estudios de liberación in vitro de los diferentes antibióticos nos muestran una cinética diferente en función del compartimento en el que está alojado cada antibiótico. Podemos destacar una rápida liberación de rifampicina que se libera en tan solo 1 hora de incubación, debido a que está localizada en un recubrimiento externo de gelatina. En el caso del levofloxacino y vancomicina, tienen una cinética mucho más sostenida en el tiempo y simultánea.

Los resultados de actividad antimicrobiana frente a un biofilm de *S. aureus* nos muestran una mayor eficacia antimicrobiana cuando el andamio contiene la combinación completa con los tres antibióticos, demostrando la eficacia del andamio multiterapia. Por último, los estudios de biocompatibilidad muestran una total colonización del andamio 3D por las células osteoblásticas, demostrando su alto poder para la regeneración ósea (17,18).

5. CURACIÓN: DISEÑO DE NANOTRANSPORTADORES ANTIMICROBIANOS

En este apartado se pretende abordar el diseño y fabricación de nanotransportadores que tengan la capacidad para internalizar dentro de la bacteria o del propio biofilm y liberar el agente antimicrobiano que esté albergado en su interior, aumentando así su eficacia. Para ello, vamos a utilizar las nanopartículas mesoporosas de sílice. Estas nanopartículas son “cuasi-esféricas”, de aproximadamente 100-150 nm de diámetro y están formadas en un interior por un entramado de canales mesoporosos de tamaño de 2-3 nm. Este entramado mesoporoso ordenado, semejante a un panal de abejas, les confiere unos valores de superficie y volumen de poro muy altos y, por tanto, la capacidad para albergar gran cantidad de fármacos en su interior. Asimismo, estas nanopartículas son biocompatibles, muy robustas y estables. Por último, una de las propiedades más importante de estos nanosistemas es su capacidad para ser funcionalizadas, lo que permite una gran versatilidad para el diseño de estos nanosistemas. De tal manera que podemos anclar en su superficie agentes de vectorización para poder guiarlas específicamente al sitio de acción, así como componentes estímulo-respuesta para poder controlar la liberación del fármaco albergado a demanda (20,21).

En cuanto a la vectorización a la bacteria. Teniendo en cuenta que la pared de la bacteria tiene cargas negativas, hemos diseñado, en el grupo de investigación, un nanosistema que contenga en su exterior carga positiva con el fin de que exista una atracción electrostática con la bacteria. A la hora de elegir este agente de vectorización

tenemos que tener en cuenta una serie de características: (i) que sea un agente no tóxico; (ii) que contenga cargas positivas; y (iii) que tengan muchos puntos de anclaje para mejorar su internalización (22). En este sentido hemos funcionalizado la superficie de las nanopartículas mesoporosas de sílice con un dendrímero policatiónico de tercera generación y hemos introducido levofloxacin en el interior de los poros. Los resultados obtenidos muestran que estos nanosistemas tienen capacidad para internalizar dentro de la bacteria, mejorando la eficacia antimicrobiana del antibiótico frente al biofilm (23,24).

Por otro lado, otro reto que hemos desarrollado en el grupo de investigación es la capacidad para internalizar en el propio biofilm. Para ello hemos funcionalizado la superficie con una lectina biocompatible, que es un polisacárido que tiene gran afinidad por la capa externa de mucopolisacárido del biofilm. Los resultados muestran una buena internalización en el biofilm y un efecto sinérgico con el antibiótico albergado en su interior, llegando a una total destrucción del biofilm (25).

6. CONCLUSIONES

Por tanto, en este discurso hemos mostrado algunas de las estrategias centradas en el uso de los nanomateriales para el tratamiento de la infección, abordando desde la prevención a la curación. Nuestro grupo de investigación colabora estrechamente con diferentes hospitales de la Comunidad de Madrid con la idea de desarrollar terapias personalizadas y a medida para cada paciente. La idea es obtener una base de datos con todos los casos de infección en prótesis de los distintos hospitales, recopilando tanto las cepas causantes de la infección como los tratamientos efectuados. Por otro lado, se desarrollarán nanosistemas con alta eficacia a cada una de las cepas aisladas creando así una librería de nanomedicinas. Esta librería será el soporte para estas terapias personalizadas.

7. AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento a los miembros de esta Real Academia Nacional de Farmacia por el honor que me hacen con este nombramiento y por su calurosa acogida.

Dados mis orígenes manchegos, permítanme recordar las palabras del insigne Sancho Panza: “Aventuras y Desventuras nunca comienzan por poco”, y es que esto ha sido mi actividad investigadora: “Toda una aventura...”

Asimismo, quiero expresar mi agradecimiento a la Junta de Gobierno de esta Real Academia por haberme elegido como Académica Correspondiente y a la Sección Primera de Química y Física por haberme propuesto. Les confieso que fue para mí una sorpresa cuando me invitaron a presentar mi candidatura y ahora me siento honrada y agradecida.

Por todo ello, será todo un placer para mí formar parte de esta Real Academia y poder contribuir al trabajo que en ella se realiza.

Ante el reto que se me propone, como ya mencionó Santa Teresa de Jesús en su momento: “no espero hacer

grandes cosas en esta casa, pero sí cosas pequeñas con mucho amor”.

Me gustaría agradecer muy especialmente a la Excelentísima Sra. Dña. María Vallet-Regí, mi mentora, maestra y amiga desde hace ya más de 23 años, quien me ha impulsado a entrar en esta Real Academia y ha elaborado con mucho cariño la presentación a mi discurso. Muchas gracias, Marita, por estas palabras tan sentidas que has pronunciado con las que me he emocionado y que, sin duda, son inmerecidas. En este sentido, el refrán castellano “a quien buen árbol se arrima buena sombra le cobija” adquiere su máxima expresión en esta relación que he tenido el privilegio de disfrutar.

Por supuesto, mi agradecimiento a mis profesores y maestros a lo largo de mi vida académica e investigadora, que me han ido conduciendo en esta área tan multidisciplinar que es el campo de los biomateriales. Les agradezco sinceramente su paciencia y cariño ya que en algunas ocasiones no he sido esa alumna ideal dado mi carácter y, a veces, mi “cabezonería”.

No quisiera olvidarme de todos mis compañeros y amigos del Departamento de Química en Ciencias Farmacéuticas con los que he tenido el placer de trabajar y aprender y a los que estoy también muy agradecida.

Quisiera hacer mención especial a mi familia que siempre me ha apoyado y que son, sin duda, uno de los pilares que me ha permitido llegar hasta aquí.

Cerrado el capítulo de los agradecimientos, en el cual no me cansaría de continuar, permítanme hablarles del contenido de mi discurso de entrada a esta digna institución como Académica Correspondiente.

He elegido centrar mi discurso en los nanomateriales y su aproximación al mundo farmacéutico mediante su utilización en la prevención y tratamiento de infecciones óseas.

Para finalizar quisiera agradecer a las entidades financiadoras, como la European Research Council con el proyecto Verdi-69416 liderado por la Prof. Vallet-Regí, y a todos los centros de investigación con los que colaboramos, gran apoyo para nosotros, y que han hecho posible esta investigación.

Por supuesto, trasladar un afectuoso saludo y mi sincero agradecimiento a todo el grupo de investigación liderado por la Prof. Vallet-Regí, al que pertenezco. En particular, me gustaría no olvidarme de nuestra compañera Montserrat Colilla que hoy no ha podido venir y a quien deseo su rápida recuperación.

Quisiera reiterar mi agradecimiento a esta Real Academia Nacional de Farmacia por este nombramiento como Académica Correspondiente. Es un honor para mí formar parte de esta familia. Mirando hacia el futuro, estoy convencida de que, como Académica Correspondiente, surgirán nuevos retos y oportunidades.

Por último, me gustaría finalizar mi intervención con unas imágenes de mi pueblo (Socuéllamos) y sobre ellas una frase de la célebre investigadora y Premio Nóbel, Marie Curie, quien dijo: “Uno nunca se da cuenta de lo

que se ha hecho; uno solo puede ver lo que queda por hacer...”

Muchas gracias a todos por venir, por vuestro apoyo y vuestra atención.

He dicho.

8. REFERENCIAS

1. Drew L. Fighting the inevitability of ageing. *Nature* 2018; 555: S15-S17.
2. Fontana L, Kennedy BK, Longo VD, Seals D, Melov S. Medical research: Treat ageing. *Nature* 2014; 511: 405-511.
3. Arcos D, Boccaccini AR, Bohner M, Díez-Pérez A, Epple M, Gómez-Barrena E, Herrera A, Planell JA, Rodríguez-Mañas L, Vallet-Regí M. The relevance of biomaterials to the prevention and treatment of osteoporosis. *Acta Biomater* 2014; 10: 1793-805.
4. Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. *Nat. Rev. Drug Discov* 2003; 2: 114-22.
5. Campoccia D, Montanaro L, Arciola CR. The significance of infection related to orthopedic devices and issues of antibiotic resistance. *Biomaterials* 2006; 27: 2331-9.
6. O'Neill PJ. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. *Rev Antimicrob Resist* 2014; 1: 1-16.
7. WHO High Levels of Antibiotic Resistance Found Worldwide, New Data Shows. WHO, News Release. Available online: <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2018/antibiotic-resistancefound/en/> (accessed on 29 January 2018).
8. Vallet-Regí M, Balas F, Arcos D. Mesoporous materials for drug delivery. *Ang Chem Int Ed* 2007; 46: 7548-58.
9. Vallet-Regí M, Ramila A, del Real RP, Pérez-Pariente J. A new property of MCM-41: Drug delivery system. *Chem Mater* 2001; 13: 308-11.
10. Vallet-Regí M. Ordered mesoporous materials in the context of drug delivery systems and bone tissue engineering. *Chem Eur J* 2006; 12: 5934-43.
11. Vallet-Regí M, González B, Izquierdo-Barba I. Nanomaterials as promising alternative in the infection treatment. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 3806.
12. Ivanova EP, Hayden JH, Webb K, et al. Natural Bactericidal surfaces: Mechanical rupture of *Pseudomonas aeruginosa* cells by cicada wings. *Small* 2012; 8: 2489-94.
13. Izquierdo-Barba I, García-Martín JM, Álvarez R, Palmero A, Esteban J, Pérez-Jorge C, Arcos D, Vallet-Regí M. Nanocolumnar coatings with selective behavior towards osteoblast and *Staphylococcus aureus* proliferation. *Acta Biomater* 2015; 15: 20-8.
14. Álvarez R, García-Martín JM, Macías-Montero M, et al. Growth regimes of porous gold thin films deposited by magnetron sputtering at oblique incidence: from compact to columnar microstructures. *Nanotechnology* 2013; 24: 045604.
15. Vallet-Regí M. Bio-ceramics with clinical applications. Chichester: John Wiley & Sons 2014.
16. Vallet-Regí M, González-Calbet JM. Calcium phosphates as substitution of bone tissues. *Progress Solid State Chem* 2004; 32: 1-31.
17. Cicuéndez M, Malmsten M, Doadrio JC, Portolés MT, Izquierdo-Barba I, Vallet-Regí I. Tailoring hierarchical meso- macroporous 3D scaffolds: from nano to macro. *J Mater Chem B* 2014; 2: 49-58.
18. García-Alvarez R, Izquierdo-Barba I, Vallet-Regí M. 3D scaffold with effective multidrug sequential release against bacteria biofilm. *Acta Biomater* 2017; 49: 113-26.
19. Cicuéndez M, Doadrio JC, Hernández A, Portolés MT, Izquierdo-Barba I, Vallet-Regí M. Multifunctional pH sensitive 3D scaffolds for treatment and prevention of bone infection. *Acta Biomater*. 2018; 65: 450-61.
20. Castillo RR, Lozano D, González B, Manzano M, Izquierdo-Barba I, Vallet-Regí M. Advances in mesoporous silica nanoparticles for targeted stimuli-responsive drug delivery. *Expert Opin Drug Delivery* 2019; 16: 415-39.
21. Vallet-Regí M, Colilla M, Izquierdo-Barba I, Manzano M. Mesoporous silica nanoparticles for drug delivery: Current insights molecules 2018; 23: 47.
22. Vallet-Regí M, Colilla M, Izquierdo-Barba I. Drug Delivery and Bone Infection, *The Enzymes* 2018; 44: 35-59.
23. González B, Colilla M, Díez J, Pedraza D, Guembe M, Izquierdo-Barba I, Vallet-Regí M. Mesoporous silica nanoparticles decorated with polycationic dendrimers for infection treatment. *Acta Biomater* 2018; 68: 261-71.
24. Pedraza D, Díez J, Izquierdo-Barba I, Colilla M, Vallet-Regí M. Amine-functionalized mesoporous silica nanoparticles: A new nanoantibiotic for bone infection treatment. *Biomedical Glasses* 2018; 4: 1-12.
25. Martínez-Carmona M, Izquierdo-Barba I, Colilla M, Vallet-Regí M. Concanavalin A-targeted mesoporous silica nanoparticles for infection treatment. *Acta Biomater* 2019; 96: 547-56.



Presentación de la Ilma. Sra. Dña. Dolores Prieto Ocejo, para la toma de posesión como Académica Correspondiente de la RANF, por el Excmo. Sr. D. Albino García Sacristán.

Excelentísimo Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia.
Excelentísimos Señoras y Señores Académicos.
Señoras y Señores.

Tengo el honor de realizar la presentación de la Profesora Dolores Prieto Ocejo, Catedrática de Fisiología en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, con motivo de su ingreso como Académica Correspondiente en la Real Academia Nacional de Farmacia, circunstancia que me supone gran orgullo y satisfacción. Orgullo, por tratarse de una alumna, colaboradora y compañera excepcional en el más profundo de los sentidos, lo que me ha permitido ser testigo de los méritos que avalan su brillante trayectoria docente, científica y académica. Satisfacción, porque tengo la seguridad de que en este acto incorporamos a nuestra Institución una excelente profesora universitaria e investigadora.

La Doctora Prieto nace en Madrid, en 1960, hija de Manuel y Ester. Su padre militar de carrera y su madre especialista en arte, permitió a Dolores Prieto educarse en un ambiente familiar donde la disciplina y el arte marcaron las bases de su formación.

Conozco a la Dra. Prieto desde sus años como estudiante de Veterinaria en la Universidad Complutense. Terminados estos estudios brillantemente en 1984 se incorpora a nuestro laboratorio para realizar su Tesis Doctoral sobre: "Inervación adrenérgica, colinérgica y peptidérgica en el tracto urinario", obteniendo el grado de doctor con la máxima calificación en 1988. Durante estos años Dolores Prieto demostró una excelente aptitud y capacidad para la investigación y la docencia, que presagiaban un prometedor futuro académico que el tiempo ha corroborado sobradamente.

Realiza su formación postdoctoral, durante dos años, en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Aarhus en Dinamarca con los Profesores Nyborg y Mulvany, desarrollando su investigación sobre la fisiología y farmacología de las arterias de resistencia.

En 1992 obtiene por Oposición la plaza de Profesor Titular de Fisiología en la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense y en el año 2011 la de Catedrática de Fisiología en la Facultad de Farmacia de esa universidad.

Ha sido durante tres años Profesora visitante en el Departamento de Farmacología de la Universidad de Aarhus en los cursos de 1995 a 1999; y también en el Departamento de Fisiología del New York Medical College de EEUU en el año 2009.

La actividad investigadora de la Profesora Prieto se ha dirigido al estudio de los mecanismos que subyacen a la vasculopatía de las arterias de resistencia en modelos experimentales de resistencia a la insulina y obesidad, con investigaciones sobre la disfunción endotelial y las alteraciones en la señalización de calcio en miocitos vasculares de esas arterias, incluyendo el lecho vascular coronario y peneano y sus correlaciones con los estudios de disfunción eréctil como indicador temprano de enfermedad cardiovascular. Actividad investigadora que le ha permitido generar numerosas publicaciones de una alta calidad e interés científico que han sido recogidas en revistas del máximo prestigio. Ha presentado 170 comunicaciones a congresos, la mayoría internacionales. Tiene más de 130 artículos publicados en revistas con índice de impacto. Ha desarrollado 18 Proyectos de Investigación competitivos y es revisora habitual en revistas del área de investigación cardiovascular como American Journal of Physiology, British Journal of

Pharmacology, American Journal of Hypertension, Journal of Vascular Research, etc. Ha sido invitada recientemente a editar un monográfico sobre obesidad y disfunción vascular por la revista Current Vascular Pharmacology.

El tema elegido por la Profesora Prieto “Especies reactivas de oxígeno: papel en la función vascular y en la disfunción endotelial asociada a la enfermedad metabólica” para su ingreso en la Real Academia Nacional de Farmacia es de enorme actualidad e importancia.

La pared vascular está formada por tres capas (íntima, media y adventicia) y durante años el interés de los fisiólogos se ha centrado en la capa media, formada principalmente por músculo liso, como protagonista de los cambios funcionales vasculares. Esta capa media actúa como sistema efector donde se produce la contracción y relajación vascular con sus consecuencias hemodinámicas. El endotelio vascular, que forma parte de la capa íntima de los vasos sanguíneos, está formado por una capa sencilla de células poligonales que está en contacto con la sangre y con el músculo liso de la capa media. El endotelio tiene múltiples funciones, tales como el transporte capilar, crecimiento vascular, transformación y degradación de neurotransmisores y péptidos, regulación de los lípidos plasmáticos y hemostasia. Pero, en los últimos años del siglo XX, se empieza a poner de manifiesto que el endotelio vascular puede tener otra función, tal vez complementaria con las otras. Esta nueva función del endotelio está relacionada con la regulación del tono y de la respuesta vascular al haberse evidenciado que es capaz de liberar sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras.

A lo largo de la historia se puede constatar que las cosas aparentemente más insignificantes encierran secretos cuyo descubrimiento permite dar grandes pasos en el mundo del conocimiento. También es frecuente leer que gran número de hallazgos son resultado de la “casualidad”. Esta “casualidad” significa que la Naturaleza entrega sus secretos sólo a aquellos que los buscan y están dotados para observarlos e interpretarlos.

En 1980, el endotelio vascular entregó parte de sus secretos naturales, celosamente guardados, a Furchgott y Zawadzki, cuando estos investigadores se dieron cuenta de que es necesaria la presencia del endotelio para que la acetilcolina produzca relajación vascular. Su descubrimiento no solo ha cambiado el conocimiento de la fisiología vascular sino también de su fisiopatología, comprobándose que diversos factores, tanto intravasculares como neuronales, actúan sobre las células endoteliales estimulando la liberación de sustancias vasoactivas que contraen los vasos sanguíneos, como aniones superóxido, endotelina, tromboxano y angiotensina II ; o generan vasodilatación, como óxido nítrico, prostaciclina y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio.

El estudio, en estos últimos años, del endotelio y de las funciones que tienen las diferentes sustancias vasoactivas en diversos sistemas orgánicos como el cardiovascular, respiratorio, urogenital o nervioso y en procesos inmunológicos e inflamatorios, está permitiendo comprender diversos mecanismos funcionales que pueden facilitar eficaces alternativas terapéuticas. Por la implicación que estas sustancias endoteliales tienen en el mantenimiento de la homeostasis, diversos investigadores han llegado a afirmar que la mayoría de las enfermedades guardan relación con cambios en la forma en que el organismo metaboliza el óxido nítrico y el oxígeno, entre ellas las enfermedades cardíacas y la hipertensión, la apoplejía, el asma, muchos tipos de cáncer, la anemia, la tuberculosis, la artritis, etc.

Por otro lado, la obesidad es un problema de salud cuya incidencia incrementa de forma alarmante afectando en la actualidad a niños y adolescentes, y constituyendo un factor de riesgo clave para el desarrollo de enfermedad metabólica y cardiovascular. El estudio de Soriguer y col. de 2012, muestra, por primera vez, la tasa de prevalencia de la diabetes y de alteración de la glucosa en una muestra representativa de la población española, dicha tasa alcanza un valor del 14% de la población adulta. Además, entre el 20 y el 30 % de esta población presenta síndrome metabólico que incluye además de la resistencia a insulina otras alteraciones como obesidad, dislipemia, hipertensión, y un aumento de prooxidantes plasmáticos. Se prevé que la cifra de prevalencia de diabetes se duplique en los próximos 20 años.

La obesidad se caracteriza por un exceso de grasas debido a una falta de balance crónico entre el ingreso y el gasto energético, lo cual va a afectar a diferentes tipos celulares incluyendo adipocitos, hepatocitos, células del músculo esquelético, células endoteliales y células del sistema inmune. Las alteraciones metabólicas y cardiovasculares asociadas a la obesidad van a estar caracterizadas por los altos niveles de estrés oxidativo y la activación de vías inflamatorias en el tejido adiposo. Este va a ser una fuente de estrés oxidativo que daña las vías de señalización, así como los factores vasodilatadores, antitrombóticos y antiinflamatorios del endotelio vascular como el óxido nítrico y la prostaciclina.

El estrés oxidativo, término que describe la alteración de la homeostasis redox en células y tejidos con un incremento de los niveles de especies reactivas de oxígeno, es un mecanismo patogénico común que subyace a múltiples patologías como son las enfermedades cardiovasculares, los desórdenes neurodegenerativos, la inflamación y el cáncer, razón por

Presentaciones

la cual, en las últimas décadas, se han estudiado los posibles efectos protectores de las terapias antioxidantes en estas disfunciones. No obstante, la señalización redox juega, además, un papel crítico en la homeostasis y supervivencia celular, y las especies reactivas de oxígeno son moléculas producidas de forma continua en pequeñas cantidades durante la función celular normal.

Todo ello, conlleva a que la obesidad, el estrés oxidativo y los mecanismos inflamatorios que dañan la función del endotelio sean las causas principales de resistencia a la insulina, lo que determina la necesidad de valorar el papel de las especies reactivas de oxígeno en los procesos fisiológicos de los distintos lechos vasculares e incrementar la búsqueda de terapias antioxidantes para las complicaciones vasculares en estado de resistencia a la insulina teniendo en cuenta el papel de las especies reactivas al oxígeno en la función endotelial.

No quisiera terminar esta presentación sin hacer mención a unas personas que tanto representan y forman parte consustancial en la vida de la Profesora Prieto, sus numerosas hermanas y su encantadora hija Kooki.

Querida Lola, en nombre de todos los Excelentísimos Señoras y Señores académicos, cuya representación ostento en este momento, y en el mío propio, te expreso nuestra más cordial bienvenida y te deseo futuros y renovados éxitos para que con tus saberes aportes lustre y brillo a la labor diaria de la Real Academia Nacional de Farmacia.

Muchas gracias.



Presentación Ilma. Sra. Dña. Isabel Izquierdo Barba para la toma de posesión como Académica Correspondiente de la RANF, por la Excma. Sra. Dña. María Vallet Regí.

Isabel Izquierdo Barba completó su licenciatura en Farmacia en la Universidad Complutense en 1997 y en 2002 recibió su doctorado por la misma universidad, obteniendo el Premio Extraordinario. Ha permanecido más de tres años en estancias de investigación en otras universidades: la Universidad de Cádiz, la Universidad Pierre y Marie Curie de París, la Universidad de Estocolmo y la Universidad de Shanghái. En 2007 obtuvo un contrato Ramón y Cajal por 5 años y desde 2012 ocupa un puesto de Profesor Contratado Doctor en la Facultad de Farmacia de la UCM estando, desde 2015, acreditada como Profesor Titular. Su investigación se centra en el diseño y estudio de nuevos nanomateriales para ingeniería de tejidos óseos y el tratamiento de la infección ósea. Ha publicado 100 artículos de investigación y 7 capítulos de libro. Es autora de 1 patente y ha impartido 12 conferencias invitadas. Ha participado en 26 proyectos de investigación y redes de excelencia, 6 de ellos europeos, en 3 como investigador principal y en 2 acciones integradas. Ha sido citada más de 6.300 veces y tiene un índice H de 45. De acuerdo a su índice H, el portal bibliométrico de la UCM la sitúa en la posición número 67, según Google Scholar, y en la posición 69, según la base Scopus, de los más de 3.300 profesores complutenses de todas las especialidades incluidos en dicho portal.

Conocí a Isabel como alumna de Química General cuando ella iniciaba sus estudios de Farmacia y yo me incorporaba como catedrática de Química Inorgánica a esa facultad.

En julio de 1996, cuando tras terminar cuarto de Farmacia Isabel asistió al Curso de Verano sobre “Biomateriales” que yo organicé en El Escorial, tuvo la oportunidad de escuchar, conocer y tratar de cerca a varios de los más renombrados investigadores internacionales en biomateriales, como los profesores Hench, Lemons, Wilson, Driessens, Joubert y Barbosa, así como a varios de los pocos profesores españoles que en aquella época estábamos iniciando la disciplina en nuestro país, entre ellos Josep Antoni Planell y el traumatólogo Dr. Luis Munuera. Fue un curso que atrajo a numerosos estudiantes de los cuales varios de ellos han desarrollado brillantes carreras científicas en el campo de los biomateriales, entre ellos Isabel.

En octubre de 1996, siendo estudiante de quinto, Isabel obtuvo una beca de colaboración para realizar tareas investigadoras en nuestro departamento. En ese momento se incorporó a mi grupo de investigación en el que ha permanecido desde entonces. Su trabajo como becaria de colaboración se plasmó en su tesina de licenciatura que presentó en abril de 1998 y que trataba del crecimiento de apatitas sobre aleaciones de titanio, que le dirigieron los doctores África Martínez y Juan Peña.

Antes de eso, en octubre de 1997, Isabel había asistido al seminario internacional complutense “Mini simposio en biocerámicas”, que pude organizar con excelentes conferenciantes y en el que siguió conociendo y tratando a otras importantes figuras internacionales, entre otras a los doctores LeGeros, Elliott y Daculsi. También por aquella época el profesor Kokubo impartió varias conferencias en nuestro departamento. Con todos estos eventos Isabel tuvo la oportunidad de interactuar con los mejores científicos de biomateriales en aquella época y lo supo aprovechar a tope.

Ella me había confesado en una ocasión que cuando vino a matricularse de Farmacia, acompañada de su padre, le dijo: papá, yo algún día seré profesora en esta facultad. Así que lo tenía claro.

Desde sus inicios, cuando Isabel todavía era estudiante de licenciatura, siempre mostró un enorme interés y capacidad para llevar una carrera docente e investigadora. En 1998 obtuvo una Beca BRITE-EURAM de la Comunidad Europea y a continuación una beca predoctoral FPI asociada a un proyecto del Plan Nacional de Materiales, liderado por el miembro de mi equipo Antonio Salinas, académico correspondiente de esta corporación. En diciembre de 2002 defendió su tesis doctoral que codirigimos el profesor Salinas y yo. Trabajó con vidrios bioactivos obtenidos por el método sol-gel, que en aquel momento estaban de rabiosa actualidad y era un tema candente en el mundo científico de los biomateriales.

Isabel realizó varias estancias predoctorales, permaneciendo un total de 9 meses en la Universidad de Cádiz, trabajando con el profesor Luis Esquivias, aprendiendo a hacer recubrimientos cerámicos, y 2 semanas en la Université Pierre et Marie Curie de París, trabajando con la doctora Florence Babonneau y aprendiendo resonancia magnética nuclear.

Isabel obtuvo el Premio extraordinario de Doctorado. De su tesis llegó a escribir 10 publicaciones internacionales en revistas de alto impacto, 9 de ellas Q1,

Presentaciones

Tras permanecer un año como investigadora postdoctoral en nuestro departamento, Isabel inició su trabajo postdoctoral en el extranjero.

Así, en enero de 2005, fue al Laboratorio Arrhenius de la Universidad de Estocolmo donde trabajó más de 2 años bajo la supervisión del doctor Osamu Terasaki, considerado uno de los mejores microscopistas electrónicos de transmisión, que ha realizado la mayor aportación en el estudio y caracterización por cristalografía electrónica de materiales mesoporosos de silicio. Así, Isabel aprendió estas técnicas de la mano de un científico internacionalmente considerado como uno de los mejores. Durante esa estancia se desplazó mes y medio a la Universidad de Jiao Tong de Shanghai donde trabajó con la doctora Shunai Che, reconocida experta en la síntesis y funcionalización de materiales mesoporosos aniónicos.

En abril de 2007 se reincorporó a mi grupo de investigación con un Contrato Ramón y Cajal que se extendió hasta marzo de 2012, habiendo obtenido en 2011 la certificación I3 en el Programa de Incentivación de la Incorporación e Intensificación de la Actividad Investigadora. En 2012 obtuvo el puesto de Profesor Contratado Doctor que desempeña en la actualidad.

Isabel Izquierdo Barba tiene tres sexenios de investigación y 74 de sus publicaciones son Q1. Se pueden destacar sus 13 artículos en Chemistry of Materials que, con un factor de impacto de 10.1, ocupa la posición 22 de las 292 revistas sobre ciencia de materiales, y sus 12 artículos en Acta Biomaterialia que, con un índice de impacto de 6.6, ocupa la séptima posición de 80 revistas en ingeniería biomédica y la tercera en biomateriales. Además, Isabel tiene otras muchas publicaciones en revistas del primer cuartil.

Pero además de ser una investigadora excepcional, Isabel es una excelente docente que sabe transmitir sus conocimientos. Una prueba es el interés que despiertan sus presentaciones en los congresos internacionales. En estos años ha impartido la totalidad de las asignaturas, tanto teóricas como prácticas, de nuestra sección Departamental, Química General, Química Inorgánica, Química Bioinorgánica y Biomateriales. Los alumnos siempre la han evaluado muy positivamente. Asimismo, ha participado en el proyecto de innovación docente “Elaboración de una tabla periódica interactiva de los elementos químicos y de sus propiedades ordenados con acceso por internet”, liderado por nuestro presidente, el Excmo. Sr. D. Antonio Luis Doadrio Villarejo.

Isabel dirige a numerosos estudiantes que realizan sus trabajos de fin de Máster y de Fin de grado. Asimismo, lleva varios cursos impartiendo Biomateriales en Inglés dentro de un Máster Erasmus Mundus.

Destacar que será la Coordinadora del Máster de Biomateriales en la UCM que comenzará a impartirse el curso próximo.

En toda esta actividad siempre ha tenido el apoyo de su familia, que vive en su Socuéllamos, en el que su madre, farmacéutica por la UCM, y ahora su hermano se ocupan de la farmacia. Ella firma sus trabajos como Isabel Izquierdo Barba, teniendo siempre presente a su madre, a la que adora.

Su padre siempre está pendiente de ella para cuidarla y aconsejarla en lo que necesite, desde el inicio de su carrera acompañándola desde Socuéllamos a Madrid para que se matriculara hasta sus distintos viajes, preocupado siempre por su niña.

Yo, como madre científica de Isabel, que lo soy, estoy súper orgullosa de ella.

Es una magnífica docente, investigadora y excelente persona. Sé que es una trabajadora incansable y estoy segura de que alcanzará metas muy altas. Así lo deseo.

Por todo lo anterior considero que la Dra. Isabel Izquierdo Barba merece el ingreso como Académica Correspondiente en la Real Academia Nacional de Farmacia y le doy la bienvenida a esta corporación.



Sesión Necrológica en memoria del Excmo. Sr. D. Manuel Domínguez Carmona, medalla n.º 4. Madrid, 31 de octubre de 2019

Intervienen:

Excmo. Sr. D. Bartolomé Ribas Ozonas, Académico de Número.

Excmo. Sr. D. Antonio R. Martínez Fernández, Académico de Número.

Excmo. Sr. D. Juan Tamargo Menéndez, Académico de Número.



“El hombre, aspectos humanos de Don Manuel”



Excmo. Sr. D. Bartolomé Ribas Ozonas
Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia. Excmas. Sras. y Sres. Académicos. Familiares hijos, nietos, hermana, que nos acompañáis en esta Solemne Sesión Necrológica, en homenaje a nuestro muy querido amigo y compañero Académico, el prof. Don Manuel Domínguez Carmona. Sras., Sres. y amigos.

Sean mis primeras palabras de gratitud a la Junta de Gobierno y a nuestra Sección 5.^a, por haber pertenecido a ella el Profesor Don Manuel Domínguez Carmona y reconocer el alto honor que me conceden para glosar mi estima, admiración y afecto que le tenía y teníamos todos, en esta nuestra tan selecta como entrañable Real Academia Nacional de Farmacia a Don Manuel.

Este que les habla es uno más entre todos los compañeros que le queríamos y que admirábamos su personalidad, virtudes humanas y sus dotes personales. Era un científico, un investigador, sanitario, filósofo, maestro, y mostraba una gran humanidad cristiana. En esta sesión necrológica expresamos nuestra esperanza en volver a verle en la prometida eternidad: San Pablo cita: “Nosotros somos ciudadanos del Cielo... Él transformará nuestra condición humilde según el modelo de su condición gloriosa“. Filipenses 3, 20-21. Esta carta de ciudadanía del cielo que Pablo proclama, coincide con el concepto de “vida eterna” según san Juan. “El que escucha mi palabra y cree en el que me ha enviado tiene vida eterna“. Juan 5, 2. Y el Prof. Domínguez Carmona creía en ello. Para este evangelio nuestra vida celestial comienza ya en este mundo y la muerte no cambia su identidad, solo pone de manifiesto toda su grandeza, que en este mundo está velada en parte “Vitam non tollitur, mutantur”.

Su línea de vida profesional fue admirable y única, con un currículo tan rico, extenso y polifacético de vida sanitaria, docente, militar y académica difícil de igualar. Emitió una verdadera brillante estela que solo pueden igualar personas elegidas.

Tuvo una mente privilegiada y dotada, aunque por su humildad, sencillez y conducta normal y coherente jamás se sintió como era, un hombre sabio. Reflexionaba y respetaba las opiniones de los demás, con cortesía y humildad, y con ansias de aprender, de saber y de comprender a los demás.

Sus comentarios siempre constructivos y animados, y cuando lo requería valientes, por ejemplo en su vertiente espiritual, por su extensa formación y segura personalidad. Por ello, es más profundo mi agradecimiento a vosotros, compañeros académicos, que vuestra elección se deba a que le visitaba en su casa, con nuestro compañero, el también profesor y académico correspondiente de la RANF y Numerario de la Real de Medicina de España, Francisco González de Posada, que precisamente hoy no puede acompañarnos por dirigir un curso en estos momentos.

1. RECUERDO DE SU PERSONALIDAD

Su carácter era alegre, siempre de buen humor, rebosando vitalidad y entusiasmo. Son varios los documentos que glosan suficiente y extensamente la vida del profesor Manuel Domínguez Carmona:

- a) Su propio currículum oficial;
- b) La entrañable y rica contestación a sus discursos de toma de posesión en nuestra Real Academia de Farmacia en marzo 1990, glosado por nuestro también admirado compañero académico Domingo Espinós Pérez; y en la Nacional de Medicina de España en diciembre de 1997, por el académico Gonzalo Piédrola Angulo.
- c) A la pormenorizada, biografía y glosa de su personalidad humana elaborada por la Dra. María del Carmen Maroto Vela, Académica de la Nacional de Medicina de España.
- d) La hospitalidad de su entrañable y cariñosa vida familiar, abierta a sus compañeros y amigos, que recibían él y su bondadosa y tierna esposa, Mercedes, en su casa de Madrid y de Canarias.

En esta Solemne Sesión Necrológica, en atención al tiempo disponible, me limitaré a precisar al máximo su faceta humana, y los compañeros que me seguirán su biografía como docente, investigador, sanitario y académico.

El profesor Manuel Domínguez Carmona, como él recordaba con satisfacción, nació en Cartagena el 11 de agosto de 1925. Su padre, Alejandro Domínguez Martín, le enseñó a forjar un carácter enérgico y responsable, en su vida y en el trabajo; era Jefe Provincial de Sanidad en Murcia.

Su densa trayectoria universitaria recorre los caminos de: Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad Central, hoy Complutense de Madrid, en 1949, y años después el título de Doctor con las máximas calificaciones. Su tesis doctoral titulada “Epidemiología y bases patogénicas de la aterosclerosis”. De inmediato se ocupó sobre lo que ya había vivido con su padre, en los problemas sanitarios y humanos que afectaban a la sociedad española de la época. En 1950 ingresa por Oposición en el Cuerpo de Sanidad Militar en el que permanece hasta el grado de Coronel Médico. En el año 1954 es nombrado Profesor Ayudante en la Cátedra de “Higiene y Sanidad”, que dirigía el Prof. y General Médico de Sanidad Militar José Alberto Palanca y Martínez Fortún. En 1958 ingresó en la Escuela Nacional de Sanidad y fue Diplomado en Sanidad, y Oficial Sanitario. Por oposición ingresa en el entonces prestigioso Cuerpo de Médicos de Sanidad Nacional. Y en 1962 obtiene también por oposición la plaza de Profesor Adjunto de “Higiene y Sanidad”, que desde 1959 había ocupado con interinidad.

Y después de ejercer una intensa actividad en la Sanidad civil y militar entra a formar parte del cuerpo docente universitario, y por oposición en 1968 obtiene la Cátedra de “Higiene y Sanidad”, hoy “Medicina Preventiva” de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela, asignatura incluida también en la carrera de Farmacia. Su éxito se debía a los numerosos cursos que había realizado en centros e instituciones de prestigio nacionales y del extranjero, pues dominaba el inglés, la logística, la estadística (en España y en diferentes ciudades europeas, como Hamburgo, Bruselas, Bucarest, Ginebra, Lausana, París, etc.), temas en los que se había formado, primero acompañando a su querido padre, siendo estudiante, y durante y después de su carrera universitaria. En 1974 participa en un curso de la Société Suisse d'Hygiène Hospitalière. Era un hombre de provecho, estudioso, trabajador inteligente y bueno. En nuestra Academia y en privado, le veíamos interesado en todos los temas sanitarios, nosotros lo sabemos pues le conocíamos bien por su amor a la medicina preventiva, legal, sanitaria y social, se preocupaba por la sociedad española, europea y por lo que pudiera acaecer al futuro de la humanidad.

Su visión e interés por el ser humano, la sociedad y la humanidad le hicieron participar en problemas sociales importantes de su época, en los temas que ya hemos citado en campañas nacionales e internacionales que mencionaremos.

Por su demostrado prestigio se le nombró miembro de numerosas comisiones nacionales, internacionales y académicas:

- Miembro de la Société de Pathologie Exotique de Paris en 1960.
- En 1973 fue nombrado académico correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España;
- Académico Honorario de las Academias de Medicina de Lugo, de Pontevedra y de Orense.
- En 1981 académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Galicia.
- En 1990 Académico de Número de esta Real Academia Nacional de Farmacia, con medalla número 4; leyó su discurso de ingreso con el título: “Aluminio y Salud”, y es elegido Secretario de la Sección de Higiene y Sanidad, hoy Sección 5.ª, Salud Pública, Alimentación y Medio Ambiente, y posteriormente Presidente de la misma.
- También en 1990 es elegido Académico Correspondiente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental con sede en Granada.
- Y en 1997 Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España.

Entre los premios y distinciones recibidas citamos algunas de ellas:

- Premio del Instituto de Medicina Experimental en 1949.
- Premio Semprum en 1957.
- Encomienda con Placa de la Orden Civil de en 1971.
- En 1974 Cruz de la Orden del Mérito Militar con distintivo blanco de 1.ª clase.
- En 1979 Placa de la Real y Militar Orden de San Hermenegildo.

- Distinción del Excmo. y Magnífico Sr. Rector de la Universidad Complutense de Madrid por haber dirigido el mayor número de tesis y tesinas en los Cursos 1986-87, 88 y 93.
- Miembro de Honor de la Sociedad Española de Higiene y Medicina Preventiva Hospitalaria, mayo 1989.
- Diploma de UNICEF por la colaboración en pro de la problemática sanitario-social de la infancia, en marzo 1989.

Como resultado de su labor investigadora en paralelo con una intensa dedicación docente, fue Organizador de 23 Mesas Redondas. Pronunció unas 47 Conferencias en la Real Academia Nacional de Medicina de España, y 7 en las distintas regiones españolas. Autor de 5 libros y de coautor de capítulos en 20 Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia. Presentó 124 comunicaciones a Congresos y 4 ponencias, publicadas e revistas de Sanidad. 3 contestaciones a discursos de toma de posesión. Participó en 4 sesiones necrológicas.

También intervino en 34 tribunales: de doctorado, de oposiciones, de fundación de sociedades, de peritajes, de Consejos editoriales etc. Y en su vertiente humanista, el profesor Domínguez Carmona fue Presidente de la Junta diocesana de la Nacional de Semanas Sociales, que bajo el lema, "Humanización de las estructuras sociales" tuvo lugar en Santiago de Compostela en 1976.

Director del Instituto Nacional de Medicina y Seguridad en el Trabajo, 1979 al 1982.

Director de unos 33 cursos de su especialidad sanitaria, de Diplomados en Sanidad, y de Medicina Preventiva.

Participó en numerosos Comités asesores y Consejos de redacción en: la RANF, la Sociedad Española de Dietética y Ciencias de la Alimentación y de la de Medicina Militar.

Dirigió 24 tesis doctorales en las Universidades de Santiago de Compostela y Complutense de Madrid. Una consideración de especial relevancia que recuerdan sus discípulos era su actitud de preocuparse por ellos, atento a la marcha de sus trabajos y de sus vidas; es decir, era un profesor al encuentro de sus alumnos, discípulos de doctorado y postdoctorales.

2. MISIONES

En su faceta militar por necesidades del servicio fue destinado en 1957 por orden urgente al Hospital Militar "Gómez Ulla" de Madrid al Servicio de Higiene y Bacteriología, y seguidamente por orden del Gobierno Militar de Madrid el mismo año, es enviado con urgencia al Hospital Militar de Las Palmas de Gran Canaria, como Jefe del Servicio de Hematología, haciéndose cargo de la Jefatura del Laboratorio. También fue designado para la Dirección del Servicio de Transfusión de Sangre. En junio del 57 regresa a Madrid al Hospital Militar "Gómez Ulla".

Por su prestigio y sus amplios conocimientos y experiencia nacional e internacional, es nombrado en misión internacional en julio de 1984 para formar parte de la Comisión de Investigación de agentes agresivos químicos, e intervino como Experto de Naciones Unidas, en las guerras Irán-Irak con 8 misiones, efectuadas en los diversos frentes y en Hospitales de Campaña para determinar el uso de agresivos químicos. Por ello, mereció la expresa felicitación del Secretario General de Naciones Unidas, el señor Pérez de Cuéllar. Este era el profesor Domínguez Carmona, que en la misma zona de combate, como señala en una de sus publicaciones, pudo comprobar el uso de gases lacrimógenos en Susangerd, y de *iperita* en Pivansharr y Panjivu. Tras el informe de los cuatro expertos, en 1986 se reunió con urgencia el Consejo de Seguridad de la ONU condenando a Irak por el empleo de armas químicas.

Intervino como experto también en la Guerra de Angola con la misma finalidad. Fue Asesor en Riad, Arabia Saudí, para establecer el riesgo químico con ocasión de la Guerra del Golfo. Es encomiable por tanto su disposición al servicio de las instituciones, que por su amplio y extenso saber le requerían.

3. ENTRE SUS INCLINACIONES PERSONALES

Consideramos que fue ávido lector, siempre iba cargado de papeles en carpetas bajo el brazo. Leía constantemente y leyó cuando era jovencillo *El bosque animado* de Wenceslao Fernández Flórez, que le marcó por su sensibilidad y delicadeza personal.

Era profundamente cristiano y su espiritualidad lo llenaba por completo, por eso la pérdida de la visión nunca fue un motivo de queja ni obstáculo para ser feliz y agradecido al Señor. Al contrario, y como siempre en una situación adversa, no se amedrentó ni entristeció. En su ancianidad, en pocos años se quedó prácticamente ciego por glaucoma, pero no dejó en absoluto que su patología le afectara su carácter de paz, alegría, entusiasmo y felicidad. Según el Salmo 4, que conocía: "Tú Señor has puesto en mi corazón ms alegría que si abundara en trigo y en vino, porque solo Tú Señor me haces vivir tranquilo y feliz". En una de las visitas a su casa con Paco González de Posada, me regaló la lupa que les muestro, que se ha hecho indispensable para mí, como lo fue en un día para él.

En su casa poseía una magnífica biblioteca, abarcando todo tipo épocas y de autores aunque se decantaba por la literatura española y europea. En su mesa de trabajo había una multitud o montaña de papeles y, sin embargo, había un orden muy disciplinado, pues para él todos eran importantes y, después de su lectura, los colocaba en la caja que les correspondía.

Leía todo lo que caía en sus manos, y no podía resistir al encontrar un papel en la calle cogerlo y leer su contenido.

Ojeaba periódicos, y todas las hojas, buscando un artículo, una opinión, una cita, todo aquello que le aportara algo nuevo, o que pudiese servir o compartir con los demás. Y también se subió al tren de “internet”, a pesar de pasar con retraso en su vida anciana aprendió su manejo.

No solo era científico, también humanista. Sabemos que a sus hijos los introdujo en el mundo de la literatura según su edad. De jóvenes les hablaba del *Libro de la Selva*, de las obras de Julio Verne y otros autores de ficción infantil.

4. REUNIONES

A Don Manuel Domínguez Carmona le gustaba reunirse. Le encantaba reunirse con sus hijos, nietos, familiares y amigos. En su casa le visitábamos este que les habla y nuestro compañero y amigo académico Paco González de Posada. Le gustaba hablar de temas de interés, actuales, y los teológicos, de astronomía especialidad de Paco, y espirituales. Alguna vez también con nuestro eminente compañero y amigo Bernabé Sanz, también en mi casa. Siempre reuniones entretenidas, interesantes y alegres, en las que Don Manuel se expresaba como sabemos risueño, con claridad y simpatía. Recordando diversas ocasiones en las que, con detenimiento, con reposo, con fecundo diálogo, compartimos sentires, pensares, creeres y saberes.

Unas veces sentados en la mesa del comedor, otras en el sofá de su sala y otras en la terraza con vistas al amplio Madrid, expresando nuestras opiniones todas de acuerdo y sin ningún desacuerdo, con serenidad y profundidad. Largas charlas en las que aprendí y asocié una extensa cultura, en esos diálogos con dos personas sabias. Así hablamos extensa y serenamente de los problemas que se planteaban la humanidad, los científicos y los creyentes de las diversas religiones y confesiones. Problemas para los que los tres tertulianos teníamos no solo respuestas personales, sino soluciones que creíamos verdaderas para aplicar. Tal vez no absolutas, exitosas ni ideales. Nuestro compañero Paco, autor de 6 tesis doctorales (y la séptima en ciernes en la América española, me reservo el título y país, por discreción), ponía sobre la mesa los sistemas de armonía e históricos de la gobernanza por Dios del Universo que plantearon Calvino y Newton. Universo que nos explicaba Paco a la luz del conocimiento cosmológico actual que funciona por sí mismo una vez creado. Y añadíamos los otros dos: como en el átomo, en el embrión y el cuerpo humano, con sus cuatrillones de reacciones bioquímicas por segundo.

En las relaciones entre ciencia y cuerpo humano, a nuestras preguntas las respuestas actuales, que ofrecen la filosofía y la teología, elaboradas a la luz de los progresivos conocimientos científicos nos contestaba Paco, y quedábamos en un lugar psicológico y moral de seguridad, de paz y de íntimo sosiego.

La Fe de Manuel y mía en la religión católica superaba a la fe científica. Mientras en esta se busca verdad, aquella era para nosotros el depósito de verdad absoluta y plena, como lo fue para tantos que buscaban la verdad y la hallaron, como Edith Stein y Dietrich von Hildebrand, tío abuelo de mi esposa Elisabeth. Y hallaron la verdad en la Escuela de Fenomenología de Göttingen, de Husserl, Max Scheeler y Reinach.

Finalmente, recordamos en esta Sesión necrológica, para terminar, que el Prof. Domínguez Carmona era un hombre tremendamente activo en la ciencia pero también espiritual, que recordaba y podía recitar pasajes de numerosos autores a sus hijos y nietos y a nosotros sus amigos; entre ellos de San Juan de la Cruz y de Santa Teresa de Jesús, y seguía en su intensa vida activa y plurifacética.

Como mencionó la Académica María Carmen Maroto Vela de la Real Academia Nacional de Medicina de España, en su glosa necrológica sobre Domínguez Carmona: “Será difícil mantener su ejemplo. Si pensamos en él, será más fácil mantener los valores éticos de nuestra vida. Más cerca de la espiritualidad que el ser humano ha buscado siempre”.

Y nosotros, con la esperanza de volver a reencontrar al compañero y amigo, añadimos: la muerte es la puerta del cielo. Después del último aliento de vida mortal, estrenamos la vida eterna en los brazos del Creador que nos la regaló para siempre, porque su amor misericordioso no tiene límites. Lo dijo Jesús al ladrón arrepentido, mientras otros le detestaban: “Te aseguro que hoy estarás conmigo en el paraíso”. Lucas 23, 43. Gloriémonos de esta nuestra fe, demos gracias a Dios por ello y manifestémosla por este mundo tan necesitado de ella.

Y en consecuencia, como un verdadero hombre de bien, un fiel y leal amigo, trabajador nato que se entregó a su familia, a sus amigos y a las instituciones civiles, sanitarias, militares, universitarias y académicas con toda su energía y vigor, y con responsabilidad, generosidad y sacrificio, y además, por ser un cristiano ejemplar, cariñoso con todos sus amigos, sus hijos, sus nietos y lo que fue más importante y ejemplar para él, la ternura y bondad de su entrañable esposa Mercedes.

Muchas gracias por su atención.



“El Profesor, Catedrático en Santiago y Madrid, Académico de la RANF”

Excmo. Sr. D. Antonio R. Martínez Fernández
Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

1. PREÁMBULO

En las dos últimas décadas del siglo pasado y los primeros años del presente, se produjo en esta academia un hecho posiblemente irreplicable: 14 de sus académicos de número, cerca del 30 % de su nómina, fuimos en algún tiempo profesores de la Universidad de Santiago de Compostela. De entre estos, por encima ya de la mitad terminaron sus días. Les recuerdo con el apelativo habitual en el orden de mi afecto: Cadórniga, Pablo Sanz, Serranillos, Jiménez Torres, Espinós, Larralde, Giráldez, y siempre el primero: Manuel Domínguez Carmona que hoy recordamos. Seis por aquí estamos y como el más humilde de esta estirpe singular, aprovechando el encargo de la Junta de Gobierno y su Presidente Antonio L. Doadrio, que agradezco profundamente, me asomo con brevedad al recuerdo de estos otros queridos compañeros

2. INTRODUCCIÓN

Querido Manuel. Me diste la bienvenida a esta casa, te lo agradecí en persona, mas, agradezco y quiero pagarte hoy en parte la deuda contraída, tomando la palabra en esta sencilla ceremonia de despedida: Necrológica.

Hemos convertido el adjetivo que califica la sesión en la que se da noticia del fallecimiento reciente de una persona, en este caso de un compañero de academia, en un sustantivo: el nombre que damos a una sesión dedicada al recuerdo, honra y loa de la vida científica y humana – imposible de separarlas en el fondo – de un compañero de academia que finalizó su ciclo biológico, restando con ello una porción valiosa de nuestro aquí afán común.

Lo dedicamos hoy a esta confluencia genética feliz, la del carácter y personalidad de Manuel; la feliz concurrencia creadora de una inteligencia destacada, sustentada en una excelente memoria y sostenida por la firme voluntad de saber más, de que nada se escapara a su alcance, organizando desde la proverbial dispersión que te caracterizaba, de modo entendible y comunicable, conocimientos diversos al común de los que formábamos tu ambiente: el mundo sanitario

Como escribiste en palabras hermosas de recuerdo a otro académico, el Prof. Varela transcribió yo también, difícilmente de modo más justo, este hermoso verso de Juan Ramón Jiménez, conservando su ortografía, que a ti bien te atañe:

“Inteligencia, dame el nombre
exacto de las cosas
dame...
¡Inteligencia dame el nombre exacto
y tuyo, y suyo, y mío de las cosas!
del modo más sencillo a fuer de preciso”

Lo que de otros decías, tenías en abundancia: el don de dar el nombre exacto de lo que relatabas, siempre abundante y variado, a través de tus numerosas conferencias y capítulos monográficos, fruto de concienzudas revisiones del estado del conocimiento en cada tiempo.

3. ELOGIO Y RELATO BASADO EN MI RECUERDO

Con frecuencia, huyendo siempre de la tentación de confundir el marco con el lienzo, voy a intentar delinear el espectro común de la sección de vida y obra de Manuel Domínguez Carmona, en el que, azares de la vida, coincidimos en la Universidad de Santiago de Compostela, en la Complutense de Madrid después y en esta Real Academia de Farmacia. Una parte sólo de su dilatado quehacer docente en tres universidades: las dos públicas y la privada (CEU San Pablo) consecuencia esta última de la absurda medida del gobierno de turno adelantando a 65 años el tiempo de jubilación obligatoria, medida no sé si peregrina, intencionada o demagógica, trabajo me cuesta descartar alguno de los calificativos anteriores. Y, no hay mal que por bien no venga, así estos universitarios madrileños de la universidad privada, menos sometidos a reglas y reglones, contaron con él en los siguientes 15 años de enseñanzas; clases vividas, como las que él impartía, con la sola fuerza de la palabra, ya que bien reñido estaba con los hoy medios audiovisuales, tan socorridos.

4. PRIMER TIEMPO

Le conocí en Santiago, a donde llegué en 1972. Contaba yo por entonces con 33 años y muy poca experiencia universitaria y estaba dispuesto a ver y aprender de todos los que se cruzaban en mi senda. Don Manuel fue uno. Explicábamos materias que se solapaban en parte: mi Parasitología entonces en el 5º año y en sólo la rama biosanitaria de la licenciatura de Farmacia y la Asignatura de Higiene, común a las dos ramas, en el mismo curso que impartía el catedrático de Medicina. Un profesor con una larga experiencia, con un substrato formativo parasitológico notable ya que había hecho, justamente como alguno de mis profesores, el curso en 1957 de Parasitología y Medicina Tropical en el Bernardt Noch Institute de Hamburgo, lo que de alguna manera se reflejó en su petición, siendo ya catedrático de la Universidad de Santiago de Compostela, en 7 Diciembre 1968, de que su cátedra se denominase de Higiene y Sanidad, microbiología y parasitología. Una petición lógica, de puro servicio a la universidad y a sus dos facultades dado el abandono de esta última materia. Valga como ejemplo el dato: poco tiempo antes de la llegada a Santiago del Prof. Domínguez Carmona se había desdotado en la Facultad de Farmacia la cátedra de Parasitología para dotar la de Fisiología Vegetal; miope visión cortoplacista en una región a donde los parasitismos, entre otros por geohelmintos en la población infantil rural, eran endémicos. No tuvimos el menor roce, él se extendía hacia la patogenia y epidemiología gracias a su muy sólida formación médica – podía hablar de paludismo con experiencia propia, había participado desde el Centro de Referencia de la lucha antipalúdica de Navalmoral de la Mata, en la extinción de la epidemia en España. Yo, con otra procedencia, tenía la ventaja de mi formación zoológica – había explicado en Ciencias Biológicas Zoología de invertebrados- y la utilizaba dando un carácter mas evolutivo que meramente causal a los agentes parasitarios. Admiré muy pronto, por lo tanto, a aquel profesor tan dinámico, tan capaz en todo; simultáneamente catedrático con clases en dos facultades, militar – Comandante y sucesivamente Teniente coronel – y Director del Centro Sanitario de Higiene Rural, con ya larga familia y vivienda en el campus. Le admirábamos y, por qué no decirlo, aquel grupito de nuevos profesores jóvenes, llenos de ilusión por el cambio en la universidad, también moderadamente, le envidiábamos.

Tras un largo periodo de docencia clásica de sólo aula, sus 6 primeros años en Santiago, comienza en 1974 a extender su docencia a través de la dirección de las tesis de licenciatura que los alumnos avanzados podían hacer coronando su formación – licenciándose por la modalidad tesina, con un trabajo experimental. Quedan para los anales de aquella universidad el titánico esfuerzo que desplegó dirigiendo en este tiempo – cuatro años - 61 tesinas de licenciatura a médicos y farmacéuticos. Así consta en el Catálogo de la Biblioteca de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela, donde los textos pueden ser consultados. Todo ello mientras también ejerció en este tiempo el cargo de Catedrático Inspector de diversas Escuelas de Ayudantes Técnicos Sanitarios (hoy Facultades de Ciencias de la Salud) en La Coruña, Ferrol y Santiago.

5. SEGUNDO TIEMPO

Tras 10 años de pertenencia a la universidad compostelana por Concurso de Traslado (Orden de 24 de Enero de 1978) vuelve a Madrid a ocupar la cátedra ahora llamada Medicina Preventiva y Social de la que se había jubilado su maestro el Profesor Piédrola Gil. En Madrid continuó su labor docente en las facultades de Medicina y Farmacia de la UCM y sanitaria, ya que continua en activo en su carrera de Sanidad Militar como Teniente Coronel y sucesivamente Coronel hasta su pase a la reserva en 1981 y en la Sanidad Nacional como profesor de la Escuela Nacional de Sanidad.

Liberado de sus otras ataduras inicia una actividad acelerada de tercer ciclo, de extensión de sus enseñanzas más allá de la licenciatura, dirigiendo tesis doctorales. Es una actividad vertiginosa iniciada en 1980 y que culminará en 2003 con una dirección récord de 49 tesis doctorales. Dirige hasta la jubilación forzosa sobrevenida a sus 65 años en 1990, 22 tesis doctorales. La transformación es extraordinaria, lo que en Santiago de Compostela fueron tesinas de licenciatura son ahora tesis doctorales y este proceso no se interrumpe a pesar de la jubilación ominosa, repito, propiciada por la agostiza LRU (Ley 30/1983 de 2 de agosto) jubilante, entre otras malicias, de Catedráticos, Jueces y Magistrados a los 65 años.

No importó demasiado en el caso que nos ocupa, salvo la significativa merma salarial; continuó Manuel como Profesor Emérito UCM primero y como profesor de Higiene y Sanidad Ambiental de la Universidad privada CEU San Pablo. Y no cesó, por el contrario, su actividad de Tercer ciclo: al año siguiente de su jubilación 1991 se leyeron 5 tesis doctorales por él dirigidas y otras cinco al siguiente año 1992 y cinco más en 1994, y así sucesivamente – tres, dos cada curso hasta su última en 2003, 28 tesis dirigidas en los trece siguientes años a su jubilación anticipada. Desconozco si alguien antes que nosotros ha puesto en evidencia con datos lo absurdo de aquella medida de jubilar catedráticos a los 65 años, como lo fue en el ejemplo meridiano dado por Manuel Domínguez Carmona

Así mismo, fue profesor desde 1990 a 1997 de siete Master en Epidemiología y Salud Pública y los cursos de doctorado: - Inmunidad en Medicina Preventiva (1978 y años sucesivos). - Medicina Preventiva en Guerra y Catástrofes (1978 a 1989)- - Método Epidemiológico (1987-88). - Cursos sobre Medicina Tropical. - - Patología Inmunitaria.

6. TERCER TIEMPO

De nuevo por tercera vez nuestro sino era caminar por la misma senda, en este caso la de esta corporación, Real Academia Nacional de Farmacia. Ingresó en 1990 patrocinado por tres académicos destacados: D Antonio Doadrio, en

aquel momento Decano de la Facultad de Farmacia, Domingo Espinós, catedrático de Médica Interna de la Facultad de Medicina de la UCM y Antonio Portolés, Profesor de Investigación del CSIC, inmunólogo. Ingresó con un discurso muy de medicina preventiva y de ciencias farmacéuticas: Aluminio y salud. Le contestó precisamente el Prof Espinós con aquella clara dicción del Levante español de su origen y su proverbial cultura médica global. Curiosamente, 15 años más tarde devolvió Don Manuel el favor a su amigo y compañero de cátedra en Santiago y Madrid, con un discurso meditado y justo de agradecimiento, en su necrológica (Anal. RANF, 2005, 71:703-733). Fue precisamente este año 2005 en que asomándonos al siglo despedimos a otros dos ilustres miembros de esta casa y la pluma de Don Manuel lo subrayó con nobles discursos en sus necrológicas: la de Don Pablo Sanz Pedrero (Anal. RANF, 2005, 71: 207-237), que había sido nuestro Decano y Rector en Santiago, y la de Segundo Jiménez Gómez (Anal. RANF, 2005, 71: 949-989), ...¡Qué hermosa es la muerte que nos permite reconocer las virtudes de los que nos han precedido en ella!, escribió. Su generosidad fue exprimida por nuestra Junta de Gobierno al haber sido también elegido como ponente en otro par de oraciones fúnebres: la de Don Gregorio Varela Mosquera, antes citada, y la de Don Guillermo Tena (2012).

Pero no sólo en despedidas solemnes intervenía Don Manuel, también en floridas contestaciones a discursos de entrada de nuevos académicos: Don Manuel Ruiz Amil y su análisis bioquímico evolutivo “Moléculas y materia viva”, 1992; la mía como ya arriba mencioné sobre aquel por entonces enigmático grupo de patógenos: “Microsporidios”..., 1994 y la de nuestro actual Presidente, Antonio Luis Doadrio, en muy buena medida de naturaleza sanitaria: “La Polución en el aire: un reto de nuestro tiempo”, 2001.

Siempre listo y dispuesto al servicio de las actividades científicas de la academia, entusiasta; transcribo sus palabras escritas ... " venimos a nuestras sesiones, además de a escuchar y de aprender magníficas conferencias y comunicaciones y a departir sobre ellas, a ejercer la amistad, a esponjarnos con ella", a divertimos con la ciencia apostillo yo, así fueron sus numerosas conferencias y mesas redondas que cito por orden cronológico:

- “Epidemiología de la Iatrogenia”– dentro del Seminario: “La Iatrogenia vista desde la vertiente farmacéutica y la vertiente médica”. 1991.

- “El uso ilegítimo de los agentes químicos”. Ponencia de las Jornadas Iberoamericanas de Ciencias Farmacéuticas, 1996.

- “ Prevención del Envejecimiento”. 1996.

- “El agua y la salud” dentro del ciclo de conferencias conmemorando el “Día Mundial del Agua”. 1999.

- “Concepto de Salud y sus implicaciones”. 1999.

- “La Salud en el Estado del Bienestar”. 2001.

- “Encefalitis esponjiforme”. 2001.

- “ Los E. coli transmitidos por los alimentos: Factores de patogenicidad y virulencia” en el curso “Consumo y Seguridad de los Alimentos”. 2002.

- “SARS, Clínica, Patología, Diagnóstico, Tratamiento, Prevención” en la Mesa Redonda “Síndrome respiratorio agudo y grave”. 2003. En el mismo año, en el Curso sobre “Agresivos químicos y microbiológicos en la guerra y en el terrorismo” las siguientes conferencias: “Toxinas procedentes de hongos y de plantas” – “Ingeniería genética aplicada a la obtención de nuevos agresivos microbiológicos” – “Las toxinas microbianas como agresivos”. – “Estudio especial del carbunco” – “Estudio especial de la viruela” – “La guerra como problema de Salud Pública”.

- “La toxina botulínica como medicamento” en Debates Científicos. 2004.

- “La pederastia y su tratamiento”. 2005.

- “El agua, vehículo de contaminación bacteriana y vírica”. Mesa redonda “Día Mundial del Agua”. 2005.

- “Prevención de la Gripe Aviar” en la Mesa Redonda “Gripe Aviar”. 2006.

- “La problemática de la celiaquía”. 2007.

- “El cáncer de cervix en la actualidad”. 2008.

- “Las reacciones adversas y su efecto positivo”. 2010

- “Prevención actual del cáncer de cuello de útero”. 2011.

Por otra parte, su trabajo académico más destacado fueron los capítulos de revisión que escribió en las monografías de la Academia. Desde el 2002 al 2010, a veces en colaboración con alguno de sus hijos, escribió en 10 textos monográficos publicados por la academia, de modo especial en la monografía XVI del año 2005 en la que reflejando su especialización en NBQ (guerra/defensa nuclear, biológica y química) fue autor de los seis siguientes capítulos: Las toxinas como agresivos químicos, Toxinas vegetales, Botulismo, Los organofosforados, La ingeniería genética aplicada a la guerra, Bacillus anthracis como agresivo, pero también en la 6ª con el tema Obesidad y salud, en la 7ª La salud en el estado de bienestar; en la 11ª Agresivos a través del aire; en la 13ª Escherichia coli enteropatógena y sus factores de patogenicidad, la 16ª ya mencionada, la 18ª El balance energético positivo y la hipertensión arterial, la 21ª Clínica y patogenia de la gripe; la 22ª El arsénico y la salud; y, finalmente, en la 31ª monografía, un capítulo que de nuevo tomó rabiosa actualidad en este año 2019,

Listeriosis, una zoonosis emergente de transmisión alimentaria

Trabajador infatigable hasta que se apagaron sus ojos primero, su paso brioso se minimizó y aunque continuaba atento a las conferencias, a los temas de actualidad sanitaria, a las ciencias médicas en general, su venida a los jueves académicos se fue enrareciendo. Terminó una vida entera dedicada en buena parte a los demás, a la caridad material que significa tomar, entender, elaborar y transmitir ciencia, conocimientos. Medicina preventiva en su caso

7. EPÍLOGO

Y ahora, en otro plano, a modo de despedida emocional:

“Sic tibi terra levis”, compañero que fuiste en esta tarea común que es la Academia

Como dije en su día en ocasión similar, Manuel, recordando brevemente a otro compañero, el inolvidable Segundo Jiménez – otro, como nosotros, de ciencias afines - has pasado presto a incorporarte a nuestra leyenda; a la visión personal y amable de la memoria, en ese lugar privilegiado en el que ya no hay claroscuros.

Pasaste así, de puntillas también, como venías a las sesiones académicas, sonriente siempre tras aquel descolocado fajo de papeles, ocupando una primera fila junto con entrañables compañeros que te precedieron. Y lo haces a pesar de que aún no es tiempo de llegar desde el recuerdo crudo al amable relato de la leyenda. Pasaste de entre nosotros y sentimos tu ausencia como la falta de algo cotidiano, entre un jueves por la tarde y otro jueves. Pero repito, ha sido breve el recuerdo descarnado, el dolor incluso de tu pérdida, porque tus virtudes lo han trasladado al menos en mi sentimiento, a esta otra esfera de lo mítico, de lo entera y solamente positivo.

He querido hablar de ti, humano grande, sabio y sencillo, que ha partido de entre nosotros, percibiendo la traumática separación, temporal para los justos y tú lo eras, de este cuerpo y mente que conocemos tangible y el espíritu que sentimos como Yo universal, eterno. Así, intuyo, qué fue tu experiencia.

A buen seguro que ahora, y este es el deseo que conduce esta sesión necrológica académica, que dejado aquí el cuerpo torpe que los años desgastaron, te sientas liviano, puro, feliz en el camino luminoso donde se hallan los “incontables que lavaron sus túnicas en la sangre del Cordero”. Ayúdanos desde ahí a que, superadas también las pruebas de la vida, lleguemos a ese camino.

He dicho.

Madrid, 27 de octubre de 2019

Antonio R. Martínez Fernández

Secretario Académico



“El médico, actividad sanitaria y académica en la RANME”

Excmo. Sr. D. Juan Tamargo Menéndez
Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

Excmo. Sr. Presidente
Excmos. Sres Académicos
Familia del Prof. Domínguez Carmona
Señores y Señoras

1. INTRODUCCIÓN

Debo empezar mi discurso agradeciendo a la Real Academia Nacional de Farmacia el honor que me ha concedido al haberme permitido participar en esta Sesión Necrológica en recuerdo de nuestro compañero, el Excmo. Sr. D. Manuel Alejandro Domínguez Carmona, catedrático de Higiene y Sanidad (hoy Medicina Preventiva) de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense, donde fuimos compañeros de claustro.

Los relatores que me han precedido han glosado distintos aspectos de la vida de D. Manuel y a mí se me ha encargado que rememore su vida como médico, sanitario, profesor universitario y miembro de la Real Academia Nacional de Medicina de España. A buen seguro que repetiré algunos detalles que ya han oído, pero las reiteraciones, cuando se realizan desde distintos puntos de vista, ayudan a conocer mejor a la persona cuya figura hoy glosamos.

2. LA FAMILIA

D. Manuel nació en Cartagena (Murcia) el 11 de agosto de 1925 y fue bautizado con el nombre de Manuel Alejandro el 24 de agosto de 1925 en la Iglesia parroquial Santa María de Gracia de Cartagena, siendo sus padrinos Manuel Domínguez y Soledad Hernández. Sus padres fueron Dña. Soledad Carmona Bowron, nacida en Cartagena (Murcia) en 1901, y D. Alejandro Domínguez Martín, nacido en Villaescusa (Zamora) en 1896, quien había cursado la carrera de Medicina en Valladolid.

La marca genética de cada uno de nosotros está determinada por nuestro árbol familiar y yo quería poner de relieve que D. Manuel nació y se crio en un ambiente médico en el que la salud pública jugaba un importante papel en la vida diaria de su familia. Su padre, D. Alejandro Domínguez Martín, había cursado la carrera de Medicina en Valladolid. Posteriormente, ingresó por oposición en el Cuerpo de Médicos de Puertos y Fronteras y fue destinado primero a San Esteban de Pravia y posteriormente en Mahón, donde se enfrentó a la terrible pandemia de gripe que afectó a la isla en 1918, consiguiendo con simples medidas higiénicas reducir al mínimo su letalidad. Fue jefe de Sanidad del puerto de Cartagena y al terminar la Guerra Civil, fue nombrado jefe provincial de Sanidad de Murcia, debiendo encargarse de las cuarentenas de los barcos que atracaban en el puerto. Se encargaba de desratizar todo barco que llegara de zonas sospechosas de padecer la peste, inicialmente mediante la quema de azufre para producir el gas dióxido de azufre (sulfuración), técnica ya mencionada en *La Odisea* por Homero pues los griegos ya la utilizaban para eliminar los malos olores del palacio y, posteriormente, gas cianhídrico que se generaba en un aparato cianogeneratriz montado en una lancha de apoyo. Para comprobar que no quedaba gas venenoso volvían a entrar con jaulas con pájaros para comprobar que ya el aire era respirable. Utilizando estas y otras medidas sanitarias, su padre logró eliminar la mortífera epidemia del tifus exantemático (causado por la *Rickettsia prowazekii*) y de fiebre botonosa mediterránea (causada por la *Rickettsia conorii*) y el tracoma, y reducir de forma muy significativa el paludismo que asolaba las huertas murcianas.

Su padre debía ser una persona muy exigente que hacía estudiar a sus hijos diariamente. Pero el resultado fue extraordinario si pensamos que en los años 40 del siglo pasado D. Manuel hablaba perfectamente inglés y francés y tenía nociones de alemán, conocimientos que habrían de jugar un importante papel en su vida profesional.

Mención aparte merece su tío, Manuel Domínguez Martín, médico militar a quien admiraba y profesaba un profundo cariño. Él le infundió su amor por el ejército y la medicina. D. Manuel recordaba que durante la postguerra vivía en Madrid en la “Pensión Pepita, viajeros y estables” y visitaba a su tío que estaba destinado en Toledo, y quien le guardaba el pan de la semana para dárselo, hecho que refleja la penuria de un estudiante en el Madrid de la postguerra.

3. SU FORMACIÓN MÉDICA

Tras alcanzar en 1942 el grado de bachiller en el Instituto de Alfonso X el Sabio D. Manuel abandonó Murcia y se trasladó a Madrid para cursar la licenciatura de Medicina y Cirugía en la Universidad Central de Madrid, alcanzado el Título de Licenciado en 1949. Posteriormente, obtuvo el título de Doctor con la máxima nota, tras la defensa de su tesis titulada “Epidemiología y bases patogénicas de la aterosclerosis”, un tema que aún hoy sigue siendo de candente actualidad.

D. Manuel mantuvo siempre una mirada abierta a todo lo que le rodeaba y pensaba que su formación debía ser lo más amplia posible. Para ello realizó numerosos cursos de especialización en España, sobre muy diferentes patologías: paludismo, tuberculosis, lepra, poliomielitis, paludismo, tuberculosis, cólera o virosis. Además completó su formación en distintos centros internacionales. Así, en 1957, becado por el Ministerio de Asuntos Exteriores, realizó el Curso de Parasitología y Medicina Tropical en el Instituto Bernart Noch de Hamburgo para mejorar sus conocimientos sobre rickettsias y virus. En 1960 trabajó sobre Rickettsias en el Instituto Pasteur de París con el Prof. Giroud y sobre la conservación de microorganismos en el Instituto Pasteur de Casablanca. Posteriormente, trabajó sobre la obtención de anatoxinas y antitoxinas en el Instituto Pasteur du Brabant de Bruselas, sobre enterobacteriaceas en el National Institute “Cantacuzino” de Budapest, sobre rabia y tuberculosis en los Institutos de higiene y epidemiología y el Instituto Nacional de investigación veterinaria de Bruselas y sobre la inmunidad antitetánica en el Instituto Pasteur de París con el Prof. Turpin. También efectuó estancias de diversa duración en centros de Ginebra, Lucerna o París. Todo ello le permitió adquirir una sólida formación en estas patologías infecciosas.

Entre 1954 y 1982 realizó diversos cursos: el de Higiene y Bacteriología en el Instituto de Higiene Militar que le permitió obtener el Diploma de la Especialidad, el curso Internacional de Médicos Militares Jóvenes, el curso de Dirección de Hospitales de la Dirección General de Sanidad o el Curso de Logística de la Escuela Superior del Ejército. Y como aún le queda tiempo libre (no se bien cómo) entre 1950 y 1954 ganó las oposiciones para acceder al Cuerpo de Médicos de Asistencia Pública Domiciliaria (APD), de Médicos de Sanidad Nacional y de Inspector Médico Escolar del Estado. De forma paralela y desde su vertiente militar ganó por oposición la plaza de Diplomado de Sanidad y de Oficial Sanitario en la Escuela Nacional de Sanidad con la máxima calificación y, el título de Médico del Cuerpo de Sanidad Nacional. Es decir, que opositar con D. Manuel debía ser un martirio para sus contrincantes que ya sabían de antemano que una de las plazas era para él.

4. EL PROFESOR UNIVERSITARIO

Inicia su actividad docente en 1954 en la Universidad de Madrid en la Cátedra de Higiene y Sanidad que dirigía el Prof. José Alberto Palanca. En 1956 y una vez superados los ejercicios correspondientes es nombrado Profesor Ayudante de Laboratorio. En 1959 es nombrado Profesor Adjunto interino, en 1961 Profesor Adjunto Provisional y en 1962 obtiene por Oposición la Plaza de Prof. Adjunto de Universidad para la Cátedra de Higiene y Sanidad, dirigida por el Prof. D. Gonzalo Piédrola Gil a quien siempre consideró su maestro y a cuyo Magisterio decía “le debo mucho de lo que soy y de lo que hago”. Es una pena que esta fraternal relación maestro-discípulo haya casi desaparecido en nuestro país.

En 1968 es nombrado Catedrático Numerario de Higiene y Sanidad de la Universidad Santiago de Compostela, impartiendo simultáneamente la docencia de dicha materia en las Facultades de Medicina y Farmacia. Ese mismo año solicitó que su cátedra se denominase de Higiene y Sanidad, microbiología y parasitología. En los años que permaneció en Galicia fue Coordinador de la materia "Introducción a las Ciencias Médicas" y ocupó la figura de Catedrático Inspector de las Escuelas de Ayudantes Técnicos Sanitarios de la Universidad de Santiago de Compostela y de los hospitales "Juan Canalejo" de La Coruña y del Hospital de la Armada de El Ferrol.

El 24 de enero de 1978 y tras la jubilación del Prof. Piédrola Gil, D. Manuel obtuvo por Concurso el traslado, la plaza de Catedrático de Medicina Preventiva y Social de la Universidad Complutense de Madrid, donde realizó una intensa labor docente e investigadora en las Facultades de Medicina y de Farmacia y continuó trabajando incansablemente en la Academia de Sanidad Militar y en la Escuela Nacional de Sanidad, de la que fue profesor durante 18 años.

Como ejemplo de su ardua labor mencionaré que a su llegada a Madrid contaba con la inestimable ayuda de tres Profesores Adjuntos (Amaro, Rico Avello y Vos Saus), pero la jubilación de los dos primeros y la muerte del último hizo que D. Manuel tuviera que impartir durante 2 años toda la docencia en Medicina y Farmacia, pues no contaba con ningún profesor numerario. Como era de esperar su labor docente no desapareció con la edad de jubilación, continuando como Profesor Emérito primero y luego como profesor de Higiene y Sanidad Ambiental de la Universidad CEU-San Pablo.

En su andadura universitaria D. Manuel desarrolló una intensa labor formadora, como lo atestiguan las 124 Tesis Doctorales dirigidas. Fue autor de numerosos trabajos y coautor-editor de las 9 primeras ediciones del Libro del Profesor Piédrola "Medicina Preventiva y Social". Coloquialmente el "Piédrola" ha sido desde 1991 el libro de consulta de todos los estudiantes de Medicina Preventiva en España y Latinoamérica.

D. Manuel fue también socio fundador de las Sociedades españolas de Hematología, de Higiene y Medicina Social, de Parasitología y de Higiene y Medicina Preventiva hospitalaria de la que fue Presidente.

5. SU PAPEL COMO SANITARIO

Siendo todavía estudiante, intervino en la lucha contra la epidemia de tifus exantemático que se desencadenó en España en 1947. De hecho, su primera publicación es una nota sobre la distribución del *Anopheles myzomyia* multicolor en Murcia, que fue publicada en la *Revista de Sanidad e Higiene Pública* en 1948. Poco después participó en la segunda gran campaña antipalúdica realizada para erradicar la malaria. De su papel en esta epidemia son las "Consideraciones estadísticas sobre la endemia de tercianas en la Huerta de Murcia", que publicó en la *Revista de Sanidad e Higiene Pública* en 1950. Igualmente es de destacar su labor en la epidemia de viruela de Madrid de 1961, donde se encargó de la vacunación de varios miles de personas en el barrio de Vallecas, y tuvo que vigilar personalmente más de 500 contactos, sin que entre ellos se produjera ningún caso de enfermedad, razón por la que mereció la felicitación de las autoridades sanitarias. También participó activamente en dos brotes de cólera, uno localizado en la ribera del Jalón (Zaragoza) en 1971, y el de 1975 en la comarca de Santiago de Compostela, precisamente en un Año Compostelano. También fue miembro de la Comisión de Sanidad Militar para estudiar el brote de legionelosis de Zaragoza y para la Prevención de la Hepatitis B en las Fuerzas Armadas.

Creo que es el momento de contarles una anécdota que refleja el espíritu del sanitario que D. Manuel llevaba dentro. Durante su periplo por tierras gallegas elaboró y ejecutó campañas sanitarias, en este caso de procesos no infecciosos como el bocio endémico o la caries dental. Cuentan sus hijos que nunca descansaba e incluso los domingos, cuando iban a comer fuera de Santiago, en todos los pueblos donde paraban, llenaba botellitas del agua de la fuente para controlar, más tarde, su salubridad.

D. Manuel había realizado los cursos sobre Guerra Atómica, Biológica y Química en la Escuela de Aplicación de Sanidad Militar. Ello le valió formar parte como experto de la Comisión Investigadora de Naciones Unidas en la Guerra entre Irán e Irak. Entre 1984-85 visitó ocho veces los frentes de guerra con el fin de definir el uso de agresivos químicos. En la zona de combate, como señala en una de sus publicaciones, pudo comprobar el uso de gases lacrimógenos en Susangerd (en la provincia de Khurzistan) y de iperita en Pivansharr y Panjivu. La presentación del informe de los expertos en 1986 condujo a una reunión de urgencia del Consejo de Seguridad de la ONU que condenó a Irak por el empleo de armas químicas. Su excelente trabajo mereció la expresa felicitación del Secretario General de la ONU, el señor Pérez de Cuéllar. También intervino como experto en la Guerra de Angola con la misma finalidad y realizó labores de asesoramiento en Riad sobre el riesgo químico con ocasión de la inminente Guerra del Golfo.

6. EL MILITAR

La vida de D. Manuel está estrechamente vinculada a su participación como médico militar en las Fuerzas Armadas de España. Entró como soldado voluntario de Infantería en 1944. En 1950 aprobó la oposición para Caballero cadete de Sanidad Militar e ingresó en la Academia militar de Zaragoza. En 1954 alcanzó el grado de Capitán, en 1974 el de Teniente Coronel y en 1981 el de Coronel Médico. Como reconocimiento a su actividad médica, militar y sanitaria recibió diversasdecoraciones: la Cruz y placa de la Real y Militar Orden de San Hermenegildo, la Encomienda con Placa de la Orden Civil de Sanidad y la Cruz de la Orden del mérito militar de primera clase con distintivo blanco (1974).

D. Pedro Calderón de la Barca, quien había sido soldado de infantería y luchado contra los franceses en Cataluña, dedicó estos versos a un recién alistado a la milicia:

"Aquí, en fin, la cortesía,
el buen trato, la verdad,
la firmeza, la lealtad,
el honor, la bizarría,
el crédito, la opinión,
la constancia, la paciencia,
la humildad y la obediencia,
fama, honor y vida son
caudal de pobres soldados;
que en buena o mala fortuna,
la milicia no es más que una
religión de hombres honrados".

D. Manuel no solo conocía estos versos, sino que propagaba con su buen hacer las mencionadas virtudes.

7. SU PAPEL COMO ACADÉMICO DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

En 1973, fue nombrado académico correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina y en 1981 académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Galicia, con un discurso de ingreso titulado "La antropología de la salud". Posteriormente, fue nombrado Académico Honorario de las Academias de Medicina de Lugo, Pontevedra y Orense

y Académico Correspondiente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental con sede en Granada. Por último, 16 de diciembre de 1997, fue nombrado académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina, ocupando el sillón número 26, vacante tras el fallecimiento de su maestro, el profesor Piédrola Gil, versando su discurso de ingreso sobre “La causalidad en Medicina”. Le contestó el excelentísimo profesor D. Gonzalo Piédrola Angulo. D. Manuel expuso que el concepto de causalidad es parte de la vida común, pues el hombre desde siempre ha buscado el porqué de las cosas, como una forma de entender y adaptarse al mundo. En medicina, uno de los objetivos centrales de estudio es la identificación de los factores o agentes que causan las enfermedades, con el propósito de establecer tratamientos y sobre todo, para aplicar medidas preventivas.

Según afirma su amiga y académica de la RANME, la Prof. Carmen Maroto “si han sido importantes en la vida del Prof. Domínguez Carmona las actividades docentes, sanitarias y militares, quizá la que culminó toda su trayectoria intelectual, fue la Academia Nacional de Medicina, donde encontró un hogar intelectual, rodeado de viejos amigos de la Facultad de Medicina de la UCM. Allí y en esta casa, D. Manuel no solo aprendió, sino que, además, enseñó y nos puso al día, con sus conferencias, sobre temas muy variopintos, desde los aspectos sanitarios de la dependencia tabáquica, pasando por los aspectos sanitarios de la guerra química, el carbunco, el adipocito una célula prodigiosa, la encefalitis espongiiforme, el ántrax como agresivo biológico, el interferón y la defensa antiviral, el acoso sexual, el estrés térmico, el terrible problema de la pedofilia, pornografía y salud, contaminación electromagnética, calor y salud o los problemas sanitarios de las drogas de diseño.

8. D. MANUEL, UN HOMBRE DE BIEN

D. Manuel fue un sanitario, un militar, un profesor, un académico y un maestro. Consagró su vida a la medicina sintiéndose afortunado y dichoso con la docencia a la que dedicó su vida, pero su espíritu militar le marcó profundamente. Vds. han visto que su currículum es el de un triunfador desde el punto de vista social. Profesionalmente llegó a donde solo llegan unos pocos, pero jamás se sintió un hombre sabio, ni buscó “fama” o la fortuna pues D. Manuel era un hombre sencillo y humilde. Como afirmaba la Prof. Carmen Maroto, la sencillez y la humildad marcaban la conducta de D. Manuel sin la menor concesión al oportunismo, la vanidad, e incluso la vacuidad, características que adornan a todos aquellos que no tienen nada que exhibir.

Era un hombre prudente y disciplinado pues su espíritu militar le marcó profundamente, y un trabajador infatigable cuya vitalidad vertiginosa quedó patente en la frase del Prof. Domingo Espinós: “D. Manuel nunca lleva abrigo, ya que con su ímpetu y energía no lo necesita”. Siempre le recordaré llevando un fajo de papeles de diferentes tamaños y colores variopintos en permanente equilibrio inestable que parecían a punto de caerse al suelo, entre los que aparecían artículos y hojas en las que realizaba múltiples anotaciones de todo lo que oía y veía y que según él, le interesaba. Y más de una vez le oí decir tras una conferencia: “qué interesante, yo esto no lo sabía”. Por su colección de papeles daba la impresión de que vivía en un caos, pero de forma sorprendente D. Manuel tenía este caos perfectamente estructurado en su cabeza, de tal forma que tras leerlos los colocaba en la caja que correspondía y sabía dónde estaba cada cosa.

Tenía un carácter abierto que nunca se agriaba, era optimista y cariñoso. Siempre parecía estar de buen humor y la sonrisa iluminaba con facilidad su rostro. Entendió como nadie que la sonrisa es la distancia más corta entre dos personas, y por ello, sus actuaciones siempre fueron ejemplo de amistad, compañerismo y buen hacer. Iba caminando a todas partes y nunca se cansaba. Yo recuerdo salir de esta casa e ir caminando con él Gran Vía adelante para coger mi autobús. Un día le pregunté: Manolo, ¿pero tú donde vives? Su contestación fue: da igual, me encanta caminar y conversar. Hablaba y escuchaba, reflexionaba y respetaba las opiniones de los demás con ansia por aprender, saber y comprender.

Pero D. Manuel era un hombre de sólidas convicciones. Era recto en sus principios y cumplía con lo que tenía que hacer, sin retroceder ante lo que creía justo. Como médico y católico luchó infatigablemente sin temor al qué dirán por la vida de los que no han tenido la oportunidad de nacer y no dejó pasar un acto o conferencia en que no lanzara su alegato en pro de la vida. Tampoco aceptaba y combatía la homeopatía y las pseudociencias a las que combatía por todo lo que suponían un engaño, pues “carecen de bases científicas que las sustenten”.

En los últimos tiempos, pasados los 90 años, D. Manuel fue perdiendo la vista, su paso se entreció y empezó a viajar por su mundo interior, habitando entre sus íntimos recuerdos, olvidando el tiempo y el mundo que le rodeaba. Su lengua regresó al silencio y empezó a recorrer de forma inexorable el camino que une este mundo con el cielo que él ansiaba. Y allí llegó este justo sin la menor duda el 12 de junio de 2018.

Quiero finalizar con un sentido recuerdo a su esposa Mercedes, quien afrontó con una gran entereza digna de admiración la mayor de las adversidades, la enfermedad, y sus siete hijos (Manuel, José Carlos, Lorenzo, Javier, Alejandro, Mercedes y Soledad) a quienes quería transmitirles que su padre no nos dejó pues su impronta persiste viva entre nosotros.

He dicho.



In Memoriam Margaritas Salas (1938-2019)

Manuel R. Benito de las Heras¹ Francisco José Sánchez-Muniz²

¹Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia.

²Catedrático de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Académico de número de la Real Academia Nacional de Farmacia

Esta publicación titulada “In Memoriam Margaritas Salas (1938-2019)” es fiel copia en casi su totalidad, respetando los contenidos centrales de la publicación de Benito de las Heras M y Sánchez-Muniz FJ. In Memoriam Margarita Salas (1938-2019) en el Journal of Negative and No Positive Results, vol 5, nº 1, Enero 2020. DOI 10.19230/jonnpr.3425. Aceptado para su publicación en 26 de noviembre de 2019.



Margarita Salas. Fotografía de libre acceso.

https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=Fotograph%C3%ADas+de*Margarita+Salas

IN MEMORIAM.

Un reconocimiento a Margarita Salas desde Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia

El pasado siete de noviembre nos llegó la triste noticia de la muerte de Margarita Salas, marquesa de Canero y poseedora de los mayores reconocimientos que un científico español pueda desear. Esta asturiana universal, conocida por todos por su buen hacer en la Química de la vida, era una mujer que merece la admiración de cualquier entidad científica que se precie. Una mujer plural, como muchas mujeres españolas, pero que tuvo además la suerte de saber disfrutar y amar lo que hacía. No dejó de sorprenderme la Dra. Salas, dejando en mí siempre el recuerdo de una mujer joven y madura en sus acciones y pensamientos.

Tuve la suerte de conocer y saludar a Margarita Salas en un Congreso de Bioquímica allá por los años 70, cuando yo comenzaba mi andadura científica en la Universidad Complutense de Madrid y era miembro de la Sociedad Española de Bioquímica. Luego la he visto y gratamente escuchado en diferentes foros científicos, resultándome cercana y profunda. Pero no quiero dejar de mencionar dos hechos relativamente recientes que han dejado su recuerdo marcado en mi memoria para siempre. El primero de ellos, cuando tuve la oportunidad de escuchar una entrevista que le hicieron en la radio donde se le pedía que seleccionara una serie de obras de música clásica y que explicara por qué le gustaban tanto y la razón de aquella selección. El programa me encantó tanto en el contexto musical como humano ya que además de la calidad de las obras seleccionadas, a cada pregunta del entrevistador, Margarita contestaba de forma tranquila, certera y magistral. El segundo de los hechos, en dos mil quince, cuando la vi en la Real Academia Española de la Lengua (RAE) junto con otros Académicos nacionales y extranjeros, con motivo de los actos conmemorativos del tricentenario de la corporación y la entrega a los Reyes de España de un ejemplar de la edición vigésimo tercera del Diccionario de la RAE. Allí recordé que la Dra. Salas tomó posesión como académica de número de la RAE el cuatro de junio de dos mil tres con un discurso titulado “Genética y lenguaje” y entendí por qué Margarita formaba parte de tan docta corporación, y por qué la RAE necesitaba a la Dra. Salas en estos momentos donde la investigación se mueve a velocidad de vértigo.

Son estas cortas palabras el inicio de este homenaje, de este In Memoriam, a una maestra que supo poner una semilla extraordinaria que germinó y dio frutos inmejorables en la Investigación española influyendo de forma notable con su ejemplo y hacer en muchos investigadores de las Ciencias de la Bioquímica y de la Biología Molecular.

Como Académico de la Real Academia Nacional de Farmacia he creído que era obligado que nuestra revista Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia tuviera unas palabras de recuerdo y una admiración para la Dra. Margarita Salas. También tenía claro que el obituario que acompaña a estas breves palabras lo debería escribir un profesor de Bioquímica, a la sazón un Biólogo Molecular, a la sazón D. Manuel Benito de las Heras, un compañero de fatigas en el hacer universitario de la Complutense y en que confluyeran además experiencia, charla ágil y profunda y sabios conocimientos.

Francisco J. Sánchez-Muniz. Catedrático de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense y Académico de número de la Real Academia Nacional de Farmacia. Noviembre de 2019

IN MEMORIAM

Margarita Salas. Su vida y sus encuentros

Margarita Salas Falgueras nació el 30 de noviembre de 1938, en Canero, Asturias (España). Su vida y

consiguientemente su carrera científica y humana fue marcada por los encuentros a lo largo de la misma. Su primer encuentro fue nacer en el seno de una familia, cuyo padre era médico. De él recibió el primer aldabonazo en favor de la ciencia, En 1954, a los 16 años marchó a Madrid para realizar las pruebas de acceso de Química y Medicina. Ahí tuvo su encuentro con la Medicina y la Química, en el seno de mi universidad durante muchos años, la Universidad Complutense de Madrid. Se decidió por la Química. Pero no olvidó nunca su atracción por la biomedicina: Su segundo encuentro. En la universidad, al acabar tercero, durante las vacaciones de verano de 1958, en Asturias, Margarita asistió a una conferencia que impartía Severo Ochoa en Oviedo. Ahí se conocieron: Su tercer encuentro. Severo Ochoa representaba la síntesis de sus dos vocaciones la Química y la Medicina, la Bioquímica a su más alto nivel.

Curiosamente señalo en este homenaje a otro híbrido médico-bioquímico, el Profesor Alberto Sols en Madrid, el pionero y fundador de la Bioquímica española. Margarita desde entonces ya vio con claridad su vocación futura, síntesis de sus dos pasiones de juventud: Investigadora en bioquímica, aunque ella no recibió una formación específica en esa ciencia. En definitiva, aunque ella no estudió Bioquímica, al igual que no lo hicieron Severo Ochoa o Alberto Sols, ambos de formación médica, al contrario de otros que sí tuvimos la oportunidad de hacerlo. Eran otros tiempos.

En 1961, Margarita Salas se licenció en Química por la Universidad Complutense de Madrid (UCM) y consiguió entrar a trabajar en el laboratorio de Alberto Sols, pionero de la bioquímica en España: Su cuarto encuentro. Bajo la dirección del profesor Alberto Sols, empezó a realizar su tesis doctoral. Un quinto encuentro se produjo con un compañero de tesis doctoral, Eladio Viñuela, al que ya había conocido en la Facultad, el hombre de su vida con el que se casó en 1963. Sin embargo, aquellos primeros años de investigación en bioquímica los recordaba con sabor agridulce, pues bajo la sombra de quien se convertiría pronto en su marido, Margarita resultaba invisible para el Profesor Alberto Sols. Puedo entender esos sentimientos, pues Don Alberto, sabio despistado donde los hubiera, como profesor no conectaba a veces con los alumnos de primero de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM), donde ejerció de Catedrático bastantes años.

En el curso 1973-74 fue justo mi primer año en la UAM, con alumno del doctorado, de lo que en 1975 se convertiría en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. Dicho año debuté como ayudante de clases prácticas de los mencionados estudiantes y pude captar el impacto de Don Alberto en sus alumnos, por lo demás tan verdes como yo mismo en aquellos años. Sols era demasiado para todos nosotros.

Margarita y su flamante marido emprendieron juntos la aventura de las Américas en el Departamento Científico de la Escuela de Medicina de la Universidad de Nueva York (NYU), en el laboratorio de Don Severo. Pero, cuando regresó a España, en 1967, de cara al exterior, ella volvió a ser “la mujer de Eladio Viñuela”. Consciente de esta situación, el Dr. Viñuela, abandonó el proyecto de investigación que compartían, y separaron sus vidas en la ciencia. Él se dedicó a investigar un virus muy complejo, el virus de la peste porcina y Margarita un virus menos complejo, el bacteriófago $\Phi 29$. A partir del año 1967, se consagró durante gran parte de su vida profesional al estudio de la microbiología molecular. Margarita Salas tuvo una intensa y larga carrera, de hecho es autora de más de 350 publicaciones científicas en revistas o libros internacionales, ha supervisado unas 30 tesis doctorales, es poseedora de ocho patentes y ha impartido alrededor de 400 conferencias. Estas cifras pueden dar una idea del tremendo esfuerzo de investigación realizado por su mente privilegiada. Entre sus numerosos proyectos de investigación y sus mayores logros científicos destaca el descubrimiento y caracterización de la ADN polimerasa del bacteriófago $\Phi 29$ (Phi29). En 1977 había empezado a trabajar en el Centro de Biología Molecular «Severo Ochoa» como Jefa de la línea “Replicación y Transcripción del DNA del bacteriófago $\Phi 29$ ”. Dicho centro fue cofundado por su marido Eladio Viñuela, junto con los Dres. David Vázquez, Federico Mayor y Antonio

Obituario

García Bellido. Su investigación reveló que, aunque este bacteriófago sólo posee 20 genes, esconde una maquinaria molecular compleja. El virus bacteriano $\Phi 29$ tiene propiedades que lo hacen ideal en biotecnología, para amplificar ácido desoxirribonucleico (ADN). Es decir, partiendo de cantidades mínimas de ADN, se pueden hacer millones de copias para utilizarlas en análisis genéticos, en medicina forense, en estudios arqueológicos. Gracias a este descubrimiento, genetistas, biólogos, investigadores forenses o peritos policiales que trabajan con muestras de ADN, pueden copiarlo y ampliarlo. En 1989 el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (C.S.I.C.) registró la patente derivada de la investigación del equipo liderado por Margarita Salas. Desde entonces y hasta 2009, fecha en la que caducó, esta patente supuso la mitad de los royalties recibidos en la última década por esta institución pública. Este es uno de los motivos por los que la doctora Salas es considerada la inventora de la patente más rentable de España.

Una de sus alumnas más destacadas ha sido la doctora María Antonia Blasco, actual Directora del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (C.N.I.O.), la cual siempre la ha considerado como su gran maestra y mentora. Otra científica española que es admiradora de la generosidad e inteligencia de Margarita Salas, es la doctora Elena García Armada, famosa por haber fabricado el primer exoesqueleto para niños. En una entrevista a Teknautas, Margarita se manifestaba muy contenta y orgullosa de que una investigación en ciencia básica, hubiera tenido aplicaciones biotecnológicas importantes y que hubiera sido tan rentable.

Desde su incorporación al Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, centro de investigación mixto del C.S.I.C. y de la UAM, colaboró en la enseñanza de la Genética Molecular a los primeros bioquímicos de la UAM, entre los que tuve el honor de encontrarme. Gran profesora, con la experiencia acumulada en Químicas de la UCM, en el Departamento de D. Ángel Martín Municio. En 2009 Margarita Salas fue nombrada profesora Ad Honorem en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. Ahí seguía trabajando con el virus bacteriófago $\Phi 29$, de gran utilidad en la investigación en biotecnología.

En 2016, Margarita Salas recibió la Medalla Echegaray de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Es el más alto galardón científico que concede esta institución, creado a instancias de Santiago Ramón y Cajal en 1905. Margarita Salas fue la primera mujer en recibir este premio que sólo se ha entregado 14 veces, en más de 100 años de historia. Su penúltimo encuentro, a mi entender, fue con la académica de Farmacia la Dra. María Cascales Angosto. Las dos primeras mujeres miembros de dos Reales Academias pertenecientes al Instituto de España. Una gran amistad postrera. Finalmente, el día jueves 7 de noviembre de 2019 tuvo su último encuentro, espero que con Dios. DESCANSE EN PAZ.

Manuel Benito de las Heras. Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

Noviembre de 2019

Curriculum Vitae resumido de Margarita Salas Falgueras (2).

Nació en Canero (Asturias). Murió en Madrid en 2019. Doctora en Ciencias (1963), Universidad Complutense de Madrid. Trabajo Postdoctoral (1964-1967), Universidad de Nueva York (director: Severo Ochoa). Profesora de Genética Molecular, Facultad de Químicas, Universidad Complutense de Madrid (1968-92). Profesora de Investigación del C.S.I.C. (1974-2019) en el Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (CSIC-UAM) y Jefe de la línea "Replicación y Transcripción del DNA del bacteriófago $\phi 29$ ". Premios y Distinciones: Severo Ochoa de Investigación de la Fundación Ferrer (1986), Medalla G.J. Mendel de la Academia de Ciencias de Checoslovaquia (1988), Carlos J. Finlay de UNESCO

(1991), Premio Rey Jaime I de Investigación (1994), Medalla Principado de Asturias (1997). Premio a los Valores Humanos del Grupo Correo (1998). Premio de Investigación de la Comunidad de Madrid (1998). Premio México de Ciencia y Tecnología (1998). Medalla de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (1999). Premio Helena Rubinstein-UNESCO "Women in Science" (1999). Doctora Honoris Causa por las Universidades: Oviedo (1996), Politécnica de Madrid (2000), Extremadura (2002), Murcia (2003) y Cádiz (2004). Premio Nacional de Investigación Santiago Ramón y Cajal (1999). Nombrada Española Universal por la Fundación Independiente (2000). Medalla de Oro de la Comunidad de Madrid (2002) y Medalla de Honor de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo (2003). Gran Cruz de la Orden Civil de Alfonso X el Sabio (2003). Premio Internacional de Investigación de la Fundación Cristóbal Gabarrón (2004). Medalla de Oro al Mérito en el Trabajo concedida por el Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales (2005). Medalla de Honor de la Universidad Complutense de Madrid (2005). Miembro de la European Molecular Biology Organization (EMBO), Academia Europaea, Miembro de la Academia Scientiarum et Artium Europaea, Real Academia de Ciencias Exactas Físicas y Naturales, Real Academia Española, American Academy of Microbiology, American Academy of Arts and Sciences y National Academy of Sciences USA. Miembro del Comité Científico Asesor del Max-Planck Institute für Molekulare Genetik, Berlín (1989-1996) y del Instituto Pasteur (2001). Directora del Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" (1992-1993). Presidenta de la Fundación Severo Ochoa (1997-2019) y de la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Gregorio Marañón (2001-2004). Presidenta del Instituto de España (1995-2003). Miembro de la Junta Consultiva de la Universidad de Oviedo (2007-2019). Miembro del Consejo Editorial de 12 revistas Internacionales. Publicaciones en Revistas o Libros Internacionales: 341. Comunicaciones a Congresos: 336. Conferencias o Seminarios: 329. Patentes: 4. Tesis Doctorales: 29.

BIBLIOGRAFÍA

1. Benito de las Heras M, Sánchez-Muniz FJ. In Memoriam Margarita Salas (1938-2019). JONNPR 2010; 5(1). DOI10.19230/jonnpr.3425.
2. https://www.cervantes.es/imagenes/File/prensa/cv_margarita_salas.pdf



Información Académica

Antonio R. Martínez Fernández¹

¹Académico Secretario de la Real Academia Nacional de Farmacia
e-mail: secretaria@ranf.com

Durante el cuarto trimestre del año 2019, hemos realizado un total de catorce sesiones científicas: cuatro conferencias sobre temas de actualidad, tres toma de posesión, una de Académico de Número y dos de Académico Correspondiente, una Mesa Redonda, una Sesión Necrológica, una Jornada Científica de la Cátedra Abelló, una presentación de un libro, una Sesión Conmemorativa de los Premios Nobel 2019, dos conferencias del “Martes del Académico Correspondiente”, una Sesión Científica Extraordinaria conjunta de las Reales Academias de Medicina de España, de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, Nacional de Farmacia y de Ingeniería, así como una serie de actos organizados en colaboración con diversas instituciones.

El 3 de octubre la RANF en colaboración con la FCG, celebró la conferencia titulada "3P BIOFARMACEUTICALS". Empresas farmacéuticas siglo XXI”, en la que intervino el Dr. Dámaso Molero, Director General de 3P Biopharmaceuticals. Fue presentado por el Académico de Número de la RANF, el Excmo. Sr. D. Antonio Monge Vega.

El 10 de octubre la RANF y la FCG, celebraron la conferencia titulada: “La serendipia en el descubrimiento de nuevos medicamentos” en la que intervino el Prof. Dr. Alberto Herreros de Tejada y López-Coterilla, Especialista en Farmacia Hospitalaria, quien fue presentado por el Académico de Número, Excmo. Sr. D. Bartolomé Ribas Ozonas.

El 17 de octubre la Real Academia Nacional de Farmacia y la Fundación José Casares Gil, de amigos de la RANF tuvieron el honor de celebrar la Mesa Redonda sobre: “Microsporidiosis: patógenos moldeados por el parasitismo”. La presentación e Introducción corrió a cargo del Excmo. Sr. D. Antonio R. Martínez Fernández, Secretario de la RANF, que habló sobre: “Microsporidiosis en el contexto eucariota”. Actuaron como ponentes: La Dra. Carmen del Águila de la Puente, Catedrático de Parasitología en la Universidad CEU San Pablo de Madrid: “Microsporidiosis humanas de ayer y hoy” y la Dra. Aránzazu Meana Mañés, Catedrático de Parasitología en la Universidad Complutense de Madrid: “Microsporidiosis animales: síndrome de despoblamiento de colmenas”.

En su conferencia “Microsporidiosis humanas: ayer y hoy”, la Dra. del Águila nos explicó que la microsporidiosis humana es una infección, emergente y oportunista que se asoció a pacientes VIH+. Sin embargo, actualmente se reconoce también en niños, ancianos, viajeros, receptores de trasplantes y portadores de lentillas. Aunque frecuentemente se relaciona con problemas intestinales, puede presentarse dentro de un amplio rango de síndromes clínicos. Esta patología está causada por los microsporidios. Estos organismos son únicos en la naturaleza, ya que han desarrollado características morfológicas y estrategias en el desarrollo de sus ciclos biológicos, que son únicas en el mundo de los protistas y los diferencia claramente de los hongos, con los cuales actualmente se les emparenta. Son parásitos intracelulares obligados, sin mitocondrias ni aparato de Golgi y con ribosomas de tipo procariota. Además, como resultado de su evolución poseen el genoma eucariota más compactado que se conoce (2.9-19.5 Mb) y que constituye por tanto el mínimo necesario para una vida eucariota. El desarrollo de un aparato de extrusión que les permite invadir la célula hospedadora a gran velocidad, comparable con un proyectil y sin mediar receptores, les ha dado una gran ventaja pudiendo inhibir la apoptosis y manipular a su célula hospedadora desde el inicio de la infección. En este contexto, los microsporidios han sido capaces de parasitar a todos los

Phyla animales constituyendo una exitosa zoonosis cosmopolita. En mamíferos no se identificaron hasta 1922 en el sistema nervioso (SN) de ratones de laboratorio, describiéndose *Encephalitozoon cuniculi*. Las formas de resistencia que se encuentran en el medio ambiente son unas pequeñas esporas (0,9-3µm) ovaladas y gram positivas, muy resistentes y responsables de la transmisión de estos parásitos. En el hombre, las esporas penetrarán en la mayoría de los casos por vía oral, y tras alcanzar el duodeno se producirá su extrusión e invasión de los enterocitos en los cuales tendrá lugar una merogonia seguida de la esporogonia que culminará con la formación de las esporas resistentes que llenarán por completo la célula hospedadora, ésta se romperá y dejará en libertad las esporas formadas. El primer caso bien documentado de microsporidiosis humana se describió en 1959 por Matsubayasi y col. en Japón, en un niño de 9 años con fiebre, dolor de cabeza, convulsiones y pérdida de la conciencia que sobrevivió. Hasta 1980 solo se describieron tres casos más y fue en 1985 cuando I. Desportes describió *Enterocytozoon bienesi* en pacientes de SIDA que comenzó a reconocerse la relevancia de esta parasitosis. En 1992 R. Weber desarrolló en el laboratorio de G.S. Visvesvara (CDC Atlanta, USA), la tinción de tricrómico modificado que permitió diferenciar las esporas de microsporidios de bacterias y otras estructuras similares. Así mismo, se comenzaron a utilizar, colorantes fluorescentes que reconocen la quitina y que al igual que la tinción anterior, dieron un gran impulso al diagnóstico de las microsporidiosis humanas. Posteriormente, el desarrollo de técnicas inmunoquímicas y de biología molecular han permitido la identificación específica y genotipado de los aislados procedentes de los pacientes. Son 8 géneros y 14 las especies que parasitan al hombre, siendo *E. bienesi* el microsporidio más frecuente, seguido de *Encephalitozoon intestinalis*, *E.cuniculi* y *E. hellem*. Las patologías intestinales y/o biliares son las más frecuentes, habiéndose reconocido como los causantes de 7-50% de las diarreas crónicas de origen desconocido en pacientes VIH+. En inmunocompetentes originan procesos autolimitados. Así mismo, son causantes de alteraciones oculares, pulmonares, rinosinuales, musculares y sistémicas que llegan hasta el SNC. En estos últimos años se está estudiando su posible implicación en enfermedades autoinmunes. El tratamiento de las microsporidiosis está sin resolver, ya que aunque la familia *Encephalitozoonidae* es sensible al Albendazol, y no se dispone de un tratamiento efectivo frente a *E. bienesi*.

En su intervención la Dra. Meana nos contó que *Nosema ceranae* es un microsporidio de reciente adquisición por la abeja melífera europea, *Apis mellifera*. Actualmente se considera un patógeno primario de primera magnitud, junto a otro parásito, el ácaro *Varroa destructor*, ambos implicados en la elevada mortalidad de colmenas del siglo XXI. Esta revisión presenta una actualización del conocimiento generado en los últimos años en el campo principal de la investigación de *N. ceranae*, abordándolo mediante la mayéutica, basada en las preguntas básicas para abordar el conocimiento de cualquier tema (conocidas como las seis “w” por su grafía en inglés). Mediante este abordaje conoceremos quien descubrió este parásito, dónde se encuentra distribuido actualmente, qué efecto produce sobre su hospedador, cuando aparece la enfermedad y por qué no ha sido reconocido mundialmente como la causa de la desaparición de las abejas a nivel global. Con este singular sistema de preguntas y respuestas se podrá conocer cómo la infección modifica el metabolismo de las abejas, la respuesta inmune y otras funciones vitales. También el efecto que tiene sobre las abejas como individuos, y por ello, sobre el superorganismo, la colonia, como consecuencia de la constante pérdida de abejas adultas infectadas hasta su total desaparición. Se incidirá en su largo periodo de incubación y, por ello, la ausencia de signos clínicos claros en esta etapa que mantiene la infección de forma desapercibida por el apicultor. Esta revisión se aborda desde el punto de vista de los países mediterráneos donde el profesional de la apicultura tiene una alta representación y donde este patógeno está reconocido como una amenaza important.

El 24 de octubre la RANF celebró la Sesión Científica enmarcada en la Cátedra Juan Abelló sobre “Jornada de dolor y nuevos tratamientos”, que trató el tema: “Dolor en los niños y la importancia del cannabis en posibles tratamientos”.

El acto estuvo presidido por el Excmo. Sr. D. Antonio L. Doadrio Villarejo, Presidente de la RANF y la presentación corrió a cargo de la Presidenta de Honor de la RANF, Excmo. Sra. Dña. M^a Teresa Miras Portugal y del Ceo de la Empresa Alcaliber, D. José Antonio de la Puente

Intervinieron como ponentes: el Dr. Javier Fernández-Ruiz, Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular, de la Universidad Complutense de Madrid: "Fármacos cannabinoides para las enfermedades neurológicas: ¿Dónde estamos?" y el Dr. José Martínez Orgado, Jefe de Neonatología del Hospital Clínico San Carlos-IdISSC: "El manejo del dolor en el recién nacido: Humillado y ofendidos".

En los últimos años se han producido avances en el desarrollo de fármacos basados en componentes de la planta *Cannabis sativa* o en moléculas sintéticas con una acción similar. Alguno de estos fármacos, como el Sativex® o el Epidiolex®, han sido aprobados de forma reciente para el tratamiento de la espasticidad en esclerosis múltiple o de las convulsiones en el síndrome de Dravet u otros síndromes epilépticos infantiles, respectivamente. Anteriormente lo fueron otros para el tratamiento del vómito y la náusea, y el síndrome de anorexia-caquexia, como el Marinol® o el Cesamet®. Este incipiente uso clínico de fármacos cannabinoides confirma algo que ya se conocía desde tiempos bastante más antiguos

y hasta prácticamente el siglo pasado, que es el potencial de esta planta para uso medicinal, algo que se vio frenado por el abuso de preparados de la planta para uso recreacional. En cualquier caso, este incipiente uso clínico de fármacos cannabinoides no tiene detrás la mera anécdota del uso medicinal del cannabis desde tiempos antiguos, sino el impulso de la investigación científica que ha permitido identificar las dianas moleculares que son activadas o inhibidas por estas sustancias, dianas que forman parte de un nuevo sistema de comunicación intercelular especialmente activo en el SNC, que se ha denominado “sistema cannabinoide endógeno” y que, como muchos otros sistemas, es susceptible de manipulación farmacológica. Esta conferencia pretende revisar el conocimiento científico generado en torno a este sistema en los últimos años a nivel del SNC, como paso necesario para justificar el desarrollo de fármacos basados en su activación o inhibición y que puedan ser útiles en diferentes condiciones patológicas a nivel del SNC, incluyendo trastornos del sueño, de la memoria, y de la ingesta, dolor crónico, inflamatorio y neuropático, daño cerebral y neurodegeneración, enfermedades mentales, adicción, y epilepsia, entre otros.

Hasta hace apenas unas décadas se consideraba que el recién nacido no experimentaba dolor. Actualmente se acepta que el dolor no solo es una experiencia real en el recién nacido, sino que tiene consecuencias graves a corto y, lo que es más preocupante, a largo plazo. Debido a las particularidades fisiopatológicas del neonato, el dolor en estos niños es muy difícil de apreciar. Por otra parte, si son claras las repercusiones sobre el neurodesarrollo del dolor frecuente o continuado, especialmente en los neonatos pretérmino, también crece la evidencia sobre los efectos secundarios a corto y largo plazo del uso excesivo de opioides. Ya que el uso de otro tipo de analgésicos frente a un dolor intenso es poco eficaz por las especiales características farmacocinéticas del neonato, el manejo óptimo del dolor en el neonatos sigue siendo un problema sin resolver. En este sentido, los cannabinoides representan una posible alternativa, ya que son bien conocidas sus propiedades analgésicas. Además, el cerebro inmaduro presenta unas características diferenciales frente al maduro en lo relativo a la farmacología de los agonistas cannabinoides, por lo que el potencial analgésico de éstos podría incluso ser superior en el neonato que en el adulto. Es imprescindible una investigación específica en este sentido, ya que la simple extrapolación de los tratamientos en adultos a los recién nacidos es impropio.

Al finalizar el acto hubo unos minutos de Discusión y Conclusiones y la sesión fue clausurada por el Excmo. Sr. D. Juan Abelló, Académico de Número de la RANF.

El 31 de octubre tuvo lugar, en colaboración con la FCG, la Sesión Necrológica en memoria del Excmo. Sr. D. Manuel Domínguez Carmona, Académico de Número en la Medalla nº 4. El Excmo. Sr. D. Antonio L. Doadrio Villarejo, Presidente de la RANF, abrió y clausuró el acto. Actuaron como ponentes, los Académicos de Número: el Excmo. Sr. D. Bartolomé Ribas Ozonas: “El hombre, aspectos humanos de D. Manuel”, el Excmo. Sr. D. Antonio R. Martínez Fernández: “El Profesor, Catedrático en Santiago y Madrid, Académico de la RANF” y el Excmo. Sr. D. Juan Tamargo Menéndez: “El médico, actividad sanitaria y académica en la RANME”.

El 7 de noviembre se celebró la Sesión de Toma de Posesión como Académica Correspondiente de la Ilma. Sra. Dña. Dolores Prieto Ocejo quien expuso su conferencia titulada: “Especies reactivas de oxígeno: papel en la función vascular y en la disfunción endotelial asociada a la enfermedad metabólica”. Fue presentada por el Excmo. Sr. D. Albino García Sacristán, Académico de Número de la RANF.

En su discurso de recepción la Dra Prieto, nos habló sobre el estrés oxidativo, término que describe la alteración de la homeostasis redox en células y tejidos con un incremento de los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS), es un mecanismo patogénico común que subyace a múltiples enfermedades como son las enfermedades cardiovasculares, los desórdenes neurodegenerativos, la inflamación y el cáncer, razón por la cual ha existido una investigación intensa en las últimas décadas sobre los posibles efectos protectores de las terapias antioxidantes en estas enfermedades. No obstante, la señalización redox juega, por otra parte, un papel crítico en la homeostasis y supervivencia celular, y las ROS son moléculas producidas de forma continua en pequeñas cantidades durante la función celular normal. Las investigaciones llevadas a cabo en nuestro grupo de investigación durante la última década han estado enfocadas al estudio del estrés oxidativo como factor patogénico clave en la disfunción endotelial y vascular de arterias de resistencia en el curso de la obesidad y otros estados de resistencia a la insulina. La disfunción endotelial subyace a las complicaciones vasculares de la diabetes y la obesidad, y representa un fenotipo endotelial mal adaptado en el que se altera la función vasodilatadora, angiogénica y de barrera del endotelio, lo que conduce a un estado vasoconstrictor, proinflamatorio y protrombótico de la pared vascular. Debido a su capacidad de inhabilitar el NO endotelial, las ROS son en parte responsables de la disfunción endotelial. Por otra parte, nuestros estudios durante estos años han permitido caracterizar el papel clave de ROS como el H₂O₂ en la función endotelial de arterias de resistencia de los lechos vasculares renal y coronario, y su participación en la función vascular mediante la modulación de canales iónicos y enzimas que participan en los procesos de señalización en la pared arterial. Estas investigaciones nos han permitido concluir la necesidad de valorar el papel de las ROS en los procesos fisiológicos de los distintos lechos vasculares y de revisar los esfuerzos en la búsqueda de terapias antioxidantes para las complicaciones

vasculares en estados de resistencia a la insulina teniendo en cuenta el papel de las ROS en la función endotelial normal.

El 7 de noviembre, también tuvo lugar la Toma de Posesión como Académica Correspondiente de la Ilma. Sra. Dña. Isabel Izquierdo Barba quien disertó sobre: "La Farmacia en pequeño: Aproximación al mundo de los nanomateriales en sus aplicaciones farmacéuticas" y fue presentada por la Excma. Sra. Dña. María Vallet Regí, Académica de Número de la RANF.

En su discurso la Dra. Izquierdo nos contó que en las últimas décadas, el desarrollo de resistencias bacterianas y sus implicaciones terapéuticas se ha convertido en una de las principales amenazas en la Salud Mundial. Se habla incluso de la aparición de una nueva "era postantibiótica" en la que el tratamiento antimicrobiano será inútil, dado el carácter multirresistente de numerosos microorganismos.

La nanotecnología aplicada al diseño de productos farmacéuticos ha llevado a una nueva concepción de los sistemas terapéuticos con gran impacto tecnológico. Dichos sistemas se basan en nano-complejos biocompatibles. Entre ellos se encuentran las nanopartículas de sílice mesoporosa, capaces de dirigirse específicamente a los tejidos dañados, liberar de manera controlada distintos fármacos, aumentando así, su eficacia terapéutica y reduciendo los efectos secundarios. Sin duda, la nanotecnología parece tener un gran potencial para superar la problemática en el tratamiento de las infecciones y revolucionar tanto el diagnóstico, prevención y tratamiento de estas infecciones bacterianas y serán discutidas en el discurso de ingreso].

El martes día 12 de noviembre tuvo lugar, la primera de un ciclo de conferencias que han empezado a realizarse en la RANF, con el nombre de "Martes del Académico". En esta ocasión se impartió la conferencia titulada: "Sesgos en investigación clínica y edición científica" a cargo del Ilmo. Sr. D. Santiago Cuéllar, Académico Correspondiente de la RANF. En la que nos contó que A diferencia de los errores de carácter aleatorio, que inciden reduciendo la precisión de los resultados pero que pueden ser prevenidos de forma relativamente sencilla, los errores sistemáticos o sesgos impactan en la exactitud o veracidad de los resultados de la investigación y requieren un no menos sistemático y riguroso análisis y control. Ninguna investigación científica está exenta de sesgos, por lo que es fundamental conocerlos y entenderlos para intentar evitarlos, minimizarlos, corregirlos o, al menos, ajustar las expectativas de la certidumbre científica del estudio en cuestión. El potencial de sesgo en la investigación clínica es particularmente elevado, debido a que los sujetos de estudio son seres humanos; esto implica que, además de la variabilidad en sus características biológicas, incorporan otros múltiples factores variables de carácter no biológico que inciden notablemente en sus respuestas: psicológicos, culturales, étnicos, etc. En esta conferencia se han revisado los principales tipos de sesgos potencialmente presentes en la investigación clínica y edición científica. Estos pueden producirse en cualquier etapa del proceso de investigación (planificación, ejecución, obtención y análisis de resultados, conclusiones), junto con los sesgos editoriales y de publicación científica, incluyendo los relativos a la declaración de intereses. Hay sesgos relativos a las variables de estudio, en la representatividad de la respuesta terapéutica, relativos al observador y de los instrumentos de medición; sesgos de selección, de información y de confusión. El que seamos capaces de detectar cada vez más tipos de sesgos no quiere decir que estemos haciendo peor ciencia, sino todo lo contrario; se hecho, la ciencia se investiga a sí misma de forma rigurosa (metaciencia). Por tanto, no se trata de investigar y publicar menos sino de hacerlo mejor; sin perder de vista que los "rankings" (universidades, publicaciones de alto impacto, etc.) son tan difíciles de hacer bien como fáciles de corromper.

El 14 de noviembre la RANF, tuvo el honor de celebrar la Sesión Solemne de Toma de Posesión como Académico de Número del Excmo. Sr. D. Antonio Rodríguez Artalejo quien leyó su discurso de ingreso: "El dolor: Un problema de sexo y de género". Fue contestado en nombre de la corporación por la Excma. Sra. Dña. María Teresa Miras Portugal, Académica de Número y Presidenta de Honor de la RANF.

En su discurso de ingreso nos contó que, si cada ser humano es único, todos los seres humanos somos diferentes. También los hombres somos diferentes de las mujeres. Porque cada ser humano es distinto y porque el sexo y el género marcan una diferencia. También en lo que al estado de salud (o de enfermedad) y a sus determinantes se refiere. La salud es el resultado de la actuación de la mayoría de los factores que influyen o determinan la existencia humana y, a su vez, una condición para que esa existencia sea buena. El dolor es el principal motivo de consulta médica y por ello un buen indicador del estado de salud. Hombres y mujeres mostramos diferencias en relación al dolor, pues lo experimentamos con distinta frecuencia e intensidad y también nos relacionamos con él de manera diferente. La mejor atención clínica es la que toma en consideración también las diferencias de sexo y género, y se basa en resultados de la investigación de los determinantes de esas diferencias que, a su vez, contribuyen a la elevada variabilidad interindividual del dolor y, posiblemente explican parte del fracaso cosechado en las últimas décadas en el desarrollo de nuevos fármacos analgésicos. No obstante, la perspectiva de género en el abordaje del dolor ha de encuadrarse en una perspectiva biopsicosocial más amplia, que abarque todos los

aspectos del dolor como síntoma y como enfermedad, que aborde el estudio de las interacciones entre ellos y se traduzca en una aproximación holística al paciente. Porque todos los seres humanos son diferentes, cada dolor es diferente. En una época en la que esperamos que la medicina biológica de precisión ayude también a tratar el dolor, no debemos olvidar que toda medicina debe de ser personalizada, es decir, dirigida a la persona.

El 21 de noviembre, en colaboración con la Fundación José Casares Gil de amigos de la RANF se celebró la conferencia titulada: "Métodos de la química computacional en el diseño de fármacos" a cargo de la Dra. Sonsoles Martín Santamaría, Centro de Investigaciones Biológicas de del CSIC. Presentada a cargo del Excmo. Sr. D. José Carlos Menéndez Ramos, Académico de Número de la RANF.

En la ponencia se habló sobre los métodos de la química computacional y del modelado molecular que han desempeñado un papel importante en el diseño y desarrollo de moléculas pequeñas con importancia terapéutica en las décadas recientes. Estos métodos también permiten la aproximación al estudio del mecanismo de macromoléculas biológicas a nivel atómico y molecular, contribuyendo así al diseño de nuevos fármacos. De forma general, estos métodos se pueden clasificar en métodos basados en la estructura, en caso de que se disponga de la estructura tridimensional del receptor (e.g. predicción del modo de unión ligando-receptor y cribado virtual), y en métodos basados en el ligando, cuando se usa la información de la actividad biológica de ligandos conocidos para predecir la actividad de nuevos compuestos (por ejemplo, modelos de farmacóforo y QSAR). Esta charla pretende revisar estos métodos, ilustrando diferentes facetas del diseño y descubrimiento de fármacos. Así mismo, se mostrará la aplicación de otras herramientas computacionales al estudio de los procesos de reconocimiento molecular de receptores farmacológicos (simulaciones, predicción de la estructura de proteínas y del acoplamiento proteína-proteína). Se mostrarán también algunos ejemplos de la investigación que realiza el grupo de la ponente.

El 28 de noviembre en la RANF en colaboración con la FJCG, celebró la Sesión Científica Conmemorativa de los Premios Nobel 2019. La ponencia fue sobre el premio Nobel en fisiología o medicina 2019, con el título: "El desafío de vivir con oxígeno" impartido por el Prof. Dr. José Manuel Bautista, Catedrático de Bioquímica, Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular. Fac. de Veterinaria, UCM.

El 5 de diciembre la RANF en colaboración con la FJCG, tuvo lugar la conferencia titulada: "Hernán Cortés y la herencia científica en Hispanoamérica", a cargo del Excmo. Sr. D. Francisco Javier Puerto Sarmiento, Académico de Número de la RANF. En la que contó que durante estos años conmemoramos el quinto centenario de la conquista de México por Hernán Cortés (1519-1521) y el de la primera circunnavegación al globo, protagonizada por Fernando Magallanes y Juan Sebastián Elcano (1519-1523).

El primero inicia la penetración hispana en el Nuevo Mundo. Los segundos explican la forma de la Tierra y, junto a Portugal, abren vías a la primera globalización de plantas, animales e ideas. En este caso voy a analizar la exploración de las tierras americanas y los virreinos desde el punto de vista de la transmisión cultural y, en su seno, de la ciencia occidental europea, nacida en Grecia, a los nuevos territorios. Dejada en ellos como parte sustancial de la herencia hispana.

El 10 de diciembre, se tuvo lugar dentro del ciclo "Martes del Académico Correspondiente" la conferencia: "La contaminación del suelo: una realidad que afecta a la salud" a cargo del Ilmo. Sr. D. Antonio López Lafuente, Académico Correspondiente de la RANF.

En su ponencia contó que, el suelo a lo largo de la historia se ha estudiado, en sus comienzos, desde el ámbito de la producción agrícola, posteriormente, y producto de las nuevas corrientes ambientales, se incluyó su estudio dentro de la ecología, y desde finales de los años noventa, debido a que se hace más evidente su multifuncionalidad, se estudian lo que se define como sus funciones ecosistémicas. Es un recurso natural, no renovable a corto plazo, que se despliega en el espacio y evoluciona con el tiempo. Es un sistema complejo, con funciones y procesos específicos que le diferencia de otros componentes del ecosistema, y la alteración de sus funciones provoca efectos muy negativos, no solamente en el equilibrio del planeta, sino también en la salud de sus habitantes. La investigación científica, de las últimas décadas, ha puesto de manifiesto que la contaminación del suelo afecta directamente a la salud humana. Los riesgos para la salud surgen de la entrada en el sistema suelo de elementos como el arsénico, el plomo y el cadmio, de químicos orgánicos como los BPC (bifenilos policlorados) y los HAP (hidrocarburos aromáticos policíclicos) y productos farmacéuticos como los antibióticos. Por ello, el estudio del suelo es una prioridad si queremos tener un planeta más sostenible y una mejor salud de sus habitantes.

El 19 de diciembre en la RANF, tuvo lugar la presentación del libro "El coraje de decir NO. Conversaciones con Federico Mayor Zaragoza" con intervención de la Dra. María Novo, autora del libro. Además de la intervención de los Excmo. Sres.: D. Francisco Javier Puerto Sarmiento; Dña. Rosa Basante Pol; y D. Federico Mayor Zaragoza

Además de la actividad académica programada por las secciones que acabamos de reseñar, se han celebrado otros actos.

El 1 de octubre tuvo lugar el acto conjunto de la RANF con la Fundación Ramón Areces, dentro del convenio de colaboración entre las dos entidades sobre: "Avances, control e Innovación en Hepatitis". En esta ocasión se celebró en la sede de la Fundación Areces.

Los días 7 y 8 de octubre tuvo lugar en la RANF el proyecto europeo HIVCAR de vacuna prente al VIH/Sida: "EVHA meeting Madrid", organizado por el Excmo. Sr. D. Mariano Esteban Rodríguez

El 6 de noviembre tuvo lugar en nuestra sede una de las sesiones del curso de inmunonutrición organizado, entre otros, por nuestro Académico de Número el Excmo. Sr. D. Francisco José Sánchez Muniz.

El 13 de noviembre se celebró una Jornada de Farmaindustria, consistente en un Grupo de trabajo por la mañana en el aula Santos Ruiz, y un Encuentro de Entendimiento: "El papel de la Farmacia Hospitalaria en los Ensayos Clínicos", con la asistencia de los Excmos. Sres. D. Antonio L. Doadrio Villarejo y Dña. Rosa Basante Pol.

El 26 de noviembre, las RR. AA de Farmacia, Ciencias Exactas, Físicas y naturales, Medicina y de Ingeniería celebraron en la sede del Instituto de España la SESIÓN CIENTÍFICA CONJUNTA sobre "EL CAMBIO CLIMÁTICO"

Las ponencias que se pronunciaron en dicho acto fueron: "Forzamiento radiactivo por gases de efecto invernadero y respuesta del sistema climático"

Excmo. Sr. D. Jesús Santamaría Antonio, Académico de Número y Secretario General de la RACEFN; "Modelos informáticos por un cambio climático" Excmo. Sr. D. Antonio L. Doadrio Villarejo Académico de Número y Presidente de la RANF; "Energía y cambio climático" Excmo. Sr. D. Eloy Álvarez Pelegry, Académico de Número de la Real Academia de Ingeniería y "Consecuencias del Calentamiento Global en la salud" Excmo. Sr. D. Francisco González de Posada, Académico de Número de la RANME.

El 3 de diciembre tuvo lugar un acto organizado por Alliance-Healthcare.

La Real Academia Nacional de Farmacia participa en la exposición 'Amargura. Ecologías del lúpulo', que tendrá lugar hasta el día 1 de diciembre en la Fundación Cristina Enea de San Sebastián, comisariada por la artista Susana Cámara Leret. Los materiales expuestos incluyen reproducciones digitales de gran calidad de libros antiguos de nuestra biblioteca, con páginas referidas a las propiedades farmacéuticas del lúpulo, además de una fotomicrografía de su membrana.

En cuanto a los honores que han recibido nuestros Académicos, hay que destacar:

La Académica de Número y Presidenta de Honor, Excmo. Sra. Dña. María Teresa Miras Portugal ha sido elegida una de las Top 100 Mujeres Líderes en España en la 8ª edición 2019. Asimismo, ha recibido una vez más, como estos últimos años, recibo la invitación del Secretario General del Comité Nobel para realizar propuestas.

El Excmo. Sr. D. Mariano Esteban Rodríguez, se encuentra entre los Investigadores españoles del CSIC que participan en el desarrollo internacional de una vacuna contra el VIH-SIDA. La vacuna preventiva combina tres inmunógenos para potenciar la inmunidad frente al virus CBN. Investigadores del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) están colaborando en el desarrollo internacional de una vacuna contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), causante del SIDA, a partir de la combinación de tres inmunógenos. Este nuevo prototipo de futura vacuna ya ha pasado la fase del ensayo de seguridad y respuesta inmunológica con un centenar de pacientes y está listo para pasar a las fases II y III de eficacia clínica. Los resultados se publican en la revista Lancet HIV. La participación del CSIC en el desarrollo de la nueva vacuna está liderada por el grupo del investigador Mariano Esteban, del Centro Nacional de Biotecnología (CNB). El grupo de Esteban es el responsable de uno de los tres inmunógenos utilizados, el vector NYVAC. "Esta combinación acelera la activación de la respuesta inmune específica en los individuos vacunados, lo que es importante para conseguir protección. Estos procesos de inmunización son muy relevantes para futuros ensayos de eficacia contra el VIH en países con un alto índice de infección", explica Esteban.

En este proyecto internacional colaboran la Fundación Bill y Melinda Gates e investigadores de los Institutos Nacionales de Salud de EE UU (NIH).

El resultado de esta fase del ensayo clínico 1b, realizado en Suiza con 96 voluntarios, muestra la evolución de los vacunados, midiendo parámetros que correlacionan con seguridad, respuesta inmunológica y protección. Este estudio ha demostrado que los procesos de vacunación son seguros y producen respuestas inmunes específicas de forma rápida frente al VIH, con altos niveles de anticuerpos neutralizantes de VIH, de amplio espectro de acción contra distintos subtipos del VIH.

Actualmente solo hay tres ensayos clínicos en Sudáfrica que han llegado a la fase clínica 2b, que evalúa la eficacia de las vacunas generadas, y ninguno de ellos incluye esta nueva combinación de inmunógenos. De ahí la importancia de los resultados obtenidos en este nuevo ensayo clínico.

Las infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), causante del SIDA, continúan siendo una de las grandes pandemias que afectan a la humanidad, con más de 37 millones de personas que viven con la infección, unos 32 millones de personas fallecidas desde su aparición en 1981, y 770.000 muertes en 2018. Para controlar la expansión del VIH es fundamental obtener una vacuna preventiva, pero hasta el momento y a pesar de múltiples intentos sólo un ensayo clínico en Tailandia con 16.000 voluntarios ha demostrado una protección limitada al 31%.

Nuestro Académico de Honor, Excmo. Sr. D. Pedro Guillén García ha tomado posesión el pasado 3 de diciembre, como Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España, donde leyó su discurso de ingreso titulado: "Personas y procedimientos ortopédicos que han configurado mi vida profesional". Le contestó en nombre de la RANF, el Excmo. Sr. D. Juan Jiménez Collado.

La Excma. Sra. Dña. Rosa Basante Pol ha recibido, el pasado 17 de diciembre, la "Medalla de Socio de Honor" de la Asociación Española de Farmacéuticos de Letras y Artes. Asimismo, le ha sido entregada la insignia de oro del COF de Madrid, en homenaje a sus 50 años de colegiación.

La Agencia Internacional para Estándares y Clasificaciones (The International Agency for Standards and Ratings) ha otorgado a nuestro Académico de Número, Excmo. Sr. D. Francisco José Sánchez Muniz el Premio "World Champion and Fellow, Directorate of Alzheimer's Disease, IASR" tras estudiar en una competición internacional su contribución científica publicada en la Revista Journal of Alzheimers Disease a finales del año 2017 titulada "Silicic acid and beer consumption reverses the metal imbalance and the prooxidant status induced by aluminum nitrate in mouse brain". Dicha publicación fue seleccionada entre 5656 nominaciones de 94 países escrutados por el World Championship-2019 sobre la enfermedad de Alzheimer. Además, dicha entidad ha reconocido al Prof. Sánchez Muniz como uno de los 500 expertos con mayor influencia en el Campo Científico de los alimentos funcionales, la salud y la nutrición en el Año 2019.

El Exmo. Sr. D. Jose Maria Medina ha sido nombrado Académico Honorario de la Academia Mexicana de Pediatría.

La Ilma. Sra. Dña. Marisol Soengas, ha sido elegida entre las 100 mujeres influyentes de nuestro país.

El Ilmo. Sr. D. Daniel P. de la Cruz Sánchez Mata ha sido nombrado como Vicepresidente de la recién creada Sociedad Botánica Española (SEBOT).

A la Ilma. Sra. Dña. Consuelo Boticario la Asociación PLACEAT le ha entregado un Diploma por su labor en la misma como Patrona durante 10 años.

El Ilmo. Sr. D. Alfredo Martínez Hernández ha recibido los siguientes honores: Estrategia NAOS a través del proyecto predimed Plus y Vocal Honorífico de Alimentación del COF de Soria.

Respecto a la creación de nuevas cátedras y convenios, destacar la creación de la Cátedra Juan Manuel Reol, aprobada recientemente por la Fundación Otímes.

Se ha firmado un convenio con la Fundación Magar, para el estudio de la acondroplasia y posibles colaboraciones futuras.

La RANF ha sido nombrada miembro de honor del Patronato de la Fundación Carlos III.

El Presidente y Secretario recibieron en la RANF la visita institucional del Subsecretario de Ciencia, Innovación y Universidades, D. Pablo Martín González, acompañado de la oficial mayor Dña. Elisenda Ruiz de Villalobos Zabala. En su interés por entablar relaciones más estrechas con otras instituciones y agencias relacionadas con las ciencias farmacéuticas, el Presidente de la RANF solicitó una reunión con el Instituto de Salud Carlos III, a la que asistió junto con el Secretario. Se acordó firmar próximamente un convenio con el fin de definir afinidades, sinergias y posibles colaboraciones entre la Academia y el Instituto.

En el capítulo de Obituarios, hemos de lamentar el fallecimiento de los Académicos Correspondientes los Ilmos. Sres. D. Juan de la Serna Espinaco y D. Roland Schauer. A sus familiares enviamos en nombre de toda nuestra Corporación nuestro más profundo y sentido pésame.

Durante este último trimestre, la Junta de Gobierno ha realizado varios nombramientos, Directora de los Anales a la Excma. Sra. Dña. Mercedes Saldaña Sánchez; Editor Científico de los Anales al Excmo. Sr. D. José Carlos Menéndez

Ramos; Presidente de la Comisión de Informática y Comunicación al Excmo. Sr. D. Guillermo Giménez Gallego y Presidente interino de la Sección 1ª al Excmo, Sr. D. Sebastián Cerdán.

El pasado 12 de diciembre, la Junta General de la Real Academia Nacional de Farmacia eligió a los Excmos. Sres. Dña. Mª Pilar Gómez-Serranillos Cuadrado, en la Medalla 35 y D. Antonio Isacio González Bueno, en la Medalla 4. Asimismo, se eligió nuevo Vicepresidente de la RANF al Excmo. Sr. D. Angel Mª Villar del Fresno y Vicesecretaria a la Excma. Sra. Dña. Mercedes Salices Sánchez.

