INSTITUTO DE ESPAÑA

ANALES
DE LA
REAL ACADEMIA DE MEDICINA
DE ZARAGOZA

CONFERENCIAS
Y
COMUNICACIONES

ZARAGOZA
31 DE DICIEMBRE DE 2023
Vol. CXXII

La Real Academia de Medicina de Zaragoza no se hace solidaria, ni asume ninguna responsabilidad relativa al contenido y a las opiniones en materia científica de los trabajos objeto de la presente publicación.

Conferencias Vol. CXXII

Depósito legal: Z-916-2024
ISSN: 1334-1750

Edita y distribuye:

Real Academia de Medicina
Plaza Basilio Paraíso, 4 (Edificio Paraninfo))
50005 Zaragoza

Composición e impresión:

Imprenta Provincial de Zaragoza

ÍNDICE

Solemne Sesión Inaugural el día 19 de enero de 2023:
Anestesia y neurociencia, por el Ilmo. Sr. D. Javier Martínez Ubieto 9

Sesión de Recepción el día 16 de febrero de 2023:
como Académico Correspondiente del Dr. D. Manuel Valiente Cortés:
Avances en metástasis cerebral desde el laboratorio a los ensayos clínicos,
laudatio a cargo de la Ilma. Sra. Dª Caridad Sánchez Acedo 11

Sesión científica del día 23 de febrero de 2023:
Calentamiento global antropogénico: consecuencias para la salud,
por el Excmo. Sr. D. Francisco González de Posada.
Presentado por el Excmo. Sr. D. Vicente Calatayud Maldonado 57

Sesión científica el día 16 de marzo de 2023:
De virus y pandemias, por el Prof. Dr. D. Ramón Cisterna Cancer 95

Sesión científica del día 30 de marzo de 2023:
Evolución y retos de futuro en el tratamiento de tumores cerebrales,
por la Dra. Dª. Marta Claramonte de la Viuda.
Presentada por el Excmo. Sr. D. Vicente Calatayud Maldonado 97

Sesión científica del día 20 de abril de 2023:
Actualizaciones matemáticas en epidemias, por el Ilmo. Sr. D. Miguel Anderiz López 115

Sesión científica del día 27 de abril de 2023:
Origen parental de las mutaciones de novo,
por el Excmo. Sr. D. José Miguel García Sagredo.
Presentado por el Ilmo. Sr. D. Feliciano Ramos Fuentes 129

Sesión científica del día 4 de mayo de 2023:
Biología molecular al servicio de la medicina: descifrando la vacuna contra la tuberculosis MTBVAC,
por el Dr. D. Jesús Ángel Gonzalo Asensio.
Presentado por el Ilmo. Sr. D. Carlos Martín Montañés 139

Solemne Sesión Necrológica del día 25 de mayo de 2023
en memoria del Académico de Número Excmo. Sr. D. Eduardo Montull Lavilla,
intervienen: Excmo. Sr. D. Luis Miguel Tobajas Asensio,
Ilmo. Sr. D. Francisco José Gaudó Gaudó e Ilmo. Sr. D. Carlos Val-Carreres Guinda 165

Sesión científica del día 1 de junio de 2023:
Dermatología: la especialización desde la especialidad,
por el Ilmo. Sr. D. Francisco José Carapeto y Márquez de Prado 185

Sesión de Recepción el día 21 de septiembre de 2023 como Académico Correspondiente
del Dr. D. Antonio Antón Torres: *Avances en la inmunoterapia del cáncer*,
laudatio a cargo del Excmo. Sr. D. Vicente Calatayud Maldonado 205

Homenaje con motivo del cincuenta aniversario del Ingreso
como Académico de Número (1973-2023) en la Real Academia de Medicina de Zaragoza
del Excmo. Sr. D. Rafael Gómez-Lus el día 5 de octubre de 2023, intervienen:
Ilmo. Sr. D. Carlos Martín Montañés «Rafael Gómez-Lus, científico»,
Ilmo. Sr. D. Francisco Javier Castillo García «Rafael Gómez-Lus, docente»
e Ilmo. Sr. D. Ramón Cisterna Cancer «Rafael Gómez-Lus, microbiólogo clínico» 213

Sesión de Recepción el día 19 de octubre de 2023 como Académico de Número
del Ilmo. Sr. D. Pedro Cía Gómez: *Medicina en el futuro*,
laudatio a cargo del Excmo. Sr. D. Vicente Calatayud Maldonado 237

Sesión de Recepción el día 26 de octubre de 2023 como Académica Correspondiente
de la Ilma. Sra. Dª María Victoria Arruga Laviña:
El pangenoma humano y sus aplicaciones en la Medicina personalizada,
laudatio a cargo de la Ilma. Sra. Dª Caridad Sánchez Acedo 241

Solemne Sesión de apertura del curso de las Academias de Aragón
del 7 de noviembre de 2023: *El patrimonio bibliográfico en bibliotecas particulares*,
por el Ilmo. Sr. D. José Luis Melero Rivas 287

Sesión científica del día 16 de noviembre de 2023:
Ansiedad preoperatoria: evaluación y factores asociados, por la Dra. Dª Nuria Tobajas Morlana.
Presentada por el Ilmo. Sr. D. Javier Martínez Ubieto 289

Sesión científica del día 30 de noviembre de 2023:
Cataratas pediátricas, por el Ilmo. Sr. D. José Ángel Cristóbal Bescós 299

Solemne Sesión de Clausura del Curso Académico 2023 el día 14 de diciembre de 2023:
Una visión de la Radiología en la Medicina de Precisión.
Presentado por el Excmo. Sr. D. Luis Miguel Tobajas Asensio 309

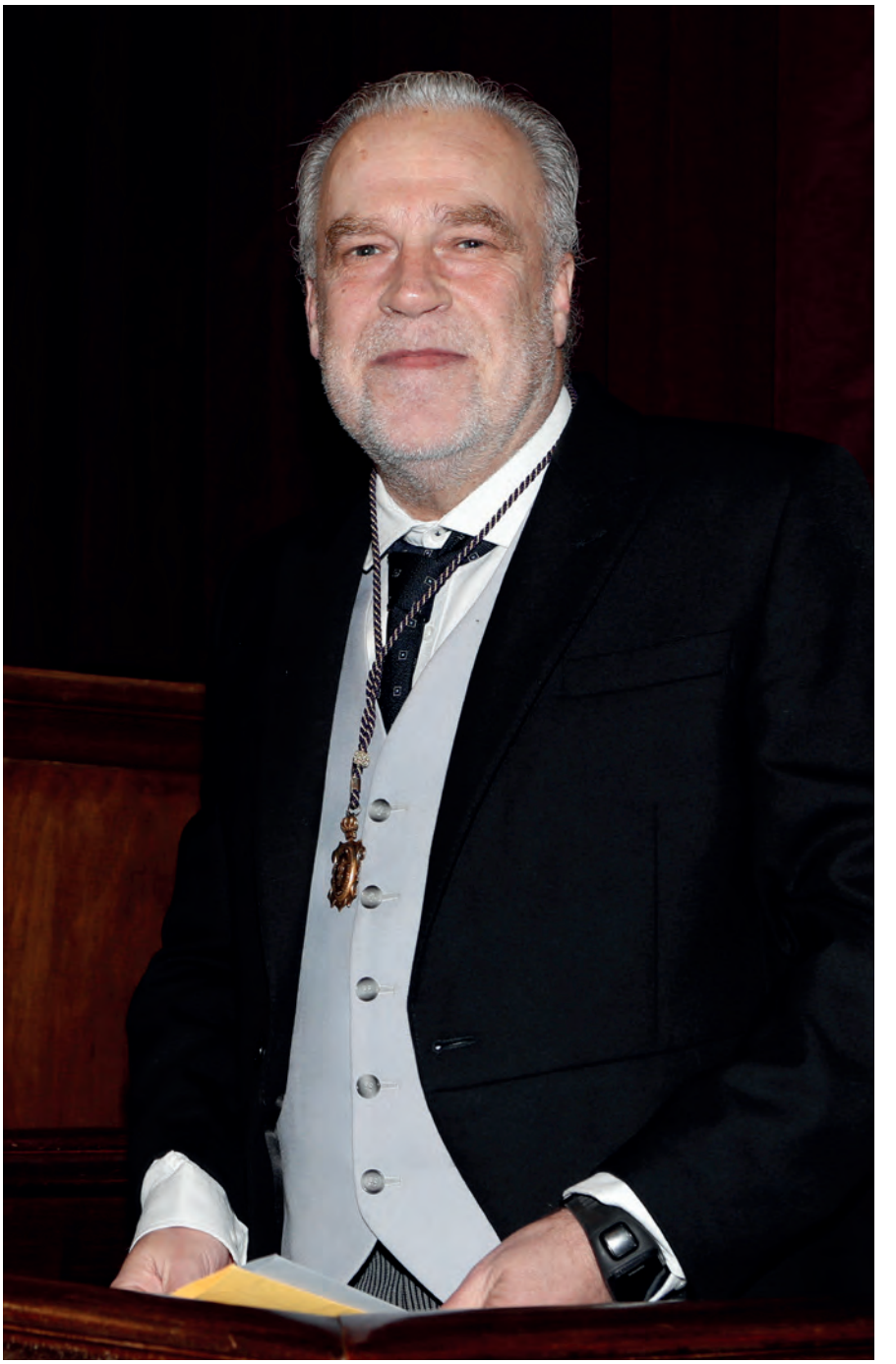
Premio Analiza & Montpellier laboratorio 2023.
Tesis Doctoral: *Fenotipo clínico de la Hipercolesterolemia Familiar en la era del tratamiento prolongado hopolipemiante del siglo XXI*. Por la Dra. Dª Victoria Marco Benedí 313

Premio Previsión Sanitaria Nacional 2023.
Título: *Una historia de Cooperación*. Por el Dr. D. Joaquín Yangüela Terroba 317

Premio Excmo. Sr. D. Rafael Gómez-Lus 2023.
Título: *Beyond CC398: Characterisation of Other Tetracycline and Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Genetic Lineages Circulating in Spanish Hospitals*.
Por la Dra. Dª Carmen Torres Manrique 321

C O N F E R E N C I A S
Y
C O M U N I C A C I O N E S

Pronunciadas en la sede
de la Real Academia de Medicina
de Zaragoza en el año 2023



Ilmo. Sr. D. Javier Martínez Ubieto

SOLEMNE SESIÓN INAUGURAL
DEL DÍA 19 DE ENERO DE 2023

PRESIDE EL

EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

ANESTESIA Y NEUROCIENCIA

DISCURSO INAUGURAL POR EL

ILMO. SR. D. JAVIER MARTÍNEZ UBIETO
ACADÉMICO DE NÚMERO
DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

*Publicado en tomo aparte

SESIÓN DE RECEPCION
ACADEMICO CORRESPONDIENTE
DEL DÍA 16 DE FEBRERO DE 2023

PRESIDE EL

EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

AVANCES EN METÁSTASIS CEREBRAL DESDE EL LABORATORIO A LOS ENSAYOS CLÍNICOS

POR EL

DR. D. MANUEL VALIENTE CORTÉS

DIRECTOR DEL GRUPO DE METÁSTASIS CEREBRAL
CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES ONCOLÓGICAS (CNIO)

LAUDATIO A CARGO
DE LA ACADÉMICA DE NÚMERO

ILMA. SRA. Dª CARIDAD SÁNCHEZ ACEDO

Ilma. Sra. Dña. Caridad Sánchez Acedo

Excelentisimo Sr. Presidente,
Ilustrisimos Señora y Señores Académicos,
dignísimas autoridades, Señoras y Señores

Cumplo hoy con el grato deber de aceptar el mandato de esta Real Academia, al designarnos su representante en este acto de recepción del doctor D. Manuel Valiente Cortés, como académico correspondiente en esta Ilustre corporación, a quien sus méritos científicos, así como la proyección internacional de su actividad investigadora le hacen acreedor de esta distinción.

Sean mis primeras palabras, para agradecer la deferencia de la Junta de Gobierno de esta corporación y especialmente de su presidente por concederme esta oportunidad, que considero un honor a la vez que un privilegio, ya que supone para mi gran satisfacción a la vez que una profunda emoción, glosar y apreciar los méritos del doctor Valiente Cortés, discípulo y amigo ya que nada hay tan agradable como rememorar y alabar a quien se aprecia y admira.

Sin embargo, temo no saber transmitir en toda su dimensión su calidad científica, por lo que trataré de mencionar a grandes rasgos los numerosos méritos que adornan su trayectoria científica.

El doctor Valiente Cortés, nació en Zaragoza el 30 de diciembre de 1980 en el seno de una familia ejemplar, que le enseño a perseguir y luchar por sus sueños , que le inculcó el sentido del deber, del esfuerzo, la perseverancia, la superación y la responsabilidad, junto con el respeto a los demás que hoy constituyen el fundamento de su vida.

Cursó brillantemente los estudios primarios y el bachillerato como alumno destacado y competente, con ansías de saber y responsabilidad de aprender, en el colegio Marianista del Pilar de nuestra ciudad ,dónde descubrió el mundo de la Biología que despertó su curiosidad por conocer en profundidad los misterios de la naturaleza, el origen de la enfermedad y sus consecuencias y en general todo aquello que despertaba su interés, porque la educación es el pasaporte del futuro y como decía Einstein, lo importante es no dejar de hacerse preguntas.

El año 1993 guiado por esta vocación y sin que hubiese precedentes familiares, inició los estudios de la Licenciatura en Veterinaria que finalizó brillantemente 5 años más tarde, como número uno de su promoción con la calificación de Sobresaliente y Premio Extraordinario, siendo galardonado con el premio Nacional fin de carrera concedido por el Ministerio de Educación y Ciencia.

A partir de este momento, becado por la Diputación General de Aragón, comienza los estudios de doctorado en el departamento de Genética en la Facultad de Veterinaria de nuestra Universidad. Un año más tarde, becado por la Generalidad Valenciana, se traslada a la Universidad Miguel Hernández de Alicante para iniciarse en el campo de la Neurobiología, bajo la experta dirección del doctor Oscar Marín, uno de los investigadores de mayor proyección internacional en este campo y actualmente, director del centro de Neurobiología del Kings College de Londres, quien supo despertar su pasión para penetrar en el mundo del saber.

Bajo la dirección de su mentor y referente científico, realiza el trabajo de tesis doctoral sobre los mecanismos de migración de las interneuronas corticales y las moléculas que participan en su regulación durante el desarrollo embrionario, y especialmente de la Neuregulina 3,cuya alteración está implicada en el desarrollo de la esquizofrenia, trabajo que obtuvo la calificación de Sobresaliente y Premio Extraordinario el año 2009.

A partir de este momento, el doctor Valiente Cortés, emprende con afán de superación como decía Ortega y Gasset una larga peregrinación durante 5 años por prestigiosos centros de investigación, para conocer los avances de la ciencia que deseaba cultivar, con el fin de adquirir una sólida formación sobre la que edificar su futuro profesional.

Becado por la Organización Europea de Biología Molecular, se traslada al Instituto de Investigación de la Universidad de Sanford en EEUU, para trabajar bajo la dirección del doctor Pedro Aza Blanco, científico español reconocido internacionalmente en Genómica funcional, con quien se inicia en los aspectos dinámicos de los genes y en las técnicas de rendimiento.

Este mismo año, con una beca Fulbrigth, y posteriormente becado por la Hope Funds Cancer Research, se incorpora en el Memorial Sloan Kattering Center de Nueva York, en el equipo liderado por el doctor Joan Masague, premio Principe de Asturias, Premio Rey Juan Carlos y Premio Ramón y Cajal. Actualmente, es Referente mundial en la investigación de los mecanismos moleculares, que regulan la actividad celular de las metástasis y reconocido entre los 50 investigadores más citados internacionalmente y el segundo en España.

Tras esta sólida formación, que ha marcado su futuro científico, el doctor Valiente Cortés, persona rigurosa, emprendedora, apasionado por la ciencia, rechaza la oferta que le brinda el doctor Masague para continuar en su equipo de investigación y también la del Instituto Karolinska de Estocolmo, y regresa a España para incorporarse en el prestigioso Centro Nacional de Investigación Oncológico (CNIO).

Desde el año 2015, como investigador Ramón y Cajal, dirige con una fe inquebrantable en la especialidad que cultiva, el primer laboratorio en nuestro país, dedicado a la investigación en Metástasis cerebrales, con un equipo de 12 investigadores, que desarrollan con entusiasmo, perseverancia y compromiso una intensa actividad investigadora, con deseos de superar la labor de cada día.

A lo largo de estos años, el doctor Valiente Cortes, hombre perseverante, con grandes inquietudes e iniciativas, ha llevado a cabo una intensa actividad científica como investigador en 19 proyectos de investigación financiados por entidades públicas, Institutos de investigación y Fundaciones nacionales e internacionales, siendo el único español subvencionado por la Fundación Bohring Melanoma Researche Alliance de EEUU.

Actualmente dirige 8 proyectos de investigación, sobre los mecanismos que intervienen en el desarrollo del Glioblastoma primario y metastásico, y en las metástasis cerebrales originadas por el Carcinoma pulmonar y el Melanoma, que son financiados por más de 20 Fundaciones internacionales, Institutos de Investigación, e Industrias Farmacéuticas.

Fruto de su inquietud investigadora, son 5 patentes, la dirección de 2 tesis doctorales que han obtenido la calificación de apto *cum laude*, junto con la dirección actualmente de otras 5 y la participación como ponente en numerosos Congresos internacionales y mesas redondas.

Esta sólida y extensa actividad científica, queda plasmada en 40 publicaciones en las más prestigiosas revistas internacionales, cuya repercusión en la literatura científica, queda reflejada por las abundantes referencias a sus trabajos con más de 6000 citas y una media de más de 400 citas por artículo

El doctor Valiente Cortés, trabajador incansable y con un afán de constante superación, coordina, la red nacional RENACER, financiada por el Instituto Carlos III en la que participan 11 hospitales españoles, para impulsar la investigación en metástasis cerebrales.

Asimismo, ha puesto en marcha una Plataforma internacional que centraliza las líneas celulares de metástasis cerebrales, empleadas por investigadores de todo el mundo para acercar la ciencia a la sociedad a través de empresas y asociaciones.

Ser universitario implica mantener cada día una renovada ilusión. Buena prueba de ello, es su participación en destacados foros científicos como ponente invitado, en 24 Congresos y Symposium internacionales, celebrados en numerosos países europeos, asiáticos y americanos, junto con su actividad como miembro del Comité organizador de 8 encuentros científicos y Congresos internacionales.

Asimismo, ha impartido 52 conferencias en Universidades e Institutos Internacionales, como el Kings College de Londres, en el Instituto del Cáncer de Toulose, en las Universidades de Yale y San Francisco en Estados Unidos, en el Instituto Karolinska de Estocolmo, en la Fundación Beug de Viena donde pronunció la conferencia inaugural el año 2016, y en numerosos centros españoles como el Instituto Ramón Cajal, o los centros Catalán y Valenciano de Oncología, haciendo especial mención a la brillante conferencia que pronunció en esta Real Academia el 19 de mayo de 2019.

De su compromiso docente, cabe destacar su participación en 120 cursos y Seminarios, en Universidades y Centros de Investigación de Estados Unidos, Alemania, Austria, Francia, Inglaterra, Suecia, Turquia, Canadá, Buenos Aires y España.

Esta sólida y brillante trayectoria científica, es reconocida internacionalmente como referix de excelencia y miembro del Consejo de redacción, en las 20 revistas de mayor impacto dentro de su especialidad, como Cancer cell, Nature, y Reviews Cancer entre otras.

Pertenece al Consejo Asesor de la Hope Funds de EEUU para la investigación en Cáncer, y es miembro del Comité Científico de numerosas Asociaciones Científicas, como la Asociación Europea de Neurooncología, la Sociedad Oncológica Médica Europea, junto con la Asociación de médicos e investigadores en Neurooncología y la Sociedad de investigación en Metástasis

Actualmente, es evaluador científico en numerosos organismos nacionales, e internacionales entre los que cabe señalar la Agencia de Investigación de los Países Bajos, la Asociación de Oncología europea, la Agencia de Investigación en Cáncer del Reino Unido, la Agencia Nacional Española de Investigación, el Instituto Nacional del Cáncer, o la Hope Funds para la Investigación en Cáncer de EEUU, y forma parte del panel de revisores de la prestigiosa Asociación Europea para la Investigación en Cáncer.

Esta intensa actividad investigadora, desarrollada con voluntad que sin duda es el patrimonio de los grandes hombres, le ha hecho merecedor de numerosos premios y distinciones internacionales, entre los que cabe señalar el Premio jóvenes investigadores concedido por la Bristol —Myers Squibb— de EEUU.

Los Premios de la Fundación Beug de Austria y el de la fundación Mark de Estados Unidos, junto con el premio concedido por la Organización Europea de Biología Molecular y el reconocimiento como finalista del premio Jóvenes investigadores del Memorial Sloan Katering Center de Nueva York.

A estas distinciones hay que añadir los premios nacionales concedidos por la Fundación LAIR, el premio ADEA, de la Asociación de Directivos y Ejecutivos de Aragón, el premio a la investigación de la Real Academia de Ciencias Físicas, Químicas, Exactas y Naturales de Zaragoza, y el nombramiento como hijo predilecto de la ciudad de Zaragoza el año 2015.

Esta es, en apretada síntesis la biografía del doctor Valiente Cortés, que ratifica su laboriosidad y vocación investigadora. Hoy tengo la enorme satisfacción de recordarle, como brillante universitario durante su estancia en nuestra Universidad, por su inteligencia a la vez que por su honestidad, prudencia,y modestia, que son el paradigma de su vida. Sin duda su vida está marcada por el sentido del deber junto con una gran capacidad de trabajo.

Sin embargo, por encima de esta notoria actividad científica, quiero destacar sus cualidades humanas como hombre sencillo, estudioso, trabajador infatigable, a la vez que entusiasta practicante y aficionado a la música, la pintura, los maratones y la montaña pero sobre todo por su amor a la familia como hijo responsable y entregado a sus padres hasta sus últimos momentos.

Por todo ello, confieso que hoy me siento feliz de poder loar la figura de un gran investigador, a la vez que de un gran hombre, que pese a las dificultades ha desarrollado una extensa y fecunda actividad investigadora, reconocida internacionalmente.

Para concluir y, rememorando la frase de que detrás de todo gran hombre hay una gran mujer, quiero expresar mi reconocimiento, a Raquel, que brilla con luz propia como destacada profesional, porque ha sabido comprender y apoyar la vocación de su esposo, a quien felicito en nombre de esta digna Corporación y en el mío propio, por su entrega y contribución a la ciencia, porque como dice Beltort Brecht, hay hombres que luchan un día y son buenos, hay quienes luchan muchos años y son muy buenos, pero los hay que luchan toda la vida, y esos, como sucede con el doctor Valiente Cortés son los imprescindibles.

He dicho.

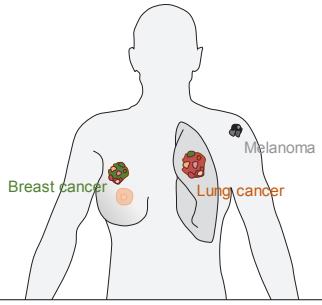
Dr. D. Manuel Valiente Cortés

Sesión de recepción como Académico
Correspondiente de la Corporación.
16 de Febrero 2023.

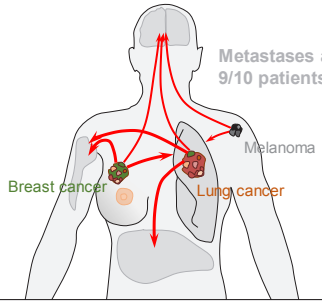
Avances en metástasis cerebral: desde el laboratorio a los ensayos clínicos

Manuel Valiente
Laboratorio de Metástasis Cerebral
Programa de Oncología Molecular
CNIO

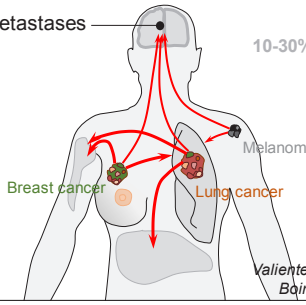
Cancer would be a chronically manageable disease but …



Cancer would be a chronically manageable disease but … it metastasizes



The most frequent tumor in the brain

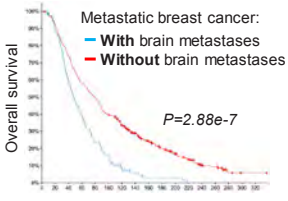


Valiente et al.(2018) Trends in Cancer
Boire et al.(2020) Nat Rev Cancer

The problem of brain metastasis

The problem of brain metastasis

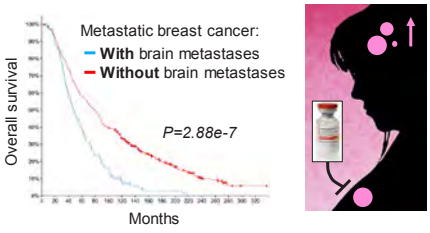
Cancer lethality



METABRIC (Nature, 2012 & Nat Comm, 2016)
Tabouret et al. (2012) Anticancer Res

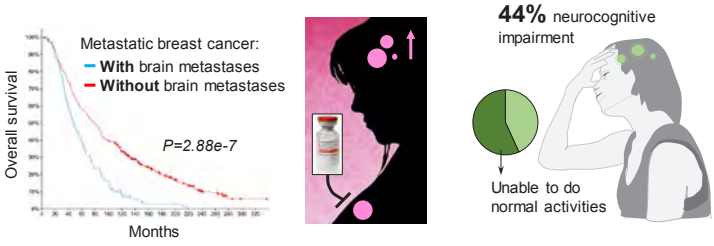
The problem of brain metastasis

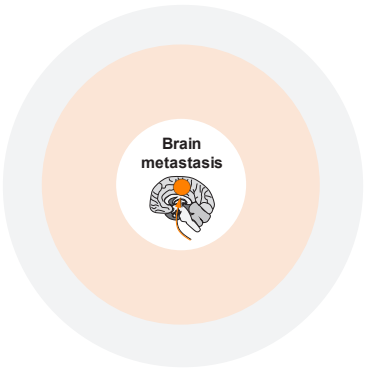
Cancer lethality — **Therapeutic failure**

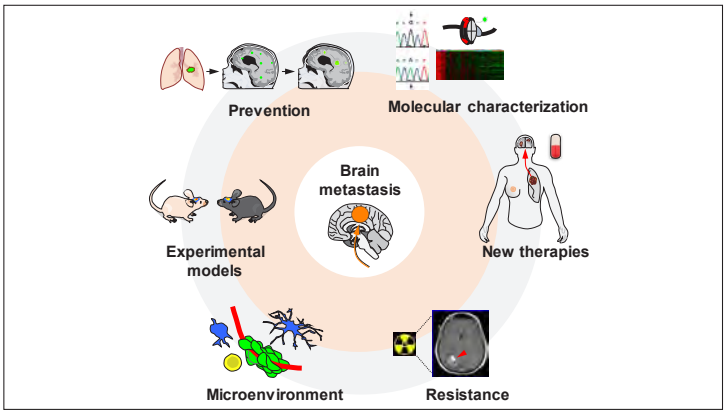


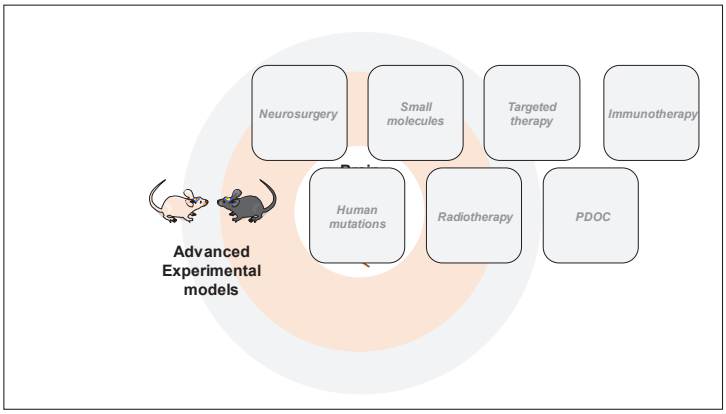
The problem of brain metastasis

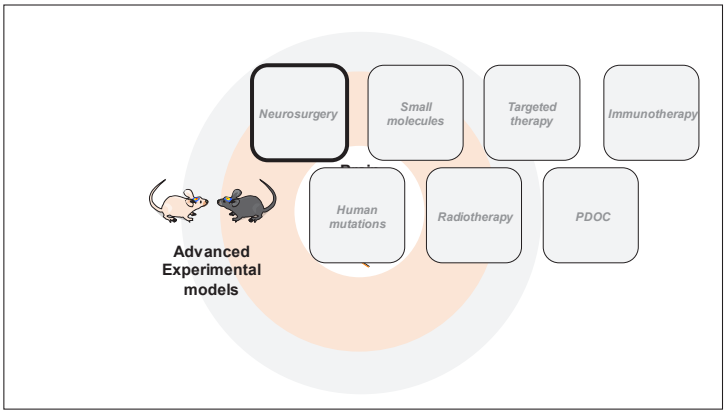
Cancer lethality — **Therapeutic failure** — **Decrease quality of life**

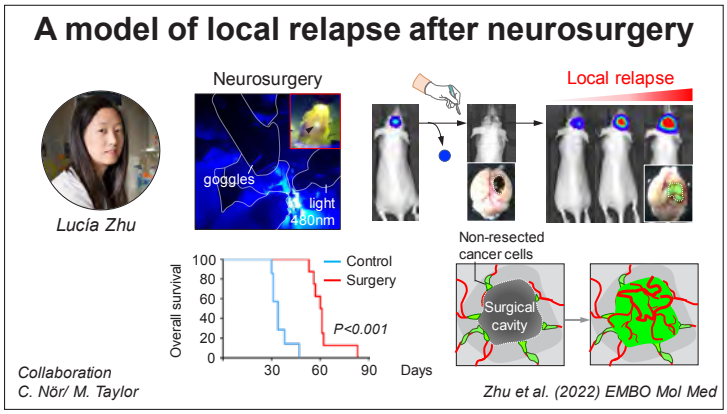


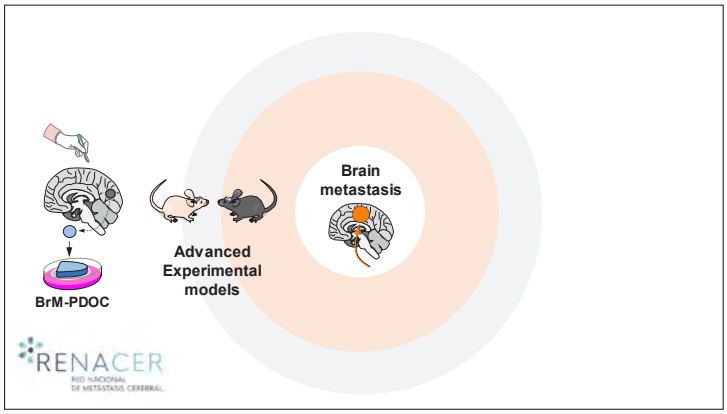


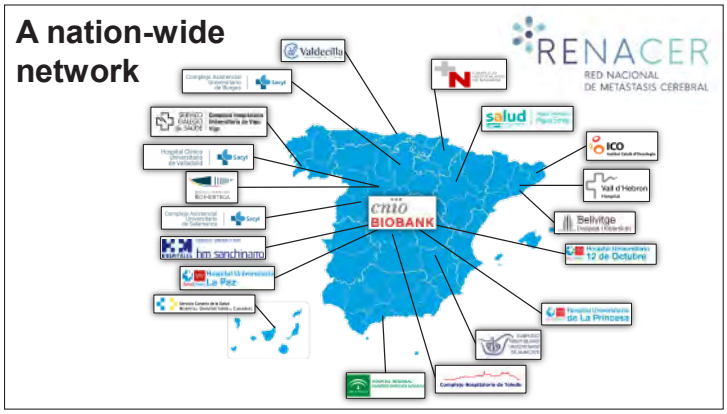

Prevention
Molecular characterization
Brain metastasis
Experimental models
New therapies
Microenvironment
Resistance

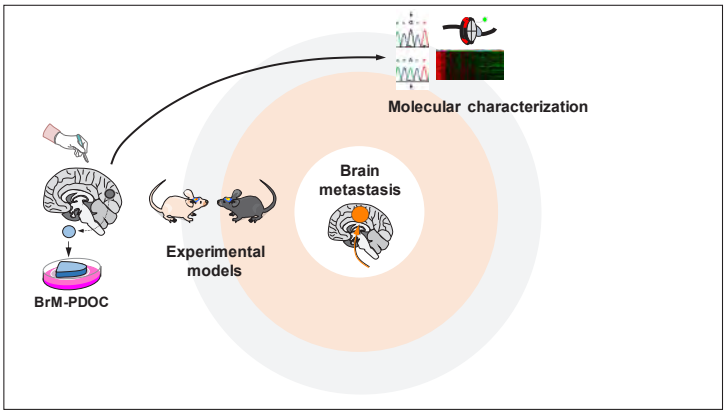

Neurosurgery
Small molecules
Targeted therapy
Immunotherapy
Human mutations
Radiotherapy
PDOC
Advanced Experimental models


Neurosurgery
Small molecules
Targeted therapy
Immunotherapy
Human mutations
Radiotherapy
PDOC
Advanced Experimental models


A model of local relapse after neurosurgery
Neurosurgery
Local relapse
goggles
light
480nm
Lucía Zhu
Non-resected
cancer cells
Surgical
cavity
Overall survival
100
80
60
40
20
0
Control
Surgery
P<0.001
30
60
90
Days
Collaboration
C. Nör/ M. Taylor
Zhu et al. (2022) EMBO Mol Med


Brain
metastasis
Advanced
Experimental
models
BrM-PDOC
RENACER
RED NACIONAL
DE METÁSTASIS CEREBRAL


A nation-wide
network
RENACER
RED NACIONAL
DE METÁSTASIS CEREBRAL
Valdecilla
salud
ICO
Vall d'Hebron
Bellvitge
12 de Octubre
La Paz
de La Princesa
cnio
BIOBANK



Functional experiments in human brain met

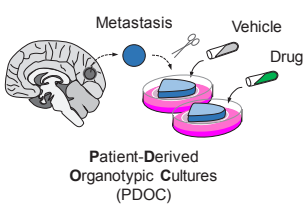
Patient Derived Organotypic Cultures

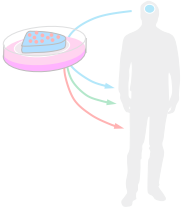
Functional experiments in human brain met

Patient Derived Organotypic Cultures

Drug testing in patients

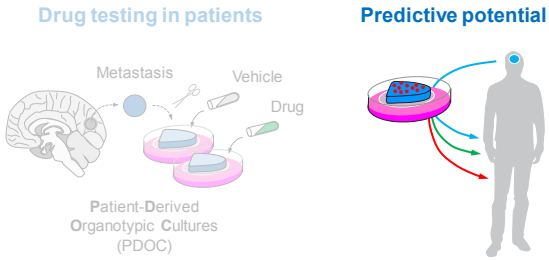
Predictive potential





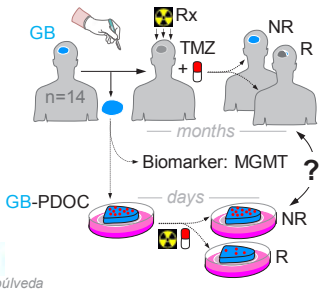
Zhu et al. (2022) EMBO Mol Med; Monteiro, Miarka et al. (2022) Nat Med.

Functional experiments in human brain met
Patient Derived Organotypic Cultures



Zhu et al. (2022) EMBO Mol Med; Monteiro, Miarka et al. (2022) Nat Med.

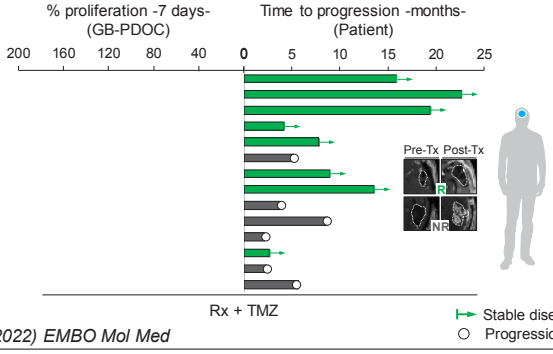
METPlatform is potentially compatible with clinical use



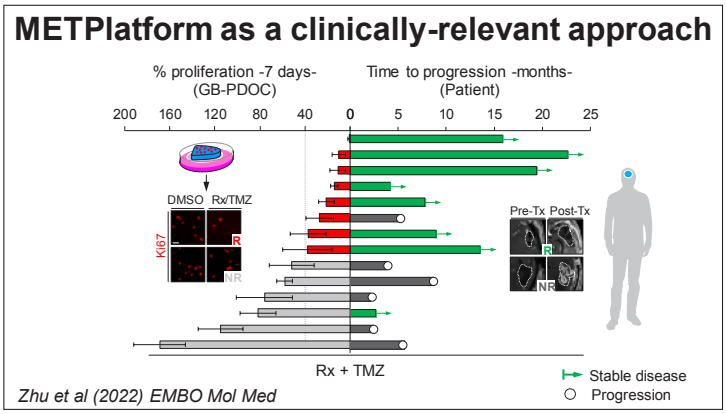
Hospital Universitario 12 de Octubre
A. Pérez/A. Lain/JM. Sepúlveda

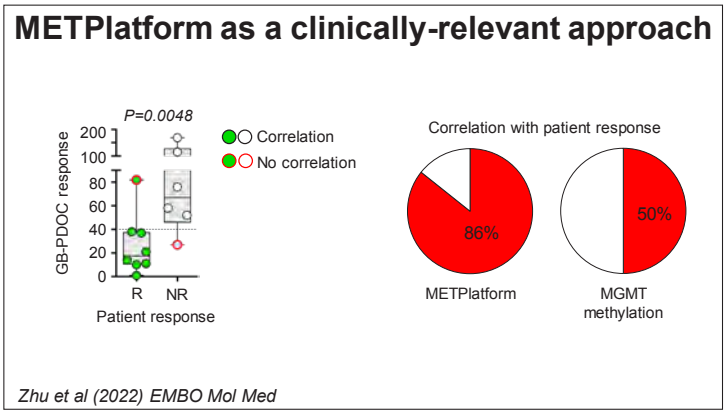
Hospital Universitario de La Princesa
Fdez Alén/Blasco/Alcázar

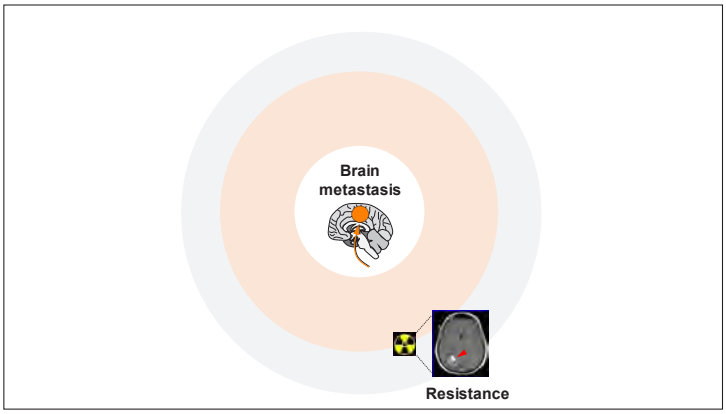
METPlatform as a clinically-relevant approach



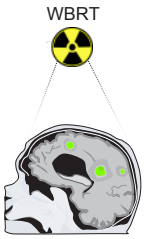
Zhu et al (2022) EMBO Mol Med


METPlatform as a clinically-relevant approach
% proliferation -7 days-
(GB-PDOC)
Time to progression -months-
(Patient)
200 160 120 80 40 0 5 10 15 20 25
DMSO Rx/TMZ
Ki67
R
NR
Pre-Tx Post-Tx
R
NR
Rx + TMZ
Stable disease
Progression
Zhu et al (2022) EMBO Mol Med

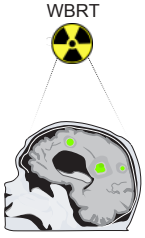

METPlatform as a clinically-relevant approach
P=0.0048
GB-PDOC response
200
100
80
60
40
20
0
R NR
Patient response
Correlation
No correlation
Correlation with patient response
86%
METPlatform
50%
MGMT
methylation
Zhu et al (2022) EMBO Mol Med

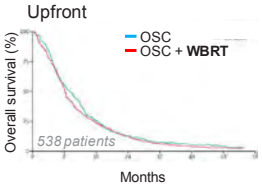

Brain
metastasis
Resistance

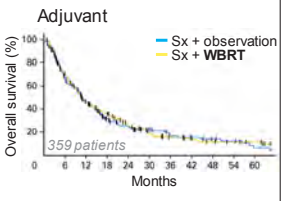
Whole Brain Radiotherapy (WBRT)



WBRT has been questioned for efficacy







Mulvenna et al (2016) Lancet
Kocher et al (2011) JCO

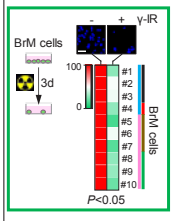
Can we make WBRT more effective?

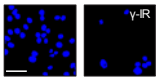
Cátia Monteiro

Lauritz Miarka

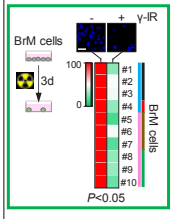
A simple question: are BrM cells resistant?

A simple question: are BrM cells resistant?
in vitro NO

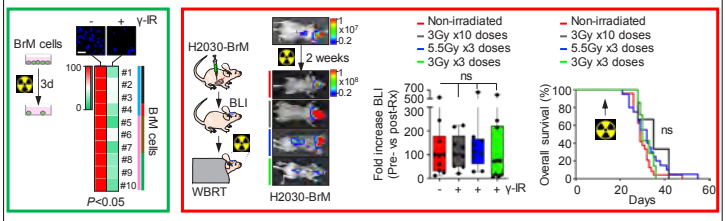




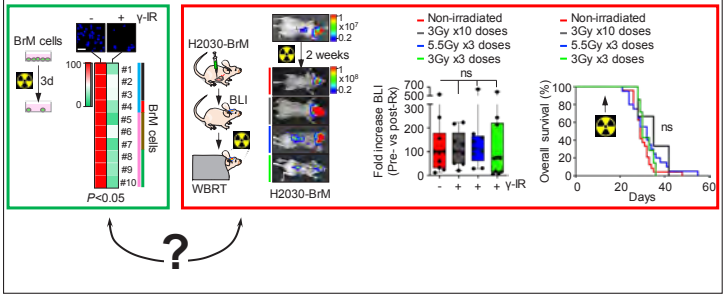
A simple question: are BrM cells resistant?
in vitro NO / *in vivo* ?

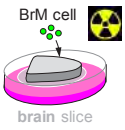


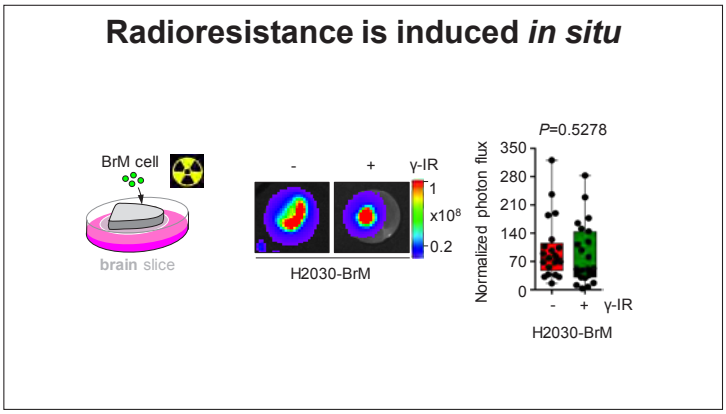
A simple question: are BrM cells resistant?
in vitro NO / *in vivo* YES

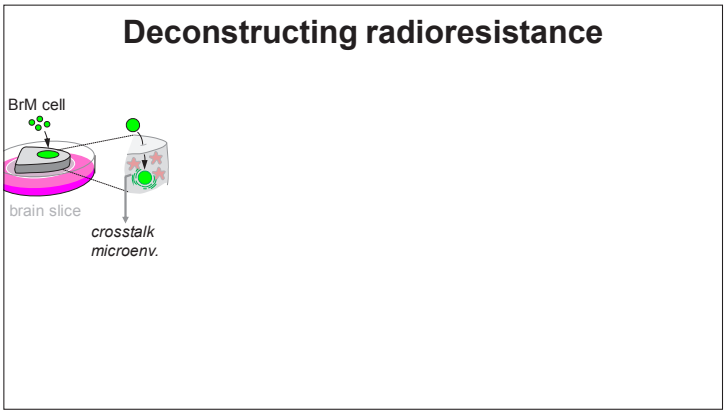


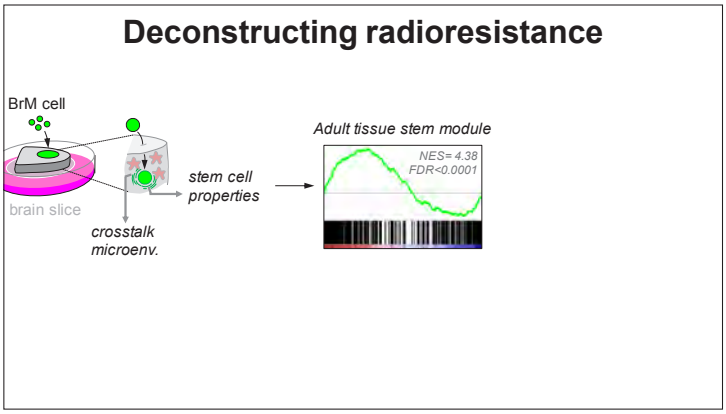
A simple question: are BrM cells resistant?
in vitro NO / *in vivo* YES

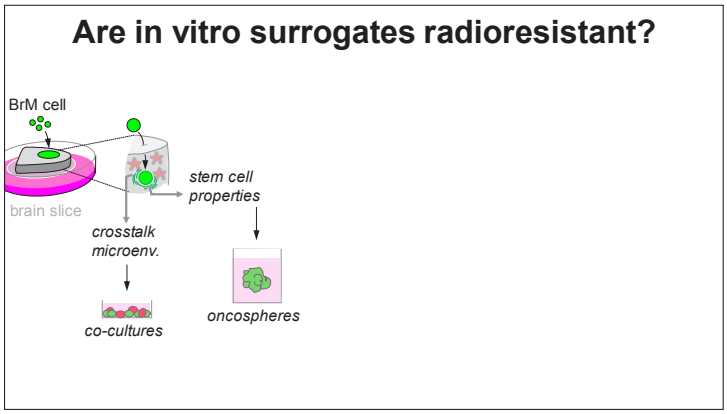


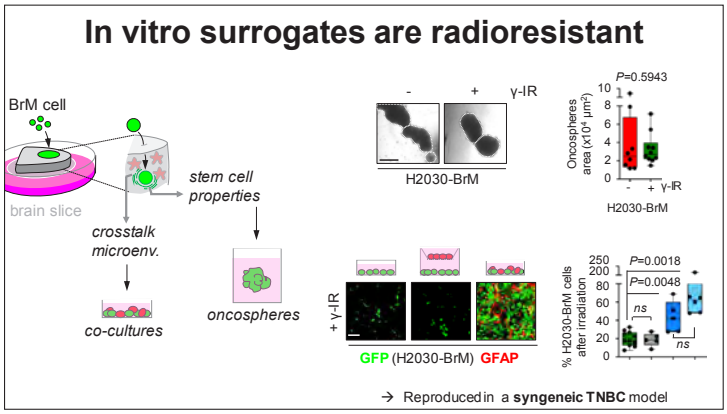


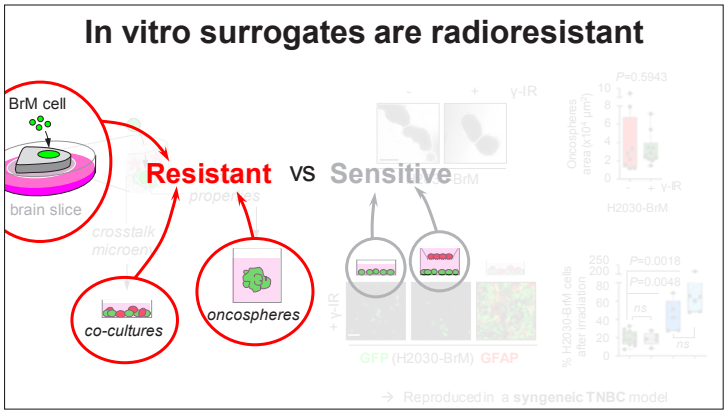

Radioresistance is induced *in situ*
BrM cell
brain slice
- + γ-IR
1
x10^8
0.2
H2030-BrM
P=0.5278
Normalized photon flux
350
280
210
140
70
0
- + γ-IR
H2030-BrM

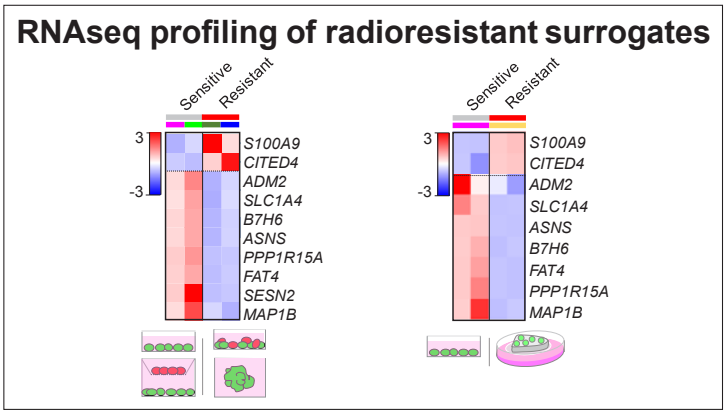

Deconstructing radioresistance
BrM cell
brain slice
crosstalk
microenv.

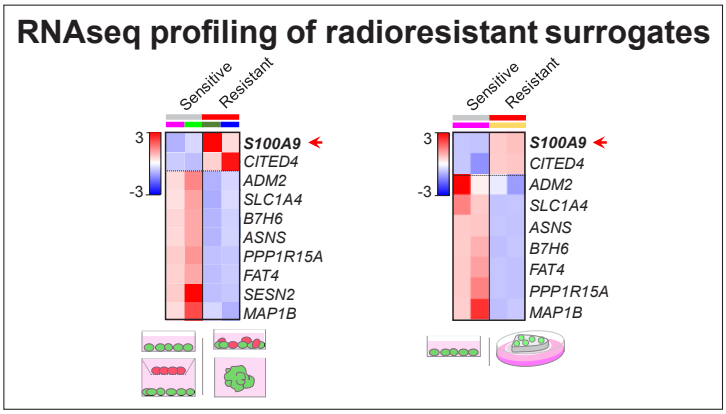

Deconstructing radioresistance
BrM cell
brain slice
crosstalk
microenv.
stem cell
properties
Adult tissue stem module
NES= 4.38
FDR<0.0001

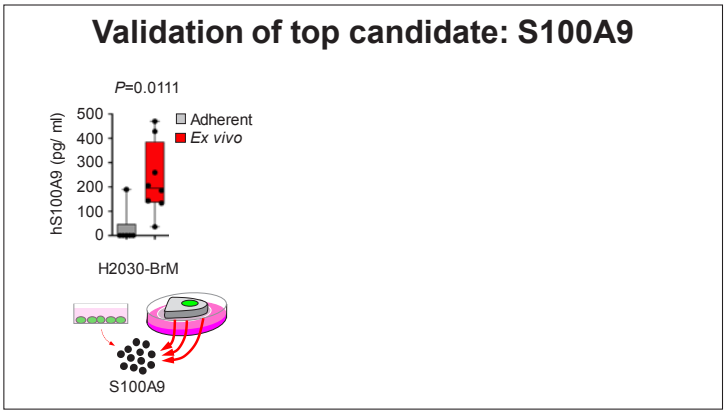

Are in vitro surrogates radioresistant?
BrM cell
brain slice
stem cell properties
crosstalk microenv.
co-cultures
oncospheres

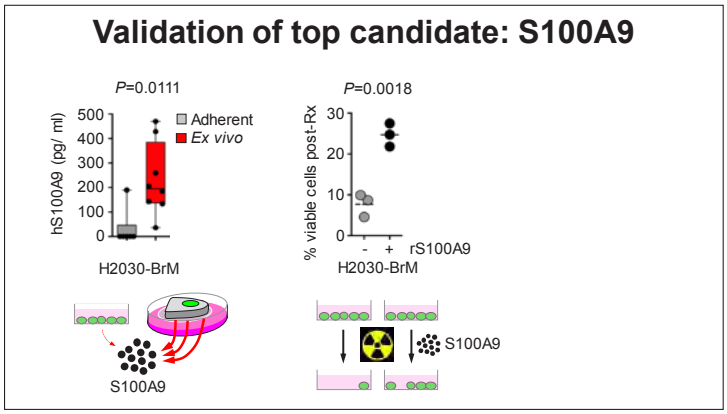

In vitro surrogates are radioresistant
BrM cell
brain slice
stem cell properties
crosstalk microenv.
co-cultures
oncospheres
- + γ-IR
H2030-BrM
P=0.5943
Oncospheres area (x10⁴ µm²)
H2030-BrM
+ γ-IR
GFP (H2030-BrM) GFAP
P=0.0018
P=0.0048
ns
% H2030-BrM cells after irradiation
→ Reproduced in a syngeneic TNBC model

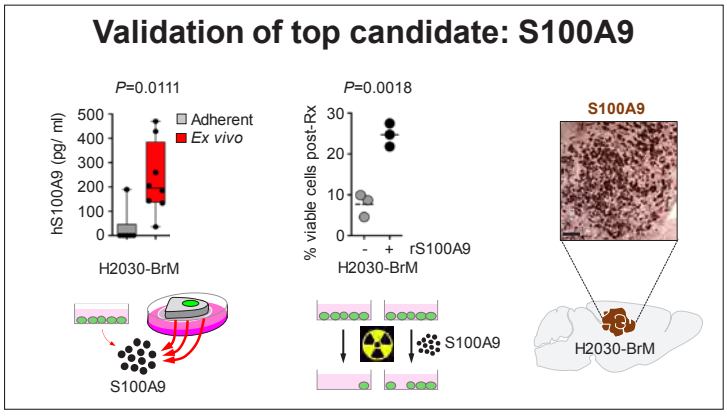

In vitro surrogates are radioresistant
BrM cell
brain slice
Resistant vs Sensitive
co-cultures
oncospheres
→ Reproduced in a syngeneic TNBC model

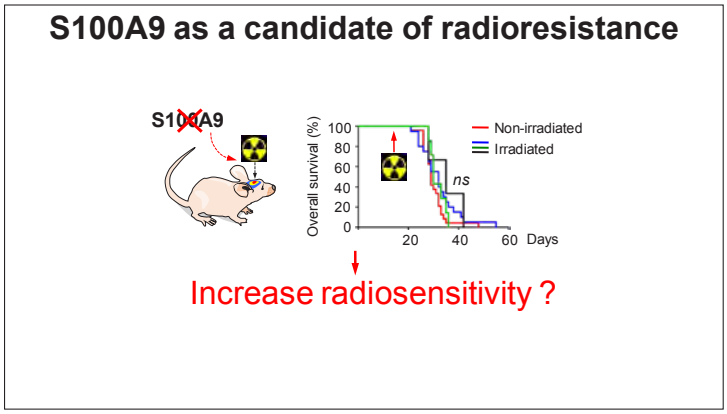

RNAseq profiling of radioresistant surrogates
Sensitive
Resistant
3
-3
S100A9
CITED4
ADM2
SLC1A4
B7H6
ASNS
PPP1R15A
FAT4
SESN2
MAP1B
Sensitive
Resistant
3
-3
S100A9
CITED4
ADM2
SLC1A4
ASNS
B7H6
FAT4
PPP1R15A
MAP1B


RNAseq profiling of radioresistant surrogates
Sensitive
Resistant
3
-3
S100A9
CITED4
ADM2
SLC1A4
B7H6
ASNS
PPP1R15A
FAT4
SESN2
MAP1B
Sensitive
Resistant
3
-3
S100A9
CITED4
ADM2
SLC1A4
ASNS
B7H6
FAT4
PPP1R15A
MAP1B

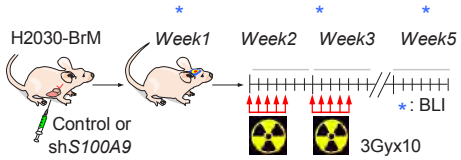

Validation of top candidate: S100A9
P=0.0111
hS100A9 (pg/ ml)
500
400
300
200
100
0
Adherent
Ex vivo
H2030-BrM
S100A9


Validation of top candidate: S100A9
P=0.0111
hS100A9 (pg/ ml)
500
400
300
200
100
0
Adherent
Ex vivo
H2030-BrM
S100A9
P=0.0018
% viable cells post-Rx
30
20
10
0
- + rS100A9
H2030-BrM
S100A9

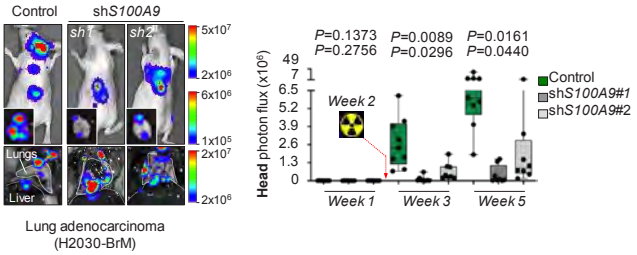

Validation of top candidate: S100A9
P=0.0111
hS100A9 (pg/ ml)
500
400
300
200
100
0
Adherent
Ex vivo
H2030-BrM
S100A9
P=0.0018
% viable cells post-Rx
30
20
10
0
- + rS100A9
H2030-BrM
S100A9
S100A9
H2030-BrM


S100A9 as a candidate of radioresistance
S100A9
Overall survival (%)
100
80
60
40
20
0
Non-irradiated
Irradiated
ns
20
40
60
Days
Increase radiosensitivity ?

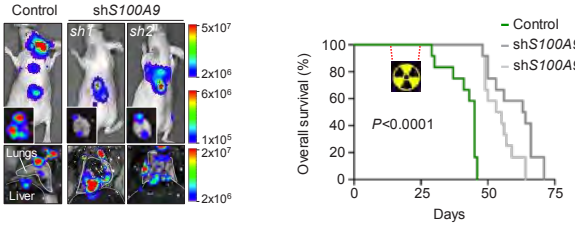
S100A9 as a candidate of radioresistance



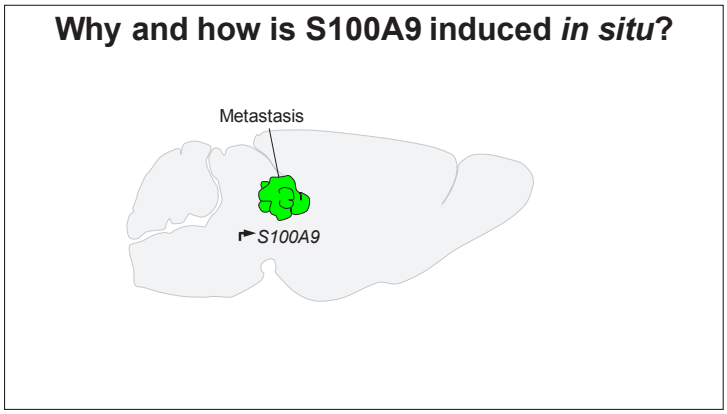
S100A9 mediates brain met radioresistance

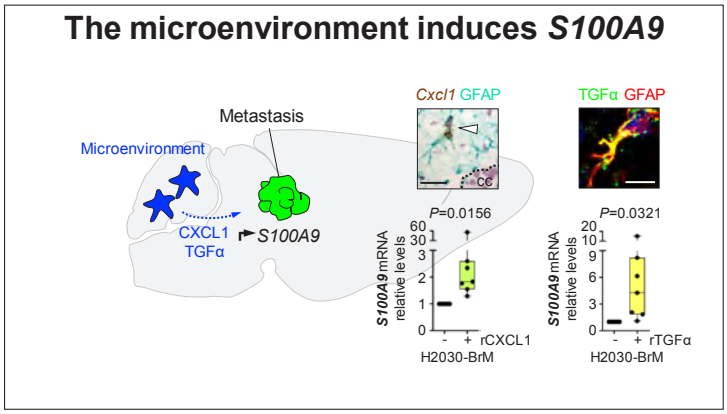


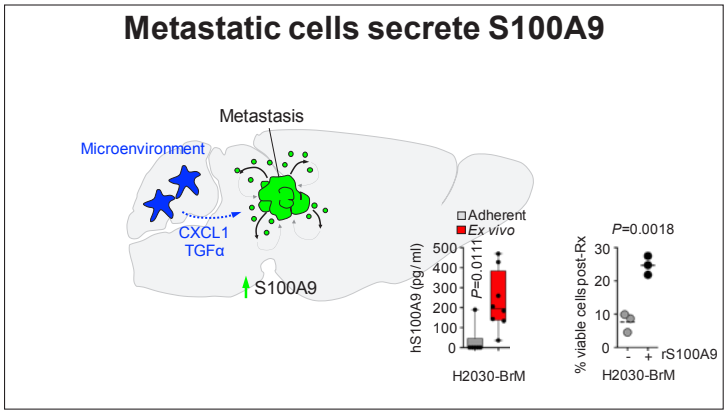
S100A9 mediates brain met radioresistance

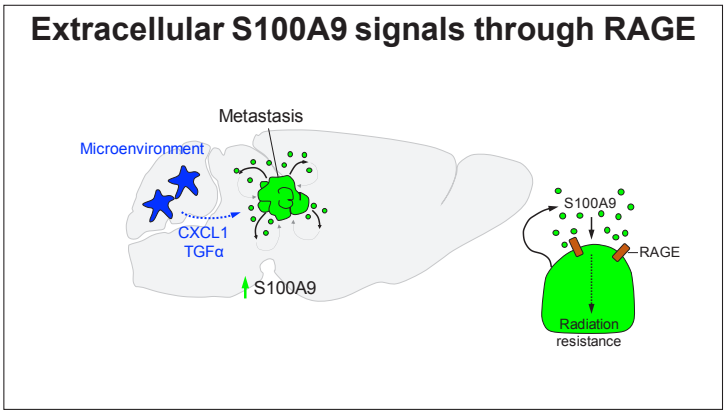


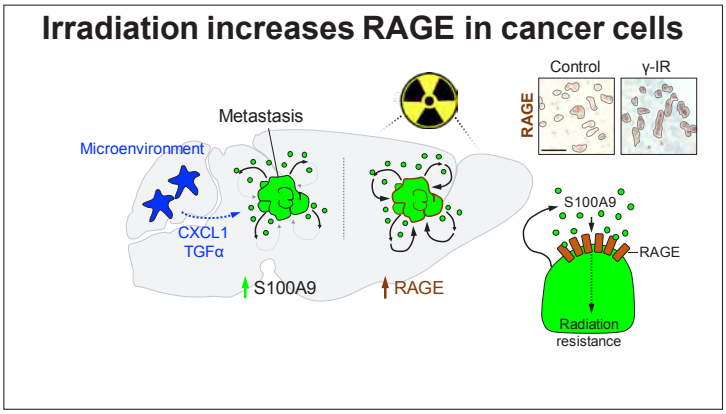
→ Reproduced in a **syngeneic TNBC** model

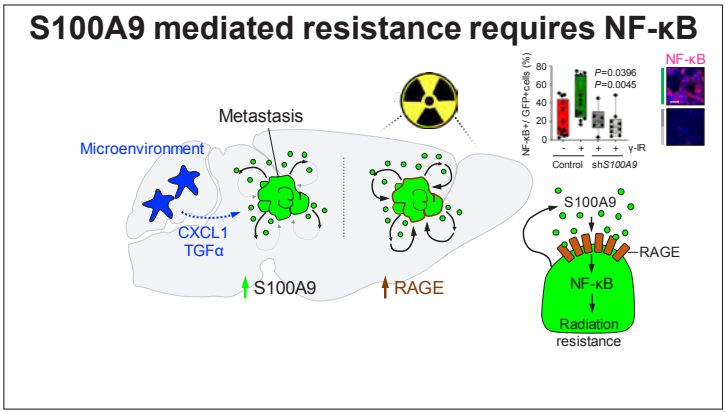

Why and how is S100A9 induced *in situ*?
Metastasis
S100A9


The microenvironment induces *S100A9*
Metastasis
Microenvironment
CXCL1
TGFα
S100A9
Cxcl1 GFAP
TGFα GFAP
cc
P=0.0156
P=0.0321
S100A9 mRNA relative levels
rCXCL1
rTGFα
H2030-BrM

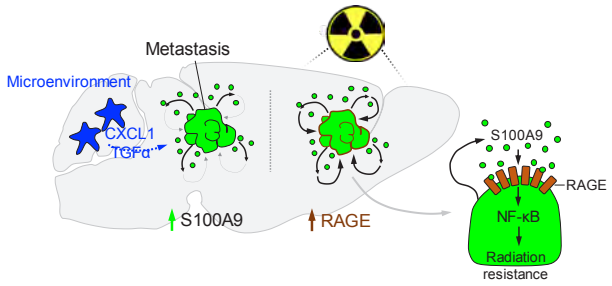

Metastatic cells secrete S100A9
Metastasis
Microenvironment
CXCL1
TGFα
S100A9
Adherent
Ex vivo
P=0.0111
hS100A9 (pg/ml)
P=0.0018
% viable cells post-Rx
rS100A9
H2030-BrM


Extracellular S100A9 signals through RAGE
Metastasis
Microenvironment
CXCL1
TGFα
S100A9
S100A9
RAGE
Radiation
resistance


Irradiation increases RAGE in cancer cells
Control
γ-IR
RAGE
Metastasis
Microenvironment
CXCL1
TGFα
S100A9
RAGE
S100A9
RAGE
Radiation
resistance


S100A9 mediated resistance requires NF-κB
Metastasis
Microenvironment
CXCL1
TGFα
S100A9
RAGE
NF-κB+/ GFP+cells (%)
P=0.0396
P=0.0045
Control
shS100A9
γ-IR
NF-κB
S100A9
RAGE
NF-κB
Radiation
resistance

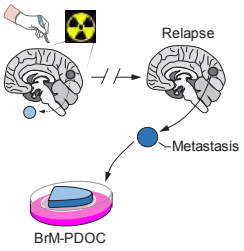
Secreted S100A9 signals through RAGE-NFκB-JunB to induce resistance



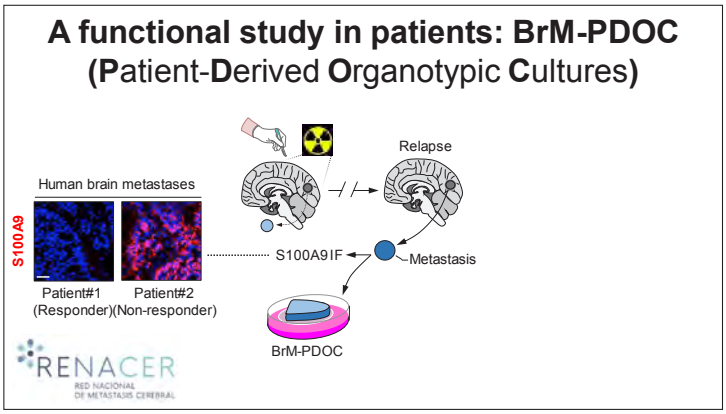
Monteiro, Miarka et al (2022) Nature Medicine

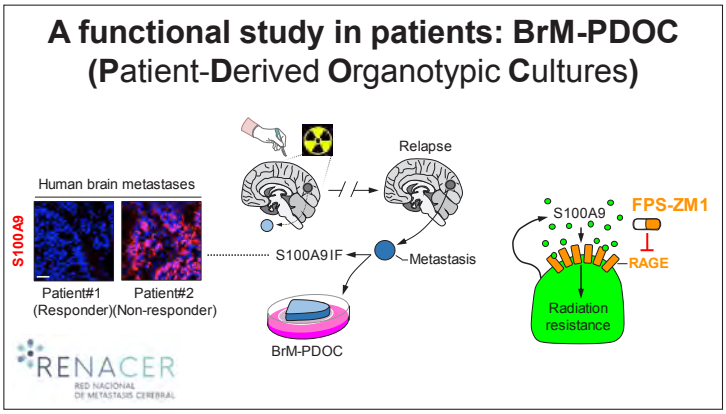
Can we translate it to patients?

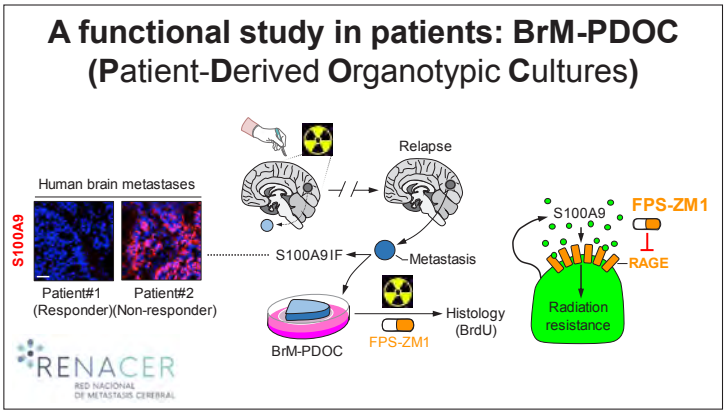
A functional study in patients: BrM-PDOC (**P**atient-**D**erived **O**rganotypic **C**ultures)



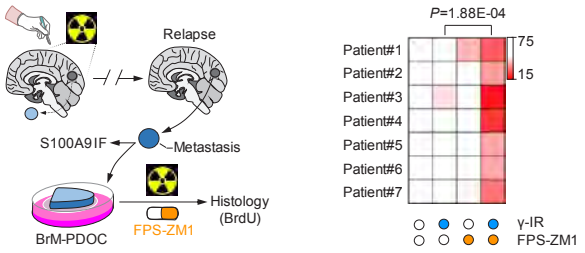
RENACER
RED NACIONAL DE METASTASIS CEREBRAL


A functional study in patients: BrM-PDOC
(Patient-Derived Organotypic Cultures)
Human brain metastases
S100A9
Patient#1
(Responder)
Patient#2
(Non-responder)
Relapse
S100A9IF
Metastasis
BrM-PDOC
RENACER
RED NACIONAL DE METASTASIS CEREBRAL


A functional study in patients: BrM-PDOC
(Patient-Derived Organotypic Cultures)
Human brain metastases
S100A9
Patient#1
(Responder)
Patient#2
(Non-responder)
Relapse
S100A9IF
Metastasis
BrM-PDOC
S100A9
FPS-ZM1
RAGE
Radiation resistance
RENACER
RED NACIONAL DE METASTASIS CEREBRAL


A functional study in patients: BrM-PDOC
(Patient-Derived Organotypic Cultures)
Human brain metastases
S100A9
Patient#1
(Responder)
Patient#2
(Non-responder)
Relapse
S100A9IF
Metastasis
BrM-PDOC
FPS-ZM1
Histology
(BrdU)
S100A9
FPS-ZM1
RAGE
Radiation resistance
RENACER
RED NACIONAL DE METASTASIS CEREBRAL

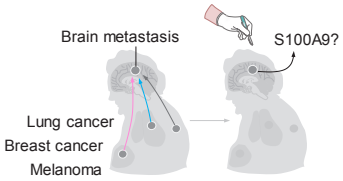
Targeting S100A9-signaling radiosensitizes human brain metastases



A multicentric retrospective study: S100A9 as a biomarker of radioresistance

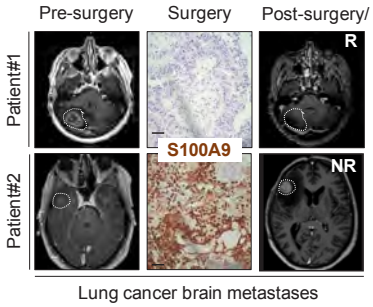
RENACER
RED NACIONAL DE METASTASIS CEREBRAL

A multicentric retrospective study: S100A9 as a biomarker of radioresistance

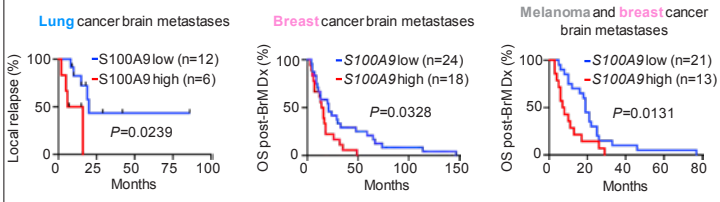


RENACER
RED NACIONAL DE METASTASIS CEREBRAL

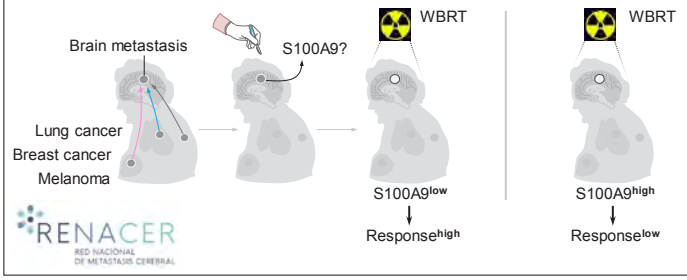
S100A9 correlates with poor response to WBRT in brain metastasis



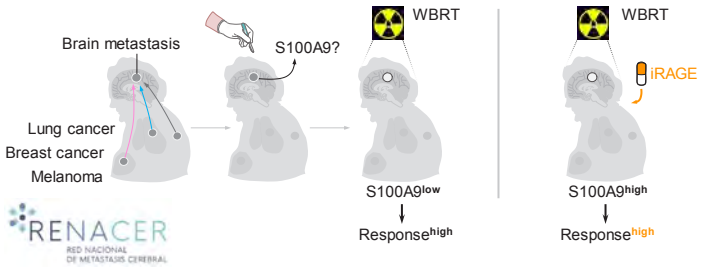
S100A9 correlates with poor response to WBRT in brain metastasis



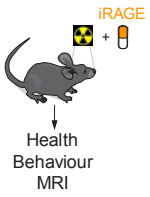
A multicentric retrospective study: S100A9 as a biomarker of radioresistance



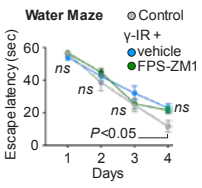
A multicentric retrospective study: S100A9 as a biomarker of radioresistance

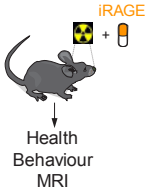


Targeting S100A9-signaling radiosensitizes brain metastases but not the healthy brain



Targeting S100A9-signaling radiosensitizes brain metastases but not the healthy brain

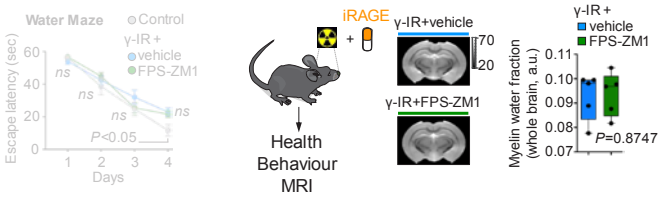




Elevated plus maze
Contextual fear conditioning
Novel object recognition test
Pattern separation

Coll. José Luis Trejo

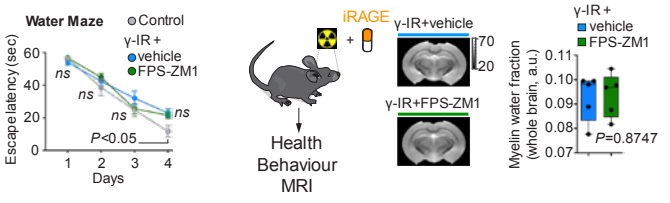
Targeting S100A9-signaling radiosensitizes brain metastases but not the healthy brain



Elevated plus maze
Contextual fear conditioning
Novel object recognition test
Pattern separation

Coll. Noam Shemesh (CF)

Targeting S100A9-signaling radiosensitizes brain metastases but not the healthy brain



Elevated plus maze
Contextual fear conditioning
Novel object recognition test
Pattern separation

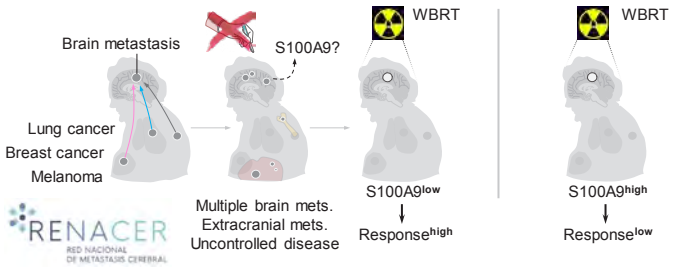
iRAGE is a safe radiosensitizer

Clinical trial: RAGE inhibitor (azeliragon) as radiosensitizer in brain tumors (GB & BrM)

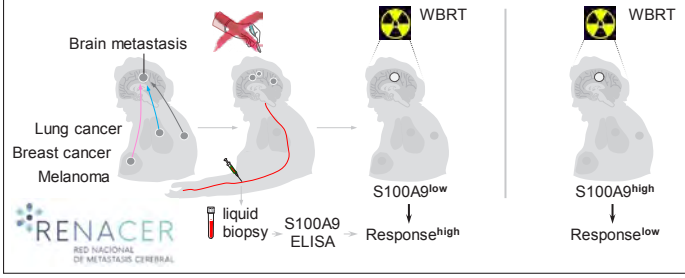
A Phase I/II Open Label Study to Assess Safety and Preliminary Evidence of a Therapeutic Effect of Azeliragon Combined with Conventional Concurrent Radiation and Temozolomide in Patients with Newly Diagnosed Glioblastoma

Sponsor: CANTEX pharmaceuticals
Hospitals: H12O, Clinic, Hosp del Mar, Ramón y Cajal

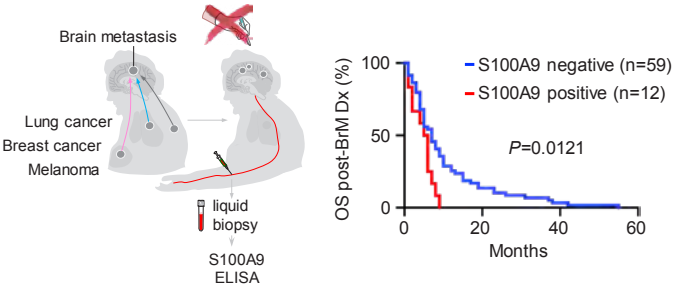
Our strategy had a main caveat…



S100A9 as a biomarker of radioresistance compatible with liquid biopsy?



Detection of S100A9 in liquid biopsy



Monteiro, Miarka et al (2022) Nature Medicine

Multicentric international prospective study

S100A9 biomarker to personalize radiotherapy (WBRT & SRS) (liquid biopsy)

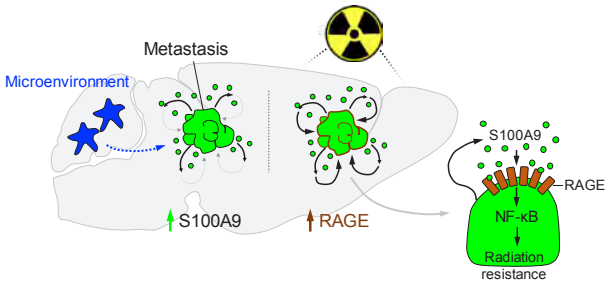
RENACER

Hospital 12 de Octubre
Hospital Universitario de Burgos
Hospital Clínico de Valladolid
Hospital Miguel Servet
Complejo Asistencial Univ. de Salamanca
ICO - Girona
Hospital Vall d'Hebron
Hospital Marqués de Valdecilla

International partners

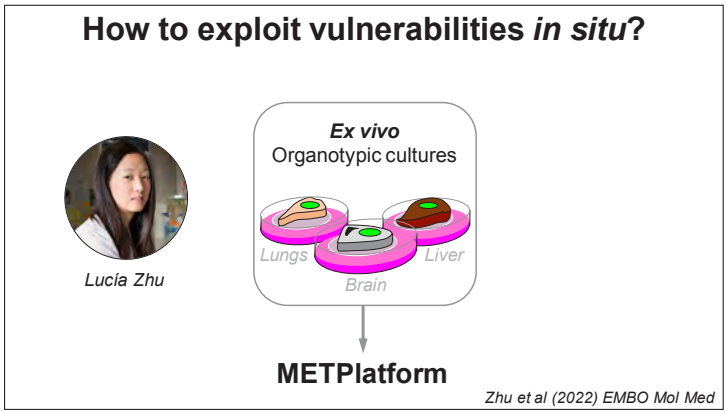
University Hospital Zurich
University Hospital of Turin

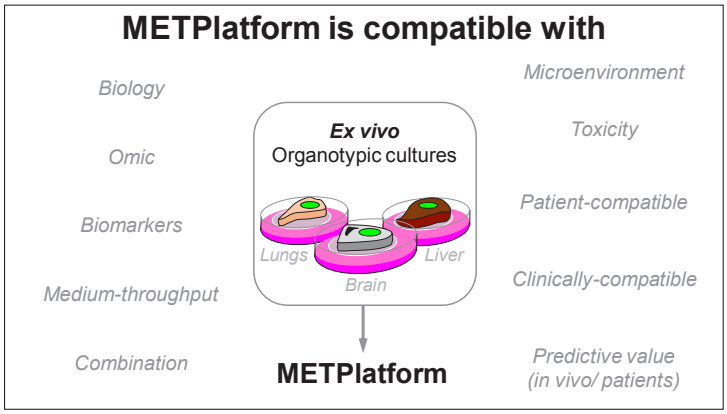
Radioresistance is induced *in situ*

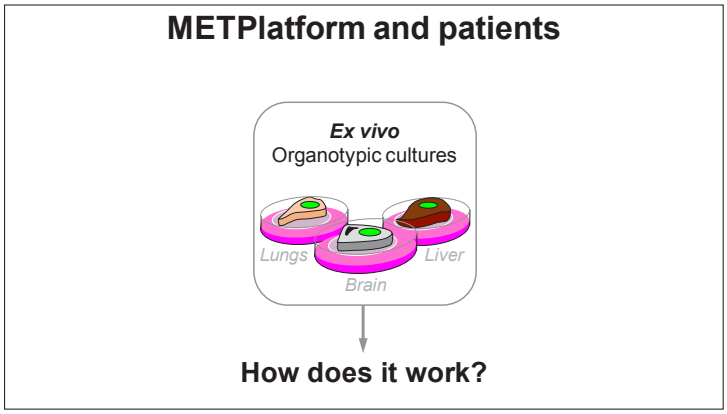


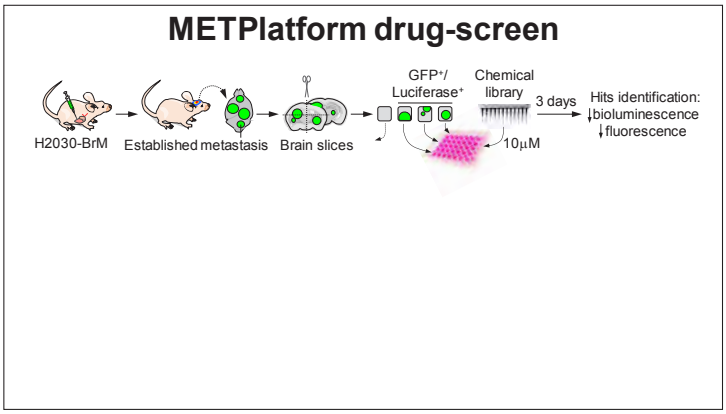
Monteiro, Miarka et al (2022) Nature Medicine

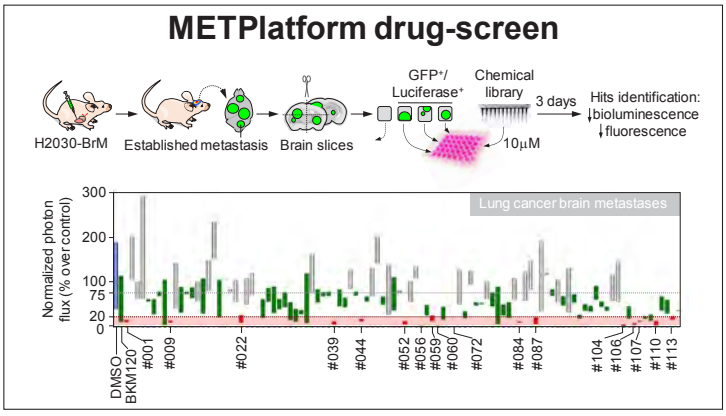
How to exploit vulnerabilities *in situ*?

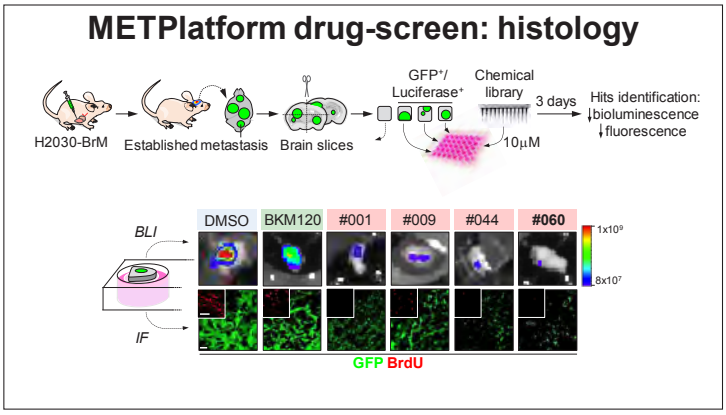

How to exploit vulnerabilities *in situ*?
Lucía Zhu
Ex vivo
Organotypic cultures
Lungs
Liver
Brain
METPlatform
Zhu et al (2022) EMBO Mol Med


METPlatform is compatible with
Biology
Omic
Biomarkers
Medium-throughput
Combination
Ex vivo
Organotypic cultures
Lungs
Liver
Brain
METPlatform
Microenvironment
Toxicity
Patient-compatible
Clinically-compatible
Predictive value
(in vivo/ patients)

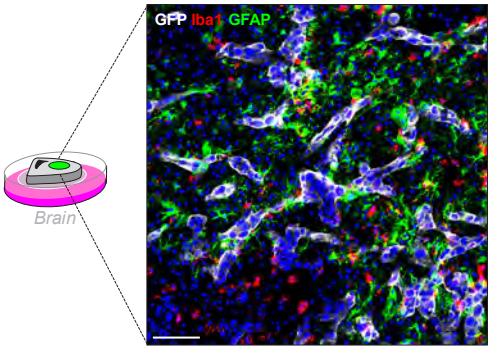

METPlatform and patients
Ex vivo
Organotypic cultures
Lungs
Liver
Brain
How does it work?


METPlatform drug-screen
H2030-BrM
Established metastasis
Brain slices
GFP+/
Luciferase+
Chemical
library
3 days
10μM
Hits identification:
↓bioluminescence
↓fluorescence


METPlatform drug-screen
H2030-BrM
Established metastasis
Brain slices
GFP+/
Luciferase+
Chemical
library
3 days
10μM
Hits identification:
↓bioluminescence
↓fluorescence
Lung cancer brain metastases
Normalized photon
flux (% over control)
300
200
100
75
20
0
DMSO
BKM120
#001
#009
#022
#039
#044
#052
#056
#059
#060
#072
#084
#087
#104
#106
#107
#110
#113

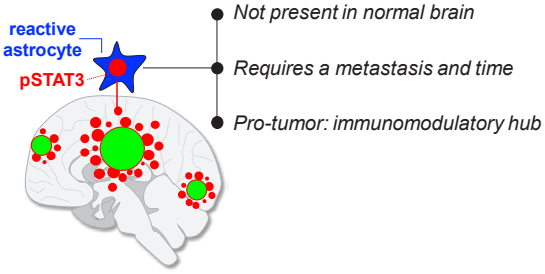

METPlatform drug-screen: histology
H2030-BrM
Established metastasis
Brain slices
GFP+/
Luciferase+
Chemical
library
3 days
10μM
Hits identification:
↓bioluminescence
↓fluorescence
BLI
IF
DMSO
BKM120
#001
#009
#044
#060
1x10⁹
8x10⁷
GFP BrdU

METPlatform includes the microenvironment



pSTAT3+ reactive astrocytes are key to establish a pro-tumor niche in the brain

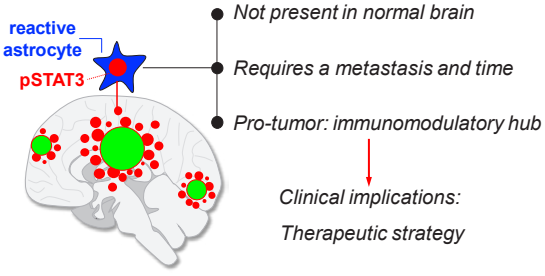
Neibla Priego



Priego et al. (2018) Nature Medicine

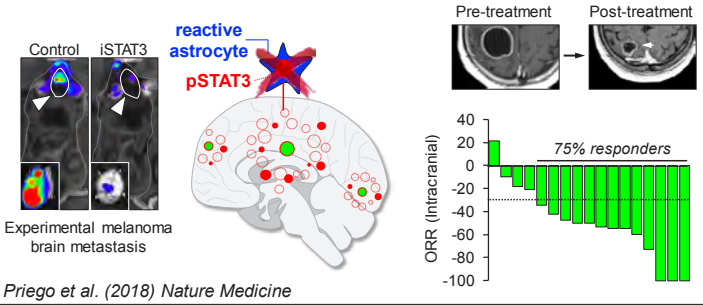
pSTAT3+ reactive astrocytes are key to establish a pro-tumor niche in the brain

Neibla Priego



Priego et al. (2018) Nature Medicine

Targeting disease-associated astrocytes is a novel and effective therapy

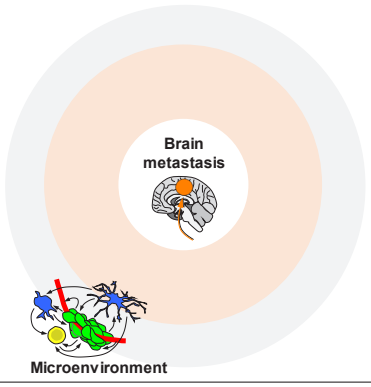


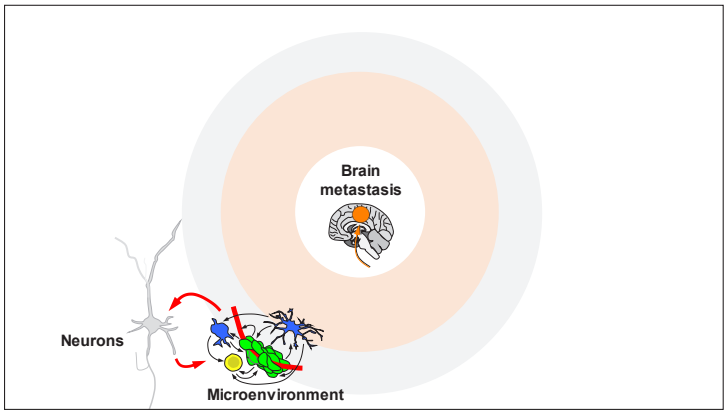
Priego et al. (2018) Nature Medicine

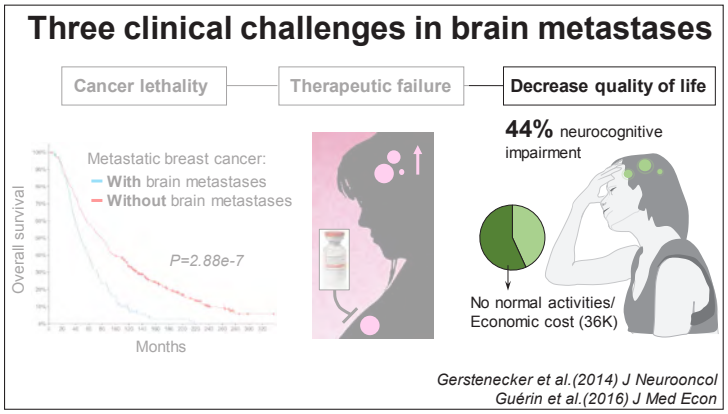
Clinical trial: STAT3 inhibitor (silibinin) as a preventive treatment for brain metastasis relapse post-surgery (NSCLC, breast)

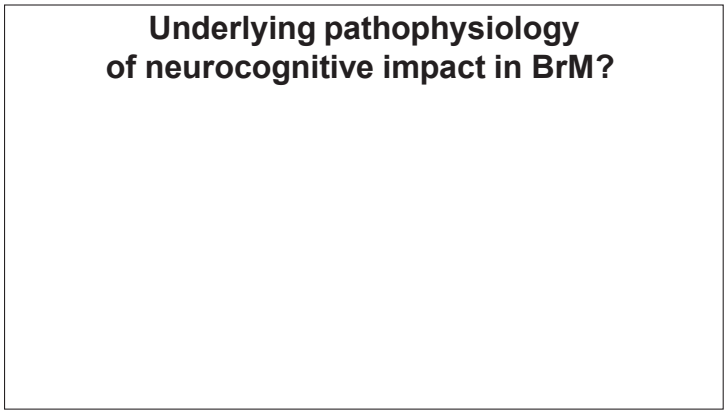
Randomized Phase II Multicentric Study to Assess Efficacy of Silibinin in comparison with Placebo to prevent a secondary relapse into the brain in a multicentric cohort of patients with resected brain metastasis from NSCLC and breast cancer (SILMET_0107665)

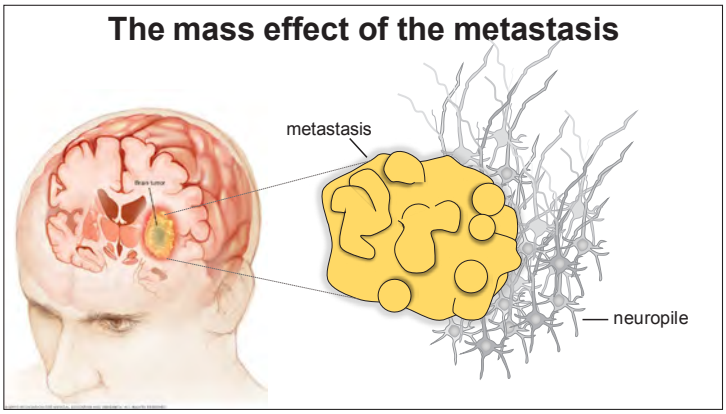
Hospitals: 5 hospitals in Italy (Univ Hosp Turin); open for Spanish hospitals

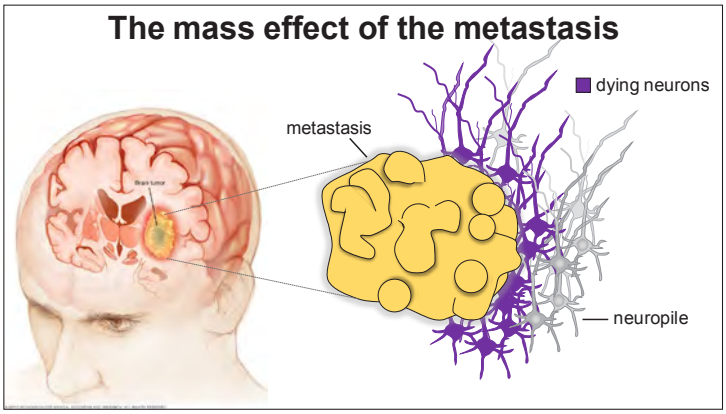


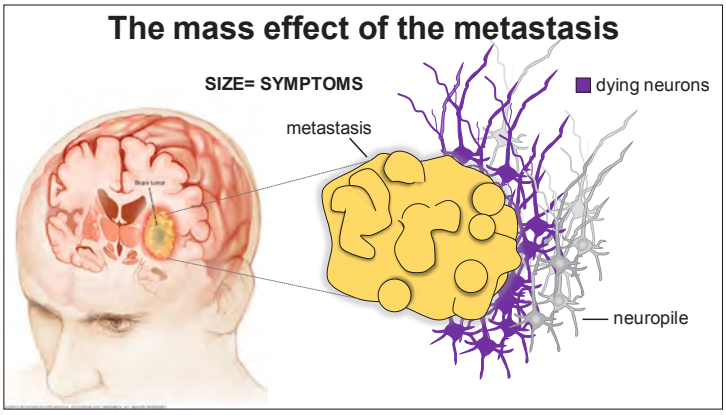

Brain
metastasis
Neurons
Microenvironment


Three clinical challenges in brain metastases
Cancer lethality
Therapeutic failure
Decrease quality of life
Metastatic breast cancer:
With brain metastases
Without brain metastases
P=2.88e-7
Overall survival
Months
44% neurocognitive impairment
No normal activities/
Economic cost (36K)
Gerstenecker et al.(2014) J Neurooncol
Guérin et al.(2016) J Med Econ


Underlying pathophysiology
of neurocognitive impact in BrM?


The mass effect of the metastasis
metastasis
neuropile


The mass effect of the metastasis
dying neurons
metastasis
neuropile


The mass effect of the metastasis
SIZE= SYMPTOMS
dying neurons
metastasis
neuropile

Clinical studies question this possibility

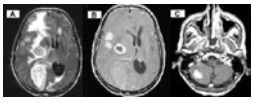
Clinical studies question this possibility

Symptom. Asymptom.

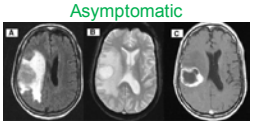
53% 47%

Number	***ns***
Size	***ns***
Site	***ns***
Edema	***ns***
Hemorrhage	***ns***

Symptomatic



Asymptomatic



Jena et al.(2008) J Thorac Oncol

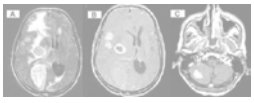
Clinical studies question this possibility

Symptom. Asymptom.

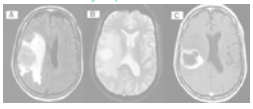
53% 47%

Number	***ns***
Size	***ns***
Site	***ns***
Edema	***ns***
Hemorrhage	***ns***

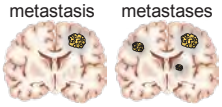
Symptomatic



Asymptomatic



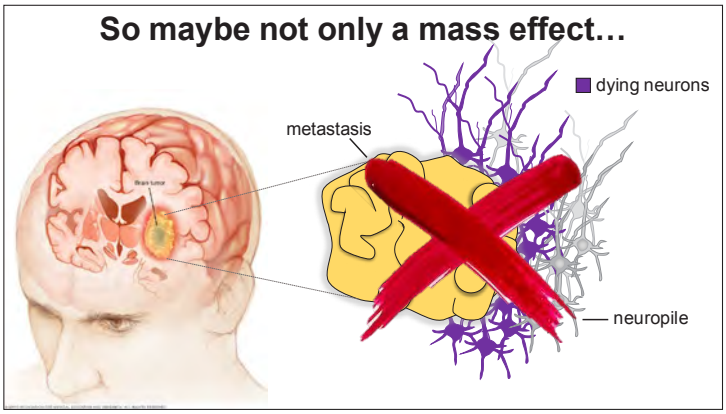
Single metastasis Multiple metastases

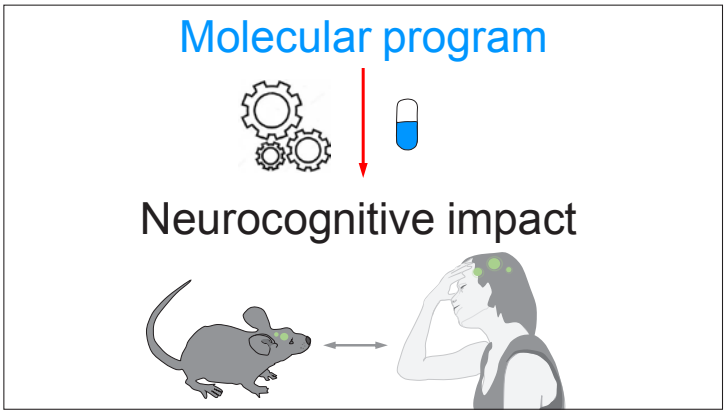


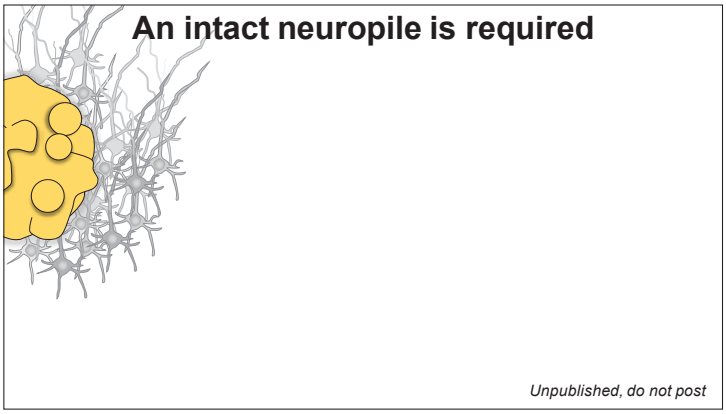
S-11 A-7 S-22 A-22

76% of asymptomatic have multiple metastases

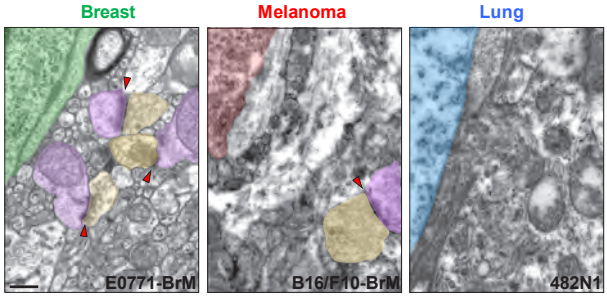
Jena et al.(2008) J Thorac Oncol


So maybe not only a mass effect…
dying neurons
metastasis
neuropile


Molecular program
Neurocognitive impact


An intact neuropile is required
Unpublished, do not post

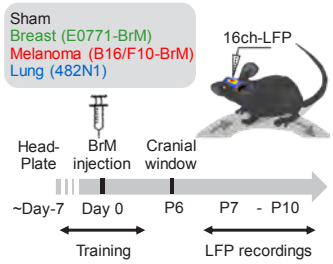
Brain metastases do not destroy neuropile



Interface metastasis/ neuropile

Do not post

Impact on brain activity? Local field potential (LFP) in awake mice performing a task

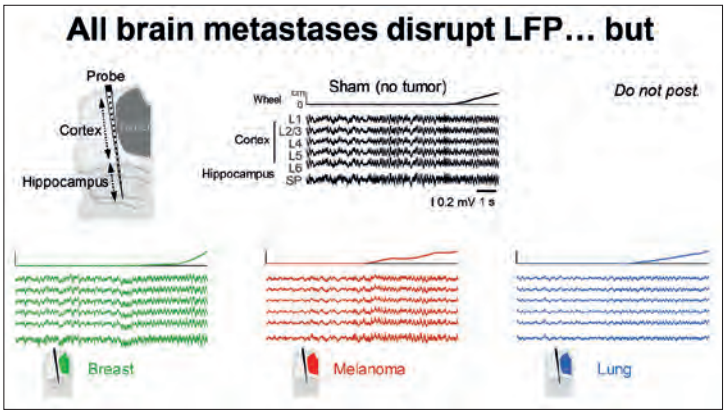


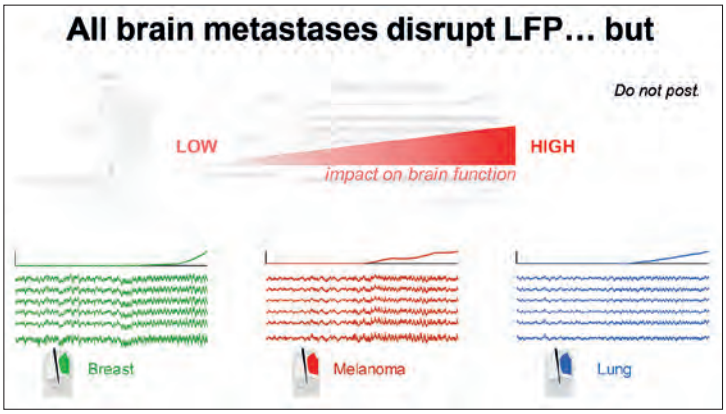
Mariam Masmudi-Martín

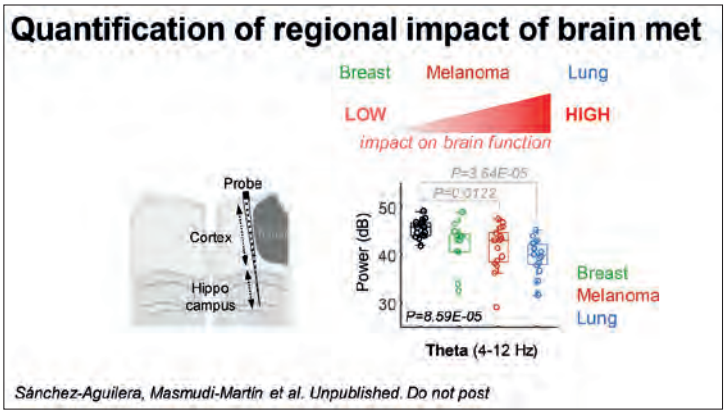
Collaboration with Liset Menéndez de La Prida

LFP in awake mice performing a task

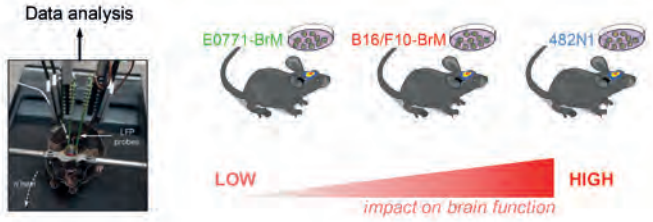
Sánchez-Aguilera, Masmudi-Martín et al. Unpublished. Do not post.


All brain metastases disrupt LFP… but
Probe
Cortex
Hippocampus
Sham (no tumor)
Wheel
cm/s
0
Cortex
L1
L2/3
L4
L5
L6
SP
Hippocampus
0.2 mV 1 s
Do not post.
Breast
Melanoma
Lung


All brain metastases disrupt LFP… but
Do not post.
LOW
HIGH
impact on brain function
Breast
Melanoma
Lung

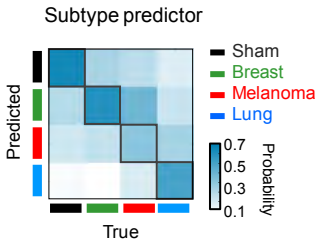

Quantification of regional impact of brain met
Breast
Melanoma
Lung
LOW
HIGH
impact on brain function
Probe
Cortex
Hippo
campus
P=3.64E-05
P=0.0122
Power (dB)
50
40
30
P=8.59E-05
Breast
Melanoma
Lung
Theta (4-12 Hz)
Sánchez-Aguilera, Masmudi-Martín et al. Unpublished. Do not post

Computational data analysis



Is it possible to detect/ predict brain mets according to their impact on brain activity?

Machine learning on brain activity predicts metastasis subtypes



Sánchez-Aguilera, Masmudi-Martín et al. Unpublished. Do not post

Applications & summary

Low invasive brain interfaces

Intra-surgical guidance (deep lesions)

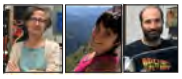
Impact on brain activity

QoL therapeutic pipeline

mvaliente@cnio.es www.valientelab.com @valientelab

Jorge, Patricia, Oli, Carol, Laura, Pedro, Lluís, Ana, Mariam, Irene, María, Neibla, Diana, Lucía, Cátia, Lauritz

All collaborators!



Alberto Sanchez-Aguilera
Andrea Navas
Liset Menendez de La Prida

Miguel Lafarga

RENACER
RED NACIONAL DE METASTASIS CEREBRAL

SESIÓN CIENTIFICA
DEL DÍA 23 DE FEBRERO DE 2023

PRESIDE EL

EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

CALENTAMIENTO GLOBAL ANTROPOGÉNICO: CONSECUENCIAS PARA LA SALUD

POR EL

EXCMO. SR. D. FRANCISCO GONZÁLEZ DE POSADA
ACADÉMICO DE NUMERO
DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

PRESENTADO POR EL

EXCMO. SR. D. VICENTE CALATAYUD MALDONADO
ACADÉMICO DE NUMERO

Excmo. Sr. D. Vicente Calatayud Maldonado

Excmo. Sr. Presidente de la RAMZ. Excmos. e Ilmos. Sras. y Sres. Académicos, Autoridades, Compañeros, amigos. Mi Agradecimiento al Excmo. Sr. Presidente, Junta Directiva y corporación de esta RAMZ por el honor que se me han conferido para participar en este acto y presentar al Prof. Francisco González de Posada.

Condensar, en poco tiempo, la personalidad, trayectoria científica y humana del Prof. Francisco González de Posada es tarea muy difícil, porque como un diamante bien tallado tiene mil facetas, y todas ellas brillantes.

Hablar bien de los compañeros es bueno. Hablar bien de los amigos es bueno y además grato. Exaltar las virtudes y los méritos del Profesor González de Posada, es justo, y además ilustrativo, dada la abundancia de aquellos, pero sobretodo para mí, es apasionante y emotivo por la estimación y el afecto que le profeso.

Nació en Cádiz, el 5 de enero de 1942. Como buen gaditano es una persona alegre, sencilla, con gran sentido del humor, altamente hospitalaria y dispuesta a ayudar y orientar a cualquier compadre que lo necesite. De trato afable, con cualquier persona, independientemente de su procedencia, o estatus social, dejando siempre una huella científica por donde camina, cuando inicia un recorrido en su científica andadura.

El afán de conocimiento del profesor González de Posada, se alió con su capacidad de análisis intelectual; confluencia que le llevó a convertirse en un indagador constante y curioso de lo desconocido y de lo nuevo y, en su ansía por conocer, a ser un gran erudito en el más amplio abanico de cuestiones de índole social, cultural, histórico o natural; pero además, en un experto en algunas de ellas.

Analicemos algunas de las facciones de la actividad y del conocimiento humano, por las que el profesor González de Posada sintió especial admiración y pasión.

Ingeniero de Caminos, Canales y Puertos (1966) por la Universidad Politécnica de Madrid, doctorándose en 1973. Licenciado en Filosofía y Letras (Sección Ciencias Sociales) por la Universidad Pontificia de Salamanca (1968). Licenciado en Ciencias Físicas por la UCM (1971).

Catedrático, por oposición, de Fundamentos Físicos de la E. T .S. de Ingenieros de Caminos, Canales y Puertos de la Universidad de Santander (1977-87), de la que mas tarde seria su Rector Magnífico (1984-86). Catedrático de Física Aplicada en la E.T.S. de Arquitectura de la Universidad Politécnica de Madrid desde 1987. Presidente del Grupo Interuniversitario de Trabajo de Análisis Dimensional.

Fundador de las Universidades de Verano de Laredo, Internacional de la Axarquía, Real Valle de Camargo y Lanzarote.

En el terreno concreto de la ingeniería sanitaria, se dedicó, durante más de doce años, al estudio y trabajo de investigación experimental en el Laboratorio de Hidráulica del Centro de Estudios y Experimentación de Obras Públicas; en él se realizaron sus proyectos hidráulicos relativos a modelos reducidos de abastecimiento de aguas de San Sebastián y Sevilla, estación de cabecera Tajo-Segura, presa de El Pardo, Valdesilla y Hatillo (República Dominicana).

Dr. en Teología (2013). Dr. en Filosofía (2015). Dr. en Sociología (2018). Dr. en Medicina (2019). Dr. en Filología Hispánica (2019).

Fundador de la Asociación de Amigos de la Cultura Científica , de la que es presidente desde 1983. Director del «Centro Científico-Cultural Blas Cabrera» de Lanzarote (1995-2004). Como podemos comprobar es un:

Investigador, científico. Profesor y maestro. Escritor. Humanista.

Pero, sobre todo, un hombre honesto con una capacidad de trabajo insólita y una voluntad sin desmayos que utiliza con máxima efectividad.

Persona que lucha ayudando a resolver los problemas más graves de la humanidad.

Principalmente, en mi opinión, lo considero un gran humanista. Humanista en su sentido más elevado, el humanismo que trata de conocer al hombre; aquel que, a lo ancho y largo de toda la tierra, trata de comprender sus problemas, sus miserias y sus anhelos, y busca fórmulas para remediarlos y que lucha por conseguirlo. No admite el silencio de la disconformidad, cuando se utiliza hipócritamente, sin medir las consecuencias, sociales, laborales, culturales o pedagógicas.

El pensamiento humanista del Prof. González de Posada gira en torno a la valoración de la educación, al conocimiento de las posibilidades de la Ciencia y a la absoluta confianza en la capacidad del hombre para resolver sus contrariedades.

Considera, que la Ciencia y la Educación son las dos fuerzas necesarias para dignificar la vida de todos los hombres.

Una faceta acreditada, y quizás sorprendente para algunos, es su cualidad de escritor. Un espíritu elegante, selecto, sometido a una tarea agotadora y trascendente, científica o humana, cuando se remansa en sí mismo, al fin del esfuerzo, encuentra siempre su alma desnuda. Y cuando el alma es limpia y generosa se vierte al exterior espontánea y pura.

Constantemente ha manifestado que si el hombre fuera capaz, de utilizar los medios a su alcance, con sabiduría, el futuro no seria una fatalidad, sino una consecuencia. Le he escuchado en actos públicos y en conversaciones privadas post café, que estamos en el albor de un nuevo orden internacional, cultural, científico, económico y social. Un sistema adaptado a la dimensión mundial de los problemas.

Enumerar sus distinciones y cargos de eminencia, sería largo y me consta que, para él, nunca ha sido lo principal: Medalla de Honor al Fomento de la Invención (1995). Académico de Honor de la Academia de Ciencias Médicas de Cantabria (2000). Académico Honorario de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz, (2002). Académico Numerario de la Academia de Ciencias e Ingenierías de Lanzarote, 2003, Académico Correspondiente de las Real Academia de Bellas Artes de San Fernando, (2002). De la Real Academia de Ciencias, Bellas Artes y Buenas Letras de Ecija «Luís Vélez de Guevara», (2002). De la Real Academia Nacional de Farmacia, (2002). De la Real Academia Hispano Americana, (2003). De la Real Academia de Bellas Artes de Cádiz (2005). Académico de Honor de la Real Academia de Medicina de Santa Cruz de Tenerife (2009).

Hijo adoptivo de Molledo (Cantabria) circunstancia que comparte con Miguel Delibes.

Es miembro de las más prestigiosas sociedades científicas de sus especialidades.

Presidente de Caritas Española (1973-76).

Doctor Honoris Causa por varias Universidades y posee las condecoraciones españolas más importantes.

Dentro de su generalizada curiosidad por el mundo del saber, prestó una gran atención a las ciencias, y de forma muy especial a aquellas que están directamente relacionadas con la salud. Sus observaciones, tanto en lo que hace relación a cuestiones antropológicas como las referidas a las ciencias médicas,

afloran constantemente en su obra. Sus atinados juicios, sus minuciosas descripciones, sus justas críticas, sus clarividentes presagios y, en fin, su personalísima y avanzada visión del hombre, de la existencia y del mundo, permiten deducir a quien lo analice con atención, , sin riesgo a equivocarse, cómo discurre la vida ilustrada, social, científica y humana en el tiempo que nos ha tocado vivir.

El Prof. González de Posada, describe al hombre, como aquel que se debe sólo a los hechos propios, circunstancias que han hecho de su trabajo la verdadera razón de su vida. Por supuesto también en este punto trasciende su cristianismo que entiende que la muerte abre la puerta a una nueva vida inmortal, ahondando incluso en los rincones más recónditos del alma. Considera la vanidad y el egoísmo como los dos peores vicios que mueven a los hombres; y para hacerles desistir de ambos invita a confiar en la naturaleza y en el supremo Ser.

Hoy contribuye con una novedad en el mundo de la medicina y el calentamiento global. No dudo de que el Dr. González de Posada, actualizara esta complicada parte de su dinámica actividad dejando marcado el futuro y el tratamiento de las posibles consecuencias. Existen puntos de inflexión que si se superan, pueden provocar cambios incontrolables. La pigmentación es un mecanismo que tienen las flores para protegerse de la radiación solar y los cambios de temperatura. Es una constatación científica tras analizar miles de muestras de plantas en las últimas décadas. Los cambios de color no pasan desapercibidos para los polinizadores como las abejas.

No quisiera terminar, sin aludir a su esposa, Mari, mujer de extraordinaria inteligencia que ha sabido desempeñar con elegancia, alegría y eficacia, tres difíciles misiones: la de esposa de investigador, compartiendo la aventura de las innovaciones, con sus alegrías y sus fracasos. La de esposa de hombre famoso, con todos sus compromisos sociales y exigencias con exquisita discreción y, sobre todas, la de madre de familia.

Ambos han formado un hogar ejemplar, en el que no falta descendencia que heredo no sólo el vigor sino la inteligencia y la capacidad de trabajo de ambos.

Sras. y Sres. He tratado de describir, sintéticamente, la compleja y a la vez sencilla personalidad del Prof. González de Posada. Iconoclasta, inconformista y hasta cierto punto rebelde, como buen gaditano, pero también innovador, impulsor, imaginativo y creador, desde muy joven, un líder en su profesión y en su forma de entender la vida.

Condiciones que a día de hoy le mantienen activo en la búsqueda de cotas cada vez más altas. Como decía Dn. Quijote, el andar tierras y comunicar con diversas gentes hace a los hombres discretos. El científico busca lo común en lo diverso, separa lo esencial de lo superfluo como hacia permanentemente Sancho Panza, buscando las respuestas sensatas.

Deseo que estas pinceladas hayan servido para poner de manifiesto la talla científica y humana de un gran erudito que hoy nos acompaña en esta Real Institución.

Muchas Gracias.

Excmo. Sr. D. Francisco González de Posada

EL CALENTAMIENTO GLOBAL: DE PARÍS, 2015, HASTA MADRID, 2019

GLOBAL WARMING: FROM PARIS, 2015, TO MADRID, 2019

RESUMEN

Se detallan las consideraciones científicas básicas, de naturaleza astronómica, física y química, que conducen al conocimiento como 'hecho' del calentamiento global antropogénico a que está sometido el planeta Tierra en la actualidad.

El problema, de enorme complejidad, desborda el ámbito de las ciencias, incidiendo en los de los intereses políticos, sociales y económicos, de tal modo que, siendo radicalmente científico, así como científica y prioritariamente técnica es su posible solución, exige para esto la contribución de los Estados, que, de momento, con referencia a los años 2015-2019, se manifiestan de modo reticente.

ABSTRACT

The basic scientific considerations of an astronomical, physical and chemical nature, that lead to the knowledge as 'fact' of the anthropogenic global warming to which planet Earth is currently subjected, are detailed.

The problem, of enormous complexity, overflows the area of sciences y today it is focused on the field of political, social and economic decisions. Being a radically scientific problem as well as scientific and primarily technical its possible solution, the contribution of States is required. At the moment, with reference to the years 2015-2019, they are reluctant.

Palabras claves: cambio climático, calentamiento global, Acuerdos de París, *Laudato Si'*.

Key words: climate change, global warming, Paris Agreements, *Laudato Si'*.

INTRODUCCIÓN

1. Antecedentes académicos: nuestra historia

En su discurso de ingreso, el Profesor José Aguilar Peris, 13 de mayo de 2003, lo dedicó a «El efecto invernadero, el cambio climático, la crisis medioambiental y el futuro de la Tierra» (1) que tuvimos el honor de contestar. Penetraba así el tema en la Academia desde el sillón de Física. Fallecería el 27 de noviembre de 2006. Pero ahí estaba su semilla, densa e intensa, clara. Un auténtico Tratado del cambio climático, ampliado con el problema de la contaminación ambiental, la descripción de los problemas sanitarios generados por el cambio climático y la contaminación y con un análisis del desarrollo histórico de las conferencias mundiales. En nuestra contribución entendíamos que el tema encajaba prioritariamente en el ámbito del sillón de física (2).

Por nuestra parte, fallecido don José, uno de los más queridos maestros, asumimos la responsabilidad debida al sillón de Ingeniería y Arquitectura Sanitarias con el que me honra la Academia. En el año 2008 difundimos los aspectos astronómicos y físicos en la Real Academia Nacional de Farmacia, en la Academia de Bellas Artes Santa Cecilia (El Puerto de Santa María) y en la Academia de Ciencias e Ingenierías de Lanzarote, concluyendo con la publicación de «Cambio climático: consideraciones astronómicas y físicas. Aplicación a Canarias» (3) donde, salvando el título, todos los epígrafes interiores se refieren al 'Calentamiento global'.

El profesor José Luis Carreras Delgado presentaba, el 26 de marzo de 2009, la comunicación «El cambio climático visto por un médico» (4), perfecto complemento del anterior del profesor Aguilar, en nuestra Real Academia Nacional de Medicina, ante el problema creciente que se plantea a la humanidad.

Debíamos mantener la tensión del problema al hilo de los acontecimientos que iban sucediéndose. Así tuvo lugar nuestra comunicación «El calentamiento global: consideraciones tras la Conferencia de París, diciembre de 2015», del 16 de febrero de 2016 (5). En él, nuestra concepción obligaba a la consideración del exacto 'Calentamiento global' rechazando por neutra la expresión 'Cambio climático', a todas luces insuficiente. Nuestra responsabilidad aquí y desde aquí en la difusión exterior ha sido considerable.

Y como antecedentes inmediatos de esta comunicación pueden señalarse las participaciones: 1) en la Jornada Científica de la Cofradía Internacional de Investigadores en Toledo (6), el 5 de octubre de 2019; 2) en la Sesión conjunta de Reales Academias, «El cambio climático», 26 de noviembre de 2019, en el Instituto de España, representando a la R.A. Nacional de Medicina de España (7); y 3) en la Academia de Ciencias, Ingenierías y Humanidades de Lanzarote (8), el 12 de diciembre de 2019.

2. 'Calentamiento global'. Naturaleza filosófico-física de 'hecho real', dinámico

En esta Jornada Científica sobre el Cambio Climático, debo confesar, como primera manifestación, que la expresión Cambio Climático me resulta, a estas alturas de 2019, vacía de contenido científico y social, por su naturaleza lingüística neutra. En consecuencia, hemos querido titular nuestra fugaz intervención con la expresión 'fuerte' -según decíamos en Sociología-, que, además, es notablemente más correcta: Calentamiento global antropogénico. Digámoslo claramente, sin tapujos. Como científicos que buscamos la verdad de la realidad natural, que conocemos el proceso a que está sometido nuestro planeta en este breve período humano de unos doscientos años en la larga historia de la Tierra de unos cinco mil millones de años, no podemos dejarnos engañar, en cuanto ciencia, por intereses de otras naturalezas, sean económicos, políticos, ideológicos o religiosos.

La Tierra está, en la fase actual humana, sometida a un evidente calentamiento, es decir, a un incremento de su temperatura media, que afecta no sólo a su cobertura gaseosa, la atmósfera, sino también, y de manera asaz importante, a la hidrosfera y a la litosfera.

El calentamiento es global, general, en todo el planeta, aunque las referencias se expresen como valores medios. Pero no se trata de que en unos lugares aumente y en otros disminuya, sino que en todos los puntos de registro distribuidos por el globo terráqueo aumenta, aunque eso sí, en unos más que en otros.

El sistema climático es enormemente complejo y a él no se pueden aplicar directamente leyes matemáticas de análoga simplicidad a las que describen los fenómenos físicos básicos, sino que ha exigido la construcción de modelos que aportan unas soluciones de validez crecientemente más firmes, pero no de exactitud plena.

Y tampoco hay ninguna duda acerca de que este calentamiento global, está siendo producido por las acciones humanas, y que es consecuencia del desarrollo, del aparente bien vivir de la humanidad actual, creciente no sólo en riqueza per cápita sino también en el nº de habitantes humanos del planeta, y, por tanto, expulsando al ambiente progresivas cantidades de gases de efecto invernadero.

En síntesis, dado que la cuestión está suficientemente conocida y debatida socialmente, baste como conclusión de esta breve introducción, una afirmación rotunda: el calentamiento global del planeta Tierra es evidente, sin ninguna duda, y, además, es de origen y de crecimiento antropogénico.

Por tanto, la denominación precisa con la que debemos enfrentarnos a este grave problema es la de «Calentamiento global antropogénico». 'Calentamiento', en tanto que progresivo aumento de la temperatura; 'global', en tanto que valor incremental medio, general y planetario; y 'antropogénico', dado que ha sido y continúa siendo generado, causado, por la actividad humana.

Se trata de un 'Hecho real': 'hecho', no hipótesis ni tesis a demostrar, tiene la consistencia de hecho incuestionable; y 'real', propio del ámbito de la realidad natural, por tanto, estudiado y comprendido por las ciencias.

Y este 'hecho' se refiere a un fenómeno, primordialmente físico, y como tal es propiamente dinámico, y esta dinamicidad, en el marco actual de la actividad humana, está dirigida hacia el calentamiento. Y puede reafirmarse que todo esto, desde las ciencias, se conoce sin el menor género de dudas.

1. EN TORNO AL *CAMBIO CLIMÁTICO* ACTUAL: *EL CALENTAMIENTO GLOBAL ANTROPOGÉNICO* (9)

1.1. Tipología de los cambios climáticos

Los cambios climáticos son algo natural y continuo en el planeta Tierra desde su aparición en escena hace unos 4.500 millones de años. En la actualidad el *cambio climático*, que se presenta como *calentamiento global*, tiene un componente causal radicalmente novedoso, la actividad industrial humana.

En la intención de caracterizar el momento presente parece oportuno introducir una tipología cualitativa básica, como primera tipificación de los dinamismos climáticos de la Tierra. Podrían representarse mediante las denominaciones iniciales siguientes.

Cataclismo cósmico. Serían aquellos acontecimientos que cambiarían radicalmente la *naturaleza del planeta*. Por ejemplo, el hecho supuesto del choque de un gran objeto cósmico que arrancó un trozo que se convertiría en la Luna y que metafóricamente se ha expresado: «La Tierra parió a la Luna con dolor».

Cambio drástico, de naturaleza también propiamente discreta, coyuntural, referido a la *naturaleza de la atmósfera,* tal que podría representarse mediante una discontinuidad (por ejemplo, en un sistema de coordenadas temperatura-tiempo). Estos cambios se originarían por una causa exterior tal como un «cometazo», caída de un meteorito, etc.; o bien por una causa interior, como una intensa y extensa fase volcánica.

Cambio evolutivo, de naturaleza propiamente continua (por ejemplo, en el citado sistema de referencia temperatura-tiempo). Este tipo de cambio podría

subdividirse en *natural* (si se trata de un proceso cósmico de análogos procederes a los que han tenido lugar a lo largo de la historia ordinaria de la Tierra), y *artificial* (si son debidos a la acción humana, cuestión que tiene lugar en el tiempo presente y que preocupa y se debate en la actualidad). Por otra parte, también podría subdividirse en prioritariamente *oscilante* o de alternancias, y prioritariamente *creciente* o *decreciente*.

1.2. Notas históricas terrestres: caracterización del cambio climático actual

El clima del Cuaternario ha estado dominado por la alternancia de períodos glaciares e interglaciares controlados fundamentalmente por la variación de los *parámetros orbitales de la Tierra*.

Las predicciones actuales parecen confirmar que el *presente período interglacial* puede ser excepcionalmente largo debido a que nos encontrarnos en una época donde la excentricidad de la órbita terrestre se sitúa en el rango de valores mínimos. Realmente no se sabe con exactitud si la *evolución natural* (restándole, en su caso y si se conociera exactamente, la debida a la *artificial*) en el entorno temporal del presente (por ejemplo, 1950-2000 d.C.) es *creciente* o *decreciente* ya que lo que se conoce aproximadamente es la *evolución conjunta*.

En escalas de millones de años puede considerarse que en la actualidad nos encontramos en una fase de enfriamiento iniciada en el Cretácico, hace unos 65 millones de años, teniendo como causa principal la pérdida de energía interna del planeta.

En los dos millones de años más recientes ha tenido lugar una sucesión de glaciaciones y períodos interglaciares producidos por cambios en los parámetros orbitales indicados en los apartados precedentes.

Hoy el planeta se encuentra en un *período interglacial iniciado hace unos 10.000* años que ha facilitado el desarrollo de la agricultura y, en síntesis, de nuestra civilización.

En este contexto se debate el problema, que se presenta como grave, de la presencia de la humanidad, de su industrialización, con la gran cantidad de 'contaminantes', especialmente de CO_2, que se lanzan a la atmósfera, facilitando, mediante un exceso de *efecto invernadero*, el *calentamiento global* que se observa actualmente. [La mayor y mejor Información se obtiene de los informes del IPCC, acrónimo en inglés del Panel Intergubernamental de Cambio Climático. Estos informes tienen el condicionamiento de un necesario consenso, como corresponde a instituciones de gobierno, que hace lenta la tarea de acuerdo científico y retrasa la toma de decisiones. Complementariamente debo citar a Aguilar Peris, 2003 y Vázquez Abeledo, 2008].

1.3. Consideraciones prioritariamente astronómicas de los cambios climáticos

En la etapa presente no hay ninguna variación notable de los factores que intervienen en la temperatura media del planeta: 1) no hay especial radiatividad solar, el Sol está en fase normal; 2) no hay cambio en la órbita terrestre; y 3) no hay novedades en los movimientos de la Tierra.

Desde perspectivas astronómicas no está sucediendo nada que oriente hacia el cambio de temperaturas. La tierra se encuentra en un momento 'normal' dentro del dinamismo general de toda realidad.

Los tres parámetros más representativos del problema: a) concentración de CO_2 en la atmósfera; b) Temperatura atmosférica; y c) nivel del mar; se encuentran disparados, muy altos respecto a la etapa anterior, aunque en eras geológicas hayan existido otras más o menos análogas. Las representaciones gráficas de estos parámetros en función del tiempo cósmico muestran que siguen trayectorias análogas en clara correspondencia.

En la línea expuesta en los apartados precedentes de este trabajo, las consideraciones de naturaleza prioritariamente astronómica son las correspondientes a las notas extrínsecas de la estructura de la Tierra. Básicamente dos: las de *naturaleza mecánica*, asociadas a los movimientos relativos Tierra-Sol, y la de *naturaleza térmica*, asociada a la radiatividad solar.

La conjunción de estos factores con los correspondientes a la composición y estructura de la atmósfera hace que la temperatura media del planeta sea de unos 15 ^{o}C y que, por tanto, dada la existencia de H_2O, existan océanos de agua líquida.

Los movimientos relativos Tierra-Sol

La dinamicidad de la Tierra asociada a este factor la denomino, en línea con la *Estructura dinámica de la Realidad* de Zubiri, *dinamismo variacional de naturaleza geométrico-gravitatoria.* Se consideran como parámetros y procesos de los dinamismos variacionales principales que la teoría astronómica vigente asume: la *excentricidad* de la órbita terrestre, la *inclinación del eje de rotación* de la Tierra con respecto al plano de la eclíptica, la *precesión* y la *nutación*, elementos que condicionan la cantidad de radiatividad que el planeta recibe del Sol.

Como consecuencia de lo anterior hay que destacar los dos parámetros relevantes: la *distancia Tierra-Sol* y (dada la simetría radial del Sol) la 'cara' (la sección sobre la que incidirían perpendicularmente los rayos, base del cono de radiatividad con vértice en el centro de nuestra estrella) que ofrece la Tierra al Sol, factores que condicionan la cantidad de calor que llega a la Tierra y su distribución.

Los cambios de los parámetros orbitales, entre los 100.000 y 10.000 últimos años han producido las glaciaciones conocidas.

La actividad solar: la radiatividad

La actividad del Sol, a los efectos de lo que se recibe en la Tierra, se manifiesta básicamente de dos formas: 1) emisión matérica: protones y electrones, partículas eléctricamente cargadas de las que se defiende nuestro planeta gracias a la coraza que supone su magnetosfera; y 2) radiación electromagnética (espectro continuo), de la que interesa considerar los intervalos: a) ultravioleta, que es absorbida en parte importante por la capa de ozono y presenta peligrosidad en la superficie por su alta energía; b) luminosa o de luz visible, penetrante ya que la atmósfera es transparente para ella; y c) infrarroja o térmica.

1.4. Consideraciones prioritariamente físicas

Consideraremos como prioritariamente físicas las que tienen lugar en la atmósfera terrestre.

Con las dificultades que sin duda pueden achacarse a los datos de que se dispone y a los medios de estimación puede afirmarse, por mediación de algunos indicadores que se han producido: a) elevación de temperatura; b) aumento del nivel del mar detectado en diferentes estaciones y verificados por datos de altimetría por satélite (parece ser que más debido a la expansión térmica del agua que a la fusión de masas de hielo de Groenlandia y Antártida).

Condiciones de equilibrio radiativo

La temperatura de una atmósfera planetaria resulta del balance entre la radiación estelar recibida (que se repartirá en reflejada al exterior, absorbida y trasmitida, que absorbida por la superficie calienta ésta) y la radiación producida por la Tierra en forma de radiación infrarroja (que análogamente se repartirá en reflejada hacia la superficie, absorbida por la atmósfera y trasmitida por ésta al espacio).

En condiciones de equilibrio geológico térmico Sol-Tierra, la temperatura del planeta viene dada por la ecuación aproximada:

$$T = \left[S(1 - a) / 4\sigma \right]^{1/4}$$

donde *S* es el flujo estelar incidente en el borde superior de la atmósfera planetaria (en el caso del Sol-Tierra 1368 W/m^2; la Tierra sólo intercepta la energía correspondiente a la sección transversal - ϖr^2 - orientada al Sol, y emite por toda su superficie - $4\varpi r^2$ -, y por ello hay que dividir la constante solar por 4, denominándose constante solar media, 342 W/m^2); *a* es el *albedo*, fracción de energía reflejada por el planeta (en el caso Tierra: 0,33); y σ la constante de Stefan-Boltzmann.

Los gases presentes en la atmósfera producen un efecto invernadero natural que contribuyen a elevar la temperatura anterior, desde unos –18 ºC hasta los 15,5 ºC que se considera representativo de la temperatura de la Tierra (elevación de unos 33 grados debido a la absorción y reflexión por la atmósfera de la radiación infrarroja emitida por la superficie terrestre).

Procesos en la atmósfera

Tres factores principales, a la luz de la fórmula precedente y de la observación complementaria, pueden considerarse como contribuyentes al cambio de clima, sin olvidar la complejidad de cada factor y de las interacciones entre ellos. El clima es un sistema complejo no lineal, imprevisible en gran medida por la diversa configuración de las nubes (vapor de agua condensada en torno a partículas). Los factores son los siguientes.

a) Variación del flujo radiativo solar (variable astronómica).

Se considera debido a los cambios en el magnetismo solar, que se relaciona con el número y extensión de las manchas solares, índice de la actividad magnética. En los registros se observan ciclos de unos 11 años. Medidas realizadas desde el espacio exterior han indicado que el flujo solar incidente sobre la atmósfera terrestre varía con dicho ciclo de actividad, aunque las medidas quitan relevancia a su contribución. Parece que la época actual es en general de un alto nivel de actividad desconocido en los últimos 10000 años. Estaríamos así en una fase de calentamiento por este factor. Pero, en resumen, varía poco en tiempos largos.

b) Variación del *albedo* (variable de la física atmosférica)

Se denomina *albedo* a la fracción de radiación solar que es devuelta directa e inmediatamente al espacio (reflejada por la atmósfera y la superficie terrestre) con respecto a la que entra (suele decirse, para su caracterización, que son los mismos fotones que llegan), que representa un factor importante en el balance energético del planeta. Es del orden de 31%, de modo que se pierden hacia el espacio unos 107 W/m^2 **y así son sólo unos 235 W/m^2** los que calientan la superficie de la Tierra. El albedo es, pues, un factor causal del clima muy importante.

c) El *efecto invernadero* natural

La Tierra emite radiación infrarroja de acuerdo con su temperatura superficial (unos 15 **ºC** de media aproximadamente, mucho menor que los 5.800 **ºC** de la del Sol), radiación de mayor longitud de onda que la recibida. Pero no toda esta radiación sale al espacio. Los gases de efecto invernadero la absorben y la transfieren en un 63 % hacia la Tierra, lo que implica que el equilibrio térmico se establezca a temperatura superior a la que correspondería sin este efecto. Así, la Tierra ha alcanzado una temperatura media de unos 15 **ºC** y no sólo los -18 **ºC** que le correspondería sin este suplemento.

Entre los factores contribuyentes pueden considerarse los siguientes.

a) Erupciones volcánicas. El impacto climático de una erupción depende de la composición química, del tamaño de los aerosoles y de la altura que alcancen. En general puede decirse que se trata de un factor esporádico y de escasa duración.

b) Nubosidad, con un efecto climático dependiente de la altura de formación de las nubes. Las altas (cirros) ocasionan calentamiento, las bajas (estratos, cúmulos) enfriamiento. Por lo que respecta al clima, el agua, en sus tres fases (sólida, líquida, gaseosa) constituye, al menos de momento, un conjunto de dudas acerca de en qué medida el vapor de agua afecta al clima. Se sabe científicamente que el vapor de agua es un importante gas de efecto invernadero, y no sólo que lo es sino que potencia a otros gases de efecto invernadero. Una pregunta tradicional era si el vapor de agua potenciaría o no el calentamiento global y, en su caso, en qué medida. Hoy casi no quedan dudas. El aumento de temperaturas incrementa la evaporación, lo que supondrá una mayor humedad que hará a su vez aumentar el calentamiento (retroalimentación positiva).

c) Aerosoles antropogénicos. Debido a la actividad industrial se envía a la atmósfera una importante cantidad de SO_2 tal que una parte se convierte en partículas sólidas que enfrían el clima, pero que también son responsables de la lluvia ácida.

d) Gases de efecto invernadero. Una variación en la concentración atmosférica de gases de efecto invernadero genera un cambio en la temperatura, cuestión perfectamente dilucidada en los diferentes registros y cálculos. Entre los gases de efecto invernadero (dióxido de carbono, CO_2; metano, CH_4; óxido nitroso, N_2O; HFC-23, SF6) potencialmente peligrosos destaca por su relativa abundancia y su tiempo de residencia (vida en la atmósfera, unos 150 años) hasta su absorción por procesos naturales el CO_2. La concentración en la atmósfera ha estado creciendo a lo largo del último siglo de forma considerable. Los otros gases también muestran un aumento. Las moléculas de estos gases absorben la longitud de onda (más larga) de la radiación emitida por la Tierra (respecto de la del Sol) y atrapan más calor (neto predominio de la absortividad y reflectividad sobre la trasmisividad). En resumen, la cuantía de estos gases está variando mucho en la actualidad en poco tiempo.

1.5. Producción humana de gases de efecto invernadero: la emisión de CO_2 a la atmósfera

La actividad humana está generando una creciente emisión de gases de efecto invernadero. Lo que puede unirse a otros factores conocidos o no. La causa principal son los gases liberados por la quema de combustibles fósiles.

El progreso de la humanidad ha estado marcado por el acceso a fuentes de energía más asequibles y efectivas. La introducción del carbón provocó unos primeros problemas de contaminación. En el siglo XIX se logra con la revolución industrial sustituir el trabajo humano por máquinas: carbón, petróleo y gas natural proporcionaron una energía supuesta inagotable. A mediados del siglo XX se producen unas primeras voces de alarma. En la actualidad los tres combustibles fósiles representan en torno al 85 % de la producción mundial de energía y el petróleo el 90 % del transporte.

El CO_2 liberado por unidad de energía producida oscila entre los debidos al carbón (330 g de CO_2 por kWh) y al gas natural (195 g de CO_2 por kWh). Los factores principales que de ordinario se consideran para tasar la evolución de emisiones de CO_2 en este marco de referencia son: población mundial y energía consumida por persona (que dependería del poder económico).

La concentración actual de CO_2, tras unos 150 años de 'revolución industrial' es la mayor de los últimos 650.000 años según los estudios de paleoclima realizados en los hielos de Groenlandia. El CO_2 se acumula en la atmósfera y retiene parte del calor que emite la Tierra.

Las consideradas hoy como energías alternativas y la nuclear no producen emisión de gases de efecto invernadero.

Desde el punto de vista que aquí interesa, como dato o noticia positiva, puede afirmarse que el continente africano (consecuencia del subdesarrollo económico-social) captura más dióxido de carbono del que emite. Así ayuda a mejorar las consecuencias, según reciente informe de la FAO (organismo de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación). El ciclo del CO_2, carbono capturado mediante fotosíntesis, supera al lanzado a la atmósfera por deforestación, incendios y degradación forestal: la agricultura y los bosques ayudan.

1.6. Efecto directo: *calentamiento global* actual

Resultados de miles de observaciones y mediciones en océanos y continentes con datos de satélites y mediante observación directa, sobre todo de la reducción de las capas de hielo de los casquetes polares del Ártico, y de los glaciares, se observa que la temperatura media del planeta no deja de crecer. Paralelamente los modelos climáticos de predicción del clima van incorporando un número mayor de variables. Ya prácticamente se ha asumido con generalidad la realidad del *calentamiento global* producido por la humanidad, considerado además como un grave problema, probablemente el más importante de los actuales, e incluso se está pensando en la actualidad como nuevo período geológico con la denominación ya avanzada de *antropoceno* (10).

Ciertamente se está produciendo un *calentamiento global* del planeta Tierra. Este calentamiento, seguramente sin precedentes en los registros paleoclimáticos de los últimos millones de años con su proyección hacia el futuro.

Un reto de suma importancia científica consiste en separar adecuadamente la variabilidad intrínseca del sistema climático de la de los agentes externos.

Desde el siglo XIX se realizan medidas directas de la temperatura de los océanos y continentales. Con estos datos puede representarse el calentamiento del planeta como de unos 0,6 grados centígrados. Debe reconocerse que se han producido tres etapas: a) un claro aumento en la primera mitad del siglo XX; b) un estancamiento en el período 1950-80; y c) un incremento apreciable de las temperaturas hasta el momento presente. A estas anomalías debe añadirse que el calentamiento tampoco ha sido uniforme espacialmente: el aumento ha sido más significativo en las zonas polares del hemisferio norte, en las regiones ecuatoriales del Pacífico occidental y en los continentes.

1.7. Efectos concretos de naturaleza prioritariamente física

El objeto de referencia principal es la atmósfera. En ésta se manifiesta expresa y cuantitativamente el 'calentamiento global' actual, consecuencia del perfectamente conocido '**efecto invernadero'**. Dos variables, magnitudes físicas, juegan los papeles básicos: la temperatura y el tiempo. Las preguntas son: ¿Cuánto sube, o crece, la temperatura? y ¿En cuánto tiempo?, o ¿a qué ritmo?

Se conoce perfectamente, sin ningún género de dudas, que la cuantía de gases de efecto invernadero en la atmósfera crece con continuidad, de modo que los niveles estimados de la concentración de los gases considerados como más significativos han evolucionado en los últimos 35 años, aproximadamente, en las siguientes cantidades: el dióxido de carbono, CO_2, de 340 a 410 ppm (partes por millón); el metano, CH_4, de 1,65 a 1,90 ppb (partes por billón); y el óxido de nitrógeno, N_2O, de 300 a 330 ppb.

Esos gases, en concentraciones crecientes, incrementan su función de efecto invernadero, de manera que, si su existencia, en 'niveles ordinarios' (p.e. los existentes antes de la revolución industrial), facilitan la vida al situar la temperatura media del planeta en unos 15,5 ºC en vez de los -17 ºC que correspondería al planeta Tierra por su situación respectiva al Sol. ¡Gracias al efecto invernadero! Pero ¡ojo!, al crecimiento del efecto invernadero. Y atención a la velocidad de su crecimiento en nuestras generaciones.

La concentración de estos gases en la atmósfera crece, y lo hace ostensiblemente. ¿En cuánto tiempo? He aquí parte del problema: la velocidad del crecimiento. Se trata, pues, ahora de la conjunción de dos variables físicas: la cantidad de materia (de gases de efecto invernadero, que se mide y expresa por su concentración) y la duración del proceso (el uso ordinario de la magnitud 'tiempo', de desarrollo del proceso de calentamiento en el que nos encontramos).

Se considera como 'ciclo natural' del CO_2 el referente a 'equilibrio dinámico', de cuantía constante de CO_2 en la atmósfera, existente antes de la revolución industrial, de modo que la cantidad de dióxido de carbono expulsado a la atmósfera por plantas y animales más el fuego de los bosques era equivalente a la cantidad de CO_2 que las plantas retiraban de la atmósfera por la fotosíntesis. Este equilibrio dinámico -constancia de la concentración- pero con ciclo de ganancia-pérdida equivalente en fluencia continua, se ha deshecho con la civilización actual, bajo el paradigma del 'progreso indefinido': transportes (automóviles, trenes, aviones, etc.), industrias, calefacción, generación de electricidad, etc.

El cambio climático actual plantea graves amenazas para el planeta que es preciso valorar de acuerdo con normas científicas preponderantes y la creciente capacidad de las ciencias del clima. Se trata de una megatendencia global: crisis climática.

Los principales efectos concretos, limitándonos a lo formal y prioritariamente de naturaleza física, a nuestro juicio, pueden catalogarse y organizarse de la manera siguiente.

a) Incremento de la temperatura media del planeta: calentamiento global.

Es el rasgo más evidente en la actualidad. Diferentes modelos conducen a distintos valores de incremento en el futuro. Ciertamente hay niveles parciales de ignorancia y deficiencias e incertidumbres cuantitativas. El aumento (indudable en sí) previsto de temperaturas según diferentes modelos está entre 2 y 5 ºC. Este aumento se manifiesta y se seguirá manifestando en la atmósfera, la hidrosfera y la litosfera. Se esperan, en concreto: 1) Aumento de las temperaturas mínimas; y 2) Intensificación de los fenómenos extremos (por ejemplo, «olas de calor»).

b) Incremento de la temperatura de la atmósfera.

Incremento térmico generalizado en la atmósfera que a su vez implicará otros procesos en la misma, tales como los siguientes.

1. Cambios en la *circulación general de la atmósfera*, ya que los movimientos de aire se deben no sólo a la rotación de la Tierra sino también a las diferencias de temperatura (gradientes térmicos). En consecuencia, se están produciendo variaciones del ciclo hidrológico.

2. La capacidad de la atmósfera de contener *vapor de agua* aumenta notablemente con la temperatura, lo que implica una *intensificación del ciclo hidrológico* con mayor probabilidad de producción de grandes inundaciones y sequías, incremento de incendios y mayor emisión de CO_2.

3. *El vapor de agua es el más potente gas de efecto invernadero*. El sobrecalentamiento debido al CO_2 origina un incremento del vapor de agua en la atmósfera, de modo que se produce como consecuencia un aún mayor sobrecalentamiento.

c) Incremento de la temperatura de la hidrosfera

1. *Modificación de las corrientes oceánicas*, dado que éstas se producen por diferencias de temperatura y salinidad entre diferentes zonas de la hidrosfera.

2. La *fusión de las masas polares* consecuencia del calentamiento implica también, por ejemplo, una inyección de agua dulce fría al Atlántico Norte causando una disminución de dichas corrientes; en este caso, la ausencia de la «corriente del golfo» (cálida) en las costas de Europa occidental supondría una bajada de temperaturas importante. (También supone un mejor acceso a bolsas de hidrocarburos -se cree que un 25% del total del planeta-, y la apertura de nuevas rutas marítimas).

3. *Elevación del nivel del mar* como consecuencia primordial de la expansión térmica, efecto especialmente temido porque una gran parte de la población vive en las costas. El uso de diferentes modelos sitúa el ascenso entre unos 20 y 60 cm a lo largo del presente siglo. El probable deshielo de las masas

continentales contribuiría a un aumento brusco del nivel del mar. (Su valor se encuentra en continua revisión al alza por los estudiosos del tema que han llegado a considerar hasta una subida de 1 m para el año 2100).

4. *Acidificación de los océanos*. El intercambio continuo de CO_2 entre el agua de mar y la atmósfera había establecido un equilibrio entre las concentraciones de CO_2 de aire y agua. El incremento de la concentración de CO_2 en la atmósfera implica mayor disolución del mismo en los océanos, teniendo como consecuencia mayor acidez de éstos, con los consiguientes efectos sobre los seres vivos. (En concreto, se aprecia un empeoramiento de las condiciones para la formación de corales).

5. *El calentamiento del mar hace que éste pueda convertirse en un nuevo emisor de CO_2*. Una consecuencia del calentamiento del mar sería la mayor producción de dióxido de carbono por las plantas marinas, ya que el calentamiento supondría una alteración de su metabolismo, de modo que se incrementaría la emisión por respiración de las plantas debida a la mayor temperatura de su h**á**bitat en mayor cuantía que la captura por fotosíntesis (11). Así el mar sería nuevo emisor de calor y de CO_2 al alterarse el balance entre los gases que produce la fotosíntesis y los de su respiración. En resumen, el incremento de temperatura de los océanos hará que la emisión sea mayor que la absorción.

6. Se duda si el aumento de la temperatura de la superficie del mar debido al cambio climático provoca que los fenómenos denominados ***huracanes, ciclones tropicales o tifones*** —según el lugar del mundo en que desatan su furia— se incrementen en cantidad e intensidad. Como en casi todos los casos dudosos: hay científicos que entienden que está creciendo la frecuencia, la duración y la intensidad, conclusión que alcanzan mediante estudios de las últimas décadas con la elaboración de teorías que otros critican por la escasez de datos, y no suficientemente fiables, para establecer una conexión clara entre cambio climático y huracanes.

Por otra parte, se aprecia que el calentamiento del mar está ocasionando un descenso de la productividad de fitoplancton en latitudes medias y tropicales.

d) Incremento de la temperatura de la litosfera

1. Rápida disminución del número y volumen de los *glaciares de montaña*.

2. Disminución más lenta de las *masas de hielo de Groenlandia y Antártida* (12).

3. *Extensión de los desiertos* en sus cinturones y progresiva escasez de agua en ellos.

4. Desecación de *humedales*.

1.8. Efecto concreto de naturaleza prioritariamente química

Sin salirnos de la idea de fijar sólo unos aspectos básicos, suficientes para el establecimiento de la expresión derivada del conocimiento científico 'sin la menor duda', que pongan de manifiesto el 'saber' actual de las ciencias, basta recordar de la química-biológica la ecuación química fundamental global de la fotosíntesis:

$$6H_2O + 6CO_2 \longrightarrow \text{®} \; C_6H_{12}O_6 + 6O_2$$

Esta ecuación expresa que agua y dióxido de carbono bajo la energía que aporta la luz del Sol produce glucosa y oxígeno; es decir que las plantas, en su vivir, retiran CO_2 de la atmósfera (materia inorgánica) y aportan: 1) glucosa (materia orgánica: lípidos, proteínas, celulosa); y 2) oxígeno.

El problema, desde esta perspectiva, se agrava no sólo por la insuficiencia de zonas verdes sino por la disminución de tierras boscosas para su dedicación a otros fines. (Como ejemplo más notable se cita la tala e incendios en la selva brasileña).

1.9. Consecuencias no propiamente astronómicas, físicas y químicas

Entre las consecuencias de naturaleza no prioritariamente física, con la única pretensión de dejar constancia fugaz de algunas, entre otras muchas, en perspectiva de química biológica, y sólo a modo de introducción del desarrollo de otros temas por otros autores, pueden recordarse las siguientes.

a) ***Extinción de especies.*** El *calentamiento global* actual *antropogénico* va contra la biodiversidad existente y su conservación biológica y constituye una amenaza de extinción.

b) ***Extensión de enfermedades.*** El documento *Deadly Dozen* (o Docena Mortal) dado a conocer durante el congreso mundial de la Unión Internacional para la Conservación de la Naturaleza (IUCN, en sus siglas en inglés) ha congregado en Barcelona a expertos de todo el mundo. Miembros de la Sociedad para la Conservación de la Flora y la Fauna, han analizado una docena de patógenos: tuberculosis, fiebre del valle del Rift, enfermedad del sueño, mareas rojas, gripe aviar, babebiosis, cólera, Ébola, fiebre amarilla, parásitos intestinales, enfermedad de Lime y peste. (13)

Las enfermedades tropicales se desplazarán hacia latitudes medias con mosquitos como principales portadores. Preocupan especialmente la extensión de la malaria y la falta de agua.

1.10. La necesidad y urgencia de reducción de las emisiones de gases de efecto invernadero

En la tesitura actual la reducción de las emisiones de gases de efecto invernadero, principalmente CO_2, se presenta al menos como conveniente, si no estrictamente necesario, y quizás además urgente. Pero hay que destacar que a la Tierra, en tanto que planeta y sólo planeta (astronomía, geología, física), le da absolutamente igual el problema actual; seguiría siendo la Tierra. Pero con mayor fuerza aún hay que reconocer que al planeta en tanto que única plataforma vital conocida y «humanizada» no le da igual. Existe un *acuerdo* científico, trasladado aceptablemente a gobiernos y ciudadanos, con creciente concienciación pública, ya prácticamente generalizado: *hay que reducir las emisiones* de CO_2, lo que implica consumir menos combustibles fósiles. (Esto supone, en general, para los gobiernos de muchos países, reducir la dependencia energética exterior). Surge la pregunta: ¿Cambiando de sistema de vida? Problema complejo de naturaleza no física. Se hace con marcación de objetivos, como por ejemplo el de reducción de un 80% por debajo de los niveles de 1990 en las emisiones de CO_2 de aquí a 2050 (compromiso de reducción por 39 países en el denominado Protocolo de Kioto, no ratificado por EE.UU. En la actualidad se prepara la Cumbre de Glasgow, 2020. En síntesis, hoy ya no se duda: *hay calentamiento global, es grave y conviene actuar*. (Entre paréntesis, esto conlleva muchas cuestiones de naturaleza político-económico-social, como, por ejemplo, el comercio de los considerados «derechos de emisión»).

Las actuaciones concebidas desde hace tiempo por los científicos, a la espera de decisiones gubernamentales mundiales, son de dos tipos.

a) Medios para la reducción de emisiones

1. *Reducción de emisiones de CO_2 de vehículos*. (Por ejemplo, el Acuerdo de la UE de reducción de un 18% -130 gramos de CO_2 por kilómetro- de 1.12.2008, a la espera de la aprobación por el Parlamento europeo; Acuerdo que representa una especie de equilibrio entre la industria automovilística y el medio ambiente –«ecologistas»-. Los vehículos eléctricos verdaderamente aceptables están aún muy lejos).

2. *Recurso a energías renovables*: hidráulica, eólica y solar, para reducir las emisiones de energías de combustibles fósiles (carbón, petróleo, gas). Por la ONU, en la conferencia de Poznan 2008, se ha sugerido gravar el petróleo para que sean rentables las energías renovables.

3. *Recurso a la energía nuclear de fisión*. (Aunque en este caso se presenta otra problemática -y otras problemáticas colaterales- y no es de general aceptación).

b) Medios para la disminución de la cantidad de gases de efecto invernadero existentes (o que existirían).

Con la consideración de métodos para detraer, -capturar-, CO_2 de la atmósfera.

1. Las *plantas* actúan de sumidero de CO_2 de la atmósfera; en consecuencia: reforestación, agricultura, etc.

2. *Almacenamiento en yacimientos geológicos agotados* mediante inyección de CO_2 a grandes profundidades. Tiene el gran inconveniente de su carestía.

3. *Fijación química* (14). El CO_2 y la peridotita (roca compuesta principalmente por olivino y piroxeno, rica en magnesio y calcio) reaccionan químicamente formando un sólido de estructura similar al mármol y de gran estabilidad. Este proceso se considera de gran velocidad y alto rendimiento. Se plantea su uso de dos maneras: a) transporte de peridotita desde su ubicación –con frecuencia a cierta profundidad- hasta factorías energéticas; y b) inyectar el CO_2 disuelto en agua marina hasta las rocas, y dado que la reacción es exotérmica y debe añadirse el incremento de calor interior se elevaría la temperatura del agua de manera que saldría con facilidad a la superficie por otros conductos.

1.11. A modo de conclusiones en perspectiva científica

Y expuestas sintéticamente.

Primera. Los *cambios climáticos* han constituido *procesos naturale***s** a lo largo de los más de cuatro mil millones de años de vida de la Tierra. Desde su generación el clima ha estado variando fruto de su dinamicidad intrínseca y extrínseca.

Segunda. No hay ninguna duda acerca de que la *actividad humana* está *modificando la constitución de la atmósfera* por la emisión de gases que introducidos en ella modifican su composición y su comportamiento.

Tercera. Se conoce perfectamente la acción que varios de estos gases, de modo particular el citado CO_2, ejercen como *efecto invernadero*; es decir, mediante la absorción y reflejo hacia la tierra de parte de la radiación emitida por ésta.

Cuarta. Se conoce también perfectamente que el efecto invernadero se manifiesta mediante una elevación de la temperatura de la atmósfera, de la hidrosfera y de la litosfera; es decir, causa una elevación general de la temperatura del planeta, un *calentamiento global.*

Quinta. Quedan *dudas cuantitativas*, todas las asociadas a un proceso enormemente complejo, dado el extenso conjunto de notas intrínsecas y extrínsecas con sus propiedades e interrelaciones. Es discutible el valor de los resultados de mediciones a los que se les llama datos: temperatura media del planeta,

cantidad de hielo, elevación media del nivel del mar, deshielo de los glaciares, etc., etc. No son rigurosos los valores de las predicciones estimadas mediante los modelos utilizados hasta el momento.

Sexta. Si se desea mantener el clima de acuerdo con lo 'natural' en esta fase de la historia de la Tierra, por una parte, hay que disminuir la cantidad existente de gases de efecto invernadero en la atmósfera, y, por otra, reducir las emisiones.

Séptima. La necesidad de reducción de las emisiones se formula, en los ámbitos institucional y personal, con categoría de compromisos firmes.

2. EL ESTADO DE LA CUESTIÓN EN PERSPECTIVA PRIORITARIAMENTE SOCIOLÓGICA

Los fenómenos o procesos sociales están de ordinario relacionados con aspectos que se detectan de manera complementaria integrando en la perspectiva sociológica las sustantividades asociadas a otras perspectivas que se manifiestan mejor como políticas, morales y/o religiosas.

Lo más significativo en este ámbito, como expusimos en nuestra comunicación, «El calentamiento global: consideraciones tras la Conferencia de París», de diciembre 2015. (15)

2.1. La encíclica LAUDATO SI' sobre el cuidado de la 'Casa común'

En el marco temporal y social entre la Cumbre de París, diciembre de 2015, y la prevista en Glasgow, 2020, con parada en Madrid, COP-25, a finales de 2019, debemos asomarnos a la encíclica *Laudato Si'* del Papa Francisco, en su condición de máxima autoridad religiosa del mundo occidental, publicada en el año de la reunión de París, antes de su celebración, el 24 de mayo de 2015, con el fin, puede decirse, de preparar los espíritus de la humanidad con la luz que puede recibir en la actualidad desde el Evangelio.

En ese interregno confeccionamos un Curso para tratamiento multidisciplinar en concordancia con la propia encíclica, desde su fundamentación en la teología, pero dando valor a los restantes ingredientes de la misma, que la sitúan en el plano superior de las principales encíclicas que han constituido hasta el presente la Doctrina Social de la Iglesia, en la que tuve el honor y la dicha de instruirme bajo las directrices del cardenal Ángel Herrera Oria en el Instituto Social León XIII, Facultad de Ciencias Sociales de la Universidad Pontificia de Salamanca, allá por los años 1961-66, tiempos de la *Mater et Magistra* y de la *Populorum Progressio*.

En la encíclica se destaca: 1) El hecho de lo que le está pasando a la Tierra: el calentamiento y los efectos del calentamiento; y 2) La constatación de la raíz humana del calentamiento, su naturaleza antropogénica.

2.2. La despedida del presidente Obama

Barack Obama cumplía en ese año 2015 de la Cumbre del Clima de París su segundo mandato. Llegaba la hora de la despedida. En su campaña electoral de ocho años antes se había manifestado a favor de la lucha contra el calentamiento, pero durante el ejercicio de su presidencia, digámoslo así, se había olvidado de los compromisos electorales, centrados en la reducción de emisiones de carbono (CO_2), ante tantas presiones por tantos otros poderosos del dinero, de las finanzas y de las grandes empresas.

Pero le llegaba la hora de la despedida. Y así decidió un 'cambio de rumbo', de su rumbo como presidente de la nación más poderosa del mundo, en medio ambiente. El 3 de agosto de 1915, con el compromiso de limitar las emisiones de gases de efecto invernadero, presenta el denominado 'Plan de Energía Limpia' (16). El presidente de los EE. UU. defiende en la Casa Blanca su plan para luchar contra las consecuencias del cambio climático: limitar, por primera vez en la historia, las emisiones contaminantes. Y así, se decía, Obama añade a su legado la lucha contra el cambio climático.

Veamos algunas de las expresiones más significativas de su discurso, que pueden considerarse básicas, de referencia universal en el espacio planetario relativas al período temporal de nuestras generaciones. He aquí unas frases de solemne relieve:

«El cambio climático es la mayor amenaza para nuestro futuro».

«Somos la primera generación que siente las consecuencias del cambio climático y la última que tiene la oportunidad de hacer algo para detenerlo».

«Este es uno de esos problemas que, por su magnitud, si no lo hacemos bien, no podremos reaccionar ni adaptarnos. Cuando hablamos de cambio climático, existe la posibilidad de llegar tarde».

«No hay un desafío que suponga una amenaza mayor para nuestro futuro que el cambio climático».

El 23 de septiembre Francisco y Obama se encontrarían en los EE.UU. Los dos se habían manifestado con nítida claridad ante el problema del calentamiento.

Con la mirada fijada en París, entonces tan próximo, como referencia mundial del enfrentamiento de las naciones con la problemática que a ellas les

incumbe, en un panorama en el que prácticamente han desaparecido los negacionistas, pero que, desde la aceptación del problema común en tanto que científico, discuten entre sí, sin posibilidad aparente de asunción de compromisos político-económicos.

2.3. La Cumbre de París, 2015

Y llegó la conferencia de París, COP21 / CMP11, *Conferencia* de las Naciones Unidas sobre el Cambio Climático, del 30 de noviembre al 11 de diciembre de 2015.

El objetivo que proclamaba la Conferencia consistía en concluir un acuerdo mundial para reducir las emisiones de gases de efecto invernadero.

El resultado formal inicial que se presenta consistiría en que sólo 49 de los 196 países que formaban parte del proceso contra el cambio climático habían presentado sus planes para reducir emisiones (10/10/2015).

Pero los líderes políticos y religiosos se reunieron en París contra el cambio climático.

Y el combate contra el calentamiento global se plantearía no sólo como cuestión política sino como cuestión de conciencia, que, eso sí, en su caso, exigía la resolución por vía política.

La Conferencia presenta malos presagios. A fin de cuentas, el mismo tema, problema y cuestiones que en todas las anteriores.

Francia, por celebrarse en su campo, pretende acelerar el paso para evitar el fracaso, para 'salvar el planeta'.

2.4. Acuerdos de París

Se denomina Acuerdo de París, dentro de la Convención Marco de las Naciones Unidas sobre el Cambio Climático, al acuerdo, o acuerdos, que establece medidas para la reducción de las emisiones de Gases de Efecto Invernadero (GEI).

Así se marcan horizontes de reducción de emisiones con la aceptación de compromisos por los diferentes países, con objeto de que en ningún caso se sobrepasen los 1,5 a 2 ºC (Acuerdo de París) de incremento de temperatura respecto de los niveles preindustriales. Así, para evitar un cambio climático peligroso, el Acuerdo establece un plan de acción mundial que pone el límite del calentamiento global por debajo de 2 ºC.

El Acuerdo de París tiende, pretensión, de este modo, un puente entre las políticas actuales, reales, y la neutralidad climática, esperanza, que debería existir a finales del siglo.

El instrumento de que se dispone es la reducción de las emisiones. Y con este objetivo inmediato, el objetivo a largo plazo consiste, como se ha dicho, en mantener el aumento de la temperatura media mundial por debajo de 2 °C sobre los niveles preindustriales, con la pretensión de limitar el aumento a 1,5 °C, lo que reducirá considerablemente los riesgos y el impacto del cambio climático.

Las reducciones estarían basadas en los mejores criterios científicos disponibles.

Antes y durante la conferencia de París, los países presentaron sus planes generales nacionales de acción contra el cambio climático (CPDN). Aunque los planes no bastarán para mantener el calentamiento global por debajo de 2 °C, el Acuerdo señalaría el camino para llegar a esa meta.

A fin de cuentas, más esperanzas y deseos que firmeza y compromisos serios.

En resumen, estos serían, pues, los objetivos y las acciones a emprender.

Objetivo: «reforzar la respuesta mundial a la amenaza del cambio climático, en el contexto del desarrollo sostenible y de los esfuerzos por erradicar la pobreza.

Acciones:

a) Mantener el aumento de la temperatura media mundial muy por debajo de 2 °C con respecto a los niveles preindustriales, y proseguir los esfuerzos para limitar ese aumento de la temperatura a 1,5 °C con respecto a los niveles preindustriales, reconociendo que ello reduciría considerablemente los riesgos y los efectos del cambio climático;

b) Aumentar la capacidad de adaptación a los efectos adversos del cambio climático y promover la resiliencia al clima y un desarrollo con bajas emisiones de gases de efecto invernadero, de un modo que no comprometa la producción de alimentos; y

c) Elevar las corrientes financieras a un nivel compatible con una trayectoria que conduzca a un desarrollo resiliente al clima y con bajas emisiones de gases de efecto invernadero.

2.5. De París, 2015, a Madrid, 2019. Dimes y diretes

¿Qué ha ocurrido en estos casi cuatro años que han transcurrido desde la Cumbre de París hasta la anunciada próxima Conferencia de Chile, COP-25, que se celebró en Madrid, tras la problemática social emergente en Chile? En síntesis, aproximémonos a los tres ámbitos en juego.

a) En la esfera de los poderes políticos. Se ha observado una radical marcha atrás, que se ha manifestado mediante la aparición en escena de dos gravísimos negacionistas. Sí, a estas alturas del problema, aún surgen políticos de países poderosos negando la realidad de la situación y la del proceso galopante. Son suficientemente conocidos y basta con esta referencia directa sin más comentarios.

Primero. Donald Trump, presidente de los EE. UU., a la cabeza del negacionismo, con una radical brutalidad en formas y por el contenido de sus actuaciones.

Segundo. Jair Messias Bolsonaro, presidente del Brasil, con sus desaforadas acciones destructoras de los bosques amazónicos.

Tras la presencia de estos señores en el ajedrez del Cambio Climático, podríamos afirmar que Barack Obama y Francisco han salido derrotados, y que sus ideas han sido desplazadas de la primacía de las preocupaciones mundiales.

b) En el plano de la sociedad. Se ha producido una explosión de exigencias para la «salvación del planeta». Ha surgido una nueva fuerza, de raíz social, que desde la tradicional dormición se ha convertido en un movimiento de masas, que, con sus lógicos pros y contras, se ha levantado desde la indiferencia casi general. La jovencita sueca Greta Thunberg, con una rara personalidad, tomó la antorcha del movimiento, y, aparte de la utilización que de ella se haya podido hacer, se ha constituido en líder casi silencioso de multitudes. Hoy la sociedad representa una fuerza de importancia desde la sociedad con netas posibilidades de presión sobre los gobiernos.

c) En el mundo empresarial. Las multinacionales del sector energético se venían preparando desde hacía tiempo para el cambio, compaginando las fuentes energéticas del ya pasado con las nuevas 'renovables para un desarrollo sostenible'. Así se están atreviendo numerosas empresas a publicitar su estar en consonancia con la lucha frente al cambio climático.

Pero lo cierto es que, a pesar de la progresiva concienciación social y de la orientación tomada por las empresas, en los tiempos recientes ha repuntado el negacionismo, algo que resulta en sí sorprendente, pero que constituye una forma de actuación enraizada en lo tradicional. Y ante la 'nueva' situación crítica debida a la resistencia de gobiernos poderosos, se muestran de nuevo dos polos enfrentados: el de la ciencia honesta y el de los dubitativos, seamos generosos dejándolo así, que se sitúan como negacionistas activos.

Y en ese contexto, que sí, que no, que antes sí, ahora no, que tú menos, que … Dimes y diretes, y los compromisos que no se adquieren y los que se adquieren con condiciones, y las condiciones siempre son supuestas, y … se

hace necesaria. Esta situación de nuestro momento histórico, en vísperas de la Conferencia de Madrid, obliga a una renovación de la necesidad de impulsar la difusión del conocimiento científico. Desde nuestro punto de vista interesa con esta finalidad poca, pero clara, palabra a la luz de la ciencia, sin perderse en disquisiciones complejas.

Y no resisto guardarme el deseo de invitar a la reflexión de los 'negacionistas' ofreciéndoles un texto referente de capital significación en nuestra historia: el que denomino 'alegato-testamento' de Jorge Juan de 1773 (17), recordándoles que el *De revolutionibus orbium coelestium* de Nicolás Copérnico se había publicado en 1543, 230 años antes del texto que presentaba el marino científico español, cénit de la Ilustración en España, también en el lecho de muerte como el polaco, con la certeza de que los negacionistas actuales no tendrán herederos allá por el año 2250.

¿Será decente con esto obligar a nuestra Nación a que, después de explicar los *Sistemas* y la *Filosofía Newtoniana*, haya de añadir a cada fenómeno que dependa del movimiento de la Tierra: *pero no se crea éste, que es contra las* ***Sagradas Letras***? ¿**No será ultrajar éstas el pretender que se opongan a las más delicadas demostraciones de Geometría y de Mecánica**? ¿**Podrá ningún Católico sabio entender esto sin escandalizarse**? Y cuando no hubiera en el Reyno luces suficientes para comprehenderlo ¿**dejaría de hacerse risible una Nación que tanta ceguedad mantiene**?

No es posible que su Soberano, lleno de amor y de sabiduría, tal consienta: es preciso que vuelva por el honor de sus Vasallos; y absolutamente necesario, que **se puedan explicar los Sistemas, sin la precisión de haberlos de refutar**: pues no habiendo duda en lo expuesto, tampoco debe haberla en **permitir que la Ciencia se escriba sin semejantes sujeciones**.

En resumen, de París a Madrid, todo han sido 'dimes y diretes', en esta expresión castiza española que retrata maravillosamente el desarrollo del proceso. Y así seguirá hasta Glasgow 26.

2.6. La Conferencia de Madrid, COP-25, preludio de la Cumbre de Glasgow, COP-26

Acaba de concluir la Conferencia de Madrid, celebrada del 2 al 16 de diciembre de 2019. Como se preveía, con dominio de las clases medias de la política carentes de poder de decisión. Así, se presentaba como inútil e insultantemente estéril. Hacía falta la presencia de gobernantes dispuestos a comprometerse personalmente y comprometer, aunque hubieran sido muy pocos los dispuestos a 'salvar el planeta' para la vida, toda, y en ella la humana, ya que como planeta físico no tiene ningún problema. Pero los muchos miles de políticos y funcionarios

que asistieron formalmente a la Conferencia, mostraron principalmente la condición de turistas premiados por sus gobiernos. Poca ciencia en la mayoría y poquísimo interés por la ciencia que pretendían algunos que se exhibiera.

Se presentan en el camino hacia Glasgow los dos modos ya tradicionales que caracterizan a estas reuniones:

Modo 1: Incremento del dominio de las tesis de la ciencia, en tanto que representa el 'poder de la sabiduría' que se impone a las senticiones y a los intereses, cuyas predicciones serían asumidas de manera determinante por los gobernantes, que adquirirían compromisos consecuentes para paliar los gravísimos efectos previstos.

Modo 2: Continuidad de la insuficiencia y deficiencia de las decisiones de los gobernantes en la adopción de compromisos eficientes frente al calentamiento global, con manifestación multitudinaria de la presencia de un elevado número de turistas.

Pecando de optimistas, diremos sólo que, ante el público sensibilizado, destacará la imagen de paseantes que aprovechan la Conferencia como descanso turístico más que la de los trabajadores en defensa del planeta. Tumulto, políticos de menor rango que turistean a costa de los ciudadanos, y que se reúnen para no resolver nada. Escándalo social, vergüenza pública, desazón científica.

3. CONSIDERACIONES COMPLEMENTARIAS

3.1. Unas ideas básicas

Quizás convenga otra introducción, también considerable como básica, para situar los distintos ámbitos en que se organiza de ordinario la intelección humana. Y lo haremos, en principio, en un primer nivel, en el que se sitúan los marcos que clasifican los ámbitos, considerando dos de ellos que se estiman como fundamentales: el del uso lingüístico y el propio de la índole de los 'saberes'.

A) En el marco de la Terminología Lingüística conviene distinguir conceptualmente los ámbitos asociados a las siguientes voces, con objeto de diferenciar con nitidez, tanto como sea posible, la naturaleza de las diversas acciones que deban o puedan arbitrarse.

a) *Predicción*: territorio propio de las ciencias físicas (y químicas), que presentan ante los fenómenos simples la idea deseada de la «exactitud», de modo que, así, ofrecen «seguridad» formal.

Se destaca en este ámbito el valor de la formalización matemática, consecuente con la creencia galileana de que el Universo está escrito en lenguaje matemático, que desarrollarían primeramente Johannes Kepler e Isaac Newton. Las leyes matemáticas de la Naturaleza aplicadas a los fenómenos simples que representan permiten predecir con exactitud y seguridad los resultados futuros.

Cuando los fenómenos son complejos no disponemos de leyes 'exactas', y, en consecuencia 'seguras'. Pero sí se dispone de modelos físico-matemáticos, progresivamente ajustados a la realidad, que conducen a soluciones aproximadas.

b) *Previsión*: campo gramatical apropiado para las ciencias biológicas, territorio de lo posible, de lo probable, de lo «previsible».

c) *Prevención*: recinto apropiado para la medicina, la salud, que adquiere sus dimensiones más precisas en el tema de las vacunas y, sobre todo, en el propio de la Ingeniería sanitaria: higiene ambiental, sanatorios, hospitales, alcantarillado, abastecimiento de agua, etc., etc. … En última instancia de la Vida.

d) *Protección*: ámbito (como término generalizable) de predisposición para la defensa ante los peligros, de ordinario concebidos como próximos.

e) *Prelación:* término más adecuado de naturaleza político-social que debe utilizarse en la toma de decisiones de gobierno, a la hora de optar entre las diferentes posibilidades que se presentan.

B) En el ámbito lingüístico estimado como prevención, elevada ahora ésta a la categoría de marco de referencia para la 'lucha' contra el calentamiento global antropogénico, deben distinguirse los distintos ámbitos del marco de nuestra organización intelectual con objeto de disponer de adecuadas valoraciones para el establecimiento de las decisiones correspondientes al ámbito de la **prelación** de actuaciones.

He aquí una estricta relación de ámbitos intelectuales del marco de 'los saberes'.

1) El del 'conocimiento' que corresponde a la ciencia, por su objetividad, universalidad, y aproximación progresiva a la 'verdad'. Aquí se destaca la Física, la «ciencia por excelencia», como la entronizó Ortega y Gasset.

2) El del 'pensamiento', que corresponde en parte importante a la sentición, en el que se incluyen la Filosofía y las ideologías, como la Política.

3) El de los 'credos', propio de la Religión.

4) El de los intereses (económicos), que se sitúan en la Economía y en concreto, en las Empresas.

5) El de las actuaciones colectivas, propio de la Sociología.

La prevención exige, dada la complejidad de los problemas y la limitación de los medios, el recurso al establecimiento de la prelación: la opción, en el caso que nos atañe, no puede ser otra que la toma de 'firmes' decisiones en detrimento de otras posibles, y ello en los marcos de responsabilidad siguientes, distintos pero interdependientes: 1) los Estados; 2) las Organizaciones internacionales; 3) las Empresas; y 4) los Ciudadanos, la sociedad.

He aquí, y así, el reto para nuestras 'generaciones' presentes (y las futuras).

3.2. Visión de conjunto

La variable más característica para designar el calentamiento es lógicamente la temperatura. Así, se admite la 'temperatura media' del planeta, que se estima mediante cálculo de las temperaturas registradas en numerosos puntos. Y haciendo uso de modelos matemáticos progresivamente mejorados se calcula este valor medio de referencia. Y con ellos puede estimarse que la temperatura media ha subido algo más de 1 ºC en los últimos cincuenta años. Y con respecto a estas notas de referencia se lanzan las ideas de control del calentamiento con orientaciones de futuro poniendo límites a la frontera del incremento de 2 ºC, situación estimada calamitosa para la vida.

Estos modelos se aplican tomando como variable fundamental la cantidad de emisiones y a partir de este dato (conocido en el pasado, estimado hacia el futuro) predecir lo que sucederá en el futuro en función de las emisiones generadas.

4. EL CALENTAMIENTO GLOBAL Y LA SALUD

El CG puede impactar directamente sobre la salud, por ej. a través de las radiaciones UV, golpes de calor, accidentes causados por fenómenos meteorológicos o aparición de patologías vinculadas.

El CG puede también impactar indirectamente, por ejemplo, alterando las condiciones de los vectores de las enfermedades, reduciendo la productividad agrícola y ganadera.

La OMS señala cinco principales efectos sanitarios del cambio climático:

1. La desnutrición.

2. Las muertes y lesiones causadas por las tormentas e inundaciones (las inundaciones también pueden ser seguidas por los brotes de enfermedades como el cólera).

3. La escasez de agua/contaminación/sequías e inundaciones repentinas, con aumento de las enfermedades diarreicas.

4. Olas de calor, con aumentos directos en la morbilidad y la mortalidad y efectos indirectos a través de incrementos en el ozono a nivel de suelo, contribuyendo a los ataques de asma.

5. Las enfermedades transmitidas por vectores, como la malaria y el dengue.

Los grupos poblacionales vulnerables que se consideran especialmente son:

1. Enfermos crónicos, con necesidades especiales.

2. Excluidos sociales.

3. Comunidades marginadas y hacinadas.

4. Enfermos encamados.

5. Enfermos sometidos a tratamientos especiales.

6. Trabajadores con labores extenuantes exteriores.

7. Niños muy pequeños.

8. Mujeres y varones ancianos.

EPÍLOGO

Primero. Unas frases para la reflexión (18)

1. Sentencia popular: «Es difícil conseguir que un hombre entienda algo cuando su salario depende de que no lo entienda».

2. «La era de la falta de decisión, las medias tintas, los paños calientes y los expedientes confusos está llegando a su fin. En su lugar estamos iniciando un período de consecuencias» (12 de noviembre de 1936) [Sir Winston Churchill (1874-1965)].

3. «Usted debe ver en sí mismo el cambio que le gustaría ver en el mundo» [Mahatma Ghandi (1869-1948)].

4. «No hay duda de que un pequeño grupo de ciudadanos preocupados pueden cambiar el mundo. De hecho, son los únicos que lo han logrado» [Margareth Mead (1901-1978)].

Segundo. A modo de conclusión

Sin ignorar la realidad sociopolítica en la que nos encontramos, en tanto que científicos, debemos mantenernos firmes en nuestro saber, en la línea que se ha venido desarrollando en la Real Academia Nacional de Medicina de España, firmeza en la ciencia, contra toda y tanta anticiencia fundada en ideologías e intereses.

La Tierra está, en la fase actual humana, sometida a un evidente calentamiento, es decir, a un incremento de su temperatura media, que afecta no sólo a su cobertura gaseosa, la atmósfera, sino también, y de manera asaz importante, a la hidrosfera y a la litosfera. ¡No hay la menor duda! es el grito que debemos lanzar desde el conocimiento científico. Y, por supuesto, acompañarlo del deber moral, en principio y al menos, de afirmarlo con base en la ciencia. Sólo queda que demos testimonio de compromiso con la 'Casa común', el bien común primario, que es el planeta Tierra.

AGRADECIMIENTOS

A la Prof. Dominga Trujillo, con quien presentamos, en colaboración, el cuerpo de la primera parte de este artículo, publicado en la revista del Instituto de Estudios Canarios.

NOTAS

(1) Aguilar Peris, J. (2003):*El efecto invernadero, el cambio climático, la crisis medioambiental y el futuro de la Tierra.* Madrid: Real Academia Nacional de Medicina.

(2) El sillón de física lo ocuparía posteriormente el muy prestigioso profesor Alberto Galindo Tixaire, otro de nuestros maestros., el 7 de junio de 2011.

(3) Con la importante contribución de la profesora de la Universidad de La Laguna, Dominga Trujillo Jacinto del Castillo (2009): *Anuario del Instituto de Estudios Canarios*, págs. 181-218.

(4) Carreras Delgado, J.L. (2007): «El cambio climático visto por un médico». *Anales de la RANME,* CXXIV, 3.

(5) Puede verse la conferencia en vídeo en la *web* de la Real Academia Nacional de Medicina de España.

(6) A la espera de su publicación (2020): «Calentamiento global: aspectos astronómicos, físicos y químicos» en *Beresit,* Revista de la Cofradía Internacional de Investigadores de Toledo.

(7) «Consecuencias del calentamiento global en la salud».

(8) «Calentamiento global: consecuencias sanitarias y prevención de las mismas».

(9) González de Posada, F. y Trujillo, D. (2009): «Cambio climático: consideraciones astronómicas y físicas. Aplicación a Canarias», *Anuario del Instituto de Estudios Canarios.*

(10) Hasta muy recientemente una parte considerable de científicos se han manifestado dudosos o negacionistas del cambio. A finales del año 2008 aunque parezca extraño (… la importancia del triunfo de Obama en las elecciones presidenciales de los EE UU …) los negacionistas o se han convertido o guardan silencio. (¡Los científicos –cuando hay ideologías y políticas de por medio, gran parte al menos– somos … de la misma *especie* que el resto de los humanos!).

(11) Noticia del debate organizado por la Fundación BBVA en Madrid el 6 de octubre de 2008. (*El País,* 7 de octubre de 2008, p. 30).

(12) Así, por ejemplo, se constata mediante fotografías por satélites la amenaza para la supervivencia de la placa de Vilkins, de manera que la masa de hielo que une las islas Charcot y Latady presentan tan grandes grietas que se piensa será el mayor desgajamiento del continente austral. (De los registros térmicos de los últimos 50 años en la Antártida se estima que la temperatura media se ha elevado en ella unos 2,5 ºC).

(13) *El Mundo Digital*, 9.10.2008.

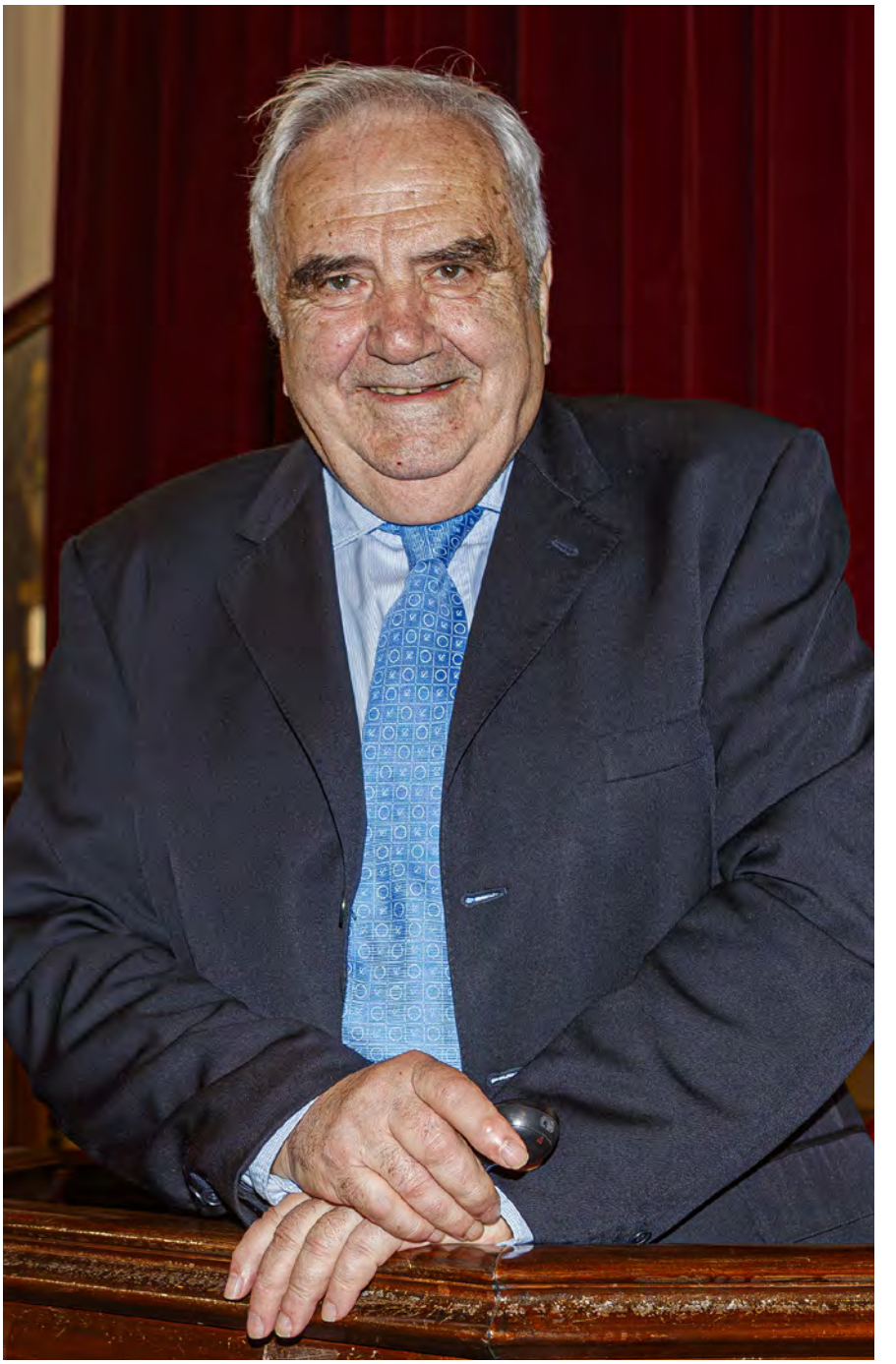
(14) *El País,* 24.11.2008, p. 36.

(15) Puede verse la conferencia en vídeo en la *web* la Real Academia Nacional de Medicina de España.

(16) En el marco de las críticas, le reprocharon, por otra parte, que aprobó extracciones de carbón en el Ártico.

(17) Jorge Juan (1773) *El estado de la Astronomía en Europa.* Publicado en la 2ª edición de las *Observaciones astronómicas y físicas.* Se mantiene la escritura del texto original.

(18) Esta selección se las debo al Dr. José Ramón Calvo Fernández, compañero de la Academia de Ciencias, Ingeniería y Humanidades de Lanzarote.



Dr. D. Ramón Cisterna Cancer

SESIÓN CIENTIFICA
DEL DÍA 16 DE MARZO DE 2023

PRESIDE EL

EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

DE VIRUS Y PANDEMIAS

POR EL

PROF. D. RAMÓN CISTERNA CANCER
ACADÉMICO CORRESPONDIENTE
DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA
CATEDRÁTICO EMÉRITO DE MICROBIOLOGÍA
DE LA UNIVERSIDAD DEL PAIS VASCO

*Original no disponible

SESIÓN CIENTIFICA
DEL DÍA 30 DE MARZO DE 2023

PRESIDE EL

EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

EVOLUCIÓN Y RETOS DE FUTURO EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES CEREBRALES

POR LA

DRA. Dª MARTA CLARAMONTE DE LA VIUDA

PROFESORA ASOCIADA DE NEUROCIRUGÍA
DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

PRESENTADA POR EL

EXCMO. SR. D. VICENTE CALATAYUD MALDONADO

ACADÉMICO DE NÚMERO

Excmo. Sr. D. Vicente Calatayud Maldonado

Excmo. Sr. Presidente de la RAMEZ, Excmos. e Ilmos. Sras. y Sres. Académicos. Autoridades académicas, civiles y militares, Sras. y Sres., compañeros y amigos. Familia Ortiz Claramonte, querida Marta.

Permítanme que comience esta, para mi, por los afectos y apegos, difícil presentación, apoyándome en mi admirado Caballero Andante y su Escudero, que nuestra conferenciante de hoy ha compartido en aquella Mancha, llana, vivencias, trabajo, esfuerzo, sentimiento, amor y maternidad.

Muy filósofo estás, Sancho —decía dos Quijote—, muy a lo discreto hablas. Lo que te sé decir es que no hay fortuna en el mundo, ni las cosas que en él suceden, buenas o malas que sean… y de aquí viene lo que suele decirse: que cada uno, vos también querida Marta, es artífice de su aventura.

Siguiendo con el símil: De la misma forma que fue observada aquella dama de sus sueños, hoy a vos Dra. Claramonte dentro de las neurociencias quirúrgicas, se os contempla y admira como una científica sin tacha, grave sin soberbia, entrañable con modestia, agradecida por cortés, cortés por bien educada, y, alta por linaje, a causa de que sobre la buena sangre resplandece y campea la sabiduría con muchos grados de perfección.. (Parte II, Capítulo XXXII).

En la vida hay ocasiones, momentos y vivencias que a veces nos desbordan. Hoy me siento totalmente desbordado. Desbordado desde el punto de vista emocional y profesional al encontrarme acompañando a la Dra. Marta Claramonte de la Viuda, primera y última residente en mi vida activa como neurocirujano. Compañera de esta nueva generación, que ha sabido orientar y tomar el testigo dominando con acierto la nueva neurocirugía, y contribuyendo además a la promoción y transmisión de las nuevas técnicas. Impregnando su práctica de humanismo.

No se puede hablar del «arte de ser médico» sin antes abordar el «arte de enseñar a ser médicos». Desde las primeras civilizaciones nos consta que la medicina y la cirugía son arte que se viene transmitiendo de generación en generación: los papiros del Antiguo Egipto, textos sagrados, el código hipocrático, los tratados de Celso, Galeno, la evolución del hospital, de la universidad, etc. Todo responde a la necesidad de transmitir unos conocimientos vitales para la sociedad.

Marta Claramonte, sin duda, estudio medicina por altruismo, por esa tendencia innata que tienen algunas personas para ayudar a los demás de forma desinteresada, y además por la enseñanza que esta profesión aporta, no sólo en relación a la propia disciplina, sino a nivel científico, en la relación con los pacientes, y por supuesto también en reciprocidad con uno mismo.

Licenciada en Medicina y Cirugía, en la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza en junio de 2001. Un brillante expediente le animó a escoger la especialidad de Neurocirugía tras el correspondiente examen MIR.

Aprender, más allá de la propia formación, se puede hacer a través de la relación con las personas que viven situaciones hondamente únicas. La neurocirugía le permitió comprender el sufrimiento humano desde dentro, y le dio la oportunidad que ella ha deseado siempre: ayudar a las personas a recobrar la salud. La neurocirugía de la satisfacción de ayudar al prójimo, «el placer de hacer algo por alguien» y «asumir el privilegio de tener la vida de alguien en tus manos».

Vive una fase en la que se reafirma en su elección. Una visión más real de la neurocirugía actual, en la que capta la nueva situación de los neurocientíficos, encontrando una profesión, cada vez más burocratizada, más cercana a la tecnología y, más alejada de los principios clásicos de la medicina, un progresivo desprestigio social y económico, y a pesar de todo ello Marta Claramonte se muestra satisfecha de su elección.

Tras obtener, como ya he indicado, un buen número en el examen MIR escoge la Especialidad en Neurocirugía, que inicia en el Hospital Clínico Universitario «Lozano Blesa» de Zaragoza, en junio 2002, finalizando en junio 2007.

Aterrizando de golpe en el s. XXI y enfrentándose a unas circunstancias radicalmente distintas: una medicina más burocratizada, escasamente pensante, un patrón social pobremente reconocido, una universidad posiblemente más estructurada, tecnológicamente, mucho mas avanzada digitalmente, etc. Pero con la misma necesidad de adquirir conocimientos y habilidades que harían de ella una de los galenos que merece nuestra sociedad. Autora de diferentes ponencias en congresos nacionales e internacionales e intentando, comprender la nueva forma de analizar y ver la estructura del hombre sano, del enfermo biológico y psicológico. Con la finalidad de diagnosticar y trazar líneas personalizadas de tratamiento para cada patología.

Pone en práctica muchos conocimientos adquiridos en la vida real, trabajando codo a codo con otros profesionales evaluando la capacidad de comunicación tanto con los pacientes y sus familiares como con otros equipos médicos especializados en las diferentes ramas de las neurociencias y de la medicina en

general. Mantuvo siempre una predisposición para trabajar con otras áreas de conocimiento, solicitar la opinión de otros profesionales, psicólogos, psiquiatras, sanitarios, consiguiendo una excelente cultura común interdisciplinaria.

Desde julio 2007 a febrero 2011, desarrolló su actividad como Facultativo Especialista de Área en Neurocirugía en el Hospital Clínico Universitario «Lozano Blesa» de Zaragoza, demostrando el dominio del arte quirúrgico junto a un extraordinario «don de gentes», innato, ese «algo más» que le permite, de forma súbita, establecer puentes afectivos y emocionales con cuantos la rodean.

El «don de gentes» es, en sí mismo, un potentísimo acelerador de éxito, el multiplicador más eficaz y la herramienta que consigue hacer saltar todos los límites del resto de sus cualidades y que se contagia con si fuera en «tsunami» imposible de parar. No tiene que ver mucho con lo «racional» y sí con lo emocional.

Realiza con éxito el programa de Doctorado en Cirugía por la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, cursos 2002-2003 y 2003-2004, obtención de Diploma de Estudios Avanzados en septiembre 2004.

Hay especialidades que son esenciales en cualquier sociedad, que han sobrepasado modas y tradiciones por el simple hecho de que se necesitan. La neurocirugía es una de ellas, porque año tras año son muchos los graduados, antes licenciados, que deciden que la neurocirugía es su mejor opción, o que es la especialidad que quieren ejercer por el resto de sus vidas.

Los neurocirujanos están obligados a recorrer un sinuoso camino de aprendizaje a lo largo de la vida, para mantener una formación continua en neurociencias y un permanente auto-aprendizaje.

El avance científico ayuda a que muchas enfermedades lleguen a su fin con algún tipo de mejora o curación, aunque lamentablemente, en algún momento surgen nuevas patologías o enfermedades que ponen en jaque años de estudio para obligar a los equipos a poner nuevamente manos a la obra y desentrañar las afecciones que pueden surgir en los órganos del cuerpo. «La psicología de la aversión por ejemplo en tiempos de la COVID-19»; ser cautelosos con los «diagnósticos viscerales», con los juicios precipitados e irracionales acerca del nuevo proceso. Mensaje que queda explícito en tiempos donde la ansiedad y los eventos contaminantes parecen regir el comportamiento humano.

Contratada tras el oportuno concurso oposición como Facultativo Especialista en Área en Neurocirugía en el Hospital General de Ciudad Real en febrero 2011.

Profesora colaboradora de prácticas de la Facultado de Medicina de Ciudad Real, Universidad de Castilla La Mancha cursos 2014-2015 y 2015-2016. Etapa que compartió con Ismael y con la maternidad de Claudia, Darío y Martín, complementos indispensables para seguir trasmitiendo inquietud, saberes y felicidad.

Es evidente que la Dra. Marta Claramonte fue cubriendo los diferentes ciclos que la neurocirugía exige, en los que se va requiriendo mayor compromiso con cada progreso, obligando a invertir mas tiempo en la renovación de los conocimientos y habilidades. El neurocirujano debe ser capaz de comprender las nuevas formas de ver, estudiar y analizar la estructura, el soma, del hombre sano a nivel biológico y psicológico, que permita diagnosticar y trazar líneas de tratamiento nuevas o recordar las clásicas para cada patología. Completando sus prestezas poniendo en práctica, además, los conocimientos adquiridos en la vida real, y la capacidad de comunicación y convivencia, con los pacientes y sus familiares.

Cierra este circulo volviendo como Facultativo Especialista del Área en Neurocirugía en el Hospital Clínico Universitario «Lozano Blesa» y Profesora Asociada Médico del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza desde febrero 2017 hasta el momento actual.

Autora de numerosas publicaciones en revistas nacionales e internacionales en donde ha puesto de manifiesto su desarrollo principalmente en la cirugía mínimamente invasiva craneal y espinal, abordajes endoscopios intracraneales y base de cráneo, así como cirugía vascular cerebral, estenosis de canal, hernia discal lumbar, hernia discal cervical, etc.

Es experta en neurocirugía guiada por imagen. Destaca por la labor divulgativa de la neurocirugía y su humanidad en la relación con el paciente, fundamentalmente dirigidas al perfeccionamiento de sofisticadas técnicas quirúrgicas incluyendo procedimientos de cirugía despierta, en tumores del Sistema Nervioso. La cirugía despierta en el hemisferio derecho no intenta buscar los centros donde se encuentren las emociones o la cognición de forma aislada, sino que trata de encontrar los puntos críticos de las funciones que necesitan estar conservadas para que cada uno de los procesos pueda seguir funcionando. Pionera en técnicas como la resección de tumores cerebrales guiada por fluorescencia.

Su trayectoria profesional incluye puestos de responsabilidad en las más importantes sociedades neuroquirúrgicas nacionales e internacionales, organización de congresos, reuniones científicas relacionadas con las mismas, así como participación en múltiples eventos.

Miembro de la Sociedad Española de Neurocirugía (SENEC), grupo de trabajo de Neuro-Oncología.

Miembro de la Sociedad Española de Neurorraquis.

Miembro de la Sociedad Española de Base de Cráneo (SEBAC).

Participado en numerosos cursos y congresos de estas diferentes Sociedades Científicas.

La atención médica, la neurocirugía puede promover la creatividad, la innovación, la inspiración y la curación sobre todo si se acompaña de acordes musicales. Está probado científicamente que la música produce una serie de emociones que causan reacciones fisiológicas y modifica nuestro estado de ánimo. La Dra. Marta Claramonte no solo domina el arte de la neurocirugía. También es amante y estudiosa de la música, estudió piano cursando en el conservatorio hasta 6º curso.

La tecnología, la música y la medicina no tienen mucho en común. Pero la Dra. Claramonte, ha sido capaz de aunar entusiasmos e ilusionarse con cada uno de estos aspectos ya que la neurocirugía le ofrece la oportunidad de aprovechar lo mejor de estos tres mundos.

Probablemente porque la música conecta directamente con el subconsciente y estimula las diferentes partes del cerebro para actuar neuroquirurgicamente con acordes entre neuronas, vasos sanguíneos y glia.

Sres. y Sras. El siguiente paso, de lo que comenzamos a estudiar hoy, es la necesidad de abordar las funciones cerebrales complejas (cognición semántica, cognición social, atención…), más allá de la resonancia magnética y la cirugía despierta. La robotización del ser humano. Creo que caminamos hacia las ciencias computacionales y la Física cuántica.

Querida Marta Claramonte de la Viuda, fui testigo de sus comienzos, la visité en nuestra querida Mancha, en Ciudad Real y hoy la acompaño, para aprender de Vd., en esta Real Institución.

Comprobaremos su proceso de crecimiento enfocado en la neurociencia quirúrgica, como habrá mejorado sus capacidades en el manejo quirúrgico y como a difundido sus saberes.

Ha vuelto a sus raíces, y lo hace hoy en esta Real Academia, lugar sorprendente que unifica ciencia, sabiduría, arte, academicismo y humanismo, una institución, una villa mágica donde podrá ensamblar y articular música, medicina y cultura.

No cabe duda de que queda un largo camino por recorrer. Pero será emocionante escuchar y aprender de las nuevas generaciones el camino a seguir adaptando lo que fue a lo que está por llegar.

Muchas gracias.

Dra. Dña. Marta Claramonte de la Viuda

TUMORES CEREBRALES: EVOLUCIÓN Y RETOS DE FUTURO EN SU TRATAMIENTO

Ha transcurrido un siglo desde las primeras publicaciones sobre tumores cerebrales y el trabajo pionero desarrollado por Harvey Cushing y sus colaboradores. En esos momentos el desarrollo principal versaba sobre los aspectos básicos del diagnóstico y manejo de esta patología. Sin embargo, en los últimos 20 años el avance en diferentes áreas relacionadas con el tratamiento de los tumores cerebrales se ha acelerado debido a diferentes factores que analizaremos y que permiten que hayamos asistido a un verdadero cambio en el enfoque terapéutico y pronóstico de esta patología.

Dentro del concepto de tumores cerebrales se describen hoy más de 120 tipos de tumores, siendo un 71% clasificados como benignos y 29% malignos. Se pueden describir y clasificar según una clasificación topográfica en supratentoriales e infratentoriales o por lóbulos y la clasificación anatomopatológica de la OMS es la que se sigue de modo habitual, habiendo sido revisada por última vez en 2021. El pronóstico de los tumores malignos primarios cerebrales sigue siendo ominoso, con sólo un 6% de supervivencia a 5 años. Es un área en crecimiento y conocimiento constante, por la mejora de los medios diagnósticos aumenta su diagnóstico en número y, conforme ha mejorado la supervivencia de los tumores de otras áreas, se ha incrementado la incidencia de metástasis cerebral en los últimos años. La clasificación de la OMS, que es nuestra guía para la nomenclatura, ha sufrido una evolución con un cambio de paradigma en la última revisión, realizada en 2021, introduciendo tipos y subtipos según características genéticas y moleculares, por primera vez, además de la caracterización histológica. La evolución afecta a la nomenclatura y a los métodos de diagnóstico y tratamiento como veremos de forma desarrollada a continuación. Un mejor conocimiento de la oncogénesis molecular de diferentes tumores ha provocado multitud de ensayos para desarrollar terapias dirigidas. Una mejora importantísima de los medios diagnósticos ha llevado a una gran mejoría en la localización anatómica y funcional de la masa tumoral en relación con la sustancia cerebral circundante, la mejora de la orientación quirúrgica con mejores resultados.

Se produce un salto evolutivo en el siglo XX en el tratamiento de esta patología gracias al desarrollo de la anestesia general , un mejor control de la infección en el periodo peroperatorio, mejor control de la pérdida hemática intrínseca al proceso quirúrgico, también gracias al desarrollo y mejora de la coagulación y aspiración en las cirugías y todo ello en conjunto hace posible tratar procesos más complejos con menor riesgo y mejores resultados aunque sigue tratándose de intervenciones con elevada morbi-mortalidad. En los últimos 30 años se ha acelerado este cambio debido a diferentes aspectos que enumeramos a continuación e iremos desarrollando:

1. Mejor planificación previa de la resección secuencias de imagen multimodal, diagnóstico más precoz y preciso.

2. Guia durante la propia resección, navegación, imagen intraoperatoria, técnicas tisulares.

3. Técnica para realizar eliminación del tejido: Aspiración ultrasónica, coagulación, otros tipos de ablación.

4. Control de los límites de la resección. Monitorización funcional más completa.

5. Mejora de materiales hemostáticos y sellantes que permiten mejorar resultados de cirugías de complejidad creciente.

6. Desarrollo de cirugía endoscópica, abordajes mínimamente invasivos, nuevos abordajes.

1. Mejora de los medios diagnósticos: partiendo de neumoencefalografía llegamos al TAC, RM y sus secuencias avanzadas, sin olvidar el desarrollo de la arteriografía cerebral y los procedimientos de neurointervencionismo . Los avances en las técnicas de imagen incluyen el desarrollo de técnicas como TAC con aparatos capaces de realizar secuencias con multitud de cortes en poco tiempo, pero, sobre todo, y en relación con la patología oncológica cerebral, en la resonancia magnética. Las imágenes de resonancia aportan detalles anatómicos precisos y permiten localización funcional y mejor análisis tisular usando realce dinámico, secuencias de difusión, perfusión y espectroscopia. La tractografía mediante RM permite planificación previa de la exéresis teniendo en cuenta aspectos funcionales importantes para prevenir secuelas. La RM funcional permite localizar áreas implicadas en el movimiento, lenguaje, visión y mejorar así nuestra planificación quirúrgica. El uso del PET con aminoácidos (C-Metionina, F-tirosina, F-DOPA) nos ofrece información de tipo metabólico que resulta de utilidad para detección precoz de recidivas en el seguimiento postoperatorio y diagnóstico diferencial con otros procesos, fundamentalmente para diferenciar recidiva de radionecrosis.

A través de estas técnicas es posible ahora una mejor aproximación a la diseminación del tumor y valorar los cambios tisulares debidos a los diferentes tratamientos. Igualmente es importante la posibilidad de uso de estas técnicas de modo intraoperatorio fusionando las imágenes de RM y TC con el neuronavegador, para localización de los tumores, sobre todo en tumores profundos y ayuda al cirujano a mantener la orientación intracraneal y, además, valorar la extensión de la resección al final de la cirugía, con el uso de la resonancia intraoperatoria.

2. Mejora de medios intraoperatorios. estereotaxia, endoscopia cerebral intraventricular y acceso a base de cráneo (endoscopia endonasal), fluorescencia intraoperatoria (verde indocianina y 5-ALA). La mayoría de los tumores benignos se pueden tratar y curar y una mayoría de pacientes experimentan menos complicaciones y mejoran su calidad de vida. Un ejemplo de lo que se puede abordar con técnicas modernas y abordajes novedosos se evidencia en el tratamiento de los tumores de base de cráneo. La exéresis radical de tumores, incluso malignos, resulta en un aumento del tiempo de supervivencia con una tasa relativamente baja de complicaciones. En este tipo de cirugías nos ayudamos del uso de neuronavegación, uso del ecógrafo intraoperatorio, y mapeo cortical, cuando es necesario, con el fin último de resecar el tumor con preservación de las zonas funcionales próximas a los límites tumorales.

El uso del marco de estereotaxia, en la actualidad, el más extendido es el marco de Leksell ,ha permitido disponer de gran precisión para acceder a procesos profundos focalizados y también en procesos no oncológicos que necesitan una localización muy precisa de estructuras. como en la neurocirugía funcional para tratar enfermedad de Parkinson, distonía, epilepsia, dolor crónico. El sistema fue desarrollado por Lekskell en los años 40, su aparato estaba formado por un cubo que se fijaba al cráneo del paciente y disponía de un arco móvil, que a su vez se fijaba al cubo. En el arco se introducía una sonda que llegaba al punto seleccionado. Aún hoy día persiste la utilización de su Guía Esterotáctica, con ligeras adaptaciones de la original y siendo la más ampliamente aceptada y utilizada. Esta técnica se realiza habitualmente con anestesia local y consiste en colocar al paciente el marco estereotáctico sujeto al cráneo en los 4 puntos en los que se fija. Sobre el marco se colocan unos paneles o localizadores que llevan unas marcas radiopacas y que aparecerán después en los estudios radiológicos (habitualmente un TAC). Seguidamente se realiza el estudio radiológico que permite visualizar la lesión o punto diana al que queremos acceder y se visualizarán los marcadores situados en la guía que nos permiten calcular unas coordenadas en los tres ejes del espacio. que posteriormente se trasladan al sistema en el quirófano permitiendo introducir una aguja de biopsia, electrodo, estimulador en el punto deseado.

La neuronavegación ha supuesto un avance importantísimo tanto en la planificación previa a la cirugía , permitiendo abordajes más precisos, seguros y menos invasivos como durante la intervención .Permite localizar puntos y trayectorias, a tiempo real con margen inferior a 3 mm.La tecnología es similar a sistemas GPS, necesita de TC o RM previas que se integran con los datos tomados en quirófano sobre el paciente, puede usar sistema óptico o magnético y el marco de referencia es un dispositivo situado en el paciente.El navegador permite localizar puntos planificados y también trayectorias por lo que es especialmente útil, no sólo en las cirugías de resección tumoral sino también en la realización de biopsias además con la posibilidad de usar brazo robótico añadido .El navegador permite fusionar diferentes estudios diagnósticos, como TAC y RM , también RM y PET. Las limitaciones del navegador durante la resección tumoral vienen por el desplazamiento de las estructuras cerebrales durante la exéresis tumoral y al finalizarla, lo que produce cierta imprecisión respecto al registro inicial (que se realizó en el paciente antes de intervenido) que se resuelve con la RM intraoperatoria en los centros donde se dispone, para tener control en tiempo real. También el navegador permite integrar las imágenes con el microscopio y aumentar así la información y seguridad del proceso quirúrgico.

Se está desarrollando actualmente la microscopía confocal que ofrece excelente correlación con la anatomía patológica en menos de 1 min, útil sobre todo para muestreo de los bordes tumorales, existen sistemas ya comercializados y en uso, aunque todavía no se ha generalizado.

Fluorescencia intraoperatoria. El uso de 5-ALA en gliomas de alto grado ha supuesto un avance importante en la cirugía de este tipo de procesos, además disponemos del verde de indocianina para control de estructuras vasculares en la cirugía tumoral, añadido a su uso principal en cirugía de patología vascular propiamente.

El ácido 5 aminolevulínico se trata de una molécula intracelular utilizada por Stummer en 1998. Es un precursor bioquímico natural del grupo hemo que se metaboliza en la mitocondria dando lugar a porfirinas fluorescentes como la protoporfirina IX. Tiene una absorción intestinal activa y atraviesa mal la barrera hematoencefálica sana, pero atraviesa con facilidad esta misma cuando está alterada. La administración sistémica de 5-ALA provoca una sobrecarga del metabolismo celular de las porfirinas y la acumulación de protoporfirina IX en algunos epitelios y en las células de los gliomas de alto grado, siendo su concentración significativamente más alta en tejido maligno que en el cerebro normal. Al utilizar una luz azul (longitud de onda de 400 nm) es intensamente fluorescente.

El modo de uso es administrarlo al paciente vía oral unas 2 h antes de la inducción anestésica, esta sustancia es captada por las células tumorales, el efecto máximo de fluorescencia ocurre entre 6-9 h después de su ingesta. Intraoperatoriamente se enciende la luz ultravioleta del microscopio quirúrgico y permite identificar las zonas fluorescentes. Las zonas de más captación en rojo corresponden a tumor sólido, mientras que las zonas que se tiñen de rosa corresponden a células tumorales infiltradas o borde invasivo. El tejido sano se ve en color azul. A destacar que el tejido necrótico no se tiñe y algunas estructuras como los plexos coroideos se tiñen de color rosáceo.

La endoscopia cerebral ha experimentado gran desarrollo en las últimas décadas, con uso en tumores hipofisarios, tumores de base craneal, tumores intraventriculares y paraventriculares e hidrocefalia obstructiva de causa tumoral. El desarrollo del instrumental, el apoyo en los sistemas de navegación, robótica y neuroestimulación de pares craneales ha permitido su avance y generalización de uso y el desarrollo de abordajes novedosos.

3. Técnicas de ablación tisular

El uso de la coagulación bipolar supuso un gran avance en la mejora de la hemostasia durante el procedimiento aumentando la seguridad de este y reduciendo el tiempo quirúrgico de forma considerable por todo ello mejorando los resultados tras la cirugía. El aspirador ultrasónico ayuda a realizar la exéresis tumoral aspirando el tejido y preservando estructuras vasculares lo que ha contribuido también al mejor manejo intraoperatorio de los tumores.

Láser intersticial Termal Therapy, capaz de realizar destrucción térmica controlada en tiempo real en RM, se requiere de mínimo acceso para introducir fibra, se introduce a través de agujero de trépano. Presenta limitaciones en planificación, cobertura del volumen tumoral ablación de tumores granes. La literatura existente en este momento no ofrece evidencia científica clara.

Los ultrasonidos focalizados todavía no disponibles como verdadera cirugía, las lesiones son demasiado pequeñas, pero hay opciones técnicas en desarrollo para aumentar el tamaño. Las lesiones grandes podrían ser también un límite. Se están usando de modo experimental para apertura de barrera y administración de fármacos.

4. Monitorización funcional. Cirugía en paciente despierto

El conocimiento de las funciones cerebrales y su ubicación en la corteza cerebral ya parte de la antigüedad, pero gracias a los estudios de corteza cerebral en animales realizados por Rolando, Fluorens, Hitzig se produjo un gran avance. Los hitos en el desarrollo del conocimiento de esta área vienen marcados

por las descripciones de Paul Brocca en 1864(describe el área involucrada en la generación del lenguaje), Carl Wernicke en 1874 (describe la afasia sensorial) y Sir Victor Horsley, Fedor Krause y Wilder Penfield. En 1909 Brodmann define las áreas cerebrales según su función y las numera del 1al 47, y en los años 40 Penfield elabora mapa cerebral cortical. Todo ello sustenta, gracias al desarrollo de técnicas anestésicas y neurofisiológicas, la posibilidad de realizar mapeo cerebral con el paciente despierto, inicialmente desarrollado para cirugía de la epilepsia con las contribuciones de Mitchel Berger y Hugges Duffau. En España el Dr Conesa inicia esta técnica para intervenir un tumor cerebral y a partir de ahí ha habido una generalización de la técnica a la mayoría de los servicios de Neurocirugía en España. La técnica de monitorización intraoperatoria de funciones neurológicas con el paciente despierto busca localizar las áreas elocuentes próximas a la tumoración que queremos resecar, para minimizar la posibilidad de secuelas con el máximo grado de resección posible. La función motora es la más sencilla y reproducible de localizar y monitorizar, localizando el área motora primaria y área motora suplementaria. La función del lenguaje es la más compleja, pero en la actualidad se puede monitorizar un idioma de forma estandarizada y también en pacientes multilingües. En este momento están en desarrollo la función visual y funciones cognitivas y ejecutivas en hemisferio no dominante. Conforme se ha ido desarrollando y ampliando se ha ido progresando también en el conocimiento de los tractos y se tiene un conocimiento más amplio de la génesis de secuelas por afectación no sólo del área cortical sino también por afectación del tracto durante la intervención. Actualmente, en uso, además de la cirugía oncológica y de la epilepsia, también en patología vascular, neurocirugía funcional. Para considerar como factores limitantes la curva de aprendizaje, el tiempo quirúrgico que se prolonga y la adecuada selección del paciente. El procedimiento se realizará con una comunicación constante y efectiva entre todo el equipo implicado para realizar con éxito el procedimiento. (Anestesia, Neurocirugía, Neurofisiología, Neuropsicología)

Actualmente, se está desarrollando la monitorización de la función visual y cognitivas y ejecutivas en el hemisferio no dominante. El estudio de la afectación del lenguaje al tratar patología en hemisferio no dominante ofrece una visión más completa y compleja, véase por ejemplo las parafasias, perseveraciones, la afectación de la memoria de trabajo. El estudio del lenguaje en ambidiestros o en diestros atípico revela que la organización en redes subcorticales se realiza en espejo respecto a hemisferio dominante.

Las funciones cognitivas (visuoespaciales)y las funciones metacognitivas (reconocimiento de emociones: empatía en relación con fascículo arcuato derecho atribución de intención a otros relacionado con cíngulo derecho) impor-

tantes para la calidad de vida del paciente y fundamentales para su reincorporación a su vida habitual también están en fase de desarrollo

Las perspectivas de futuro en el mapeo cerebral implican al hemisferio no dominante para mejor control de funciones cognitivas, el mapeo motor en hemisferio no dominante resulta útil para tareas de coordinación bimanual, todo ello buscando beneficios en la vuelta a la normalidad familiar, social y laboral de nuestros pacientes. Nuestra expectativa es desarrollar un atlas de la sustancia blanca cerebral en el futuro.

Uso de robots en cirugía

Actualmente en uso para biopsias y exéresis tumorales, Neuro arm robot compatible con RM en uso desde 2013

5. Desarrollo de materiales hemostáticos y sellantes.

La investigación y creación de materiales para mejorar la hemostasia con matrices hemostáticas, algunas con trombina, para favorecer la agregación plaquetaria y conseguir hemostasia, nos ha permitido mejorar los resultados en cuanto a reducción de sangrados postquirúrgicos, y ha facilitado el desarrollo de abordajes en patología de base de cráneo, donde controlarla durante el abordaje resulta crítico, además de en el postoperatorio, por ejemplo, abordajes en patología de base de cráneo.

La disponibilidad actual de diferentes materiales sellantes, algunos a base de fibrinógeno y trombina, otros basados en tecnología de polímeros para minimizar la fístula de líquido cefalorraquídeo tras la intervención, nos ha permitido reducir esta complicación de modo claro también.

6. Desarrollo de cirugía endoscópica, nuevos abordajes y abordajes mínimamente invasivos. El avance de la cirugía endoscópica ha permitido acceder a estructuras profundas con menor morbilidad que en abordajes abiertos en determinadas localizaciones como la región hipotálamo-hipofisaria, el interior de los ventrículos y tumores localizados en la base de cráneo accesibles mediante abordajes endonasales endoscópicos expandidos.

Hemos ido desglosando el avance del tratamiento de los tumores cerebrales centrándonos en el tratamiento quirúrgico, pero resultaría incompleto no mencionar las mejoras introducidas en los otros brazos de tratamiento: la quimioterapia y la radioterapia.

Se ha producido en las últimas décadas una mejora en los esquemas de quimioterapia , particularmente para el glioma de alto grado, con el esquema de Stupp con temozolamida. La efectividad de la quimioterapia contra los tumores cerebrales ha sido históricamente limitada por la resistencia de los

tumores a los quimioterápicos disponibles y la liberación limitada de los mismos al tumor por la barrera hemato-encefálica. A pesar de estos antecedentes algunos tipos tumorales responden bien a esquemas de quimioterapia como linfomas, germinomas, astrocitomas anaplásicos y oligodendrogliomas. Actualmente hay en fase de experimentación numerosos estudios para lograr una terapia dirigida según el perfil molecular de las tumoraciones y en el futuro se espera un tratamiento personalizado según el perfil histogenético y molecular.

Además de la cirugía, la mejor localización de la masa tumoral a través de técnicas de imagen resulta en avance de la radioterapia. El tratamiento radioterápico administrado en una sola dosis, también llamado radiocirugía, o en múltiples dosis como radiación estereotáctica o radioterapia de intensidad modulada (IMRT)depende de la localización precisa del tumor en relación con las estructuras circundantes. Estas técnicas son capaces de administrar altas dosis de radiación al tumor con mejor distribución de dosis en el interior del tumor y sus límites inmediatos y reducción progresiva de gradiente de dosis en las estructuras adyacentes. Por todo ello, ha resultado en un alto porcentaje de control local de la enfermedad en comparación con métodos tradicionales de radioterapia fraccionada y con menor número de complicaciones.

Se ha desarrollado la posibilidad de radioterapia intraoperatoria , principalmente en este momento para metástasis cerebrales únicas y en estudio para gliomas de alto grado. Como beneficio la ausencia de tiempo de espera postoperatorio para tratamiento del tumor primario, elimina o reduce la necesidad de RT externa y mayor confort para el paciente ya que el tratamiento se administra mientras está bajo anestesia general. Las limitaciones son el menor control respecto a la dosimetría en el lecho quirúrgico y su periferia, lo que dificultaría la aplicación de un nuevo tratamiento radioterápico a posteriori.

CONCLUSIONES

En la actualidad el manejo de los tumores cerebrales es multidisciplinar y especializado, permaneciendo el neurocirujano en el eje central, trabajando conjuntamente con ORL,Oncología RT,Oncología médica,Neurorradiología y Neuro radiología intervencionista,neuropsicólogo,neurofisiología intraoperatoria La tecnología ha aportado soluciones para mejorar la seguridad quirúrgica, la precisión y realizar abordajes menos invasivos, así como poder intervenir con menos secuelas. Los tratamientos complementarios han aumentado también su precisión, tanto radioterapia (radiocirugía, gamma y cyberknife) como quimioterapia. El futuro nos traerá tratamientos a la carta por el perfil molecular del tumor

Los retos de futuro a los que se enfrenta son varios; por un lado, la caracterización genética y epigenética para desarrollo de terapias diseñadas a medida. Por otro lado, los aspectos éticos y de desarrollo económico no se pueden obviar, porque se consumen muchos recursos económicos, limitados, para aumentar la supervivencia y hay que valorar los aspectos relativos a la calidad de vida presente y futura de nuestros pacientes, considerando su autonomía para ser parte de la decisión final de tratamiento. En el momento actual. En último lugar, señalar la importancia de una adecuada educación y formación de los especialistas para poder completar el amplio desarrollo de subespecialidades

BIBLIOGRAFÍA

Youmans Neurological Surgery , Richard Win, 5º Edición, Saunders ISBN 0-7216-8291-X.

Flores J. C., Ostrosky-Solís F. (2008). «Neuropsicología de Lóbulos Frontales, Funciones Ejecutivas y Conducta Humana». *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias* (Researchgate) **8** (1): 47-58

Geyer S., Weiss M., Reimann K., Lohmann G., Turner R. (2011). «Microstructural parcellation of the human cerebral cortex – from Brodmann's post-mortem map to in vivo mapping with high-field magnetic resonance imaging.». *Front. Hum. Neurosci.* **5** (19)

Carreño Morán P. (2014). *Estudio anatomopatológico de las estructuras encefálicas implicadas en las afasias, mediante técnicas de neuroimagen de última generación.* (Tesis). Universidad de Salamanca. pp. 38-40.

Gallardo G, Eichner C, Sherwood CC, Hopkins WD, Anwander A, Friederici AD (2023). «Morphological evolution of language-relevant brain areas». *PLoS Biology* (Public Library of Science) **21** (9): e3002266.

SESIÓN CIENTIFICA
DEL DÍA 20 DE ABRIL DE 2023

PRESIDE EL

EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

ACTUALIZACIONES MATEMÁTICAS EN EPIDEMIAS

POR EL

ILMO. SR. D. MIGUEL ANDERIZ LÓPEZ

ACADÉMICO DE NÚMERO
DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

Ilmo. Sr. D. Miguel Anderiz López

ACTUALIZACIONES MATEMÁTICAS EN EPIDEMIAS

JUSTIFICACIÓN

Desde el comienzo de la pandemia de Covid-19, iniciada en nuestro país al principio del año 2020, hemos estudiado sus aspectos matemáticos con el objetivo de facilitar la resolución de los problemas médicos que presentaba. En 1927 Kermack y McKendrick dieron a conocer un sistema no lineal de ecuaciones diferenciales capaces, según ellos, de resolver varios de tales problemas en otros tipos de epidemias.[1] [2] [3]

Sin embargo los tiempos han cambiado y hemos presenciado obstáculos de difícil solución debidos a circunstancias muy variadas, entre las que cabe mencionar la rapidez de su propagación y su facilidad de mutaciones, que facilitaron su rápida difusión y su universalidad. A ello hay que añadir la insuficiencia de la información sobre la evolución de la pandemia y la dificultad subsiguiente de producir vacunas acertadas entre otras medidas de tipo social: confinamientos, mascarillas, higiene especial, etc.

El mismo sistema de ecuaciones a que nos hemos referido se fundamenta en hechos rebasados ya por la marcha de los acontecimientos. Estos sistemas fueron presentados como ecuaciones diferenciales de coeficientes constantes, siendo así que tales coeficientes (tasa de contagio y tasa de recuperación) son sumamente variables, sobre todo el primero. Consecuencia de todo ello es la gran aleatoriedad de los datos en los que podríamos apoyarnos para combatir la epidemia, lo cual dificulta estudios acertados.

---

1 Un índice matemático sencillo para valorar la evolución de una epidemia. *Real Academia de Medicina de Zaragoza* 2020. *Del mismo autor.*

2 Datos correctos y solución del sistema epidemiológico s.i.r. guía práctica. *Real Academia de Medicina de Zaragoza* 2021. *Del mismo autor.*

3 Comentarios sobre un documento informativo de una epidemia. . *Real Academia de Medicina de Zaragoza* 2022. *Del mismo autor.*

En otras publicaciones hemos presentado intentos, compatibles con la escasa información de la que se disponía. El más conocido es declarar de corta duración las variaciones de beta y de gamma (infectados y restablecidos), formando grupos de observación de 8 días seguidos, con uno de estos días solapado semanalmente.

Hemos llegado a la conclusión de que los estudios con pretensiones diarias no son acertados en demasiadas ocasiones, siendo la gran aleatoriedad el factor perturbador más frecuente. También puede perjudicar la repetición de datos que supone la solapación de un dato de cada ocho.

Por todo ello hemos decidido considerar como la unidad de investigación el conjunto de siete días consecutivos, sobre los cuales se pueden realizar sumas de datos, ya menos sensibles a los fenómenos aleatorios debido al mayor número de su suma total, y en consecuencia con mayor fiabilidad estadística.

OBTENCIÓN DE TASAS, ß y

Vamos a utilizar para ello dos fórmulas basadas en las ya conocidas de las progresiones geométricas y en las que entran la< totalidad de los datos necesarios en cada caso. Estas fórmulas son las dos siguientes.

1.ª Cálculo del término enésimo, $\mathbf{a_n}$,en función del primero, $\mathbf{a_1}$,y de la razón multiplicativa, **r**: [1]

2.ª Cálculo de la suma de un número dado de términos consecutivos incluidos los extremos: $\mathbf{\sum(a_1,a_n) = a_1}$ [2]

Haciendo en ésta $\mathbf{\sum(a_1,a_n) = \sum t}$, mediante operaciones algebraicas sencillas vamos obteniendo sucesivamente:

$$\mathbf{\sum t\,(r-1) = a_1\,(r^n - 1)}$$
$$\mathbf{\sum t \cdot r - \sum t = a_1\, r^n - a_1}$$
$$\mathbf{r \sum t = a_1\, r^n + \sum t - a_1}$$
$$\mathbf{a_1\, r^n - r \sum t + (\sum t - a_1) = 0}$$

Ejemplo. Teniendo en cuenta los resultados que figuran a continuación, donde las $\mathbf{S_i}$ son sumas de datos, y haciendo $\mathbf{\sum t - a_1 = \sum p}$, podemos escribir:

$$\mathbf{a_1\, r^n - \sum t \cdot r + \sum p = 0} \quad [3]$$

Recogida de datos durante 8 días seguidos

Agosto 2020. Día		Infectados. S_0 = 337.334		Recuperad. S_0 =120.485	
Viernes	14	a1 = 5.479	S1 = 342.813	a1 = 5.291	S1 = 125.776
Sábado	15	a2 = S.643	S2 = 348.456	a2 = 4.286	S2 = 130.062
Domingo	16	a3= 5.813	S3 = 354.269	a3 = 3.858	S3 = I33.920
Lunes	17	a4 =5.987	S4 = 360.256	a4 = 3.472	S4 = 137.392
Martes	18	as = 6.167	Ss = 366.423	a5 = 3.125	Ss = 140.517
Miércoles	19	a6 =6.3SJ	S6 = 372.774	a6 = 2.813	S6 = 143.330
Jueves	20	a7 =6.542	S7 = 379.316	a7 = 2.532	S7 = 145.862
Viernes	21	a8 = 6.738	S8 = 386.054	a8 = 2.279	S8 = 148.141

Estos datos afectan a la totalidad de España

En las líneas (filas y columnas) detalladas vemos dos variables fundamentales en el estudio de las epidemias: número diario de infectados y número diario de recuperados. Ya quedó fijado que los fallecidos se anotan dentro del último grupo. Llama la atención el hecho de que existe una tendencia al aumento de contagiados cada día así como una disminución diaria de los recuperados. Nos resistimos a admitir que estos datos hayan sido preparados así con fines didácticos, aunque reconocemos que todo es posible dada la gran aleatoriedad que estas cifras suelen presentar en las epidemias.

La fórmula número [3] es muy útil para los fines que perseguimos, si bien veremos posteriormente que no es la única. Vemos que es una ecuación de grado 8 en la que la incógnita es **r**, la razón. Esta razón multiplicativa es equiparable al ß**,** en el caso de contagios, o al También sabemos que el empleo de 8 días consecutivos se debe a que los sábados y domingos no había información por lo general.

Datos de Infectados.

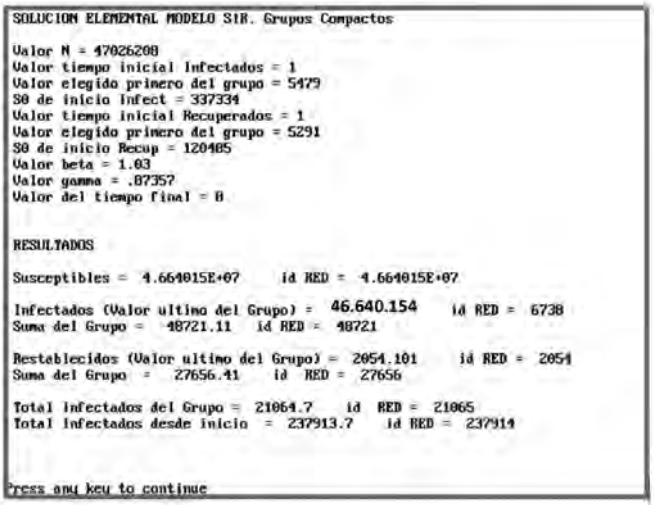
La suma total de los mismos podemos realizarla cada 8 días, o bien haciendo uso de la igualdad $\sum \mathbf{t = S_8 - S_0 = 386.054 - 337.334 = 48.720.}$ La suma parcial sabemos que es $\sum \mathbf{t - a_1 = 48.720 - 5.479 = 43.241.}$ La ecuación a resolver es pues $\mathbf{5.479\ r^8 - 48.720\ r + 43.241 = 0}$

Cabe una pregunta: ¿Por qué criterio se ha escogido el valor de $\mathbf{a_1}$? Sencillamente porque es la primera de su conjunto tal como están planteadas las cosas. La $\mathbf{a_1}$ de la semana estudiada es la $\mathbf{a_8}$ de la semana anterior. Esto tiene dos leves inconvenientes: el solape de un dato sobre 8 y la inseguridad debida a la gran aleatoriedad de este tipo de datos.

Para la resolución de estas ecuaciones se utilizan recursos del cálculo numérico. Nosotros disponemos de programas del QB64 fundamentado aquí en el «regula falsi». Una solución estéril: el valor x = 1, común para todas ellas, es excluido. En el ejemplo comentado es **r = ß = 1,02999**, 0 también ß o que va a favor de un crecimiento moderado de la epidemia.

Datos de Recuperados.

Los comentamos más brevemente. Ahora **$\sum t = 27.656$; $\sum p = 22.365$; $a_1 = 5.291$**. La ecuación, poniendo **x** en lugar de **r** es: **$5.291\ x^8 - 27.656\ x + 22.365 = 0$**. Su solución por el mismo método que antes es , que traduce un enlentecimiento de altas.



Pantalla saliente con la solución correcta

El cuadro que figura aquí es la solución al momento actual, en las fechas ya señaladas de la pandemia, en la totalidad del territorio de España con **N** habitantes. En la mitad superior del mismo figuran los datos exigidos por el ordenador; en la mitad inferior encontramos los resultados, que presentan una solución completa del problema. La expresión «**RED**» significa «redondeado a número entero» ya que se trata de número de personas, incompatible con decimales.

Cuando no se dispone de medios para la resolución de las ecuaciones que hemos visto, existen algunos indicadores que pueden orientarnos en un tema tan importante como el de saber si el valor buscado de **r** es igual, mayor o menor que **1** y por tanto deducir si hay crecimiento, decrecimiento o igualdad

entre los datos comparados. Haciendo **gr** = grado de la ecuación y **x** el valor de la incógnita, estos indicios son los siguientes y pueden ser comprobados de manera sumamente asequible para quien quiera. Insistimos en que las ecuaciones, sean del grado que sean, han de cumplir las condiciones que hemos señalado en la < fórmula [3]. Aquí, a todos los efectos, la incógnita es **x = r.**

a) **Si** $\sum t / a_1 = gr$ **, o bien** $\sum t / gr = a_1$ **entonces** $x = 1$.

b) **Si** $\sum t / a_1 < gr$ **, o bien** $\sum t / gr < a_1$ **entonces** $x < 1$.

c) **Si** $\sum t / a_1 > gr$ **, o bien** $\sum t / gr > a_1$ **entonces** $x > 1$.

OTRO PROCEDIMIENTO

Volvamos al origen del método que acabamos de exponer. A partir de la fórmula [2] reiniciamos la secuencia de igualdades hasta las dos primeras y luego proseguimos. Así resulta:

$$\sum t\,(r-1) = a_1\,(r^n - 1)$$
$$\sum t \cdot r - \sum t = a_1\, r^n - a_1$$
$$\sum t \cdot r - a_1 \cdot r^n = \sum t - a_1$$
$$r\,(\sum t - a_1\, r^{n-1}) = \sum t - a_1$$

y de acuerdo con fórmula [1] $r\,(\sum t - a_n) = \sum t - a_1$

de donde [4]

Esta nueva fórmula [4] permite el cálculo de **r** sin tener que resolver ecuaciones de grados elevados, siendo asequible a mucha más gente. Pongamos algunos ejemplos que certifican la igualdad de resultados con el procedimiento anterior. Es automático según la fórmula [4] señalar que si $a_1 < a_n$ entonces $r > 1$, y si $a_1 > a_n$ entonces $r < 1$.

Ejemplo 1. Consideremos los siguientes datos de los infectados (en la primera columna): $a_1 = 5.479$, $a_7 = 6.542$. $\sum t = 41.982$ (de los 7 primeros datos). Se verifica que

$$ß = (\sum t - a_1) \,/\, (\sum t - a_7) = 36.503 \,/\, 35.440 = 1{,}03$$

Ejemplo 2. Si en el ejemplo anterior hubiéramos escogido 8 valores seguidos de contagiados, tendríamos: $\sum t = 48.720$, $a_1 = 5.479$, $a_8 = 6.738$, **escribimos:**

$$ß = 43.241 \,/\, 41.982 = 1{,}03$$

Ejemplo 3. Tomamos ahora las 6 primeras cifras. $a_6 = 6.351$. En este caso tenemos:

$$ß = 30.152 \,/\, 29.280 = 1{,}02978$$

Ejemplo 4. Ahora tomamos los 8 datos de Restablecidos. Podemos escribir:

$$a_1 = 5.291\ ,\ a_8 = 2.279,\ \sum t = 27.656$$

$$(\sum t - a_1) / (\sum t - a_8) = 22.365 / 25\text{-}377 = 0{,}8813$$

NOTA. Si se toman los 7 primeros valores **25.377 – 5.291 / 25.377 – 2532 = 20.086 / 22.845 = 0,8792**

Ahora podemos calcular: **R0 = ß /** . Así pues, parece crecer la epidemia.

Observación. Esta técnica da resultados aproximados. **No se aconseja** emplear para ella menos de **7 datos**. **No debe alterarse** el orden cronológico de su aparición.

UNA PÁGINA DE RESULTADOS REALES.

Incluimos, a continuación, una tabla conteniendo los resultados de tres semanas del año 2020. Estos datos fueron facilitados por las autoridades sanitarias nacionales, pero no sabemos si hubo más informaciones de este tipo.

DATOS «COMPLETOS Y REALES»

#	Col 1	Col 2	Col 3	Col 4	Col 5	Col 6	Col 7	Col 8
Día	Susceptib	ST-Infect	a_i infect	S-Recu-per	S-Fallec	ST-Recuper	a_1 recup	Infec — Recup
31	46.930.282	95.926	1.509?	19.259	8.454	27.713	3.802?	68.213
1	46.922.090	104.118	8.192	22.647	9.387	32.034	4.321	72.084
2	46.914.143	112.065	7.947	26.743	10.348	37.091	5.057	74.974
3	46.907.009	119.199	7.134	30.513	11.198	41.711	4.620	77.488
4	46.900.040	126.168	6.969	34.219	11.947	46.166	4.455	80.002
5	46.894.562	131.646	5.478	37.219	12.641	49.860	3.694	81.786
6	46.891.177	135.031	3.385	40.437	13.055	53.492	3.632	81.539
7	46.885.697	140.511	5.480	43.208	13.817	57.025	3.533	83.486
8	46.877.988	148.220	7.709	48.021	14.792	62.813	5.788	85.407
9	46.873.762	152.446	4.226	52.165	15.238	67.403	4.590	85.043
10	46.869.186	157.022	4.576	55.668	15.843	71.511	4.108	85.511
11	46.864.356	161.852	4.830	59.109	16.353	75.462	3.951	86.390
12	46.860.189	166.019	4.167	62.391	16.972	79.363	3.901	86.656
13	46.856.712	169.496	3.477	64.727	17.489	82.216	2.853	87.280
14	46.853.667	172.541	3.045	67.504	18.056	85.560	3.344	86.981

#	Col 1	Col 2	Col 3	Col 4	Col 5	Col 6	Col 7	Col 8
Día	Susceptib	ST-Infect	a_i infect	S-Recu-per	S-Fallec	ST-Recuper	a_1 recup	Infec — Recup
15	46.848.575	177.633	5.092	70.853	18.579	89.432	3.872	88.201
16	46.843.392	182.816	5.183	74.797	19.130	93.927	4.495	88.889
17	46.838.140	188.068	5.252	77.357	19.478	96.835	2.908	91.233
18	46.834.482	191.726	3.658	80.587	20.043	100.630	3.795	91.096
19	46.830.264	195.944	4.218	82.514	20.453	102.967	2.337	92.977
20	46.825.998	200.210	4.266	85.915	20.852	106.767	3.800	93.443
21	46.822.030	204.178	3.968	89.250	21.282	110.532	3.765	93.646
22	46.817.819	208.389	4.211	92.355	21.717	114.072	3.540	94.317
23	46.813.184	213.024	4.635	95.708	22.157	117.865	3.793	95.159
24	46.806,444	219.764	6.740	98.732	22.524	121.256	3.391	98.508
25	46.802.449	223.759	3.995	100.875	22.902	123.777	2.521	99.982

Información oficial Epidemia de Covid-19 Datos globales de España

ST-Recuper = Suma total de Recuperados. **Necesarias: Col 2, Col 6**

ST infect – ST Recup = Suma de Infect definitiva. **Col 6 – Col 4 = Col 5**

N = 47.026.208 habitantes en España. (Censo) **Col 2 – Col 6 = Col 8**

 # [31 de marzo al 25 de abril de 2020] **Col 3 a partir de Col 2**

Datos oficiales publicados dichas fechas **Col 7 a partir de Col 6**

El motivo de esta presentación es confirmar otra de las convicciones que hemos adquirido: para poder juzgar la evolución de la epidemia es insuficiente apoyarse en la información de pocos días, siendo el mínimo eficaz de ellos al menos 7, es decir, una semana.

Los datos aparecen exactamente como fueron suministrados. ¿ Es conveniente ordenarlos según su cuantía ? Intentaremos proporcionar un criterio sobre este punto posteriormente.

Por ahora vamos a realizar una nueva tabla en la que figuren las sumas totales, $\sum$**t**, correspondientes a **semanas ente**ras de nuevos infectados y de nuevos restablecidos. El conocimiento de estas sumas, unido al de las adecuadas I**ncidencias Acumuladas** puede darnos una solución aceptable a esta cuestión.

Fechas	∑t Infectados	I. acum. Sem.	∑t Recuperados	I. acum. Sem.
31 marzo	95.926		27.713	
1 al 8 abril	52.294	111,202	35.100	74,639
9 al 16 abril	34.596	73,567	31.114	66,163
17 al 24 abril	36.948	78,569	27.329	58,114
25 abril	223.759		123.777	

La Incidencia acumulada.

Es éste un concepto muy utilizado en el control de las epidemias. Se define como el número de nuevos contagios, en un plazo de tiempo determinado (una o dos semanas) por cada cien mil habitantes del país o de la zona objeto del estudio. Su cálculo es sencillo, ya que se utiliza una simple regla de tres directa. Para ello se multiplica dicho número de casos por la cantidad **Fi**. Esta cantidad es el cociente entre la cifra **100.000** y el número correspondiente de habitantes.

En el caso de que se trate de la totalidad del territorio español, el último censo válido había dado la cantidad de **N = 47.026.208** habitantes, con lo que **Fi = 100.000 / N = 0,00212647.** De esta manera se justifica una proporcionalidad exacta entre el número de nuevos casos y la correspondiente Incidencia acumulada, ambos en el mismo espacio de tiempo.

En el cuadro de esta página pueden observarse los números respectivos de nuevos infectados y nuevos restablecidos, por tres semanas sucesivas, junto a las Incidencias acumuladas en los mismos períodos de tiempo.

Ejemplo. En la semana del 1 al 8 de abril de 2020 fueron registrados en España 52.294 nuevos infectados. La $\mathbf{Ia}_7$ (semanal) = **52.294 x 0,00212647 = 111,202**

El orden de colocación de los datos.

No creemos que se le haya podido pasar al observador el distinto orden de algunas parejas de datos en los cuadros y tablas que anteceden, especialmente en el de la página 2.

En efecto, los datos $\mathbf{a}_i$ de cada día están colocados de diferente manera según se trate de nuevos infectados registrados cada día o de nuevos restablecidos de igual manera. Los de infectados están en un orden creciente, o sea ningún valor $\mathbf{a}_i$ es menor que el precedente, mientras que en la columna de los restablecidos sucede lo contrario: el orden es decreciente o sea que ningún número es mayor que el que le antecede.

En la página anterior ya nos hacíamos la misma pregunta. Vamos a dar ahora una respuesta a esta peculiaridad. Para ello, comenzamos con otra pregunta análoga: cuando tratábamos de calcular el valor de la razón de una progresión geométrica mencionábamos el valor de $\mathbf{a_1}$ entre un total de ocho valores. Siempre $\mathbf{a_1}$ era la que encabezaba la serie, que también había sido el mismo valor de la $\mathbf{a_8}$ de la serie de la semana anterior. Entonces se suponía que ese era un valor de partida, o al menos el que mayor probabilidad tenía de serlo, como así sucedía. Ahora la razón que hemos alegado para trabajar sobre períodos de 7 días, y no diariamente es la de dar la menor oportunidad posible a la influencia de la fuerte aleatoriedad que acompaña a este tipo de investigaciones. Se traslada, pues, la pregunta a esta otra más positiva: ¿Conocemos algún medio de reducir el factor aleatorio? Efectivamente, **creemos que s**í y lo vamos a exponer sucintamente.

La solución es calcular los cocientes de total de casos en la semana dividido por el total de los mismos casos la semana anterior. Se trata ahora de lo que hemos designado como $\sum \mathbf{t}_{\text{actual}} / \sum \mathbf{t}_{\text{anterior}}$ Es evidente que las $\sum \mathbf{t}$ tienen mayor número de datos (contagios nuevos ó restablecidos actuales) que los días aislados. Este cociente es idéntico al de las consiguientes Incidencias acumuladas, en virtud de la proporcionalidad que antes hemos señalado. También ahora podemos escribir:

Si $\mathbf{Ia_7}$ actual / $\mathbf{Ia_7}$ anterior > 1, serie creciente, si < 1, serie decreciente.

La serie creciente está recomendada también cuando hay razones para suponer que **la razón es r > 1**, y viceversa decreciente si **r < 1**.

No sirve, por el contrario, la Incidencia acumulada para calcular el valor de la razón **r** tal como lo hemos presentado en la fórmula [4], ya que esta fórmula incluye operaciones de resta en el numerador y en el denominador, no siendo aplicable ya la mencionada proporcionalidad.

LOGARITMOS Y POTENCIAS.

Terminamos nuestra revisión con una somera descripción de la utilidad de estas técnicas, porque aportan una utilidad notable a los temas que estamos comentando. Están íntimamente unidas a las fórmulas de las progresiones geométricas, tal como lo demuestra el hecho de que se obtienen casi todas tomando logaritmos en tales fórmulas.

Su utilidad se pone de manifiesto en el manejo de datos de las epidemias, ya que basta el simple conocimiento de uno cualquiera de ellos (que podría ser por ejemplo el número de contagiados en un determinado día) para averiguar

con certeza cualquier otro dato similar, sin más requisito que conocer el valor de beta o de gamma. Es más, se pueden confeccionar listas como la mostrada en el grabado que cierra estas líneas, en el que se pronostica el valor de 50 $\mathbf{a_i}$ y se contabilizan todas las sumas. Este número de 50 puede ser reemplazado por otro de 100 o mayores aún.

Su utilidad viene incrementada por el hecho de que facilitan la práctica totalidad de los cálculos que se realizan en estos casos. A continuación mostraremos algunos ejemplos con sus correspondientes fórmulas, siempre con logaritmos naturales y potencias del número **e** , base del sistema de logaritmos naturales. La relación que vemos en el cuadro siguiente, realizado con un programa QB64, nos servirá de control de nuestro manejo de los datos, todos ellos referentes al número de contagiados nuevos en períodos breves, un día por ejemplo. Las operaciones pueden hacerse con la calculadora del ordenador entre otras.

Ejemplo 1. Sabiendo que $\mathbf{a_{13} = 3.400,44}$ y **que ß = 1,03 ,** se pide el valor de $\mathbf{a_{34}}$ **.**

Fórmula utilizada: $\mathbf{a_t = a_n \cdot exp\ [\ (t - n)\ ln\ (\ r\ )\ ]}$ [5] Que equivale a**:** $\mathbf{a_t = exp\ [\ ln\ (a_n) + (t - n)\ ln\ (\ r\ )\ ]}$ (Utilizaremos la primera)

Aquí $\mathbf{a_{34} = a_t}$ y $\mathbf{a_{13} = a_n}$ Tenemos:

$\mathbf{a_{34} = a_{13} \cdot exp\ [\ (34 - 13)\ ln\ (1.03)\ ]}$

O sea: $\mathbf{a_{34} = 3.400,44 \cdot exp\ (21 \cdot 0,0295588) = 6.325,82}$

Ejemplo 2. Sabiendo que $\mathbf{a_1 = 2.385,001}$ y ß como antes, calcular $\mathbf{a_{28}}$.

Fórmula utilizada: $\mathbf{a_t = a_1 \cdot exp\ [(t - 1)\ ln\ (\ r\ )]}$

Aquí $\mathbf{a_t = a_{28}}$ Por lo tanto: $\mathbf{a_{28} = 2.385,001 \cdot exp\ [\ (28 - 1\ )\ ln\ (\ r\ )\ ]}$

O sea**:** $\mathbf{a_{28} = 2.385,001 \cdot exp\ (0,7980877) = 2.385.001 \cdot 2,221289 = 5.297,776}$

Ejemplo 3. Prueba inversa. Sabiendo que $\mathbf{a_{45} = 8.756,408}$, calcular $\mathbf{a_{18}}$

La fórmula a emplear es la misma, pero vamos a encontrarnos cantidades negativas.

Repetimos la fórmula: $\mathbf{a_t = a_n \cdot exp\ [\ (t - n)\ ln\ (\ r\ )\ ]}$ [5]

Vemos ahora que: $\mathbf{a_{18} = a_{45} \cdot exp\ [\ (18 - 45)\ ln\ (1.03)\ ]}$

Es decir**:** $\mathbf{a_{18} = a_{45} \cdot exp\ [(-27)\ \ ln\ (1.03)] = a_{45} \cdot 0,450189 = 3.942,04}$

Regla de los signos: Un producto de dos cantidades negativas da una cantidad positiva.

Ejemplo 4. Calcular el valor de la suma $\sum$ **(a_9 , a_{16})** sabiendo que **a_9 = 3.021,247**

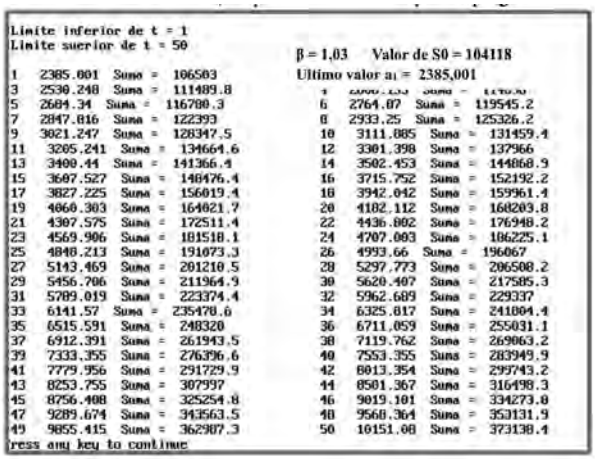
Fórmula utilizada: $\sum(a_9,a_{16}) = \exp [\ln (a_9) + \ln (r^8-1) - \ln (1{,}03 - 1)]$ [6]

O sea: $\sum = \exp [\ln (a_9) + \ln (0{,}26677) - \ln (0{,}03)] = 26.865{,}94^2$
No hay que olvidar que en estas sumas se incluyen los valores extremos, es decir en el ejemplo el de **a_9** y el de **a_{16}**, con lo que tenemos un total de 8 sumandos. Se comprueba también que $\sum_{16} - \sum_8 = 26.866$

Una última fórmula útil: =

Esta fórmula es un cálculo de precisión de la razón, que se puede utilizar, por **ejemplo,** en el cuadro de abajo. Fundamentado en fórmulas [1] y [5]. Por ejemplo, Si **a_{15} = 3.607,527** y **a_{40} = 7.553,355**, obtenemos**: r = 1,03**. También podemos emplear el Programa adecuado.

Nota. Hemos visto que el seguimiento de la fórmula es fácil, si bien hay que decir que en los programas que nos facilitan datos como aquí, lo que hacen es sumar directamente a medida que se va elaborando la lista de casos, lo que resulta más fácil para la programación.



```
Limite inferior de t = 1
Limite suerior de t = 50
                                        β = 1,03     Valor de S0 = 104118
                                        Ultimo valor a1 = 2385,001
1   2385.001  Suma =  106503
3   2530.248  Suma =  111489.8
5   2684.34   Suma =  116780.3
7   2847.816  Suma =  122393
9   3021.247  Suma =  128347.5
11   3205.241  Suma =  134664.6
13   3400.44   Suma =  141366.4
15   3607.527  Suma =  148476.4
17   3827.225  Suma =  156019.4
19   4060.303  Suma =  164021.7
21   4307.575  Suma =  172511.4
23   4569.906  Suma =  181518.1
25   4848.213  Suma =  191073.3
27   5143.469  Suma =  201210.5
29   5456.706  Suma =  211964.9
31   5789.019  Suma =  223374.4
33   6141.57   Suma =  235478.6
35   6515.591  Suma =  248320
37   6912.391  Suma =  261943.5
39   7333.355  Suma =  276396.6
41   7779.956  Suma =  291729.9
43   8253.755  Suma =  307997
45   8756.408  Suma =  325254.8
47   9289.674  Suma =  343563.5
49   9855.415  Suma =  362987.3
ress any key to continue
```

```
6   2764.87   Suma =  119545.2
8   2933.25   Suma =  125326.2
10   3111.885  Suma =  131459.4
12   3301.398  Suma =  137966
14   3502.453  Suma =  144868.9
16   3715.752  Suma =  152192.2
18   3942.042  Suma =  159961.4
20   4182.112  Suma =  168203.8
22   4436.802  Suma =  176948.2
24   4707.003  Suma =  186225.1
26   4993.66   Suma =  196067
28   5297.773  Suma =  206508.2
30   5620.407  Suma =  217585.3
32   5962.689  Suma =  229337
34   6325.817  Suma =  241804.4
36   6711.059  Suma =  255031.1
38   7119.762  Suma =  269063.2
40   7553.355  Suma =  283949.9
42   8013.354  Suma =  299743.2
44   8501.367  Suma =  316498.3
46   9019.101  Suma =  334273.8
48   9568.364  Suma =  353131.9
50   10151.08  Suma =  373138.4
```

Relación pronosticada del número sucesivo de infectados y de sus sumas.

Queda así concluido este resumen de actualizaciones del tema de las epidemias. Además de lo que hemos manifestado respecto de la aleatoriedad, l**a mejor conclusión** es que h**ay que exigir una información verídica y suficiente para poder seguir acertadamente el desarrollo de este tipo de patologías que sobrepasan el campo de los individuos e invaden abiertamente el terreno social**.

SESIÓN CIENTIFICA
DEL DÍA 27 DE ABRIL DE 2023

PRESIDE EL

EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

ORIGEN PARENTAL DE LAS MUTACIONES DE NOVO

POR EL

EXCMO. SR. D. JOSÉ MIGUEL GARCÍA SAGREDO
SECRETARIO GENERAL Y ACADÉMICO DE NÚMERO
DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

PRESENTADO POR EL

ILMO. SR. D. FELICIANO RAMOS FUENTES
ACADÉMICO DE NÚMERO

*Original de la conferencia no disponible

Ilmo. Sr. D. Feliciano Ramos Fuentes

Excmo. Sr. D. José Miguel García Sagredo

Excelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza
Excelentísimos Señores y Señoras miembros de la Mesa Presidencial
Excelentísimas Autoridades presentes
Excelentísimos Señoras y Señores Académicos
Señoras y Señores,

Comienzo mi disertación agradeciendo al Excmo. Sr. Presidente y a su Junta Directiva el honor que me han concedido al ser elegido para realizar la protocolaria presentación del Ilustrísimo Prof. Dr. D. José Miguel García Sagredo, miembro numerario de la Real Academia Nacional de Medicina, donde el sillón de Genética Humana. Además, debo decir que el Prof. García Sagredo es un compañero de profesión y un apreciado amigo, aunque nuestra dilatada amistad se ha desarrollado a distancia, con frecuentes encuentros profesionales en eventos científicos relacionados con nuestra área de conocimiento.

Han sido muchos años compartiendo foros, comités y experiencias profesionales que fueron sentaron las bases denuestra relación personal y profesional, todas ellas para intentara mejorar la práctica clínica, la investigación y la docencia de la Genética Humana en nuestro país… Y él ha ido marcando el camino.

El Prof. García Sagredo, desde que lo conocí, hace ya más de 25 años, ha sido un referente para mí. Sus amplios conocimientos en el campo del diagnóstico y manejo clínico de los pacientes con enfermedades genéticas fueron siempre una de sus «señas de identidad» profesional que todos captábamos cuando disertaba sobre ellas. Desde los inicios de los estudios genéticos con el cariotipo, hasta las actuales técnicas de secuenciación de última generación, el Prof. García Sagredo ha sido, y no exagero uno de los genetistas clínicos referentes de la historia de la Genética en España.

Dicho esto, quisiera compartir con usted es una breve biografía del Prof. García Sagredo, que les podrá servir para poner en contexto todo lo que vamos a oir en su conferencia.

El Prof. García Sagredo es burgalés 100%... Cien por cien porque nació en Burgos, en un pueblecito llamado Pedrosa de Muñó y es de padres, o progenitores como se dice ahora, burgaleses.

Su 'progenitor padre' era el Maestro del pueblo y con los habituales traslados de la época, el infante José Miguel viajaba de pueblo en pueblo durante esos años, llegando hasta la provincia de Valladolid. Buena tierra y con buena gente, esa parte castellano- leonesa de España… Y no lo digo como cumplido, sino porque lo sé de buena tinta, ya que tanto mi familia materna como paterna proceden de Zamora, otra de las provincias de la región.

San Juan del Monte, Castronuevo de Esgueva, Peñafiel fueron algunos de los pueblos que albergaron a la familia de José Miguel, aunque al final el destino familiar giró al este y se instalaron en Segovia.

Su padre fue su maestro, tanto en casa como en la escuela y posteriormente en el bachillerato elemental, que según sus propias palabras «hizo por libre» … Y no le debió ir mal, porque pasó al bachillerato superior, eso sí, ya «guiado», en el Instituto de Peñafiel.

De allí pasó, por méritos y voluntad propia y con el apoyo de su familia, a la Universidad en Madrid, concretamente a la Facultad de Medicina de la entonces llamada «Universidad Central», hoy universalmente conocida como Universidad Complutense. Corría el año 1964 y eran tiempos en los que en la mayoría de las Facultades de Medicina de España se matriculaban más de 1.000 alumnos en el primer curso, y de los que sólo acababan la carrera algo más de la mitad. De esos años, nuestro conferenciante recuerda que, en algunas asignaturas, en el examen final a los alumnos se les obligaba a llevar traje y corbata. ¡¡Qué tiempos!!

El joven García Sagredo finalizó con éxito sus estudios de Medicina en el año 1970, para a continuación ser llamado a filas (entonces era obligatorio acudir a la llamada de la Patria) para realizar su servicio militar, que cumplió hasta el año siguiente (1971) en el Hospital Militar de Valladolid, donde aparte de desarrollar sus habilidades galénicas y militares, aún tuvo tiempo de socializar con otros compañeros y compañeras de profesión, entre los que tuvo la fortuna de conocer a la que sería su esposa, Isabel.

Finalizado el servicio patrio, José Miguel hace el entoncesllamado examen Pre-MIR, que aprueba con solvencia para entrar como residente de Genética-Médica en ele ntonces y ahora afamado Hospital de la Fundación Jiménez Díaz en Madrid. Allí está de Jefe de Genética Médica el Dr. Andrés Sánchez Cascos, especialista en cardiología, pero a posteriori uno de los pioneros de la Genética Médica en España. Con él, el otro pionero fue el Dr. Gerónimo Forteza Bover, en el Instituto de Investigaciones Citológicas de Valencia.De éstos dos primeros focos nacionales de conocimiento en Genética Humana, surgieron, los que en pocos años se convirtieron en genetistas de referencia para los que vinimos

detrás, como José Egozcue, Francisca Ballesta, Carlos San Román, Félix Prieto, Manuel Molina, nuestro paisano el Dr. Manuel Tamparillas y por supuesto el Dr. García Sagredo.

Ya en sus primeros años de residencia mostró su interés por hacer algo más que aprender el manejo clínico de pacientes con enfermedades genéticas, plasmando sus esfuerzos en sus primeras publicaciones científicas sobre la herencia de las cardiopatías congénitas no sindrómicas (aún desconocida o incierta en muchas de ellas) o sobre la diabetes.

Estamos en la década de los 70, con los Beatles ya en decadencia, y la juventud entrando en las formas de expresión «psicodélica», una evolución de la vida desinhibida y hippie de los 60. En Genética, sin la potente tecnología diagnóstica actual, el Médico contaba principalmente con la historia clínica y el árbol genealógico, herramientas básicas, de entonces y de ahora, cuya importancia el residente García Sagredo comprendió enseguida, aprendiendo a utilizarlas con destreza para diagnosticar a sus pacientes. Como curiosidad, y yo aún lo conocí, también se le daba mucha importancia a los dermatoglifos (las huellas dactilares) de los pacientes, algunos de cuyos patrones se asociabana algunas alteraciones cromosómicas. El Dr.García Sagredo los compara con los actuales SNPs o polimorfismos de un único nucleótido.

Durante esos primeros años nuestro conferenciante vivió de primera mano el descubrimiento de las bandas «G« en los cariotipos, que permitió el reconocimiento inequívoco, para los ojos entrenados, de cada uno de los cromosomas humanos.

También en los 70 se realizaron los primeros diagnósticos citogenéticos prenatales, que rápidamente se incorporaron a la cartera de servicios (o como se llamara entonces) del Hospital.

Tras finalizar su periodo de residencia, obtiene una beca para estudiar los efectos tóxicos de los anticonvulsivantes en nuestro ADN, tema que terminó siendo su Tesis Doctoral, que tituló «Aberraciones cromosómicas inducidas por anticonvulsivantes». Este tema inicio una de sus primeras líneas de investigación: la genotoxicología.

En el año 1976 se inauguró el Hospital Ramón y Cajal, donde comenzó a trabajar como genetista clínico y donde comenzó su interés en áreas como la dismorfología, el diagnóstico prenatal de enfermedades cromosómicas, el cáncer hereditario y las enfermedades hereditarias del adulto. Un amplio espectro de áreas de conocimiento que poco a poco fraguaron al gran genetista que todos hemos conocido.

En 1986, año de entrada de España en la Unión Europea, comenzó a participar en proyectos de investigación multicéntricos, en los que participó junto a otros afamados genetistas europeos. Uno de esos proyectos tuvo gran relevancia en el campo de la citogenética; versaba sobre el análisis de imagen microscópica para su lectura automatizada, y que en pocos años dio lugar a los primeros cariotipadores automátizados. Junto al Dr. García Sagredo participaron investigadores de diversas disciplinas (Medicina, Biología, Óptica e Ingeniería, entre otras) de las Universidades de Edimburgo, Copenhague y Clermond-Ferrand, entre otras. Paralelamente al desarrollo de los cariotipadores, participó en otros avances en el campo de la citogenética, como las técnicas de fluorescencia cromosómica, que se conoció como la técnica «FISH», acrónimo anglosajón de «*Fluorescence In Situ Hybridization*» y que supuso una mejora significativa en la identificación de anomalías cromosómicas invisibles para el ojo humano en el microscopio convencional. Además … ¡las imágenes eran en color!.

En los años siguientes llegaron más avances, ya a nivel del ADN, como la llamada «*Comparative Genome Hybridization*», abreviada CGH, inicialmente aplicada al ADN de tumores sólidos, pero que acabó expandiéndose a otros tejidos humanos … Había nacido lo que hoy conocemos como el *CGH-Array*, técnica de uso rutinario en nuestros laboratorios de genética, aunque poco a poco ha ido dejando paso a las técnicas de secuenciación del ADN.

Sus colaboraciones y buena amistades con los principales líderes de la citogenética de Europa, fructificaron en la formación de un grupo de especialistas, del que el Dr. García Sagredo fue promotor, que fundaron, en1997, la «*European Cytogeneticists Association*», de la que llegó a ser Vice-Presidente y posteriormente Presidente durante 7 años, desde 2009 hasta 2015. El Congreso, que se celebra desde entonces cada 2 años, fue organizado por el Dr. García Sagredo en el año 2005 en Madrid y fue un gran éxito de participación y nivel científico, poniendo a España en el mapa europeo de la citogenética. Este año celebran, a principios de julio, su XIV Congreso en Francia, en el que el Dr. García Sagredo, a parte de miembro del Comité Organizador, participará como '*chairman'* de una sesión científica. Aprovechando la inercia educativa de sus congresos, la Sociedad Científica Europea creó, en 1999, el «*European Diploma in Cytogenomics*», en cuyos cursos formativos participa como profesor el Dr. García Sagredo desde su instauración.

En relación con la enseñanza, el Dr. García Sagredo inició su actividad docente en el Hospital Ramón y Cajal, adscrito a la Universidad de Alcalá de Henares, donde desarrollaba sus actividades asistenciales en su ya reconocida Consulta de Genética Clínica. Fue muchos años Profesor Asociado, posteriormente Profesor Titular Acreditado y actualmente es Profesor Honorífico de su

Universidad, de lo que se siente especialmente orgulloso, y que supuso un reconocimiento oficial a su dilatada carrera docente, durante la cual sus alumnos, y lo sé de buena tinta, siempre destacaban su calidad y empatía como Profesor.

Todos esos años el Dr. García Sagredo había estado practicando lo que ahora llamamos «Medicina Traslacional», es decir poner al servicio de sus alumnos sus amplios conocimientos como clínico, especialmente en el campo de la Genética Humana. El fruto de esa continua traslación de conocimiento, se plasmó en un Programa de Postgrado en Genética Clínico, que este año ha cumplido su 29ª edición… He de decir que tengo el honor de ser uno de los Profesores de dicho Postgrado desde hace 12 años.

Fue precisamente hace algo más de 12 años, en noviembre de 2010, cuando el Profesor García Sagredo ingresó en la Real Academia Nacional de Medicina de España con un discurso de recepción titulado «LA GENÉTICA HUMANA, MÉDICA Y CLÍNICA EN LA MEDICINA: DESDE LA EUGENESIA A LA MEDICINA PREDICTIVA», que fue contestado por el Académico de número D. Antonio Campos Muñoz, actual Vicepresidente, de cuyo texto y con su permiso, me he permitido extraerpara esta presentación algunos datos del currículum vitae del Dr. García Sagredo, que es, por cierto, el actual Secretario General de la Academia. Como ustedes habrán adivinado, el Profesor García Sagredo ocupa el sillón de 'Genética Humana' de tan docta e ilustre Institución.

El Profesor García Sagredo es autor de más de 200 artículos científicos relacionados con la Genética, la mayoría en prestigiosas revistas, tanto nacionales como internacionales. Ha publicado o participado en 6 libros y ha dirigido 6 Tesis Doctorales. Ha sido ponente invitado en numerosos Congresos y Reuniones Científicas nacionales e internacionales tanto en Europa como en América. Ha impartido docencia en la Escuela Nacional de Sanidad y en numerosas Universidades nacionales e internacionales. Desde hace más de 20 años es Profesor permanente en el Curso de Postgrado Europeo de Citogenética que se imparte en la Universidad de Montpellier.

No puedo dejar de mencionar en esta breve presentación a la familia del Profesor García Sagredo, que sigue felizmente casado con su primer y único amor, Isabel, desde hace 48 años, y están ya preparando sus bodas de oro. Han tenido 2 hijos, Pedro y Carlos, ambos Ingenieros Agrónomos de éxito… Ninguno eligió la Medicina como profesión, lo cual nunca sabremos si se debióSólo a la impronta de ciertos genes parentales o si también han influido factores ambientales como en la herencia multifactorial. Actualmente son abuelos de tres preciosos nietos (Vera de 9 años, Olivia de 7 y Río de 2), con los que he visto al abuelo cayéndosele la baba en alguna fotografía.

Es amante de los viajes (casi siempre acompañado por Isabel) y conocer con algo de detalle las culturas de los países que visita, incluyendo especialmente sus particularidades gastronómicas, musicales, costumbres, etc. Le gusta la buena mesa, si puede ser en compañía de sus amigos y es amante de la buena música, concretamente la música clásica y el jazz.

Para terminar esta parte de mi intervención, no puedo dejar de compartir con todos ustedes lo que se comentó en las noticias de un canal nacional de TV sobre la 'idoneidad' del actual Presidente de los Estados Unidos, Joe Biden, para presentarse a la reelección en las próximas elecciones presidenciales en noviembre de 2024, en las que tendrá 82 años. Lo que quiero resaltar es lo que uno de los expertos entrevistados expresó en relación a la posible «discriminación por edad» que sufrían muchas personas a partir de los 55-60 años (incluso antes) a la hora de encontrar trabajo… o de mantenerlo.

Aunque en las circunstancias actuales el *Boletín Oficial del Estado* impide a los funcionarios acogerse a esa «discriminación por edad» y seguir siendo productivo pasada la edad de jubilación forzosa y como no puedo extenderme con este asunto, quería finalizar diciéndote aquí, públicamente y por escrito…

José Miguel, permíteme retroceder en el tiempo hasta 2013 y decirte:

¡no tenías que haberte jubilado!

Bueno… Volviendo a la realidad y en relación a la Conferencia que el Profesor García Sagredo nos va a dar a continuación, titulada «ORIGEN PARENTAL DE LAS MUTACIONES *DE NOVO* HUMANAS», les diré que el propio título es ya un reto que incluye una aparente contradicción… Un genetista lo habría captado enseguida: Si en términos de herencia hablamos de «origen parental», en teoría no podemos asociarlo al concepto«*de novo*», que significa «de nuevo», 'espontáneo'…

Y no puedo leer más… Tendrán que estar muy atentos durante los próximos 40-50 minutos para descubrir la «trampa» que nos ha tendido intencionadamente nuestro ilustre conferenciante.

Verán cómo la edad es un factor relevante a la hora de repartir alegremente gametos pasados, digamos, los años reproductivos fisiológicos.

También comprobarán que el sexo, el género para entendernos, del progenitor es también relevante en relación al tipo de anomalía genética que puede tener un descendiente.

Al final verán que todo está, no sólo en los libros, sino en los cromosomas, algo de lo que el Profesor García Sagredo sabe mucho y de lo que nos va a ilustrar a continuación,

HE DICHO.

SESIÓN CIENTIFICA
DEL DÍA 4 DE MAYO DE 2023

PRESIDE EL

EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

BIOLOGIA MOLECULAR AL SERVICIO DE LA MEDICINA: DESCIFRANDO LA VACUNA CONTRA LA TUBERCULOSIS MTBVAC

POR EL

DR. D. JESÚS ÁNGEL GONZALO ASENSIO

PROFESOR TITULAR DEL ÁREA DE MICROBIOLOGÍA
DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

PRESENTADO POR EL

ILMO. SR. D. CARLOS MARTÍN MONTAÑÉS

ACADÉMICO DE NÚMERO

Ilmo. Sr. D. Carlos Martín Montañés

Excelentísimo Sr. presidente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza,
Excmos e Ilmos Señoras y Señores Académicos,
Autoridades presentes,
Señoras y señores,
Amigas y amigos,

Quisiera, en primer lugar, expresar mi agradecimiento a la Junta de Gobierno de esta Real Academia por haberme encomendado la presentación del investigador invitado en esta sesión, el Dr. Jesús Gonzalo Asensio, galardonado con el tercer premio «Rafael Gómez-Lus» concedido, por esta Real Academia de Medicina de Zaragoza, al mejor trabajo científico en microbiología del año 2020, y que representa el reconocimiento a su Iabor investigadora de Excelencia en Microbiología.

Muchas gracias Profesora María del Carmen Rubio por hacer posible esta iniciativa. El Dr Gonzalo Asensio forma parte de la tercera generación de investigadores que, vienen contribuyendo a la expansión y difusión de la microbiología, desde nuestra tierra. Nuestro invitado representa, magníficamente, los valores que, con su buen hacer, nos transmitió Don Rafael y que caracterizan a la Escuela del Profesor Gómez-Lus.

Es para mi un verdadero placer y un honor presentar al Dr. Jesús Gonzalo Asensio, nacido en Teruel el 22 de julio de 1978, hijo de María Ángeles y José María. Jesús es el mayor de dos hermanos y Leonor nacida en 1985 la pequeña. El Dr Gonzalo Asensio está casado con Laura Botello Morte, también Bioquímica y doctora por nuestra Universidad de Zaragoza y actualmente profesora de la Universidad San Jorge y tienen dos hijos Daniela de 8 años y Martín de 5.

Maño de adopción, Jesús Gonzalo Asensio estudió hasta los 9 años en el colegio Calasancio en Almazán, Soria. Donde empieza su atracción por la biología al vivir en un medio rural. Uno de los pasatiempos favoritos es ojear libros de animales y aprender sus nombres en latín. Desde los 10 a los 13 años estudió en el Colegio de La Salle en Teruel desde los 10 a los 13 años y ahí empieza su interés por la microbiología al no encontrar explicaciones convincentes sobre el desarrollo de enfermedades infecciosas (su madre no sabía responder a sus preguntas…). Más tarde, de nuevo es Soria, estudió en el colegio Escolapios desde los 14 a los 17 años y a los 18 años en el instituto Antonio Machado de

Soria, con recuerdo entrañable de su profesora de biología, y obtiene las mejores notas de selectividad de Castilla y León en biología y filosofía. Mejor nota de Soria en dibujo técnico.

A los 19 años se traslada a Zaragoza donde inicia sus estudios de Bioquímica en la Universidad de Zaragoza, licenciándose en el año 2002. Jesús formó parte de las primeras promociones de la Licenciatura de Bioquímica compañero de promoción del Dr. Juan Ignacio Aguiló, académico correspondiente de esta real academia de medicina, e investigador senior de nuestro equipo y otra «pieza clave» y esencial en el desarrollo del proyecto «Vacuna Tuberculosis» de la Universidad de Zaragoza.

Jesús Gonzalo Asensio se incorpora a nuestro Departamento de Microbiología de la Facultad de Medicina, obteniendo una beca de Formación de Profesorado Universitario (FPU) del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte en el año 2003 iniciando la realización de su tesis doctoral bajo mi dirección. En el año 2006 se doctora en Bioquímica y Biología Molecular y Celular por nuestra Universidad de Zaragoza con la tesis titulada «Deciphering the role of PhoP in *Mycobacterium tuberculosis* virulence», obteniendo la calificación de Premio extraordinario.

El Dr Gozalo Asensio realiza diversas estancias complementando su formación en los estudios genéticos de las micobacterias en el Instituto Pasteur de París bajo la dirección de la Profesora, Brigitte Gicquel, miembro de Honor de esta real academia de medicina de zaragoza. También realiza una estancia en la prestigiosa Universidad de MacGill en Montreal Canadá, bajo la dirección del Profesor Marcel Behr, donde se forma en los estudios genómicos de las micobacterias.

Para su formación postdoctoral recibe la Ayuda Juan de la Cierva del Ministerio de Ciencia e Innovación en el año 2010 y se traslada al Centro Nacional de Biotecnología de Madrid (CNB), bajo la dirección del Profesor Francisco García del Portillo donde trabaja en los mecanismos de virulencia del patógeno intracelular Salmonela.

Desde el año 2013 al año 2018 Jesús es profesor Ayudante Doctor (AYD) y del año 2018 al año 2021 Profesor contratado Doctor (CD) de la Universidad de Zaragoza y desde el año 2021 es Profesor titular de Universidad (En total 13 cursos académicos). Jesús imparte docencia en el Grado en Biotecnología de nuestra Universidad y desde el año 2013 es coordinador de la asignatura Biotecnología Microbiana desde los inicios del Grado en Biotecnología en la Universidad de Zaragoza. Imparte clases en el Máster en Microbiología de la Universidad Autónoma de Madrid, en los Másteres en Biología Molecular y Celular, Biotecnología Cuantitativa y Salud Global, de la Universidad de Zaragoza.

Desde el año 2002 Jesús Gonzalo-Asensio ha participado en 24 proyectos nacionales y europeos de investigación. En la actualidad es investigador principal de 2 proyectos nacionales, y participa en varios proyectos financiados con fondos europeos.

El Dr Gonzalo Asensio ha dirigido 6 Tesis doctorales y dos más están en elaboración. Es autor de más 40 publicaciones en revistas relevantes en el ámbito multidisciplinar o de la microbiología como Nature Communications, PNAS, EBioMedicine, mBio, PLoS Genetics, PLoS pathogens, J Biol Chem, J Bacteriol, ACS infectious diseases. Jesús es, además, autor de 6 capítulos de libro y ponente en más de 43 congresos nacionales e internacionales. Y Jesús Gonzalo Asensio es co-inventor de 2 patentes internacionales sobre «vacuna de tuberculosis» licenciadas y en explotación por la biofarmacéutica española Biofabri, perteneciente al grupo Zendal.

El Dr Gonzalo Asensio, es miembro de la Sociedad Española de Microbiología y pertenece a la junta directiva del grupo especializado de Microbiología Molecular.

He compartido con Jesús unos años de intenso y duro trabajo en equipo dentro del Grupo de Genética de Micobacterias de la Universidad de Zaragoza, en el largo y emocionante camino hacia una nueva vacuna contra la tuberculosis.

Hoy, contamos, con la presencia de uno de los mas reconocidos expertos en la Genética y Genómica del bacilo de la tuberculosis a nivel nacional e internacional, cuyas aportaciones han contribuido al estudio en profundidad y al mejor conocimiento de la vacuna MTBVAC frente a tuberculosis, que hoy se encuentra en Fase 3, última fase de estudio de seguridad, inmunogenicidad y eficacia en recién nacidos en países endémicos como son, Senegal, Madagascar y Sudáfrica, antes de su aprobación por las agencias del medicamento.

Mari Carmen muchas gracias de nuevo por hacer posible el Premio de «Investigación Rafael Gomez-Lus» y visibilizar la investigación en microbiología.

Don Rafael, aquí tienes a un miembro destacado de tu escuela de microbiología.

Sin mas dilación, Señoras y Señores les dejo con «la ciencia» que nos impartirá nuestro invitado el Dr. Jesús Gonzalo Asensio, reiterando el reconocimiento a su enorme capacidad de incansable trabajo, tanto individual como haciendo equipo, y que nos impartirá la charla titulada:

«Biología molecular al servicio de la medicina: descifrando la vacuna contra la tuberculosis MTBVAC».

Querido Jesús «La palabra es tuya»

(Muchas gracias)

Dr. D. Jesús Ángel Gonzalo Asensio

BIOLOGIA MOLECULAR AL SERVICIO DE LA MEDICINA: DESCIFRANDO LA VACUNA CONTRA LA TUBERCULOSIS MTBVAC

Excelentísimo Sr. presidente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza;
Excmos e Ilmos; Señoras y Señores Académicos;
Autoridades presentes;
Señoras y señores;
Familia;
Amigas y amigos,

En primer lugar, quisiera expresar mi agradecimiento a la Junta de Gobierno de esta Real Academia por la invitación a impartir esta sesión científica. Quiero también transmitir a los presentes mi entrañable recuerdo al Profesor D. Rafael Gómez-Lus. Aún recuerdo cuando durante mis etapas de estudiante, el Prof. Gómez-Lus nos transmitió su pasión y entusiasmo por la microbiología, y a pesar de su avanzada edad no era extraño encontrarle trabajando en el laboratorio, incluso en días festivos, y hasta avanzadas horas de la noche. Agradecer y felicitar también a la familia del Prof. Gómez-Lus por esta iniciativa en forma de premio a la investigación en microbiología otorgado por esta Real Academia, que representa el mejor homenaje póstumo a la figura de Don Rafael.

Gracias a todo el grupo de investigación Genética de Micobacterias por su inigualable contribución personal y científica durante más de 20 años. Un capítulo aparte merece mi agradecimiento a Carlos Martín por haber acogido a aquel estudiante en el verano de 2002, quien apareció en el laboratorio únicamente armado con el pretexto de que sus asignaturas favoritas eran la microbiología, y la ingeniería genética. Gracias, por tu apoyo y confianza constantes, que han desembocado en la formación de uno de los pilares sobre los que se sustenta el laboratorio hoy en día.

En este punto envío a los investigadores, y en especial a los jóvenes investigadores, el mensaje de *no reblar* y perseverar a pesar de las muchas dificultades que os encontraréis en vuestro recorrido, pues los escasos momentos *eureka*

que os permiten disfrutar de los buenos resultados, superarán con creces las desaveniencias.

A mi familia, podría agradeceros infinidad de cosas, que resumiré diciendo: gracias por ayudarme a ser mejor persona, por un día a día maravilloso, y por un futuro aún mejor.

Y sin más dilación paso a relatar el discurso titulado:

«Biología molecular al servicio de la medicina: descifrando la vacuna contra la tuberculosis MTBVAC»

Quisiera comenzar poniendo un ejemplo muy reciente de biología molecular al servicio de la medicina. Con la reciente pandemia por COVID-19 se ha puesto de manifiesto el gran valor social de la ciencia, y en especial de las vacunas. Recordemos el impacto que tuvieron las vacunas mRNA en el control de la pandemia, y recapacitemos sobre las contribuciones individuales de diferentes científicos en áreas como la bioquímica de los lípidos, la ingeniería genética, o la biología molecular, que conjuntamente permitieron el desarrollo de estas vacunas (Figura 1).

Figura 1. Portadas de la revista «Time» que reconocen la labor de diferentes ciéntificos que hicieron posible el desarrollo de las vacunas mRNA.

En cuanto a la enfermedad objeto de este discurso, la tuberculosis, sus estragos clínicos, personales, y sociales, quedan bien reflejados en la pintura titulada «La miseria» del artista venezolano Cristóbal Rojas. En este cuadro se observan la palidez, delgadez, y la consumición de los enfermos moribundos, a la par que muestra la desolación de sus familiares. La tuberculosis es la enfermedad infecciosa que, históricamente ha causado el mayor número de muertes, más incluso que sumando todas las muertes causadas por viruela, malaria, peste, gripe, cólera y SIDA. Según el último informe de la Organización mundial de la Salud, la tuberculosis causó 1,6 millones de muertes en 2022, 187.000 de las cuales ocurrieron en personas infectadas por el VIH, y un 10% en niños. Lo que mantiene a la tuberculosis como la enfermedad bacteriana más mortal a lo largo de los años (Figura 2).

Figura 2: «La Miseria» de Cristóbal Rojas, junto a algunos datos correspondientes a la enfermedad de la Tuberculosis procedentes de la Organización Mundial de la Salud (2022).

Esta altísima mortalidad ocurre aún a pesar de contar con la vacuna BCG, una vacuna viva atenuada diseñada hace más de un siglo por los franceses Calmette y Guérin, a los que debe su nombre «Bacilo de Calmette y Guérin». La vacuna BCG se construyó mediante la atenuación empírica del patógeno de la vaca, *Mycobacterium bovis*, y es muy efectiva en la prevención de las formas infantiles graves de la tuberculosis, como se demuestra en el primer ensayo clínico con BCG, en el que logró reducir la mortalidad desde el 25% en el grupo no vacunado, respecto al 1.8% en el grupo vacunado con BCG.

La actual administración de BCG supera el 86% de cobertura mundial, lo que contribuye a evitar la mortalidad infantil debida a la tuberculosis. Sin embargo, la alta mortalidad global debida a esta enfermedad se debe a que el talón de Aquiles de la BCG es su falta de protección frente a la tuberculosis en adultos, que contribuye no solo a la mortalidad, sino a la transmisión de la enfermedad, ocasionando que hoy la cuarta parte de la población mundial está infectada con el bacilo de la tuberculosis.

La mayoría de las vacunas confieren una inmunidad protectora basada en una respuesta de anticuerpos contra uno, o unos pocos, antígenos. Sin embargo, la falta de vacunas eficaces frente a tuberculosis, malaria, o VIH, se debe principalmente a que estas vacunas dependen del desarrollo de una respuesta inmune de tipo celular frente a diferentes antígenos. En el caso de la vacuna BCG, que recordemos, procede del patógeno bovino *M. bovis*, que está evolutivamente alejado del patógeno humano, *M. tuberculosis*, y durante este largo camino evolutivo la cepa bovina ha perdido algunos antígenos respecto a la cepa humana. Además, la construcción empírica de BCG tuvo lugar mediante el subcultivo en el laboratorio de *M. bovis*, con el racional de que la ausencia de una presión selectiva en un medio no fisiológico, como son los medios de cultivo de laboratorio, desembocaría en una pérdida de genes necesarios para su virulencia. Efectivamente, durante todo este proceso, BCG acabó perdiendo no solo factores de virulencia, sino también importantes antígenos que sí están presentes en el patógeno humano.

La revisión de la experiencia histórica con BCG nos ha permitido aprender importantes lecciones en el diseño de una vacuna llamada a reemplazar a la BCG. En primer lugar, es importante partir del patógeno humano, *M. tuberculosis*, para mantener su repertorio completo de antígenos, ya que la vacuna BCG ha perdido más de 400 epítopos respecto a *M. tuberculosis*. En segundo lugar, existen diferentes linajes de *M. tuberculosis*, con diferente distribución geográfica a lo largo del mundo. En este contexto, es importante partir de una cepa de *M. tuberculosis* ampliamente distribuída mundialmente, como por ejemplo una cepa perteneciente al linaje 4 Europeo-Africano-Americano, que es el más globalmente distribuido. En tercer lugar, el mantenimiento de BCG entre 1920 y 1960, en una época en la que aún no existían ultracongeladores, se llevó a cabo mediante el subcultivo *in vitro* de la vacuna en diferentes laboratorios a lo largo del mundo, que ocasionó una variabilidad genética a nivel mundial resultante en hasta 13 vacunas BCG diferentes. Así pues, hemos de aprender a evitar la variabilidad genética de la vacuna, que es inherente a su carácter de vacuna viva, mediante técnicas de liofilización de los lotes clínicos.

Con estas lecciones, en el Grupo de Genética de Micobacterias de la Universidad de Zaragoza, en colaboración con el Instituto Pasteur de París, hemos procedido durante más de 9 años a la construcción de la vacuna MTBVAC, por su acrónimo de *M. tuberculosis Vaccine*, o Vacuna contra *M. tuberculosis*. La vacuna MTBVAC consiste en una cepa del patógeno humano perteneciente al linaje más ampliamente distribuido, el linaje 4, que ha sido atenuada mediante la inactivación genética racional de dos genes imprescindibles para la virulencia del bacilo de la tuberculosis. Estos genes se denominan *phoP* y *fadD26*, y su inactivación racional permitió cumplir con las recomendaciones establecidas para el uso clínico de vacunas vivas atenuadas frente a la tuberculosis. La vacuna MTBVAC está protegida por varias patentes internacionales y su producción es desarrollada por la biofarmacéutica gallega Biofabri, con amplia experiencia en este tipo de productos (Figura 3).

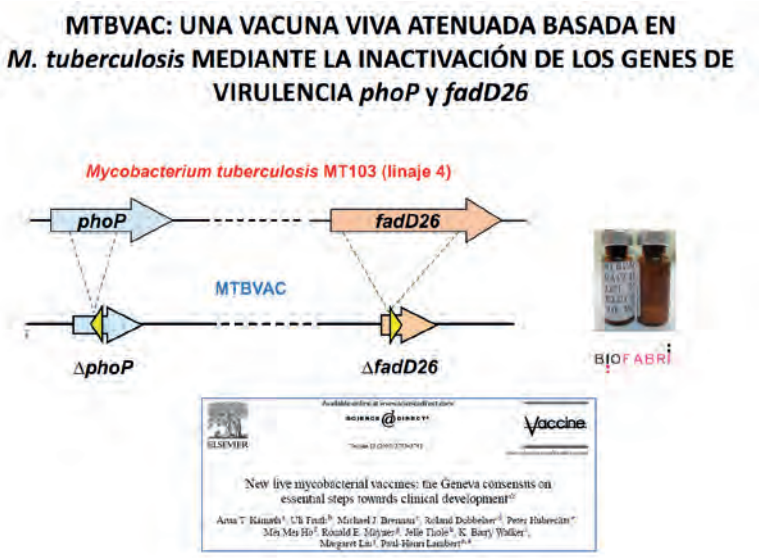


Figura 3: Diseño, construcción, y desarrollo de MTBVAC según las recomendaciones del «Consenso de Ginebra» para el desarrollo de vacunas vivas atenuadas frente a la Tuberculosis.

Solo la construcción de MTBVAC demoró 9 años, y se desarrolló a lo largo de 3 Tesis Doctorales (Esther Pérez Herrán, Ainhoa Arbués Arribas, y la mía propia). Este largo tiempo es consecuencia de la fastidiosa manipulación genética del género *Mycobacterium*, que presenta un lento crecimiento, dificultades en la introducción de material genético externo, y un retraso en el desarrollo de herramientas genéticas respecto a otros géneros bacterianos.

Tras su construcción, la vacuna MTBVAC ha estado sometida a un riguroso escrutinio preclínico, un desarrollo industrial a gran escala, y el avance hacia ensayos clínicos. Tras la superación con éxito de las fases 1 y 2 de seguridad e inmunogenicidad, a finales de 2022 comenzó la vacunación de los primeros bebés de la fase 3 de eficacia clínica. Este ensayo de eficacia representa un estudio con más de 7000 bebés, en los que se busca comparar la eficacia de MTBVAC respecto a BCG (Figura 4). En este discurso me centraré en la caracterización molecular de MTBVAC, que se ha llevado a cabo durante más de 25 años, tratando de descifrar aquellos fenotipos moleculares que nos permitan explicar los resultados obtenidos durante los ensayos preclínicos, y clínicos.

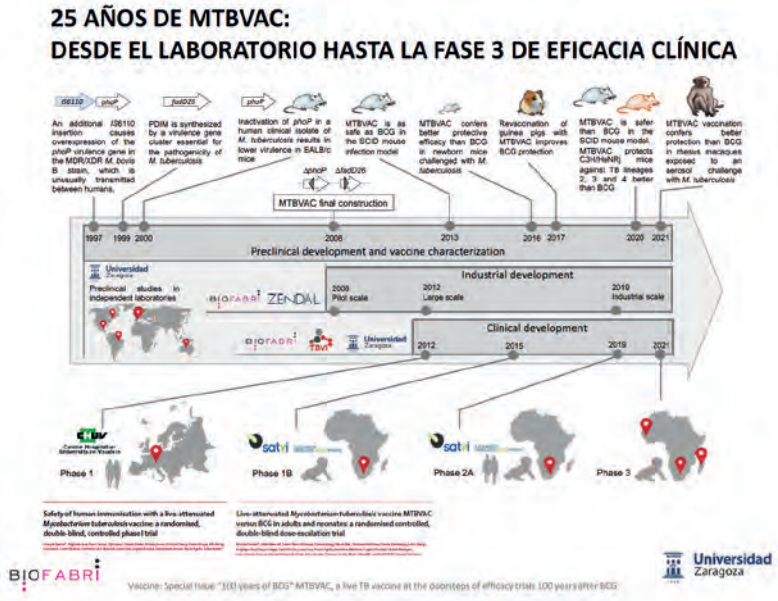


Figura 4: Líneas temporales del desarrollo preclínico, industrial y clínico de la vacuna MTBVAC.

Para la caracterización molecular de MTBVAC me remito al dogma de la biología molecular, según el cual el DNA contiene la información genética necesaria para la transcripción de los diferentes RNA mensajeros, y éstos se traducen a proteínas. Estas últimas pueden ser proteínas estructurales, pueden secretarse al exterior para cumplir allí su función, o pueden catalizar la formación de otros componentes bioquímicos como los lípidos, o los metabolitos. Todos estos componentes bioquímicos hoy pueden estudiarse de manera global mediante metodologías llamadas «ómicas», como la genómica, transcriptómica, proteómica, lipidómica, o metabolómica. Comenzaré por la caracterización lipidómica de la vacuna MTBVAC.

El hallazgo que motivó el estudio de los lípidos de MTBVAC se remonta a la observación al microscopio de que los mutantes de *M. tuberculosis* en el *gen phoP*, que está inactivado en la vacuna MTBVAC, pierden una propiedad intrínseca de *M. tuberculosis*, que es la capacidad de formar cordones. Estos cordones resultan del agrupamiento densamente empaquetado de bacterias en estructuras estrelladas, que ya fueron observados por el descubridor del bacilo de la tuberculosis, Robert Koch. Con la llegada de la microbiología molecular, pudo comprobarse que algunos lípidos de membrana de *Mycobacterium* motivaban esta formación en cordones, ya que la ausencia de dichos lípidos se asociaba con una pérdida de los cordones (Figura 5).

Figura 5: Ausencia de formación de cordones en mutantes en el gen phoP de M. tuberculosis, indicativo de una posible pérdida de la virulencia, y de defectos en la pared bacteriana de la vacuna MTBVAC.

En este punto, es importante recordar que la estructura de la membrana del género *Mycobacterium* es particular, ya que, aunque las micobacterias son consideradas bacterias Gram positivas, la estructura de su membrana difiere tanto de las bacterias Gram negativas, como de las bacterias Gram positivas. A diferencia de estas últimas, las micobacterias presentan además de la membrana de fosfolípidos y la pared de peptidoglicano, una capa de arabinogalactano, a la que se unen los ácidos micólicos, y a los que se unen a la vez lípidos extraíbles. Todas estas capas, adicionales a las de las bacterias Gram positivas, están compuestas por lípidos exclusivamente presentes en *Mycobacterium* (Figura 6).

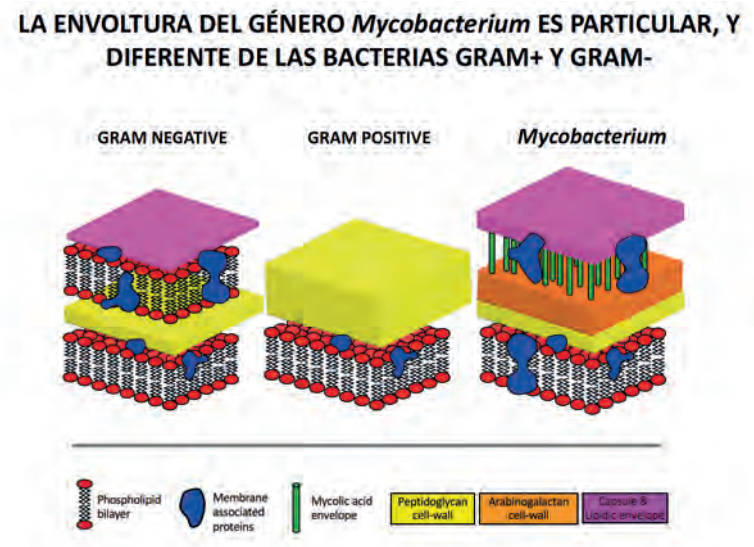


Figura 6: Esquema representativo de la estructura de la pared bacteriana de Gram negativas, Gram positivas, y del género Mycobacterium.

Ante esta gran complejidad en la composición lipídica de la pared de *Mycobacterium*, una de las preguntas es qué tipo de lípidos estudiar. La respuesta la obtuvimos mediante la tinción de la vacuna MTBVAC con el colorante citoquímico rojo neutro, resultando en una ausencia de tinción. Dado que la tinción con rojo neutro ya había sido vinculada con la composición de los lípidos extraíbles situados en la capa más externa de la pared de *Mycobacterium*, decidimos profundizar en la composición de los mismos en la vacuna MTBVAC.

En una estancia en 2004 en el laboratorio de la Profesora Brigitte Gicquel, del Instituto Pasteur de París, llevamos a cabo la caracterización de lípidos de la vacuna MTBVAC. Los resultados demostraron que la inactivación de los genes *phoP* y *fadD26* en la vacuna ocasionaba profundos defectos en los lípidos más externos. Así, como consecuencia de la inactivación del gen *phoP*, desaparecen los denominados lípidos que contienen aciltrehalosas, como el sulfólípido (SL), y las di- y poli-acil-trehalosas (DAT y PAT). Como consecuencia de la inactivación del gen fadD26 desaparece un importante grupo de lípidos involucrado en la virulencia de *M. tuberculosis* llamados Dimicocerosatos de Phtiocerol (PDIM). En conjunto, la inactivación de los genes *phoP* y *fadD26* en la vacuna MTBVAC ocasiona que *M. tuberculosis* no posea estos lípidos más externos, y aparezca como una bacteria «desnuda» (Figura 7).

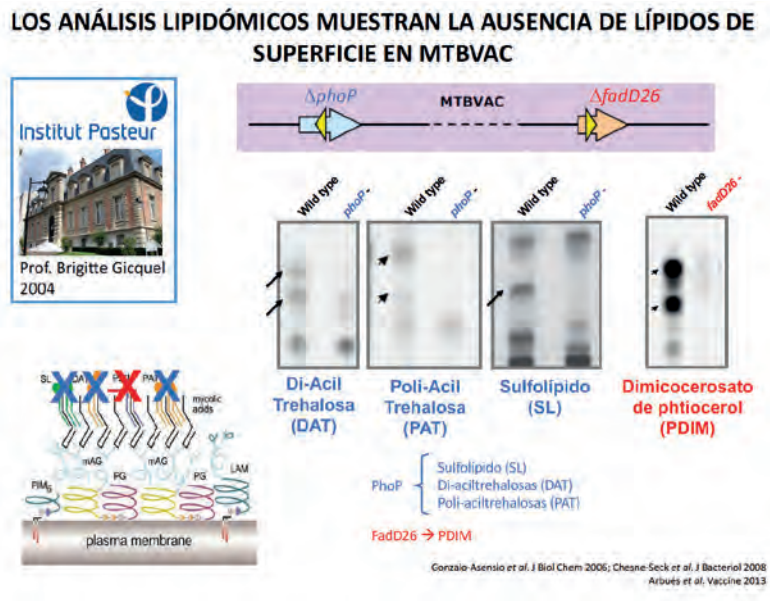


Figura 7: Caracterización lipidómica de la vacuna MTBVAC en la que se muestran la pérdida de sulfolípidos, diaciltrehalosas, poliaciltrehalosas, y dimicocerosatos de ptiocerol en la vacuna. Todos estos lípidos tienen importantes funciones en la virulencia, y/o en la modulación de la respuesta inmunológica.

Algunas implicaciones de la pérdida de estos lípidos en la vacuna MTBVAC están documentadas en la literatura, y resumo aquí: 1) la pérdida de PDIM causa atenuación de *M. tuberculosis*, 2) la presencia de SL inhibe la respuesta inmune innata, y por tanto, la ausencia de SL en la vacuna MTBVAc conllevaría una mayor inmunidad, 3) el SL es responsable de la inducción de tos, y por tanto la ausencia de SL en la vacuna resultaría en la pérdida de este fenotipo virulento.

Por lo tanto, el esquema molecular tras la caracterización lipidómica de MTBVAC es el de una bacteria «desnuda», sin lípidos importantes para la virulencia, la producción de tos, o la inhibición de la respuesta inmune innata.

En este punto describiré la caracterización transcriptómica de la vacuna MTBVAC.

En una estancia en 2006 en el laboratorio del Profesor Marcel Behr del Hospital General de Montreal y la Universidad McGill, llevamos a cabo la caracterización de los RNA mensajeros de la vacuna mediante la tecnología de microarrays. Conviene destacar que, aunque en aquella época los microarrays eran relativamente utilizados para el estudio de la expresión génica, su uso en *Mycobacterium* era mucho más restringido. El laboratorio de Marcel Behr fue

pionero en la aplicación de microarrays para el estudio genómico de *Mycobacterium*, aunque esta técnica se encontraba aún en los albores de su utilización para la caracterización transcriptómica. En un trabajo seminal sobre transcriptómica de *Mycobacterium*, logramos caracterizar los genes con una expresión alterada en la vacuna MTBVAC respecto a su cepa parental de *M. tuberculosis*. En estos análisis, vimos la disminución de la expresión de genes relacionados con la síntesis de los lípidos anteriormente mencionado, y otros muchos genes, entre los que destaco los genes de la región denominada «ESX-1» (Figura 8).

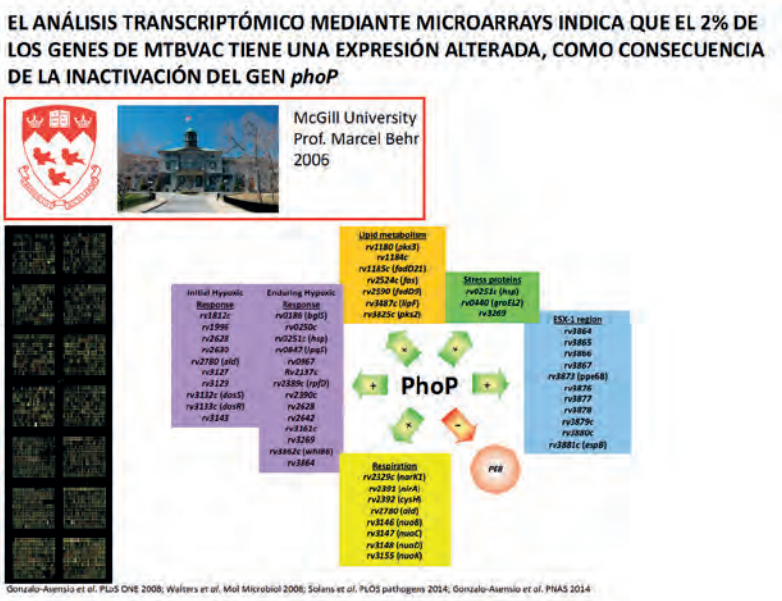


Figura 8: Caracterización transcriptómica de MTBVAC, en la que se muestra la imagen de un «microarray», y el primer catálogo de genes diferencialmente expresados en la vacuna respecto a su cepa parental.

La región ESX-1 codifica un sistema de exportación de proteínas exclusivo del género *Mycobacterium*. Este sistema secreta al exterior varios sustratos, de los que el más importante es la proteína llamada ESAT-6, uno de los principales factores de virulencia de *M. tuberculosis*. Mediante la secreción de ESAT-6, *M. tuberculosis* escapa del fagolisosoma de los macrófagos infectados, rehuyendo así el control por el sistema inmune e iniciando su acción patogénica. Es precisamente la pérdida de una región conocida como RD1, que engloba ESAT-6, y parte de su sistema de secreción, la principal causa de atenuación de la vacuna BCG. Mediante nuestros análisis transcriptómicos pudimos observar como la mayoría de los genes de la región ESX-1 tienen una expresión disminuida en la vacuna MTBVAC (Figura 9).

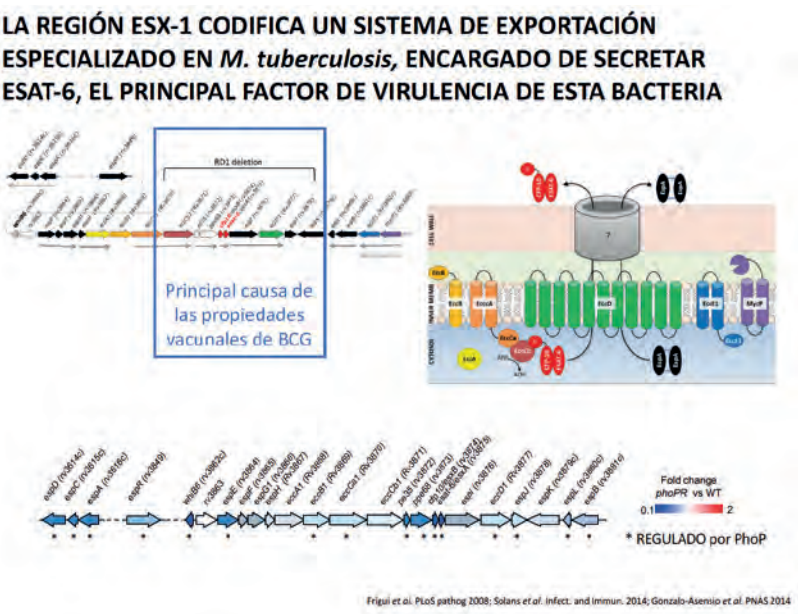


Figura 9: Sistema de secreción ESX-1 detallado a nivel génetico y a nivel molecular, con indicación de los genes regulados por phoP en esta región. Estos hallazgos posibilitaron detectar la ausencia de secreción de ESAT-6 en la vacuna MTBVAC, siendo ESAT-6 el principal factor de virulencia de M. tuberculosis.

Este hallazgo nos llevó a pensar que la vacuna MTBVAC podría tener alterados los mecanismos de producción y/o de secreción de ESAT-6, y posteriormente demostramos como aunque la vacuna sí que es capaz de producir la proteína ESAT-6, no es capaz de secretarla al exterior, por lo que este factor de virulencia no estaría capacitado para llevar a cabo su acción patogénica. En trabajos posteriores identificamos el mecanismo molecular subyacente a este fenotipo, y descubrimos como la unión de PhoP a diferentes regiones de ESX-1 activa la expresión de diversos genes de la maquinaria de secreción de ESAT-6. Por lo tanto, la ausencia del gen *phoP* en la vacuna MTBVAC evitaría la expresión de estos genes, y por tanto, la adecuada secreción de ESAT-6.

En la literatura, está ampliamente demostrada la co-secreción de ESAT-6 junto a la proteína CFP-10. En un trabajo posterior de mi compañero Nacho Aguiló pudimos observar como en la vacuna MTBVAC, se secreta la proteína CFP-10 a pesar de no secretarse ESAT-6. Esto tiene importantes implicaciones a nivel inmunológico, ya que CFP-10 es un importante antígeno. De hecho, pudimos observar que en ratones vacunados con MTBVAC, y cuyo complejo mayor de histocompatibilidad reconocía el antígeno CFP-10, eran capaces de controlar mejor la infección con *M. tuberculosis*, que otros ratones que no reconocían el antígeno CFP-10.

Algunas implicaciones de la falta de secreción de ESAT-6, pero el mantenimiento de la secreción de CFP-10, en la vacuna MTBVAC son los siguientes: en primer lugar, dado que ESAT-6 no se secreta para ejercer su función biológica, la vacuna MTBVAC no escapa del control del macrófago, y por tanto contribuye a su atenuación. En segundo lugar, dado que tanto ESAT-6, como CFP-10 contienen más de 200 epítopos, y ambas proteínas son producidas por MTBVAC, contribuirían a la estimulación del sistema inmunológico por esta vacuna. En tercer lugar, experimentos recientes en primates no humanos han demostrado que la inmunidad conferida por MTBVAC frente a ESAT-6 y CFP-10 se correlaciona con un mejor control de la infección por *M. tuberculosis*.

De esta forma, el esquema molecular de la vacuna MTBVAC tras la caracterización transcriptómica es el de una vacuna incapaz de secretar el principal factor de virulencia de *M. tuberculosis*. Sin embargo, la producción de ESAT-6, junto a la secreción de CFP- 10, contribuirían al mantenimiento de la inmunogenicidad de la vacuna.

Llegados a este punto, describiremos el uso de técnicas de secuenciación de nueva generación, y de proteómica en la comprensión molecular de la vacuna MTBVAC.

Mediante la secuenciación global del transcriptoma, técnica conocida como RNA-seq, pudimos comprobar como los resultados obtenidos 8 años atrás mediante microarrays eran reproducibles mediante técnicas más modernas. Sin embargo, la mayor sensibilidad de estas metodologías, nos permitieron una visión molecular más completa y detallada, a la par que dieron lugar a nuevos hallazgos.

Aplicando la técnica de RNA-seq a bacterias crecidas en medio de cultivo de laboratorio, o a bacterias en el interior de macrófagos, pudimos determinar el conjunto de genes de la vacuna MTBVAC cuya expresión está alterada en todas las condiciones experimentales. Este conjunto de genes con expresión alterada en la vacuna, se conoce como el «regulón» principal de MTBVAC y comprende varios de los genes que habían sido previamente identificados mediante microarrays. Sin embargo, el gen que muestra una alteración más profunda de su expresión no había sido previamente descrito, y esto se debe a que no se trata realmente de un gen, sino de un RNA pequeño, no codificante, de aproximadamente 150 nucleótidos, y que se denomina *mcr7*. Gracias a una estancia post-doctoral previa, en la que desarrollé herramientas para el estudio de la función de RNA no codificantes en *Salmonella*, pudimos avanzar en el mecanismo de acción de este RNA pequeño de *Mycobacterium*. Una de las primeras observaciones demostró como el RNA pequeño *mcr7* muestra una gran

complementariedad de bases con otro gen de *M. tuberculosis*, aparentemente no relacionado, denominado tatC (Figura 10).

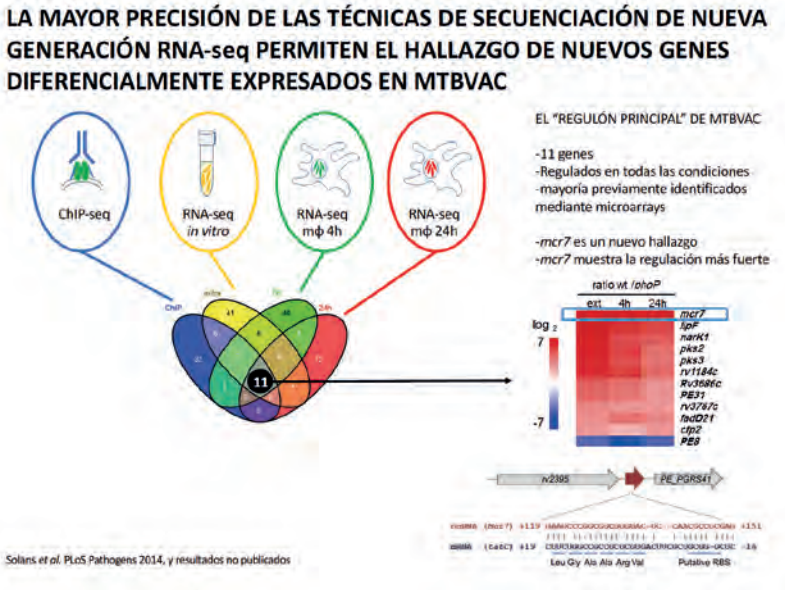


Figura 10: Caracterización de MTBVAC mediante RNA-seq, y hallazgo de un RNA pequeño no codificante, denominado mcr7, que es el gen más fuertemente regulado por PhoP en la vacuna.

Paralelamente a estos estudios de RNA-seq, en aquel momento estábamos estudiando el perfil de proteínas con expresión alterada en la vacuna MTBVAC mediante técnicas proteómicas. Mediante 2D-DiGE, técnica que permite visualizar proteínas cuya expresión está aumentada, o disminuida, respecto a una condición de referencia, pudimos observar como la proteína ESAT-6 únicamente se secreta en M. tuberculosis, pero no en la vacuna MTBVAC, corroborando los resultados obtenidos mediante transcriptómica. Además, pudimos observar el fenotipo contrario en otro conjunto de proteínas. Estas proteínas mostraban una secreción predominante en la vacuna MTBVAC respecto a la cepa patógena de *M. tuberculosis*, y comprende las proteínas conocidas como Complejo Antígeno 85. Este fenotipo fue corroborado mediante ensayos de western-blot, demostrando la mayor secreción de Antígeno 85A, Antígeno 85B y Antígeno 85C en la vacuna MTBVAC respecto a *M. tuberculosis*.

Otra técnica proteómica denominada SILAC permitió confirmar los hallazgos anteriores, y extender la lista de las proteínas cuya secreción aumentaba en la vacuna MTBVAC respecto a *M. tuberculosis*. El factor común de dichas proteínas era precisamente que todas se secretaban mediante el mismo sistema de

secreción, denominado TAT, por su acrónimo en inglés *Twin Arginine Translocation*, o translocación de doble arginina. Esto es precisamente lo que representó el eslabón perdido para poder asignar una función biológica al RNA pequeño mcr7 identificado previamente mediante RNA-seq, y cuyo mecanismo aún permanecía desconocido. Mediante diversos ensayos llegamos a demostrar el siguiente mecanismo de acción para el RNA pequeño *mcr7*, que recordemos, representa el gen con expresión más alterada en la vacuna MTBVAC. En M. tuberculosis, con un gen phoP funcional, éste favorece la expresión del RNA pequeño *mcr7*. *Mcr7* se aparea mediante complementariedad de bases al RNA mensajero de *tatC*, que es uno de los constituyentes del sistema de secreción TAT. Este apareamiento entre mcr7 y tatC ocasiona el bloqueo del sitio de unión al ribosoma de tatC, y por tanto la proteína TatC no puede traducirse, lo que conlleva a una funcionalidad disminuída de la actividad del sistema de secreción TAT. Por el contrario, en la vacuna MTBVAC, la ausencia de expresión de mcr7, provoca que el sitio de unión al ribosoma de tatC quede libre, permitiendo la traducción de TatC, y por tanto del sistema de secreción TAT, que ocasionará un aumento de secreción de los sustratos secretados por TAT, como la del Complejo Antígeno 85, observado previamente mediante metodologías proteómicas y western-blot (Figura 11).

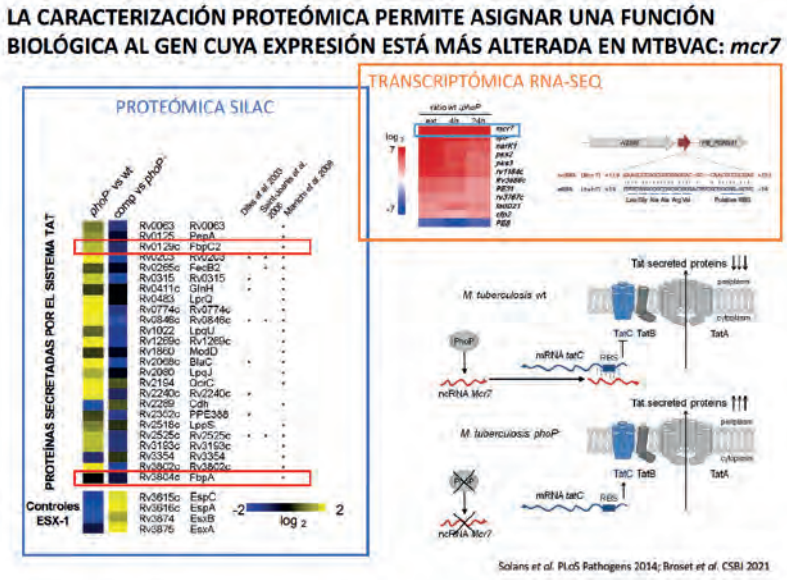


Figura 11: Caracterización proteómica de MTBVAC, e identificación del mecanismo de acción del RNA pequeño no codificante, mcr7, que provoca la mayor secreción de antígenos en la vacuna MTBVAC.

El hallazgo de la mayor secreción de proteínas del Complejo Antígeno 85 tiene claras implicaciones biológicas en la vacuna MTBVAC, ya que diferentes estudios demuestran una mayor respuesta inmunológica de tipo celular frente a las proteínas del complejo Antígeno 85, tanto en células, como en ratones de experimentación vacunados con cepas de *M. tuberculosis* deficientes en el gen *phoP*.

El esquema molecular de la vacuna MTBVAC tras una caracterización mediante RNA-seq y proteómica demuestra como, debido a la ausencia del RNA pequeño *mcr7* en la vacuna, ésta secreta mayores cantidades de antígenos, resultando en una mayor estimulación del sistema inmunológico.

Finalmente, aplicamos la genómica a la comprensión y mejora de la vacuna MTBVAC.

El conocimiento genómico ha permitido establecer la distribución geográfica de los diferentes linajes de *M. tuberculosis*, así como determinar la preferencia de algunos linajes por regiones geográficas concretas. Este conocimiento permite vislumbrar la presencia de 3 linajes de *M. tuberculosis* causantes de la mayoría de casos de tuberculosis en el mundo. Concretamente, los linajes 2, 3 y 4, conocidos como linajes modernos, son los más extendidos. Estos datos nos llevaron a hacernos dos preguntas sobre la vacuna MTBVAC: si la vacuna podría proteger frente a la infección con los principales linajes de *M. tuberculosis*, y si podría haber una protección específica de linaje, como sucede con otras vacunas. Para responder a estas preguntas, planteamos el siguiente plan experimental: por un lado, seleccionaríamos cepas representativas de los linajes 2 y 3, para construir vacunas equivalentes a MTBVAC, que recordemos, fue construida en una cepa del linaje 4. Por otro lado, ensayaríamos la seguridad y eficacia de estas vacunas frente a los linajes modernos de *M. tuberculosis* (Figura 12).

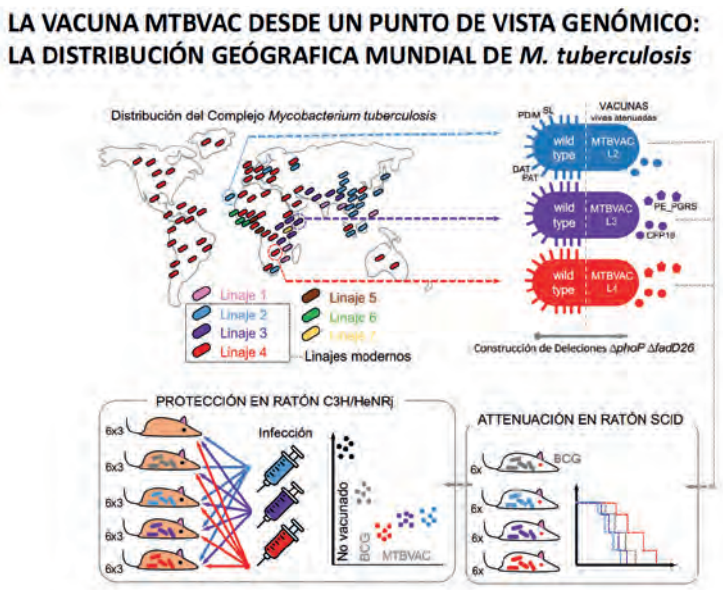


Figura 12: Plan experimental para la construcción de vacunas equivalente a MTBVAC en los linajes modernos de M. tuberculosis, y su posterior caracterización a nivel de seguridad y eficacia protectora en modelo de ratón de laboratorio.

Las herramientas de epidemiología molecular previamente desarrolladas en el laboratorio nos permitieron seleccionar cepas clínicas de los linajes 2, y 3. Una vez seleccionadas, procedimos a la inactivación de los genes *phoP* y *fadD26*, utilizando metodologías equivalentes a las usadas 10 años atrás en la construcción de MTBVAC. La construcción de estas dos nuevas vacunas duró únicamente 2 años, un tiempo récord, si lo comparamos con los más de nueve años necesarios para la construcción de la MTBVAC original. Este acortamiento en los tiempos demuestra el gran conocimiento generado en herramientas de manipulación genética del género *Mycobacterium*. Y además, hace honor al refrán «*el mejor maestro, el tiempo; la mejor ciencia, la experiencia*». Hoy contamos con excelentes microbiólogos moleculares formados en el Grupo de Genética de Micobacterias que saben manipular el genoma de Mycobacterium de una forma casi artesanal, racional y precisa; conocimiento que espero sirva para desentrañar algunos de los misterios que aún oculta el cromosoma de *M. tuberculosis*.

Una vez construidas las vacunas, ensayamos su seguridad en un modelo de ratón inmunocomprometido. Pudimos observar, como todas las vacunas, incluyendo la vacuna BCG que usamos como referencia, resultaron atenuadas, lo que refleja su seguridad. Además, la vacuna más segura resultó ser la vacuna MTBVAC original construida en el linaje 4 de *M. tuberculosis*.

En otro ensayo quisimos demostrar si las diferentes vacunas construidas en los linajes 2, 3 y 4 de *M. tuberculosis*, eran capaces de proteger un ratón inmunocompetente frente a la infección con el patógeno, y de paso demostrar si existía una protección dependiente del linaje. Los resultados demostraron que todas las vacunas eran eficaces, y que no existía una protección dependiente del linaje en el modelo experimental de ratón (Figura 13).

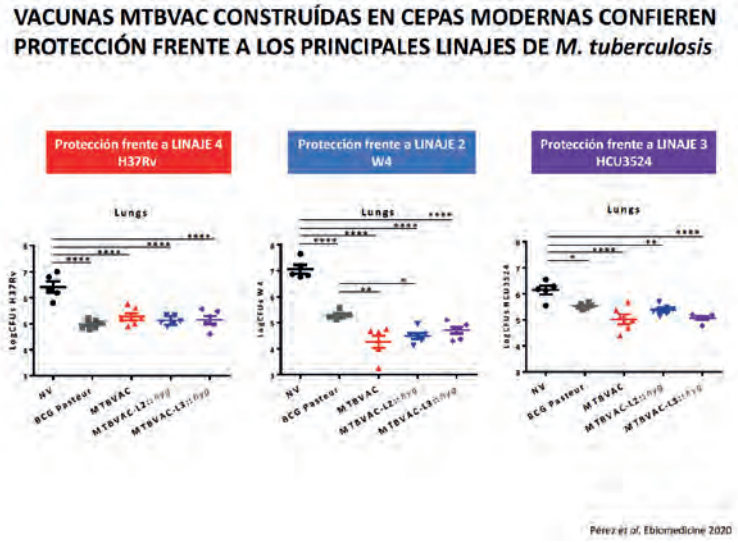


Figura 13: Protección de las vacunas MTBVAC construidas en los linajes modernos de M. tuberculosis, frente a los linajes 2, 3 y 4 del patógeno humano, que son los más extendidos mundialmente. Se muestra la disminución de la carga bacteriana en pulmón de animales vacunados en relación a los controles sin vacunar.

La genómica también nos ha permitido determinar las diferencias cromosómicas entre la vacuna MTBVAC y la actual vacuna BCG, demostrando la presencia de un número significativamente superior de antígenos en la vacuna MTBVAC. Esto es el resultado de una construcción racional de la vacuna, habiendo evitado la pérdida de antígenos que se han perdido durante la evolución entre el patógeno humano, y el patógeno bovino, que dio lugar a la BCG. Además, los métodos de atenuación racional utilizados en la construcción de MTBVAC han permitido preservar antígenos como ESAT-6 y CFP-10, que se perdieron durante el proceso de atenuación empírica de BCG. Con todo, MTBVAC es de entre todas las candidatas a vacuna, la vacuna con el mayor número de antígenos (Figura 14).

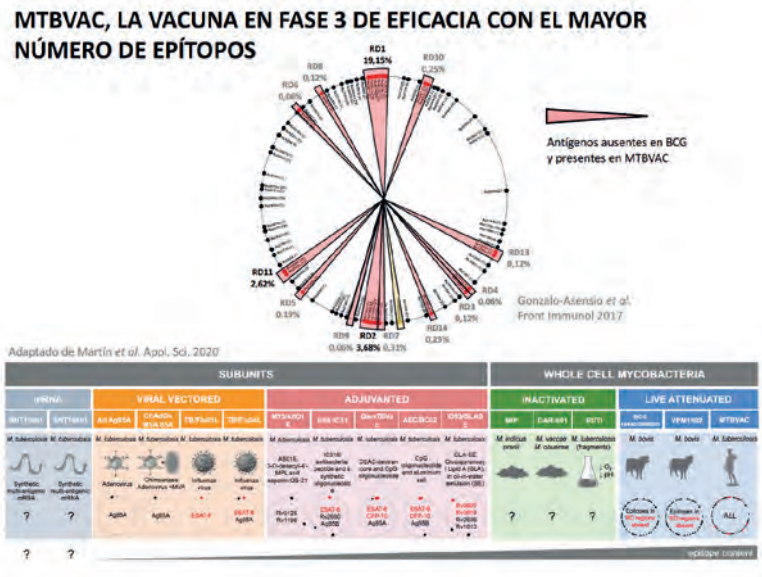


Figura 14: Contenido de antígenos en MTBVAC con indicación de aquellos antígenos que se han perdido durante la evolución de BCG. Se muestra además como, de todas las candidatas a vacuna en fases clínicas, MTBVAC es la vacuna con un mayor número de epítopos inmunoestimulantes.

Tras la caracterización genómica, el esquema molecular global de MTBVAC es el de una vacuna que mantiene todos los antígenos del patógeno humano, pero que, a diferencia de éste, no posee lípidos involucrados en la virulencia, ni en la inmunomodulación del sistema inmunológico. La vacuna MTBVAC mantiene la producción de importantes antígenos como ESAT-6 y CFP-10, fuente de más de 200 epítopos, y además secreta cantidades más altas de Antígeno 85 que el patógeno humano. Es importante recordar que, tanto ESAT-6, como CFP-10, y el Complejo antígeno 85, son la base del desarrollo de otras vacunas subunidades. Todos estos antígenos se encuentran presentes de forma natural en MTBVAC, junto a miles de otros posibles antígenos, lo que convierte a esta vacuna viva atenuada como un sólido reemplazo de la BCG (Figura 15).

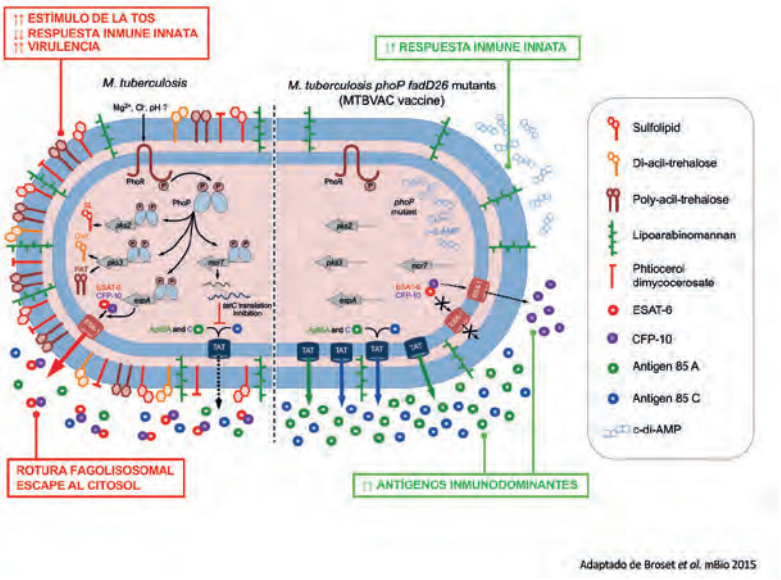


Figura 15: Esquema molecular de MTBVAC tras su caracterización genómica, transcriptómica, lipidómica, y proteómica, en el que se muestran los principales fenotipos moleculares de la vacuna (mitad derecha del esquema) respecto al patógeno M. tuberculosis (mitad izquierda del esquema).

Quisiera concluir con el recuerdo emotivo de los primeros bebés vacunados con la vacuna MTBVAC durante la fase 2. El primer bebé fue vacunado el 18 de febrero de 2019, y el último el 23 de marzo de 2021. Recuerdo que demuestra la emocionante trayectoria que ha seguido la vacuna MTBVAC desde que se empezó a gestar en una placa de Petri, y que ha visto evolucionar y prosperar profesionalmente a un buen número de compañeros.

He dicho.

SOLEMNE SESIÓN NECROLÓGICA
DEL DÍA 25 DE MAYO DE 2023

EN MEMORIA DEL

EXCMO. SR. D. EDUARDO MONTULL LAVILLA

ACADÉMICO DE NÚMERO

PRESIDE EL

EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

INTERVIENEN LOS ACADÉMICOS DE NÚMERO

EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

ILMO. SR. D. FRANCISCO JOSÉ GAUDÓ GAUDÓ

ILMO. SR. D. CARLOS VAL-CARRERES GUINDA

CLAUSURA DE LA SESIÓN POR EL PRESIDENTE

EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

Excmo. Sr. D. Luis Miguel Tobajas Asensio

Intervención del Excmo. Sr. D. Luis Miguel Tobajas Asensio

Solemne Sesión Necrológica del Excmo. Sr. D. Eduardo Montull Lavilla

Debo comenzar mi intervención agradeciendo a la Junta Directiva de la Real Academia de Medicina de Zaragoza, el privilegio y el honor de glosar la figura del académico de número Excmo. Sr. D. Eduardo Montull Lavilla.

Profundamente triste acepto este deber reglamentario, que para mí tiene un especial significado ya que me permite recordar a mi querido amigo ante tan distinguido auditorio.

Mi intervención va a versar sobre Eduardo Montull, Académico de Medicina.

Eduardo Montull nació en Lérida, donde su padre era un alto cargo del Banco de Aragón, el día 31 de agosto festividad de San Ramón Nonato.

De sus padres, Joaquín y Ángeles, que en paz están, agradeció su constante cariño, atención personal, ayuda y sobre todo el ejemplo de vida que los cinco hermanos recibieron de ellos, a veces en momentos difíciles.

La mujer de su vida fue María Pilar Lafuente Gimeno, hija de D. José Lafuente, General Inspector Médico de Sanidad Militar de la quinta región aragonesa, de la que se enamoró un día 2 de octubre, nada más verla, por primera vez en su vida, paseando ella con unas amigas por el paseo de la Independencia. Cuando la conoció era dama enfermera auxiliar voluntaria de la Cruz Roja de Zaragoza y dama enfermera de sanidad militar. Ambos amantes de Aragón y seguidores de la jota aragonesa.

Fue alumno del Colegio Hispano Francés de Valencia en la enseñanza primaria y del Instituto Luis Vives de Valencia. Fue alumno del Instituto Goya de Zaragoza en el que tuvo excelentes profesores como José Manuel Blecua, Eugenio Frutos, Vicente Tena, Benjamín Temprano, Emilio Moreno Alcañiz, Eduardo Prieto, Arturo Romaní, Carlos Albiñana, Juan Fernández Amador de los Ríos, Félix García, Benigno Baratech y Anselmo Gascón de Gotor.

Cursó Derecho en nuestra Universidad con brillantísimas calificaciones, coronadas con el premio extraordinario de licenciatura y posteriormente de doctorado. Cursó también Profesor Mercantil y la Diplomatura en Ciencias Empresariales. Pronto sería catedrático de Derecho Mercantil en Jerez de la Frontera, Sevilla y Zaragoza, siendo Director de la primera y de la tercera.

En su trayectoria merece destacar:

1.- General consejero togado, desde 31 de agosto de 1990. El máximo rango en su condición jurídico militar.

2.- Catedrático de Derecho Mercantil e Introducción al Derecho, que ejerció en las Escuelas de Empresariales de Jerez de la Frontera, Sevilla y Zaragoza desde 1953.

3.- Autor de artículos y monografías de su especialidad. Entre los que destaco los Contratos Plurilaterales (libro homenaje al Excmo. Sr. D. Pablo Casado Burbano) y su imponente discurso de Ingreso en la Academia de Jurisprudencia y Legislación titulado: «Licitud o prohibición de las armas nucleares, biológicas y químicas en el derecho internacional público-positivo» (2000).

4.- Ponente y conferenciante en muchas prestigiosas entidades.

Como dijo Delthy: «la biografía de un hombre es el curso de un avance hacia el futuro, en el cual se mezclan el azar, el estilo y el carácter; esto es, su personal modo de ser inteligente y libre.»

Resulta obligado para mi recordar que el General consejero togado D. Eduardo Montull ya era, desde el año 2003 académico correspondiente, en virtud de nombramiento por haber ofrecido en este salón una extraordinaria conferencia sobre el tema titulado: «El consentimiento informado en medicina y cirugía». Presentado por el Dr. Solsona Motrel, siendo presidente el Excmo. Sr. D. Rafael Gómez-Lus.

Existen dos fechas destacadas en el discurrir de la vida académica en correspondencia con la vida humana: la de origen y la de destino. La primera es de gozo con el discurso de Ingreso en la Corporación, la segunda es de tristeza con el abandono de esta Institución.

El académico Eduardo Montull Lavilla ingresó como Académico de Numero de esta Casa el día 21 de febrero de 2013, con un brillante discurso titulado: «El consentimiento informado: Derechos y Deberes de pacientes y profesionales sanitarios. Análisis crítico de la Ley Básica 41/2002».

D. Eduardo Montull fue apadrinado en su Ingreso por los académicos Ilmo. Sr. D. Ignacio Ferreira Montero y el Ilmo. Sr. D. Gregorio García Julián. Presidia la Sesión el Excmo. Sr. D. Manuel Bueno Sánchez, acompañado en la mesa por el Vicepresidente, el Ilmo. Sr. D. Francisco José Carapeto y Márquez de Prado y el Secretario General, quien les habla en este momento.

Lo leyó a la manera clásica, ante un auditorio admirando su lección magistral.

Ocupó el sillón de Derecho nº 36 de la Corporación sucediendo al Dr. Juan Rivero Lamas, muy querido y admirado por todos nosotros.

La excelente contestación corrió a cargo del Excmo. Sr. D. Fernando Solsona Motrel, en la que glosó la extraordinaria valía y extraordinarios méritos del nuevo Académico, adornados por una amistad de más de 30 años. El Dr. Montull me comentó al final del discurso que admiraba y respetaba a muchos Académicos presentes. Se sentía muy orgulloso de su pertenencia a esta Corporación.

De su discurso de ingreso en la Real Academia de Medicina de Zaragoza me complace recordar sus propias reflexiones sobre el consentimiento informado.

En «Introducción al código de Hammourabi» de Cruveilhier: Recuerda que el Dios Luna llamó al rey de Babilonia y le exhortó a dictar una Ley del Rey con las siguientes recomendaciones: «¡Sé justo!, ¡habla poco, habla claro, habla cierto, habla bien y habla bello! «.

Afirma que Medicina y Derecho son dos disciplinas del saber científicas que se entrecruzan y convergen.

Tanto más el médico como el jurista encarnamos sendos humanismos. El Médico lo contempla específica y sustancialmente en su individualidad física y mental, el Jurista lo considera en su vida social.

El Médico y el Jurista buscan y procuran el bienestar humano. El Médico concentra sus esfuerzos en salvar la vida o la salud física de un solo ser humano (acto médico), en cambio el Jurista atiende más bien a una pluralidad de seres humanos.

El Dr. Montull afirma que el Derecho no es susceptible de partición de sus ramas, los límites son imprecisos y afirma que el Derecho no es una ciencia exacta.

Estudio sistemático de la Ley Básica 41/2002, de 14-XI.

A modo de los diez mandamientos tiene 10 apartados

Esta Ley tiene carácter de legislación básica.

Primero. Ámbito de aplicación.

Regular derechos y obligaciones de los pacientes, usuarios y profesionales, así como de los centros y servicios sanitarios, públicos y privados, en materia de autonomía del paciente y de información y documentación clínica.

Segundo. Sujetos de la información del consentimiento.

Los objetos emisores son los médicos y personal sanitario en el sentido más amplio de la palabra. Sujetos de consentimiento son en primer lugar el paciente

que puede manifestar el derecho a no ser informado sin perjuicio de la extensión de su consentimiento previo para la intervención.

El derecho civil aragonés contempla el hecho diferencial en los menores de edad, mayores de 14 años.

Dice Alonso Olea, catedrático de Derecho del Trabajo: «Las Leyes autonómicas sobre consentimiento informado e historial clínico, cuya misma existencia y consiguiente variedad es perturbadora en grado sumo para la protección de derechos tenidos hoy por fundamentales y cuya constitucionalidad es sumamente dudosa por ello mismo».

El enfermo cada vez exige más y exige dar su consentimiento a cualquier prueba exploratoria, diagnóstica o tratamiento.

Montull cuando habla del derecho a la información y a elegir médico y centro, resulta un contrasentido todavía hoy en Aragón porque hay muchos enfermos para atender, pacientes que tienen que pagar los viajes sobre todo en la zona rural.

La medicina, el acto médico, se ha atenido siempre al principio de beneficiencia durante el siglo XIX y buena parte del siglo XX, pero poco a poco el paternalismo carismático del médico, se va a transformando en un paternalismo burocrático.

Frente al principio de beneficiencia, ha sucedido el principio de autonomía basado en el pensamiento liberal, en la aplicación de este pensamiento liberal en la medicina. El enfermo es libre de aceptar, o no, los criterios del médico. El médico no puede dar la espalda a la autonomía del enfermo.

La voluntad del paciente es soberana, soberanía que se extiende incluso a no recibir información, renuncia limitada por interés de la salud del propio paciente, de terceros o de la colectividad, o por las exigencias terapéuticas del caso que se refiere concretamente al caso de utilidad terapéutica.

El paciente es quien gobierna y, en definitiva, dispone del conocimiento de la información y también de la no información.

«El médico llega a ser bueno y perfecto cuando su virtud técnica y moral se convierte en una segunda naturaleza, en un modo de vida. Y médico perfecto será el médico virtuoso», dijo Aristóteles.

La Ilustración del siglo XVIII sustituyó esta ética de la virtud por la ética de los derechos y deberes que se han tenido no como complementarias, sino como rivales.

La relación médico-enfermo o médico-paciente será perfecta cuando los derechos se conviertan en hechos, en actos y estos a su vez en actitudes o actos virtuosos. Esa relación médica será perfecta cuando llegue a una «relación de amistad» como decía Pedro Laín. La relación médico-enfermo dependerá mucho de la capacidad de confianza y confidencia entre el paciente y el médico.

Todas estas relaciones entre médico y paciente dependerán de la confianza y respeto es mutuo pero rodeados y adornados con el amor. Podríamos decir que la amistad más que una ética podríamos definirla como una religión como la definen Eduardo Montull y Fernando Solsona.

En mi opinión la Ley del año 2002 tiene 21 años de edad. Los avances tecnológicos y científicos como la telemedicina, la cirugía robótica y lo que ahora se llama inteligencia artificial exige la revisión de límites jurídicos y éticos para la protección y derechos de los pacientes.

Su trayectoria profesional siempre estuvo ligada a numerosas entidades y corporaciones.

Era académico de número de la Academia Aragonesa de Jurisprudencia y Legislación de la que fue secretario general y presidente de la misma y académico fundador de la Academia Aragonesa de Gastronomía.

Miembro del Ateneo de Zaragoza, gran ateneísta, en el que llegó a dirigir la tertulia monográfica José Luis Lacruz Berdejo, bautizada con el nombre de su maestro, de alta divulgación en asuntos jurídicos de nuestro tiempo con notable éxito.

Fue consejero del Instituto de Estudios Sijenenses Miguel Servet. Difundió la figura de Miguel Servet que simbolizaba en el mundo la libertad de ideas y de expresión.

Su labor fue ampliamente reconocida y galardonada.

Fue condecorado con muchas medallas y cruces que esmaltan su trayectoria profesional y cultural, entre otras destaco:

La Cruz de San Raimundo de Peñafort, de primera clase y la medalla de plata de la Facultad zaragozana de Derecho.

Entre las condecoraciones militares destaca la Gran Cruz de la Real Orden de San Hermenegildo en 1974 y la Gran Cruz extraordinaria del Mérito Militar con distintivo blanco.

D. Eduardo Montull fue un académico comprometido con esta Real Corporación. Asistía asiduamente a todas las conferencias, con un silencio admirativo, acompañado muchas veces de su querida esposa María Pilar. Siempre dispuesto a colaborar con la Junta Directiva.

El Dr. Montull era un hombre admirado por los académicos por su saber estar y su saber ser. Siempre entraba en este salón con su sonrisa característica. Llevaba la medalla perfectamente colocada y en las sesiones solemnes lucía las condecoraciones de manera exquisita. Impecable y de elegancia vertical. En suma, una elegancia exterior como secreción de su elegancia interior.

El Prof. Montull era un abogado humanista. Una faceta menos conocida de su vida era su enorme afición al golf, fue socio fundador del Club de Golf de la Peñaza.

Eduardo Montull tenía a su lado una gran mujer María Pilar Lafuente. Una mujer dotada de unas cualidades extraordinarias, excelente compañera y buenísima esposa. Mi reconocimiento ambos.

Queridos sobrinos, querida familia me van a permitir una poesía:

DABA EL RELOJ LAS DOCE…Y ERAN LAS DOCE

Daba el reloj las doce…. y eran doce golpes de azada en tierra…
—¡Mi hora!...—grité.
El silencio me respondió: —No temas;
Tú no verás caer la última gota
Que en la clepsidra tiembla.
Dormirás muchas horas todavía
Sobre la orilla vieja,
Y encontrarás una mañana pura
Amarrada tu barca a otra ribera.

Eduardo ha alcanzado la otra orilla del rio de la vida junto a su querida Mª Pilar. Queridísima familia, desde esta tribuna nos comprometemos a mantener vivo el recuerdo y el legado de nuestro Académico Excmo. Sr. D. Eduardo Montull Lavilla.

Descansa en paz querido Eduardo.

Intervención del Ilmo. Sr. D. Francisco José Gaudó Gaudó

Solemne Sesión Necrológica del Excmo. Sr. D. Eduardo Montull Lavilla

Excelentísimo señor Presidente

Excelentísimos e Ilustrísimos señoras y señores Académicos

Señoras y señores

La Academia me ha designado para que, en este acto, recordemos la actividad profesional de nuestro querido compañero el Excmo. Sr. Doctor Don Eduardo Montull Lavilla y, en concreto, en sus facetas profesionales como profesor de Derecho y como Militar.

Estudió Bachillerato en el Instituto Goya de Zaragoza donde tantos Académicos cursaron dichos estudios y están orgullosos de la enseñanza que allí se impartía y de sus excelentes profesores.

Se licenció en Derecho en Zaragoza con dieciocho sobresalientes de los que once fueron Matrículas de Honor. Posteriormente se doctoró en Derecho con Sobresaliente *cum laude* y Premio Extraordinario.

También estudió Profesorado Mercantil con once sobresalientes y diez Matrículas de Honor.

Fue, pues un alumno brillantísimo y que además de Derecho, estudio Comercio, estando pues familiarizado con las matemáticas financieras, la contabilidad y el cálculo rápido, manual y sin calculadoras mecánicas ni mucho menos electrónicas.

Nada más acabar la carrera fue profesor ayudante de Derecho Civil en la Facultad de Derecho de Zaragoza con el profesor Dr. D. José Luis Lacruz Berdejo, desde el año 1949 a 1954.

En 1953 ganó Oposiciones como Catedrático de la Escuela Técnica Superior de Profesores Mercantiles y fue destinado a Jerez, dependiendo de la Universidad de Cádiz hasta el año 1959, cuando pasó a ocupar, por traslado, la Cátedra en Sevilla y en 1962, la de Zaragoza.

Fue, pues un jovencísimo Catedrático de Escuela Técnica Superior, donde impartía las asignaturas de Derecho Civil y Derecho Mercantil. Asignaturas que incluían materias como contratos, sociedades mercantiles, títulos y acciones, cheques, letras de cambio, préstamos, hipotecas y otras materias afines relacionadas con el Derecho.

Fue Director de las Escuelas de Estudios Empresariales de Jerez de la Frontera y de Zaragoza.

Y llegados a este punto quisiera detenerme en dos aspectos: primero el de su vocación con la enseñanza como profesor y segundo, sobre los estudios de comercio de aquella época.

El profesor debe tener unas cualidades muy especiales para el ejercicio de su profesión como son:

Conocimientos, y en su caso, la doble titulación de Licenciado en Derecho y de Profesor Mercantil lo atestiguan y lo hacen idóneo para poder transmitir estos conocimientos a los demás.

Vocación, que es indudable ya que al finalizar sus estudios se dedicó a la enseñanza.

Mucha paciencia; cualidad que todos los docentes a los que les he preguntado me han atestiguado que es fundamental para el ejercicio de la enseñanza.

Pero además el Doctor Montull poseía otras cualidades como la elegancia y no solo en el vestir y en su educación exquisita ya que todos los que lo conocimos lo pudimos observar, sino también la corrección de su trato, y la elegancia en la disertación en sus clases como me han atestiguado alumnos suyos.

Una cualidad fundamental para la enseñanza era que poseía una perfecta letra manuscrita, necesaria en aquella época para un docente, ya que el único método audiovisual que existía era la pizarra y la tiza.

Quiero recordar que los estudios de Comercio, con sus titulaciones de Peritos Mercantiles y Profesores Mercantiles, hoy desparecidos fueron fundamentales en la industrialización de nuestro país, ya que eran los que realizaban las contabilidades de las empresas.

Se crearon las Escuelas de Comercio en España en 1850 y en Zaragoza en 1887.

Los contables, que yo conocí en mi niñez, tenían que realizar todos los cálculos a mano ya que pocas empresas disponían de máquinas mecánicas de cálculo.

La velocidad, sobre todo en sumar columnas de números era increíblemente rápida y precisa.

Llevaban los libros de contabilidad denominados Diario, Mayor y Balances mediante escritura manuscrita. No existían los ordenadores.

Las titulaciones mercantiles citadas daban acceso a empleos en la industria, en la banca y en todas las empresas que requerían contabilidad así como en las Administraciones Públicas que necesitaban conocimientos contables. También se accedía a los denominados Corredores de Comercio que se les unificó finalmente a Notarios.

Las desapariciones de dichas titulaciones mercantiles fueron en realidad una evolución a las Licenciaturas de Empresariales, Económicas y Administración de Empresas.

El Doctor Montull, en 1957, gana oposiciones al cuerpo Jurídico Militar, comenzado así una nueva carrera profesional, en la que llegaría a lo más alto como General Consejero Togado (General de División) en 1990.

Tuvo destinos como:

Fiscal del Tribunal Supremo (Sala 5ª)

Magistrado Vocal de Tribunales en Sevilla y Cádiz.

Auditor Jefe de la V y IV región Militar.

Fiscal Jefe Jurídico Militar de Aragón.

Juez Togado de la VI Región.

También ejerció la abogacía durante cuatro años.

Conocí al Doctor Montull, desde principios de los años 90, ya que era asiduo a las sesiones científicas de la Real Academia de Medicina de Zaragoza, y del Ateneo de Zaragoza, en las que participaba frecuentemente así como del Instituto de Estudios Sijenenses Miguel Servet del que era Consejero y asistía a las dos sesiones anuales que se celebran en Villanueva de Sigena.

Tenía una especial amistad con nuestro compañero Ilmo. Sr. Don Fernando Solsona (q.e.p.d), y cuando coincidían ambos, eran inolvidable sus debates, comentarios y aportaciones sobre cualquier tema, por su inteligencia, interés, incluso a veces el fino humor de ambos. Eran dos conversadores que se complementaban.

Sus publicaciones son numerosísimas, así como las ponencias, artículos y asistencias a congresos.

Dichas publicaciones, casi siempre jurídicas, tratan de temas de Derecho mercantil, Civil y Derecho Aragonés.

Sus publicaciones militares fueron también sobre aspectos jurídicos y participó de la elaboración de Leyes y Reglamentos.

Las condecoraciones y honores que recibió fueron muchas:

Destacan las civiles judiciales: la Cruz de Honor y Cruz distinguida de primera clase de San Raimundo de Peñafort.

Universitaria Escudo de Plata de la Facultad de Derecho de la Universidad de Zaragoza. Y medalla de Honor del Centro Unesco.

Militares: Gran Cruz. Placa, Encomienda y Cruz de la Real y Militar Orden de San Hermenegildo.

Y la Gran Cruz, Cruz de 1ª clase «extraordinaria» y Cruz de 1ª clase de la Orden del Mérito Militar con distintivo blanco.

Su ausencia, como compañero y como amigo nos llena de tristeza. Paro nos queda su recuerdo.

Descanse en Paz Don Eduardo Montull Lavilla

Intervención del Ilmo. Sr. D. Carlos Val-Carreres Guinda
Solemne Sesión Necrológica del Excmo. Sr. D. Eduardo Montull Lavilla

Excmo. Sr. Presidente de la R. A. de Medicina de Zaragoza;
Excmos. e Ilmos. Sras. y Sres. Académicos;
Dignísimas Autoridades;
Familia del Prof. Eduardo Montull Lavilla;
Estimados compañeros;
Sras. y Sres.:

Sean mis primeras palabras de agradecimiento al Excmo. Sr. Presidente y Junta Directiva de esta Real Academia de Medicina de Zaragoza por permitirme llevar la voz de la Corporación en esta solemne sesión necrológica en que se glosa la figura del que fuera egregio Profesor de Derecho Mercantil, General Togado, Fiscal del Tribunal Supremo y Académico Numerario de esta Real Academia, así como la de Jurisprudencia y Legislación, Dr. Eduardo Montull Lavilla, fallecido el día 5 de octubre de 2021.

Su muerte, tras larga convalecencia, ha dejado a todos aquellos que le conocíamos y admirábamos, una profunda huella ya que, a lo largo de toda su vida fue espejo en que mirarse las nuevas generaciones para comprender que es posible la síntesis de elegancia, honradez y dominio en el ejercicio de la ciencia jurídica.

Como miembro de esta Ilustre Corporación, Sr. Presidente, Sras. y Sres. Académicos, no me queda sino decirles -en un ejercicio de resignación- que estamos ante la pérdida de un magnífico compañero, un verdadero ilustrado, cuya «vis académica», lamentablemente, ha dejado de advertirse tanto en esta Institución como en la Academia Aragonesa de Legislación y Jurisprudencia, donde ostentó los cargos de Presidente y Secretario.

Si bien ingresó en esta Academia en edad provecta, conocía al Dr. Montull desde mi juventud última; sin embargo, fue a través de nuestro llorado compañero Fernando Solsona Motrel, Presidente que fue de esta Corporación, cuando trabé una incipiente amistad, fomentada por largos parlamentos sobre temas jurídicos y académicos.

El Dr. Montull, era un gentleman; siempre atildado, vistiendo traje diplomático, gabardina y sombrero calado, acompasado por una peculiar marcha y casi siempre en compañía de su esposa, Pili, o de Fernando Solsona, proyectaban una imagen irrepetible en la lontananza de las grandes avenidas zaragozanas, que ya es recuerdo vivo en esta Ciudad. Del mismo modo, era elegante en el cuidado de la forma y fondo en el tratamiento de los temas importantes y hasta en la colocación de la medalla de académico que apoyaba sobre las muescas de la americana.

La vida del Profesor Montull fue larga y fructífera. Su valía ya se hizo notar desde la juventud, al cursar los estudios de Derecho, en los que obtuvo Premio Extraordinario en la Licenciatura y Doctorado, éste último defendiendo el trabajo «El convenio concursal prejudicial».

Acabados los estudios universitarios, su vocación militar y su pasión por la docencia definieron lo que había de ser su existir.

Su espíritu castrense y su formación jurídica le llevaron a desarrollar una espectacular carrera en el Ramo de Guerra, llegando a ser Auditor, primero en la Auditoría de Guerra de la entonces V Región Militar, en Zaragoza, más tarde como Coronel Auditor de la IV Región, en Barcelona y, por fin, en virtud de Real Decreto 1079/1990, de 31 de agosto, General Consejero Togado del Cuerpo Jurídico Militar.

La época de auditor en la V Región Militar fue una etapa importante de su vida; su carácter abierto, su honradez y magníficos resultados laborales fueron un aliciente para que los jóvenes oficiales, ya impregnados de la incipiente democracia, vieran en él un firme puntal para llevar a cabo la reforma de la Jurisdicción Militar.

Como señaló el Coronel Auditor, Santiago Casajús Aguado, «…llegó a convertirse en símbolo de la reforma, cuando, como Fiscal Togado de la Sala 5ª, de lo Militar, del Tribunal Supremo, en la sesión de constitución de la misma, fue fotografiado luciendo el uniforme militar bajo la toga negra de la Administración de Justicia.» La conjunción de uniforme y toga, fue el cliché periodístico de la unidad jurisdiccional, proclamada por el artículo 117.5 de la Constitución Española.

Dentro del ámbito militar fue autor de numerosas publicaciones, bien dentro de la defensa de los Derechos Fundamentales, de Derecho Internacional Público, de Derecho Civil y Mercantil, de Derecho Administrativo Común y Militar y de Derecho Penal. Es decir, dominaba todas las ramas del Derecho.

La otra vocación de su vida fue la docencia. Su paso por la Universidad le hizo pensar en continuar en ella; así lo hizo y llegó a ser Catedrático de Derecho Mercantil en la Escuela de Ciencias Empresariales de Zaragoza; así mismo, ejerció la docencia en la Academia General Militar de Zaragoza. Fue un profesor muy considerado por los alumnos que recibieron el beneficio de sus enseñanzas.

También en el ámbito civil publicó sobre numerosas cuestiones. Así, en el año 2000, su discurso de ingreso en la Academia Aragonesa de Legislación y Jurisprudencia versó sobre «Vicisitud o prohibición de las armas nucleares, biológicas o químicas en el Derecho Internacional Público» y, en 2013, el discurso de ingreso en la Real Academia de Medicina de Zaragoza trató sobre «El consentimiento informado en Medicina y Cirugía». Ambos temas de plena actualidad.

Sin embargo, hay una publicación del Dr. Montull, titulada «La enseñanza elemental del Derecho en la historia del Bachillerato» que denota que, en muchas cuestiones, fue un adelantado a su época.

En este opúsculo, nuestro recordado Académico concluye que ante la futilidad de asignaturas como «Formación del Espíritu Nacional» o «Educación para la Ciudadanía», resulta racionalmente indiscutible que, en un definitivo Plan de Estudios preuniversitarios, en general, debía prevalecer la enseñanza jurídica sobre cualquier otra y, sobre todo, respecto de las recién aludidas y otras algunas, ya que a las razones expuestas deben añadirse los siguientes motivos:

1.ª Evitar la imprecisión del contenido y la orientación de las antedichas disciplinas sustitutorias de las del saber jurídico, toda vez que la docencia que analiza y expone los términos en que se pronuncia el Ordenamiento Jurídico español, dimana del artículo 9.1 de la Constitución Española, que dispone: *«Los ciudadanos y los poderes públicos están sujetos a la Constitución y al resto del ordenamiento jurídico»;* ello supone una innegable garantía no sólo de objetivación del contenido sino también de la orientación que quepa darse a tal asignatura.

A continuación, señalaba que con la asignatura que postulaba, se conseguiría:

a) La legitimidad del contenido de la disciplina a explicar, al contar con un Ordenamiento jurídico que, previa, objetiva y democráticamente, ha sido garantizado por el sucesivo voto favorable mayoritario, Ley por Ley, en el seno de las Cortes.

b) Que el propio discurrir cronológico de las exigencias normativas de la sociedad civil, en su constante evolución, irá marcando sucesivamente las pautas de los docentes.

Este planteamiento del Dr. Montull, que anteriormente defendieron Moneva y Puyol y Lacruz Berdejo, me parece de absoluta actualidad y, estando ante un próximo día electoral, me sorprende que ningún partido político concurrente a los comicios haya esbozado que el conocimiento del Derecho Común y Foral aragonés, debidamente dosificado, ayudaría a tener el día de mañana mejores ciudadanos aragoneses. Saber de los derechos del nasciturus, como de los derechos y deberes que conducirán los actos que obligatoriamente habrán de pasar a lo largo de la vida y las circunstancias que se producirán tras su fallecimiento, debieran ser tema de general conocimiento desde los estudios preuniversitarios.

Desde el punto de vista académico, nuestro añorado compañero vivió con intensidad las dos Academias a que perteneció, de Legislación y Jurisprudencia y Medicina.

Me referiré a ésta última. Mientras la salud se lo permitió, asistió a todas las sesiones siendo interviniente muy activo en las sesiones en que se trataba algún tema con flecos jurídicos, así como en la realización de algún informe que nos fue solicitado. Aunque los académicos que me han precedido en el uso de la palabra han tratado de ello, su discurso de ingreso en esta Corporación, leído el día 21 de febrero de 2013, puso en escena un tema tan candente y controvertido en aquel momento, como era el tema del consentimiento informado en Medicina y Cirugía.

En estos diez años, la existencia o no —dentro de la historia clínica— de la autorización para cualquier gesto quirúrgico puede ser determinante en el proceso que se entable. Incluso, a mayor abundamiento, tiene esa fuerza a pesar de que el informe clínico no tiene la consideración jurídico-procesal de documento público, con independencia de que haya sido elaborado en el marco de la asistencia sanitaria privada o dentro de los servicios públicos del Sistema Nacional de Salud.

Con todos los efectos probatorios que ello conlleva en el proceso, quedan únicamente dos opciones: o calificarlo de documento privado, o de documento oficial administrativo. Si tomamos como base la noción jurídica de documento oficial, conforme a la cual los documentos oficiales son aquellos documentos administrativos públicos que carecen de alguna o algunas de las características previstas en la Ley para que pueda ser calificado como público *stricto sensu* (documento no intervenido por fedatario, que carece de las formas o solemnidades requeridas por la Ley, o que ha sido expedido por funcionario fuera del ámbito de su competencia), parece razonable encuadrar la información clínica gestionada por el Sistema Nacional de Salud en la categoría de los documentos oficiales administrativos.

En el ámbito cultural, perteneció a numerosas instituciones culturales como el Instituto de Estudios Sijenenses «Miguel Servet» o el Ateneo de Zaragoza. Fue miembro del consejo de redacción de revistas nacionales e internacionales y se prodigó en numerosas publicaciones y conferencias.

Su labor fue ampliamente reconocida, pues estaba en posesión de la Cruz de Honor y Cruz de 1ª Clase de San Raimundo de Peñafort y de la Gran Cruz, Placa, Encomienda y Cruz de la Real y Militar Orden de San Hermenegildo.

Concluyo. Con el fallecimiento del Profesor Montull se pierde un hombre de extraordinaria valía, gran amante de la cultura que estuvo al pie del cañón mientras las fuerzas le mantuvieron.

Reitero mi pésame a su familia y a las Academias de Legislación y Jurisprudencia y Medicina.

He dicho.

Ilmo. S.r D. Francisco José Gaudó Gaudó

Ilmo. Sr. D. Carlos Val-Carreres Guinda

SESIÓN CIENTIFICA
DEL DÍA 1 DE JUNIO DE 2023

PRESIDE EL

EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

DERMATOLOGÍA:
LA ESPECIALIZACIÓN DESDE LA ESPECIALIDAD

POR EL

ILMO. SR. D. FRANCISCO JOSÉ CARAPETO
Y MÁRQUEZ DE PRADO

ACADÉMICO DE NÚMERO
DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

Ilmo. S.r D. Francisco José Carapeto y Márquez de Prado

DERMATOLOGÍA:
LA ESPECIALIZACIÓN DESDE LA ESPECIALIDAD

Los comentarios que me propongo realizar hoy, tienen como punto de partida, las noticias aparecidas en los medios de comunicación de estos últimos años, de que los mejores números en el Examen MIR eligen la Dermatología para su especialización.

Es fácil comprender, que ello me causa gran satisfacción como Especialista desde 1968 y Catedrático Jefe del Departamento de Dermatología del Hospital Clínico «Lozano Blesa» de Zaragoza, desde 1978. Y también, ha despertado en mi el interés por conocer las razones de esta elección entre estudiantes, seguramente con una brillante trayectoria académica.

A esta cuestión, pretendo contestar desde mi experiencia, admitiendo a priori, que probablemente las razones son muy diferentes dependiendo de quien se haga la pregunta, que en mi caso, es, desde la Especialidad. De ahí el título de estos comentarios: **Dermatología. La Especialización desde la Especialidad».**

Ello, me dará además la oportunidad, de comentar las características y aspectos de una parcela de la Medicina, como es la Patología de la Piel, que, en mi opinión es en general insuficientemente conocida e incluso valorada.

Y quiero comenzar estas consideraciones por una aclaración terminológica. El nombre de la Especialidad, es: Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología, aunque para ***simplificar*** y ***comúnmente*** de forma coloquial, se hable de Dermatología, ya que es importante resaltar desde el principio, que en esta Especialidad concurren al menos dos aspectos o facetas fundamentales, los Médicos y los Quirúrgicos, a los que clásicamente y desde sus comienzos se unió la Venereología, que estudia y trata, un grupo de enfermedades heterogéneas de origen infeccioso, cuyas manifestaciones clínicas son predominantemente mucocutáneas, y su mecanismo de contagio habitual, pero no exclusivo, la trasmisión sexual.

De esta forma, una sencilla definición de Dermatología como Especialidad, entre otras posibles, sería: *«La parte de la Medicina, que se ocupa del estudio de la piel humana y de las enfermedades que primitiva o secundariamente la afectan, así como los métodos para su prevención y curación».*

El paso previo e imprescindible para optar a la Especialización en una rama de la Medicina, es la de superar los estudios de la *Licenciatura,* en cuya elección en general participan diversos factores, entre ellos: «*los que inclinan a una persona a dedicarse a una determinada forma de vida o trabajo»,* en definitiva, la *«vocación»*, en la que influyen las aptitudes, expectativas y gusto del estudiante hacia ella. Quizá también, la tradición familiar o alguna circunstancia personal vivida que despierte el interés y la satisfacción por ayudar a los semejantes. En otras ocasiones en fin, puede ser el comprensible deseo de ascenso de nivel económico y social, que probablemente se entremezcle con diferencia de matices e intensidad en una gran parte de los estudiantes.

Para acceder a los estudios de la Licenciatura de Medicina, es necesario superar previamente una serie de filtros, entre ellos: La nota media del bachillerato, la del examen de acceso a la Universidad, la del *corte* en las distintas Facultades de Medicina, además de la del número de alumnos admitidos en las Facultades de Medicina, que es determinado por cada Universidad.

La obtención de la Licenciatura de Medicina, está supeditada a la adquisición de unos conocimientos teórico prácticos, que tiene un ***«itinerario académico estanco»,*** previamente *establecido* por las Facultades de Medicina, que es necesario seguir sin posibilidades de modificación a conveniencia del estudiante, y cuya obtención depende fundamentalmente del esfuerzo y rendimiento que se obtenga en las pruebas de valoración periódicas en las materias del currículo de Medicina, que tiene una duración de 6 años y que en el caso de optar por la especialización, puede alargarse hasta 5 años más dependiendo de la Especialidad elegida.

Una vez superados los estudios de la Licenciatura de Medicina, se está en condiciones de iniciar el siguiente paso, el de elegir una Especialidad, que es bastante más complejo como consecuencia del número de ***variables*** de las que depende, y por tanto más fácil de errar en su elección y terminar en fracaso, teniendo que replantearse el estudio de otra área de especialización, por lo que el conocimiento real y objetivo de la Especialidad a elegir, es uno de los aspectos más importantes para una elección con garantías de éxito.

La elección de una Especialidad en sí misma no es empresa fácil, ya que no hay ninguna razón a priori para ser conocida en detalle por los aspirantes, más allá del recuerdo que se pueda tener a partir de su estudio durante la carrera de

Medicina, que no será en el mejor de los casos más que parcial y limitado, y en ocasiones sustentada en tópicos, como el que es una *especialidad fácil o difícil, larga o corta, o bien remunerada*.

En mi opinión, para que la elección de una Especialidad sea lo más objetiva posible, dentro de un cierto equilibrio con la *«Vocación de Medico»*, debe ir acompañadas de la valoración objetiva de los múltiples y diferentes aspectos que atañen a cada Especialidad

En la elección de la Especialidad, desde su comienzo, entran en juego además, la evaluación de las aptitudes personales, motivación, habilidades y capacidades del estudiante para discernir entre una Especialidad Médica, Quirúrgica o alguna de sus ramas. El tipo de Hospital (Grande o Pequeño), la Ciudad de su ubicación y las características del Servicio Hospitalario de la Especialidad a elegir. Factores que deben ser analizados «a priori» por el aspirante, aunque la contestación está supeditada al número obtenido en el examen MIR, al número de plazas ofertadas por Sanidad ese año, al de alumnos que pasen el corte en el examen MIR, y al de plazas que se oferten en las distintas Especialidades. Lo que condicionará, el que el estudiante pueda elegir o no la Especialidad deseada.

En el año 2022, el número de plazas hospitalarias ofertadas, fue de 8.188, y el de alumnos que superaron la prueba con posibilidades de elegir plaza, fue de 12.062.

Paradójicamente y siendo la demanda muy superior a la oferta, no todas las plazas ofertadas se cubrieron en algunas especialidades, entre ellas: Médico de Familia, Medicina del Trabajo, Medicina Preventiva y Salud Publica y Microbiología, lo que puede interpretarse, como que es necesario un nuevo planteamiento y distribución de plazas por especialidades, y la inclusión de Especialidades de nueva creación en la oferta. Caso por ejemplo de la Medicina de Urgencia, que tienen una gran demanda en los hospitales.

Los Organismos a los que corresponda, deben ser conscientes y tomar en consideración, la falta de personal especializado para cubrir las bajas por jubilación, y la que ya está por llegar consecuencia de la escasa natalidad que comienza a ser negativa en relación con los fallecidos, y que de manera casi inmediata afectará a la sociedad en general, pero de forma muy acusada a la Sanidad, dado que la población envejecida, demandará más atención médica y gasto sanitario. Soluciones que deberían estar ya en periodo de elaboración y estudio objetivo.

La valoración personal y directa del Hospital y el Servicio de elección para realizar la Residencia, es en mi opinión, de la máxima importancia y transcendencia.

De la categoría del Hospital dependerá el número y tamaño de los diferentes Servicios hospitalarios y muy probablemente también, el número de enfermos vistos en consultas ambulatorias, peticiones de analíticas, exploraciones complementarias y número de enfermos hospitalizados, que en conjunto, serán determinantes de la cantidad y heterogeneidad de los pacientes objeto de estudio y en definitiva, del grado de experiencia y preparación que se obtenga de su estudio y asistencia.

Todas estas variables, en mi opinión, son probablemente una de las razones por las que los estudios de la Especialización, tienen un índice de abandono sensiblemente superior al de la Licenciatura de Medicina.

Una vez hechos estos comentarios generales, sobre algunos de los condicionantes o ***«variables»*** que deben presidir la elección de cualquier Especialidad, en el caso específico de la Dermatología, según comentan los aspirantes en algún medio de comunicación, fijan su atención en matices, como que: *«Es una Especialidad muy completa y transversal con áreas de Medicina y Cirugía, que toca patologías sistémicas, además de enfermedades infecciosas que se estudian en la Venereología».* Además, hacen referencia a otros factores que también consideran importantes, como son: *«las condiciones laborales, económicas y facilidad para encontrar puesto de trabajo una vez finalizada la especialización, además de una buena calidad de vida a lo largo del ejercicio profesional».*

No es descabellado pensar, que aunque no mencionado de forma explícita, los aspirantes valoran también lo que pudiéramos llamar *«actualidad o moda»* de una especialidad, que, algunas veces, responde a una agobiante y desenfocada propaganda en los medios de comunicación, que excitan el interés y la demanda social, a la vez que puede ser determinante en su elección.

Aun así, y una vez valorados todos estos aspectos, el conocimiento directo del Servicio de Dermatología, es, a mi modo de ver imprescindible, y el factor más importante a tener presente a la hora de la posible elección, puesto que resulta evidente, que, en principio, como les comentaba hace unos minutos, no hay ninguna razón, para que los aspirantes tengan más información que aquella que es el resultado de su contacto con la Especialidad y el Servicio Hospitalario durante los estudios de la Licenciatura, que no les permite conocer y valorar aspectos que son fundamentales en la consecución de una preparación teórico práctica, que les faculte para un ejercicio profesional con solvencia y garantías.

Partimos de la base, de que con seguridad, no existe ningún «*Servicio perfecto*» en su estructura física, espacio, funcionamiento, dotación de personal y aparataje, como obra humana que es y la disponibilidad económica en este País. Como también, que el aprovechamiento y rendimiento de los recursos, no es

el mismo en todos los Servicios. Y desde luego tampoco, las características, predisposición, aptitudes, interés y esfuerzo de los aspirantes.

Aun así, de todas formas y probablemente, la mayoría de los Servicios con más o menos dificultades, están en condiciones de impartir una enseñanza suficiente, eso sí, contando con el buen-hacer de sus miembros a todos los niveles, que muchas veces sacan partido de posibilidades muy limitadas, para la que además de la vocación es imprescindible la colaboración e integración de todos sus componentes y la de otros Servicios hospitalarios relacionados, con los que pueda existir dependencia casi obligada y necesaria. Por ejemplo, en el caso de afianzar el diagnóstico sobre la base del estudio histopatológico de las lesiones cutáneas, o de cultivos bacteriológicos, micológicos, analíticas o exploraciones complementarias, etc.

Parte fundamental de un Servicio, son sus facultativos. Ellos son los que tutorizan, orientan y dirigen en los primeros pasos por la especialización a los nuevos aspirantes, y posteriormente los que encauzan sus decisiones cuando su nivel de preparación se lo permita.

Para desempeñar esta fundamental función de enseñanza y apoyo a los Residentes, el «Staff» de los Servicios, debe estar en posesión de un alto grado de formación profesional, conocimientos y predisposición vocacional para la enseñanza teórico-práctica a las nuevas generaciones.

El sentido de unidad y colaboración entre los distintos miembros del Servicio, es también obligado, porque las muchas horas de convivencia, algunas veces tensionada por la demanda del número de pacientes o su complejidad, otras por los periodos vacacionales que implica la disminución de plantilla y un largo etc., estrechan el espacio de su convivencia y facilitan los roces entre los componentes del Servicio provocando situaciones de tensión, en las que la educación, el tacto y el correcto enfoque de las situaciones, es prioritaria.

Difícilmente, todos los Servicios, como decía hace un momento, tiene cubiertas todas las necesidades para impartir una enseñanza teórico-practica completa en sentido absoluto, por lo que las rotaciones regladas y temporales de los Residentes por otros Servicios Hospitalarios, en aquellas especialidades con las que la Especialidad elegida tenga relación, son fundamentales en la formación complementaria necesaria. Caso por ejemplo de la Medicina Interna y Pediatría, entre otras.

Un aspecto importante en mi opinión, en la formación de los Residentes de esta especialidad de Dermatología en algunos hospitales, es la posibilidad de hacer guardias integradas en el Servicio de Urgencias, no solo como medio de aporte económico para los Residentes, sino además como complemento de su

formación y adquisición de una cierta independencia en su actividad, y por tanto, de responsabilidad. Siempre, naturalmente, coordinados dentro del Servicio de Urgencia y el Servicio Dermatológico.

Es necesario también, un comentario a uno de los capítulos más clásicos de la Dermatología, la Venereología, que despierta interés en los aspirantes a la especialización, y es que, aunque la eficacia de los antibióticos, las pruebas diagnósticas y las campañas Sanitarias de Prevención, parecieron dar hace años unos resultados muy positivo en su control, desgraciadamente no se ha conseguido todo lo que se esperaba, y la importancia médico-sanitaria de las Enfermedades de Transmisión Sexual continúan al alza. Además, la aparición de nuevas entidades, caso por ejemplo del VIH, con esquemas clínico-epidemiológicos y terapéuticas diferentes, hace necesario un nuevo planteamiento de esta patología.

Sin miedo a equivocación, se debe considerar actualmente que estas enfermedades representan un grave problema Médico, y aunque desde el punto de vista sanitario la atención se haya desviado hacia la prostitución, uno de sus aspectos desde luego muy importate, pero parcial, la enseñanza adaptada a estos nuevos patrones de la clínica, diagnóstico y tratamiento, continúa siendo obligatoria y necesaria como parte de la Especialización en Dermatología.

La vertiente quirúrgica de la Especialidad, es una faceta más de las actividades específicas que debe desarrollar un Servicio de Dermatología, para la formación integral de sus Especialistas. Dualidad que se consiguió en España en la segunda mitad del s. XX, después de limar importantes aristas entre los propios Especialistas y tras largas negociaciones, que se plasmaron finalmente, en que en **1962, el Ministerio de Educación y Ciencia,** reconoció a la Dermatología en su doble vertiente y ambió su denominación de Dermatología y Venereología, por la de: *Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología.*

Personalmente y desde el comienzo de mi formación de Especialista, tenía la convicción de que la cirugía en Dermatología era un medio de resolver o colaborar en la resolución de una gran cantidad de patologías de la piel, en especial la tumoral en su concepto más amplio, amén de otras variadas y numerosas patologías.

Las técnicas para la resolución de estos procesos, mediante la realización de amplias y variadas plastias, en las que se consigue movilizar grandes colgajos de la piel, para cubrir las zonas cruentas provocadas por la extirpación de las lesiones, algunas de ellas de gran tamaño, o la minuciosidad en la ejecución de injertos cutáneos para cubrir defectos de piel, requieren de un forzoso aprendizaje y experiencia indispensable, como parte muy importante de los

conocimientos que obligadamente deben adquirir los Residentes de esta Especialidad, como fue reconocido por el **Ministerio de Sanidad** en **1978.**

Esta actividad quirúrgica, no es siempre fácilmente comprendida y asimilada por el «establishment de los hospitales». Y ni que decir tiene, que tampoco por otras especialidades con los que real o artificialmente tendría limites relativamente próximos.

Paradójicamente, además, la vertiente quirúrgica dentro del ambiente de la propia especialidad, tiene una difusión y aceptación, que, si bien aumenta cada año, no es en general suficientemente conocida y reconocida de manera unánime. Fundamentalmente quizá, por falta de información y es posible que también, por la opinión de algunos Especialistas. Probablemente, ello pueda ser debido, por lo menos en algunos casos, a que la cirugía en Dermatología, es una actividad relativamente nueva en su practica y los Dermatólogos más veteranos, puedan tener una formación menos quirúrgica.

En el campo de la Cirugía Dermatológica además, se realiza una actividad «quirúrgica menor», pero muy abundante, encaminada a la toma de biopsias o extirpaciones de lesiones de pequeño tamaño, que se realizan con un material muy limitado y elemental.

En el mismo sentido, lesiones de Queratosis Actínicas y Seborreicas, o Tumores Benignos Epiteliales y Dérmicos, así como patología Virales (verrugas, mollusum contagiosos, fibromas, etc.) y algunas formas de Onicomicosis, etc., se resuelven de manera sencilla, rápida y con resultados casi inmediatos, mediante terapéuticas creadas por y para este tipo de lesiones, como es la Electrocoagulación, la Crioterapia y la Fototerapia.

La particularidad de relativa simplicidad y bajo coste del material necesario para la exploración y tratamiento de gran parte de la Patología Dermatológica, tiene gran interés a nivel hospitalario donde el gasto en aparatos complejos y su reposición, además de la necesidad de personal especializado para su manejo, disparan los costes sanitarios en otras especialidades.

Aspecto económico que es también muy positivo si se opta por el ejercicio libre de la Especialidad, en el que se simplifica y abaratan los gastos de puesta a punto de una consulta especializada.

Es un error a mi entender y experiencia, suponer que los pacientes dermatológicos no necesitan de hospitalización. Esta aseveración, que si bien es cierta para un buen número de ellos, no lo es en absoluto de forma general y en determinadas patologías, en las que su gravedad o la complejidad de los tratamientos, control metabólico y terapéutico, etc., hacen necesaria su

vigilancia hospitalaria, además de la colaboración con áreas de la medicina que estén involucradas en el proceso, dado que una gran parte de estos enfermos con patologías *vitalmente comprometedoras*, son pacientes generalmente añosos y con seguridad con múltiples patologías asociadas.

El número de camas asignadas al Servicio de Dermatología en todo caso y naturalmente, deberá estar en relación con el nivel hospitalario (Hospital de Referencia o niveles inferiores), y el número y características de pacientes atendidos por el Servicio de Dermatología.

Por lo mismo, las interconsultas de los Dermatólogos a otros servicios del hospital, cuando son solicitadas, son igualmente importantes para la formación de los especialistas, pero también y principalmente, es una necesidad indispensable para los pacientes y su cuidado Médico-Sanitario integral.

Que la incidencia de Patologías Dermatológica es muy elevada, no es discutible, estimándose que los enfermos con dermopatías, representan el 12% -15% de todas las consultas Hospitalarias.

Es verdad que una parte de estas consultas, corresponde a pacientes cuya preocupación se despierta por los masivos y reiterados comentarios propagandísticos en los medios de comunicación, no siempre con fundamento científico y en ocasiones sospechosamente avalados por casas comerciales.

Pero también, es preciso reconocer y ensalzar, que actualmente se realizan campañas Sanitarias a nivel Nacional, como las encaminadas a la Protección Solar y Envejecimiento cutáneo, la Prevención del Cáncer de Piel, el Diagnóstico Precoz del Melanoma, etc., que son dignas de alabar y valorar positivamente, por la concienciación y educación de la población y los resultados positivos que se están obteniendo.

La complejidad de las formas de vida actual y la innumerable cantidad de sustancias y productos que diariamente utilizamos en nuestro aseo personal o en el trabajo, tanto por contacto directo como por inhalación, ponen en marcha Dermatitis Inflamatorias (Eccemas) de mecanismo alérgico unas veces, otras irritativo o toxico, que pueden ser con frecuencia responsables además, del empeoramiento de dermatosis previas. Unas y otras extraordinariamente variadas y abundantes en su conjunto.

El amplísimo grupo de las Dermatosis por Medicamentos, o las clásicamente llamadas Reacciones Cutáneas, a la cabeza de ellas el Psoriasis y Liquen Ruber. Pero también patologías infecciosas: Bacterianas, Micóticas y Virales en sus innumerables variantes y formas. Así como el Pre-cáncer, Cáncer Cutáneo, Melanoma y Linfomas, o las Dermopatías de causa Inmunológica (Lupus,

Esclerodermia, Dermatomiositis, Pénfigos, Dermatitis de Durhing-Brocq, etc.), y las Enfermedades Metabólicas en relación con la Diabetes, Porfirinas, o Dislipidemias, etc., junto a las Genodermatosis, las Dermatosis Psicosomáticas y las Patologías del Pelo y de la Pigmentación, son algunas de las áreas a las que se debe poner especial énfasis, en lo que pudiéramos llamar: «*grueso de las Patologías y consultas dermatológicas»,* y por tanto fundamentales en la formación de los nuevos Dermatólogos.

Otras alteraciones cutáneas por defectos congénitos o adquiridos como consecuencia de la edad, encuadrables en la vertiente Cosmética o Estética de la Dermatología, que son en este momento motivo de consultas muy numerosas y preocupación social, influenciadas por propagandas más o menos interesada, requiere desde luego el aprendizaje de los Especialistas y la legitima atención para su posible resolución.

El diagnóstico y tratamiento de estas alteraciones, que para algunos enfermos representan una real preocupación, se puede aprender actualmente en multitud de Cursos Online o Presenciales, Conferencia, Simposio, Congresos, etc., en los que se puede adquirir los conocimientos y experiencia necesaria para resolverlos, mejorarlos o encauzarlos, sin ocupar el espacio de lo que en mi opinión es el *núcleo fundamental de la Patología Dermatológica,* por su trascendencia, frecuencia y complejidad

Indispensables son los conocimientos y aspectos que sin duda han permitido los avances más importantes en el campo del diagnóstico dermatológico, la Histopatología Dermatológica.

Sería deseable, aunque probablemente muy difícil de conseguir, contar con un laboratorio de histopatología Dermatológica propio, para lo que se requiere personal especializado e interesado en este área fundamental, la Dermopatología. No sería el primero, ni será el único. La razón es que, el apoyo de la clínica en la microscopía, es indispensable para llegar a un diagnóstico correcto en Dermatología, y no me refiero solo a la patología tumoral cutánea, con un espectro microscópico relativamente limitado en sus diagnósticos más frecuentes (tumores epiteliales y melanocitarios), sino con las infinitamente diversas patologías inflamatorias, que nos ponen a prueba diariamente a los especialistas, y que solo la conjunción de los conocimientos macro y microscópicos de las lesiones cutáneas, nos permiten llegar en muchos casos y no sin dificultad, al diagnóstico correcto de las dermatosis.

En todo caso y además, la estrecha colaboración e intercambio de pareceres y opiniones entre los Servicios de Dermatología y Patología, son absolutamente necesarios para la seguridad del paciente y desde luego, en la preparación básica de los nuevos Especialistas.

En la formación de los nuevos Especialistas, en mi opción, es importante además de los variados aspectos que he comentado, la asistencia y participación en las actividades científicas del Servicio, con la responsabilidad adecuada al nivel de la formación de cada uno.

La participación en los Seminarios, Sesiones Clínicas, asistencia a Reuniones Científicas y Congresos, así como la colaboración en los Trabajos de Investigación y Publicaciones, con la asesoría y dirección de los miembros de más responsabilidad del Servicio, es muy formativo.

En paralelo y durante este periodo de formación, el despertar e inculcar en los Residentes el deseo de aprender mediante el estudio continuado y no interesarse solo por el enfermo raro o poco común, teniendo siempre presente que en ningún caso se trata de una enfermedad, sino de un ser humano que padece, con sus facultades físicas y mentales disminuidas por la enfermedad, que se encuentra en un ambiente extraño y muchas veces en soledad, es, al que nos debemos con todo nuestro esfuerzo y conocimientos, y siempre con respeto en el fondo y en la forma de nuestro comportamiento hacia él.

Son deseables también, concretas estancias en centros hospitalarios nacionales y extranjeros, mucho más difíciles de realizar por su coste económico y disponibilidad de tiempo, y siempre cuando ello sea posible, en el último periodo de la formación como Especialistas, especialmente aquellos que tengan aspiraciones de escalar posiciones en el escalafón asistencial y/o docente.

La calidad de vida y los económicos, son aspectos también muy valorados por los aspirantes, a la hora de considerar la Dermatología como posible Especialización.

Sobre la calidad de vida, aunque importante y digna de atención, desde un punto de vista estrictamente vocacional, no me parece que sea lo más destacable, aunque humanamente sea comprensible. El segundo, los aspectos económicos, están condicionados por factores tan importantes como la forma del ejercicio profesional: La Hospitalaria, sujeta a unos escalafones que lo determinan, o el Ejercicio Libre, con circunstancias y posibilidades muy diferentes en cada caso particular.

Tras lo expuesto hasta el momento, faltaría para tener un punto de vista objetivo de la Dermatología, el conocer su entronque, contribución y participación en el avance de la Medicina Moderna, que ha dado forma a la Dermatología actual, como una Especialidad muy valorada y necesaria.

Su evolución histórica, nos permite *conocer su pasado, entender el presente y trabajar para su futuro,* por lo que son necesarias unas pinceladas, que serán

necesariamente breves por el tiempo de que dispongo, porque no sería razonable, hacer referencia a una lista sin fin de todos los personajes históricos con participación en el desarrollo de la Dermatología, y pormenorizar las aportaciones que han generado a lo largo de los años a la Ciencia Médica, por lo que me limitaré a fijar las circunstancias que en mi opinión han tenido una mayor transcendencia.

Con seguridad, el interés por la Patología Dermatológica, fácilmente accesible a la visión y al tacto, rica en sintomatología y expuesta a múltiples agresiones externas, fue necesariamente motivo de preocupación muy precoz para el hombre. De ello hay numerosos ejemplos en la literatura médica primitiva, aunque la Dermatología, aparece como parte fundamental de la Medicina en el Siglo XVIII, en la que surgen en Alemania, Francia e Inglaterra, las tres grandes *Escuelas Dermatológicas Europeas*, que fueron decisivas en su desarrollo posterior en Occidente (1).

El fundador de la Escuela Francesa de Dermatología fue ANTOINE CHARLES LORRY, quien realizó una clasificación de las Enfermedades de la Piel, basándose en su morfología, en su *«Tractatus de Morbis Cutanei», de* 1777.

En 1801, el célebre «Hospital St. Luis» de París, fue convertido en «Hospital de Enfermedades de la Piel», siendo el foco principal de la Dermatología Francesa (2), en el que se formaron entre otros, ERNEST BAZIN, quien estableció una clara relación, entre *la Dermatología y la Medicina Interna.*

ROBERT WILLAN, fue el fundador de la Dermatología Inglesa en 1875, quien ideó un plan para la clasificación de las Enfermedades de la Piel, en su *«Description and Traetment of Cutaneous Diseases»***,** utilizando por primera vez láminas coloreadas en sus ilustraciones. Además, clasificó las Enfermedades de la Piel basándose en a su morfología, en su libro *«Cutaneous Diseases»,* completado años después por su discípulo THOMAS BATEMAN, en su *«A Practical Synopsis of Cutáneas Diseases».*

En el siglo XIX, con los descubrimientos del Bacilo del Carbunco por PASTEUR, el de la Lepra por HANSEN y el de la Tuberculosis por KOCH, comienza la Era Bacteriológica, a los que se unieron las aportaciones de LANGERHANS, RANVIER, METCHNIKOFF, pudiendo afirmarse, que la Medicina del siglo XIX, está fundamentada en *tres doctrinas*, base de la Medicina actual:

• **La Concepción Anatomo clínica de la enfermedad.**, mediante la cual se puede establecer una relación cierta y segura entre las manifestaciones clínicas y las lesiones microscópicas.

• **La Concepción Fisiopatológica**, que interpreta la enfermedad, como consecuencia de una alteración del proceso de la vida, revalorizando los síntomas como expresión visible del proceso.

• **La Concepción Etiopatogénica,** que apoyada en la Bacteriología, centra su interés en las causas de la enfermedad.

En 1850, SKODA y ROKITANSKI, crean en Viena el famoso «Centro de Enseñanza de la Medicina», en la que se formó FERDINAND von HEBRA (3), fundador de la Escuela de Dermatología de Viena, que contribuyó de manera decisiva a la clasificación de las Enfermedades de la Piel sobre su base Anatomopatológica.

HEBRA, realizaba el estudio microscópico de las lesiones de la piel en pacientes (*in vivo)*, no sobre cadáveres como SKODA y ROKITANSKI. De esta forma, en Dermatología se practica la biopsia de forma habitual desde hace más de un siglo, cuya implantación en el resto de la medicina ha sido muy posterior.

HEBRA en Austria, lo mismo que WILLAN en Inglaterra y BAZIN en Francia, fueron los impulsores del reconocimiento de la Dermatología, como uno de los más importantes campos de la Medicina, y bajo cuyo estímulo, surgieron núcleos Dermatológicos importantes en Budapest, Breslau, Hamburgo, etc., en la que ejercieron científicos de la talla de PAUL GERSON UNNA, quien «probablemente», fue el primer miembro extranjero de la *«Sociedad Española de Dermatología y Sifilografía» (4).*

En Gran Bretaña, ERASMUS WILSON, y JONATHAN HUTCHINSON, fundaron en Londres, la *«Dermatológical Society»* y la revista *«British Journal of Dermatology»,* en 1888 (5).

En 1837, BULKLEY y JONH WATSON, crearon el primer Centro de Enseñanza y Tratamiento de las Enfermedades de la Piel en New York. WATSON, fue además, el primer Presidente de la «*New York Dermatological Society».*

A partir de ese momento, el desarrollo de la Dermatología en los Estados Unidos fue vertiginoso, creándose innumerables Asociaciones Científicas y de Enseñanza, como la de Harvard, Pensilvania, New York y Chicago. En 1870 se fundan los *«Archives of Dermatology*», solamente un año después que el *«British Journal of Dermatology»* lo fuese en Inglaterra.

Las aportaciones Escandinava son también dignas de resaltar, por que fueron muy importantes en el avance y desarrollo de la Dermatología, entre ellas, al conocimiento de la *Sífilis Infantil,* y la Evo*lución Natural de la Sifilis,* que se deben a CARL WILHEM BOECK (6). Por su parte, GERHARD HANSEN

descubrió el Bacilo de la Lepra en 1871, once años antes que ROBERT KOCH descubriese el de la Tuberculosis en 1882.

No puedo terminar este breve repaso histórico, sin referirme a la contribución española durante el pasado siglo XX, por que a ella, se debe en gran medida la importancia y prestigio actual de esta Especialidad en España, además, de que ha sido determinante en el desarrollo de la Dermatología Latinoamericana (7,8).

En el s. XVI, se funda en Madrid el «Hospital de San Juan de Dios», que rápidamente adquirió gran reputación como centro de tratamiento de **Enfermedades de la Piel y Venéreas**, al que se incorporó JUAN de AZÚA 1888, primer Catedrático de Dermatología en España y fundador de la *«Sociedad Española de Dermatología y Sifilografía»*, que más tarde pasó a llamarse *«Academia Española de Dermatología y Sifilografía»*. AZUA *en* colaboración con SAINZ DE AJA, fundó la revista «*Actas Dermosifilográficas» en* 1901, «*decana de las revistas médicas en España»*, que de forma excepcional, no ha dejado de publicarse ni durante la Guerra Civil Española.

A JUAN de AZÚA, le sucedió en el «Hospital de San Juan de Dios», JOSÉ SÁNCHEZ COVISA, del que fue discípulo JOSÉ GAY PRIETO, quien amplió estudios en Breslou, Zúrich y en Estrasburgo, y a su regreso ganó la Cátedra de Dermatología de la Universidad de Granada, pasando después a la Universidad Central en 1940, haciéndose cargo de la Jefatura del Servicio de Dermatología del «Hospital San Carlos» de Madrid. Fue también miembro de la OMS, y realizó una muy importante labor en la «Lucha contra la Lepra» en la India y Sudamérica.

Autor de obras como *«Dermatología y Venereología«* o *«Treponematosis y Enfermedades Venéreas»*, y creador en Madrid de una escuela de Dermatología, en la que se formaron gran número de los dermatólogos españoles, a la que pertenecieron figuras de la relevancia de JOSÉ GÓMEZ ORBANEJA, LUIS AZÚA DOCHAO, BERNARDO LÓPEZ o JAQUETI DEL POZO, Catedráticos en diferentes Universidades y Jefes de Servicios Dermatológicos de los principales hospitales de Madrid.

JOSE GOMEZ ORBANEJA, ocupó la 2º Cátedra de Dermatología en la Universidad de Madrid, creada en 1961 y el 2º Servicio Hospitalario en el «Hospital de San Carlos», hasta su jubilación. Completó su formación científica en Zúrich y Viena. Fue el creador de una de las escuelas dermatológicas más importantes de la época, en la que se formaron numerosísimos especialistas que ejercen todavía dentro y fuera de España.

En la «Fundación Jiménez Díaz desempeñó la Jefatura del Servicio de Dermatología, centro de importancia capital a la hora de entender el desarrollo de la Ciencia Médica en España.

Trabajador incansable y con una formación médica de gran solidez, que le hacen acreedor de la consideración de una gran parte de los Especialistas que hoy ejercen su actividad, y que directa o a través de sus colaboradores, nos consideramos sus discípulos. Destacando igualmente, el numeroso grupo de Dermatólogos sudamericanos que se formaron con él.

Su capacidad de trabajo reconocida por todos, ha quedado recogida en numerosísimas publicaciones en revistas nacionales y extranjeras y libros de texto, entre ellos: *Dermatología»* publicado en 1972.

Otro foco de importancia en nuestro campo, lo ha constituido desde finales del siglo XIX Barcelona, destacando entre otros JAIME PEYRI Y ROCAMORA, primer Profesor de Dermatología de la Universidad de Barcelona, al que sucedió su discípulo XAVIER VILANOVA, que amplió estudios primero en el «Hospital St. Luis» de París, pasando posteriormente a Estrasburgo y finalmente a USA.

Realizó una labor decisiva en la integración de la Dermatología Hispano-Portuguesa y Latinoamericana, que se plasmó en la fundación del *«Colegio Ibero-Latino-Americano de Dermatología»,* que mantiene una relación científica fraterna entre los Dermatólogos de ambos lados del Atlántico.

A VILANOVA, le sucedió en la Cátedra de Dermatología de la Universidad de Barcelona, uno de sus numerosos discípulos, JOAQUÍN PIÑOL, también infatigable trabajador e interesado en campos tan importantes como: Linfomas Cutáneos y Fotobiología y fue además, el fundador de la *«Revista Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana de Dermatología».*

FELIPE de DULANTO, es otro de los Dermatólogos de prestigio y discípulo de VILANOVA. Fue Catedrático de Granada y el impulsor en España de la Cirugía Dermatológica, consiguiendo gracias a su tesón y no sin dificultades, el que este aspecto de la Dermatología, fuese admitido y considerado por el Ministerio de Educación y Ciencia, por **Decreto 2410 de 1962**.

Además, tuvo la visión de integrar esta parte de la Terapéutica Dermatológica en la Dermatología Mundial. Fundó, con un grupo reducido de Dermatólogos de diferentes países, incluido yo mismo, *la «International Society of Surgical Dermatology»* en 1978, y su órgano de expresión, la Revista, *«The Journal of Dermatologic Surgery and Oncology».*

Entre los numerosos discípulos también ya desaparecidos, que siguieron la trayectoria de sus maestros, quiero destacar a: LUIS AZÚA, ANTONIO GARCIA-PEREZ y MIGUEL ARMIJO.

LUIS AZÚA, fue discípulo de GAY PRIETO en Madrid, y el primer Catedrático de Dermatología de la Universidad de Zaragoza, a la que se incorporó en 1946, y el organizador del Servicio anejo en el Hospital Clínico Universitario.

Fue un miembro de gran valía y humanidad de esta Academia, al que su situación familiar condicionó su actividad, dedicando parte de su tiempo y esfuerzo a obras sociales, en las que consiguió importantes éxitos.

ANTONIO GARCIA-PEREZ, fue el primer Catedrático de Dermatología de la Universidad de Salamanca de 1963 a 1974, pasando después a la de Sevilla y Finalmente a la de Madrid, sucediendo a su Maestro GOMEZ ORBANEJA. Creador de una Escuela Dermatológica de reconocido prestigio, de la que me honro en pertenecer. Su vocación docente e incansable trabajador, adornado de unas virtudes humanas excepcionales, facilitaron, el que junto a él se reunieran un numeroso grupo de jóvenes españoles y sudamericanos, para formarse como Especialistas.

Impulsó de forma decisiva el estudio de las «Dermatitis de Contacto», creando un grupo propio en su Servicio del Hospital Provincial de Salamanca y posteriormente en Sevilla y Madrid. Colaboró en la creación de la Revista *«Dermatitis de Contacto»*, órgano de expresión de esta patología y del *Grupo Español de Dermatitis de Contacto*, con amplia difusión a nivel sudamericano.

Por gratitud, no puedo pasar sin hacer una mención muy especial y recuerdo afectivo del Prof. Antonio García Pérez, mi *Profesor, Maestro y Amigo*, con el que realicé los estudios de Licenciatura, de Especialización y Doctorado, a cuya sapiencia, dirección y consejo, debo en gran medida todo lo que haya podido conseguir en mi vida profesional.

En la Catedra y la Jefatura de Servicio Hospitalario de Salamanca, fue sustituido en el año 1975, por MIGUEL ARMIJO, discípulo de DULANTO. Gran trabajador, con una amplia formación dermatológica y una solida vertiente quirúrgica adquirida junto a su maestro DULANTO, desarrolló una gran actividad docente, prestigiada y continuada por sus discípulos y compañeros de Universidad.

A la figura del Prof. Armijo quiero dedicarle también, un cariñoso recuerdo y agradecimiento, porque con él y de él, aprendí una parte necesaria y

fundamental de esta Especialidad, la Cirugía Dermatológica, durante los casi tres años que coincidimos en la Facultad de Medicina de Salamanca. Desgraciadamente, su prematura muerte truncó su brillante carrera.

Por respeto, quiero hacer también una especial mención de ANTONIO ZUBIRI VIDAL, compañero y amigo, cuyo sillón ocupo en esta Real Academia, tras su fallecimiento. Antonio desarrolló una intensa y larga actividad, entre otras, en la Asociación Española Contra el Cáncer, presidida siempre por su caballerosidad y bien hacer. De él guardo un agradecido y afectuoso recuerdo.

A lo largo de esta exposición, he pretendido hacer un repaso de lo que en mi opinión es el fundamento de esta especialidad, su desarrollo científico y sus características diferenciales con otras especialidades. En definitiva, sus fundamentos como parte fundamental de la Medicina. Al fin y al cabo*, «la Dermatología, es una manera de considerar los problemas médicos, desde un particular punto de vista».*

Termino estos comentarios, deseando que estas características y particularidades de la Especialidad de Dermatología, que he comentado a lo largo de mi intervención, puedan servir, para dar una idea de lo que en mi opinión debe ser el «*como y qué es necesario»,* para conseguir una adecuada formación Dermatológica, y quizá también, orientar a la hora de su elección como Especialidad.

¡¡¡Muchas Gracias por su atención!!!

BIBLIOGRAFÍA

1. Francisco J. Carapeto. *La Dermatología en el contexto de la Medicina*. Discurso de Recepción Académica, Octubre 2004.

2. Bechet P. E. L'Hopital St. Louis. Ann. Med. Hist. 1938, 10:405409

3. Finnerud C.W. *Ferdinand von Hebra and the Vienna School of Dermatology*. Arch. Dermatol. Syphil. 1952, 66:223227

4. Del Rio E, García-Pérez A. *Paul Gerson Unna, miembro de la Sociedad Española de Dermatología y Sifilografía*. Piel 1992, 7:479-482

5. Dowling G.B. *The British Association of Dermatology*. Br. J. Dermatol. 1970, 83:119123

6. Thyreson N. *Dermatovenereology in Sweden*. Nord. Med. 1957, 58.10801086.

7. Quiñones P. A. *La Dermatología en la Medicina Actual*. Discurso de Apertura del Curso 1977/78. Ed. Universidad de Valladolid 1977.

8. Gómez Orbaneja J. *Dermatología*. (Prólogo del Autor). Aguilar. Madrid 1972 p. IX.

Dr. D. Antonio Antón Torres

SESIÓN DE RECEPCIÓN
ACADEMICO CORRESPONDIENTE
DEL DÍA 21 DE SEPTIEMBRE DE 2023

PRESIDE EL

EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

AVANCES EN LA INMUNOTERAPIA DEL CÁNCER

POR EL

DR. D. ANTONIO ANTÓN TORRES

PROFESOR TITULAR DE MEDICINA
DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

JEFE SERVICIO ONCOLOGÍA MÉDICA.
HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET DE ZARAGOZA

LAUDATIO A CARGO
DEL ACADÉMICO DE NÚMERO

EXCMO. SR. D. VICENTE CALATAYUD MALDONADO

*Original de conferencia no disponible

Excmo. Sr. D. Vicente Calatayud Maldonado

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza.

Excmos. e Ilmos. Sras. y Sres. Académicos. Autoridades, civiles, académicas y militares, Compañeros. Amigos. Familia ANTÓN Pernaute, querido Antonio.

Permítanme que exprese, a la Presidencia y Sres. Académicos de esta Real Corporación, la enorme satisfacción que he sentido al ser nombrado su portavoz público, para dar la bienvenida en nombre de sus componentes y en el mío propio, como Académico Correspondiente, al distinguido e ilustre oncólogo Ilicitano-Aragonés Dr. Antonio Antón Torres. Satisfacción que va unida a un profundo agradecimiento, al haberme acompañado y compartido una difícil situación profesional.

Nacido en Elche (Alicante) hace 67 años, en el seno de una familia numerosa, el 2.º de 6 hermanos. Sin duda su padre, «maestro de escuela», influyó en su forma de vivir al inculcarle la importancia del estudio. Nacido soñador su padre lo convierte en hacedor, al inculcarle aquel dicho-consejo que decía: No dejes de hacer cosas ni por miedo, ni por vergüenza ni por pereza. Sabiduría por la que durante algún tiempo formo parte del coro del «Misteri dÈlx». Aficionado al fútbol y mas tarde aprendiz de esquí en la estación de Cerler y asiduo del Valle de Tena (Formigal y Panticosa).

Probablemente uno de sus abuelos, medico de cabecera, de los que ahora dicen que faltan, fallecido tras un accidente, al regresar a casa de madrugada después de atender un parto, en una noche de tormenta. Reconocido medico de su pueblo, le dejo un poso vocacional para estudiar medicina, que superaba la nota de corte exigida.

Estudio el bachillerato en el Instituto de Enseñanza Media Nuestra Señora de la Asunción de Elche. Tras finalizar los estudios de enseñanza media, se incorporo a la primera promoción del COU (curso orientación universitaria), sustituto del afamado PREU. A lo largo de todos estos años, disfruto de una beca del PIO (Patronato de Igualdad de Oportunidades), que conservo hasta finalizada la Licenciatura de Medicina en la Universidad de Valencia.

Su estancia en Valencia se prolongó 10 años, donde además de la licenciatura, y el doctorado se especializo en Oncología Médica. Al finalizar la especialidad, le surgió una oportunidad como especialista de área en oncologia, en el Hospital Regional Ciudad de Jaén, consiguiendo una plaza por oposición de FEA (facultativo especialista de área) de oncología, donde adquirió una gran

experiencia clínica y de gestión, favoreciendo la expansión de la Oncología Médica como nueva especialidad, tanto a nivel nacional, como internacional.

Durante todo este tiempo compaginó una intensa actividad asistencial con la investigación. Me consta que la dinámica investigadora en ningún momento resto tiempo a su actividad asistencial.

Para analizar el pasado, el presente y el futuro de la Oncología tenemos que asumir inevitablemente que el cáncer acompaña al ser humano en su trayectoria vital. De tal forma que factores como las mutaciones letales, la entropía, el ruido celular o externo, el azar genético o la propia estupidez de la especie pueden influir en su representación.

Sin embargo, como argumento positivo, podemos afirmar que hace unos años, la probabilidad de **sobrevivir con cáncer** era la mitad que en la actualidad. Aumenta la tasa de supervivencia gracias a la **detección precoz** en tumores como los de cérvix, mamá, colon, próstata, y pulmón como consecuencia de los cribados y en virtud de las **nuevas terapias**.

Las palabras esperanza y vida, han dado lugar a la cronificación de muchos casos. Dinámica, que esta unida a las curaciones plenas, a las que se puede llegar si superamos el paradigma convencional que domina parte de la oncología para abrazar la medicina de precisión, basada en el fundamento biológico de los tumores. Desafiando a todos los posibles causantes.

Dividiremos la experiencia y actividad del Dr. Antón en asistencial, docente, investigadora, innovadora y de transferencia, de gestión con algunos aspectos como la Colaboración con asociaciones de pacientes o empresas y evidencia de reconocimiento nacional o internacional.

En 1990 consigue la plaza de jefe de sección de oncología médica del hospital Miguel Servet de Zaragoza por lo que su actividad se traslada a nuestra ciudad. Desde entonces, ha creado un Servicio donde consideró inaplazable la necesidad de acelerar la digitalización en la especialidad y personalizar los tratamientos como esta sucediendo con los inmunoterápicos y otros alentadores progresos como la biopsia líquida.

Sus líneas de investigación están orientadas a la investigación clínica, pilar básico para lograr la excelencia asistencial. Creó una unidad de apoyo para la investigación clínica y para colaborar con diferentes grupos de investigación básica. Formo personal competente para manipular y almacenar las diferentes muestras biológicas y realizar tareas de coordinación en ensayos clínicos. Anualmente tiene en desarrollo unos 30 ensayos clínicos, promocionados por la Industria Farmacéutica y diferentes Grupos Cooperativos nacionales e internacionales de Investigación. La mayoría en fase II y III, estando actualmente abiertos a incorporarse alrededor de 50-60.

Ha participado en diferentes proyectos y estrategias (redes) de investigación, promocionadas por la administración autonómica y/o central. Investigador principal de varios proyectos y liderado la incorporación de su grupo a diferentes estructuras de investigación promovidas por el Instituto de Salud Carlos III: RETTIC (Genómica y Cáncer), CAIBER y CIBERONC.

Miembro fundador y promotor de Grupos Cooperativos nacionales de Investigación Clínica. Miembro activo de la junta directiva del grupo GEICAM (investigación en cáncer de mama) y del grupo TTD (tratamiento de tumores digestivos). Promotor, junto con el Servicio de Anatomía Patológica, del biobanco de tumores del Hospital Universitario Miguel Servet, transformado actualmente en biobanco autonómico,y perteneciente a la red nacional de biobancos. En los últimos años, a contribuido a la ampliación de la colección de tumores, con muestras de líquidos biológicos, recogidos en diferentes momentos evolutivos de la enfermedad. Es investigador principal del Grupo de Investigación Oncología Médica Miguel Servet, perteneciente al Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IISA), siendo coordinador de la línea de investigación de cáncer.

Ha sido presidente de la Sociedad Española de Oncología Médica (2003-2005) y vocal de la Comisión Nacional de la Especialidad de Oncología Médica entre 2001 y 2005. Es miembro de las sociedades americana (ASCO), europea (ESMO) y española (SEOM) de oncología, senología y patología mamaria (SESPM).

En relación con su actividad docente, destacaría su participación en la formación postgrado (MIR), como director de la Unidad Docente de Oncología Medica desde hace más de 25 años. Profesor Asociado de Medicina de la Universidad de Zaragoza desde febrero 2008, participando en la docencia de la asignatura Oncología y colaborando en la formación practica de los alumnos de Medicina. Desde el curso 2019-2020 es coordinador de la asignatura Oncología. Actividad docente, que ha supuesto el desarrollo y la participación en la dirección de programas de formación continuada en oncología e inmunoncología, destacando la organización el curso «Foro de Debate en Oncología». Promotor y profesor del curso de expertos en «Inmunoncología e inmunoterapia del cáncer» de la Universidad de Zaragoza. Patrono fundador miembro de su Comisión Permanente y vocal de la Comisión Científica de la (Fundación ECO); Fundación para la Excelencia y Calidad en Oncología ,que se preocupa de la promoción de la calidad y excelencia en oncología, tanto en su vertiente asistencial, como docente e investigadora. Trayectoria y dedicación que fueron la razón por la que en Mayo de 2021 obtuviese la Acreditación como Profesor Titular de Universidad.

Ha participado como autor o colaborador en la elaboración de guías de practica clínica en el campo del cáncer de próstata y cáncer de mama metastásico , ambas publicadas en la pagina Web de Guía salud, y refrendadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo de España. Editor coordinador del libro «Inmunología Tumoral e Inmunoterapia del Cáncer». 128 Artículos científicos publicados de los que 59 son en los últimos 10 años. Un índice H: 21, con un número total de citas de 2111 y una media de citas por artículo de 17, con una mediana anual de 64. 5 Tesis doctorales dirigidas y 7 Trabajos Fin de Grado/ Master.

Su inquietud y constancia le ha permitido en biología molecular y científica promocionar el avance de la **ciencia** con Big Data **computacional del cáncer**, enfermedad que puede tener hasta 700 mutaciones por tumor, en sus casos más extremos.

Al margen de traslocaciones cromosómicas que explican enfermedades infantiles, los tumores se deben al paso del tiempo y la línea de envejecimiento hace apremiante la consecución de **biomarcadores** para detectar y tratar lo antes posibles a los pacientes. Pese a ello, muchas veces se acomete el cáncer a ciegas o cuando sus manifestaciones ya son graves.

Dentro de los campos más prometedores de la Oncología de hoy, esta la **inmunoterapia**, aunque, en mi opinión ha tardado en verse acreditada.

La primera barrera a derribar contra el Cáncer, es la **inequidad** en el acceso a las diferentes fases del abordaje de los tumores. Con la esperanza, que la participación de los pacientes sea cada vez mayor en todos los procesos.

En otras palabras, el Prof. Antón Torres es una persona en la que todas sus acciones y energías están dirigidas a alcanzar una meta concreta que por supuesto, también utilizo en su vida privada. Como buen estratega, es también un gran soñador, Soñador de esos que encuentran su camino con la luz de la luna, cuando nadie más ve. Resplandor que reflejo desde el valle del Vinalopo al del Ebro consiguiendo una romántica diálisis sentimental encontrando a la Dra. Raquel Pernaute, en aquel entonces, residente de nefrología, con capacidad y entrega suficiente para juntos crear una familia, con excelente continuidad filial, Jaime y Toño, que con toda seguridad animaran la convivencia familiar e incluso, alguno de ellos decidirá seguir el ejemplar camino de sus padres.

Más de la mitad de lo que hoy creemos, que sabemos, mañana se considerará ficción. No obstante hay que seguir transmitiendo a las nuevas generaciones aquel dicho clásico, y siempre actual: sin investigación, la Medicina no avanza, y si no avanza, puede estar basada en conceptos erróneos.

Como médicos, podemos adoptar dos actitudes: ser unos estudiosos de los avances que generan otros y practicar una Medicina virtuosa y de vanguardia sin contribuir al avance de la misma, o ser nosotros, vosotros, las nuevas generaciones los encargados del progreso de la Medicina para que la Ciencia y el Arte Medico de mañana sea mejor.

Hoy recibimos a un Académico que ha abordado el problema de la enfermedad oncológica de una forma holística: desde mecanismos moleculares y la biología celular, hasta la farmacología, la genética, la epidemiología y los ensayos clínicos. Solemos resumir la actividad investigadora en cifras, aunque lo deseable sería resumirla en conceptos que cambien la práctica clínica.

Los resultados de su densa actividad investigadora han contribuido a optimizar el diagnostico y tratamiento de la enfermedad oncológica y a identificar nuevas dianas terapéuticas y biomarcadores relacionados con la inflamación y la muerte celular programada. Me consta que el Prof. Antón, es partidario de intensificar mas el tratamiento de la enfermedad oncológica, el mantenimiento y optimización de las respuestas adaptativas ante la agresión.

Así lo demuestran sus publicaciones sobre el desarrollo de nuevos fármacos y abordajes terapéuticos, fundamentalmente en el campo de los tumores digestivos y en cáncer de mama. Me gustaría destacar su aportación en el tratamiento del cáncer de mama temprano, recogido en publicaciones en revistas de alto impacto, como NEJM, J Clin Oncol, J Natl Cancer Inst, JAMA, Lancet Oncology, etc. En ese mismo campo, ha desarrollado nuevas combinaciones para tumores con sobrexpresión del oncogén Her2 (Ann Oncol) y participado en el desarrollo de fármacos tan importantes como trastuzumab, TDM-1 y bevacizumab.

De alguna manera, todo esto demuestra que es necesario renovar la enseñanza de profesionales que permita adaptar, ese granito de arena concluyente, que cambie el pronóstico de la enfermedad oncológica.

Sic transit gloria mundi. Soy consciente de que una de las misiones de las Reales Academias es transmitir los valores y el conocimiento que recibimos de las generaciones previas. Las nuevas generaciones, tienen la obligación de mejorar lo que han recibido mediante aportaciones personales y en equipo. Somos y seréis responsables de lo que hayamos transmitido a los que vienen detrás.

La transmisión del conocimiento a las siguientes generaciones, se puede considerar como una carrera de relevos, como un proceso, que en un momento el receptor comienza a correr cuando el anterior relevista está en el momento de máximo esfuerzo, justificando el esfuerzo agónico de la última etapa de la generación previa.

Tras correr juntos unos metros, le entrega el relevo, y el que lo entrega debe correr unos metros más, protegiendo el dorso y animando al nuevo relevista. En algunas instituciones, este proceso de pasar el relevo ha comenzado ya, quizás lentamente, y en estos últimos metros, en estos últimos años de esfuerzo agónico, cuando podrían sentarse a disfrutar como espectadores del avance de la medicina, tienen la obligación de entregar el testigo espoleados por la generación que está despegando.

Este maratón de la vida y de la ciencia ofrece una perspectiva temporal: si quieres hacer algo bien, requiere tiempo, un paso detrás de otro, sin prisa, pero sin pausa un caminar por muy largo que sea, como el de la ciencia, empieza con un paso firme y continuado.

Estimado Prof. Antón. Queridos Antonio, Raquel, Srta. Pernaute, y familia. No se si el testigo de este Maratón Académico lo entregue adecuadamente, de lo que estoy seguro, sin ninguna duda, es de que el nuevo académico Prof. Antón cumplirá su trayecto de forma ejemplar como ha hecho a lo largo de su vida. En nombre de esta Real Corporación y en el mió propio sea bienvenido.

He dicho.

SOLEMNE SESIÓN HOMENAJE CON MOTIVO DEL CINCUENTA ANIVERSARIO DEL INGRESO COMO ACADÉMICO DE NÚMERO (1973-2023) EN LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

DEL EXCMO. SR. D. RAFAEL GÓMEZ-LUS

DEL DÍA 5 DE OCTUBRE DE 2023

PRESIDE EL

EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

INTERVIENEN LOS ACADÉMICOS DE NÚMERO

ILMO. SR. D. CARLOS MARTÍN MONTAÑÉS:
«RAFAEL GÓMEZ-LUS, CIENTÍFICO»

ILMO. SR. D. FRANCISCO JAVIER CASTILLO GARCÍA:
«RAFAEL GÓMEZ-LUS, DOCENTE»

ILMO. SR. D. RAMÓN CISTERNA CANCER
«RAFAEL GÓMEZ-LUS, MICROBIÓLOGO CLÍNICO»

CLAUSURA DE LA SESIÓN POR EL PRESIDENTE

EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

Ilmo. Sr. D. Carlos Martín Montañes

Intervención del Ilmo. Sr. D. Carlos Martín Montañés

Solemne Sesión Homenaje con motivo del cincuenta aniversario del ingreso como Académico de Número (1973-2023) en La Real Academia de Medicina de Zaragoza del Excmo. Sr. D. Rafael Gómez-Lus

Excelentísimo Sr. presidente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza,
Excmos e Ilmos Señoras y Señores Académicos,
Autoridades presentes,
Señoras y señores,
Amigas y amigos,

Quisiera expresar mi agradecimiento a la Junta de Gobierno de esta Real Academia, así como a la doctora María del Carmen Rubio, por darme la oportunidad de presentarles a ustedes «algunos apuntes» sobre la Faceta Científica Investigadora, de nuestro muy ilustre y querido Profesor Don Rafael Gómez Lus, Catedrático de Microbiología Parasitología y Medicina Preventiva de nuestra Universidad de Zaragoza, en esta sesión homenaje en el cincuenta aniversario de su ingreso como Académico de Número en la Real Academia de Medicina del Zaragoza.

En primer lugar, me gustaría puntualizar, que la tarea que se me encomienda, resumir la enorme labor investigadora desarrollada por Don Rafael a lo largo de su vida científica, es tremendamente difícil!. Como gran aficionado a la caza, en su faceta científica, Don Rafael fue un muy activo «cazador de microbios», que disparaba a investigar cuanto microorganismo puede afectar a la salud humana, o animal, con una visión enciclopédica de la Microbiología, y concentrando su estudio en una muy diversa variedad de microorganismos: bacterias, virus, hongos y parásitos, y a sus mecanismos de transmisión por vía respiratoria, digestiva, por artrópodos o nosocomial.

Don Rafael se licencia en Medicina y Cirugía en el año 1954, en esta Facultad de Medicina en que nos encontramos y elabora su tesis doctoral dirigida por Don Enrique de la Figuera y Benito, presentando el trabajo titulado «Contribución al diagnóstico y tratamiento de la Salmonelosis» obteniendo el título de Doctor en Medicina y Cirugía en el año 1956.

Su visión pionera y de futuro de la microbiología le llevo, ya en su primer trabajo, al estudió de »la flora intestinal del lactante» publicado en el año 1955 en la Revista Española de Pediatría, visualizando así la importancia de la interacción de los microorganismos «No patógenos» clave para la salud humana. Hoy, el estudio de la «microbiota» es un tema de candente actualidad en la investigación en microbiología, y la metagenómica, una herramienta esencial para explorar la biodiversidad microbiana, que nos abre la puerta al estudio de la relación de la microbiota con distintas patologías humanas. Actualmente el estudio de la microbiota es una línea de investigación prioritaria que lleva a cabo su discípulo el Dr Antonio Rezusta, en el Hospital Miguel Servet de Zaragoza y su discípula la Doctora Rosa del Campo en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid.

Otra de sus primeras publicaciones en el año 1955 se dirige al estudio del «antibiograma en ginecología» una visión también pionera en el campo de la medicina dado el grave problema de las resistencias bacterianas, y que hoy la Organización Mundial de la Salud anuncia que la infecciones por bacterias resistentes puede ser la siguiente pandemia a la que nos tengamos que enfrentar. El trabajo que inicia Don Rafael y al que posteriormente nos referiremos, es una de las líneas de investigación principal en el hospital Clínico Lozano Blesa, trabajos que se iniciaron con la Dra Rubio, continuada por el Dr Castillo y hoy muy activa bajo la dirección de la Dra Cristina Seral en el Hospital clínico, y por el Dr José Antonio Aínsa en Facultad de Medicina, que dirige el grupo de investigación que estudia las bases moleculares de la resistencia y la búsqueda de nuevos fármacos.

Continuando con la formación de Don Rafael, realiza una primera estancia con el profesor Albert Westphal en el Tropeninstitut de Hamburgo, Alemania, en el año 1956 y realizará nuevas estancias en los años 1957, 1958 y 1959. En estas estancias amplia su visión de la microbiología y es donde aprende a cultivar las Rickettsias y a realizar modelos experimentales en ratón, estudios serológicos con Toxoplasma gondii y al estudió de la acción terapéutica de la oxitetraciclina.

En el año 1975 realiza una estancia en el Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Atlanta para estudiar las bacteriocinas en Pseudomona aeruginosa moléculas antimicrobiana producida por bacterias que ejercer efectos antibacterianos con interés en el desarrollo de nuevos antimicrobianos y en la promoción de estrategias de conservación de alimentos. En esta estancia se forma también en el tipado por bactereriófagos, importante técnica para la diferenciación de cepas bacterias y publicando trabajos de gran relevancia permitiendo los estudios de epidemiología de las infecciones.

Posteriormente, realiza una estancia en Departamento de Bioquímica Universidad de Wisconsin, en Estados Unidos, estudiando el mecanismo de resistencia a antibióticos bajo la dirección del Profesor Julian Davies, discípulo de Jacob y Monod y figura clave internacional en la investigación de la resistencia bacteriana. En su estancia en la Universidad de Wisconsin Don Rafael comparte poyata con el Profesor Patrice Courvalin del Instituto Pasteur de Paris, otro de los grandes nombres del estudio del mecanismo de resistencia y con el que Don Rafael colaboró posteriormente en diversos trabajos y publicaciones. Su estancia en Wisconsin Don Rafael la dedica a estudiar los enzimas modificantes de los antibióticos aminoglucósidos, poniendo en marcha la las ténicas de detección con isotopos radiactivos en nuestro Departamento, que aprendimos y utilizamos en nuestro trabajo de investigación gran número de investigadores de su escuela.

Al año siguiente Don Rafael realiza una estancia en Dinamarca para aprender el aislamiento de plásmidos bacterianos. También fue Profesor visitante en México (DF y Guadalajara) Costa Rico, Puerto Rico, Reino Unido, donde impartió clases magistrales y presentó sus resultados de investigación.

Desde el año 1983 el Profesor Gómez Lus dirige 22 Tesinas de Licenciatura de Bioquímica y Medicina centradas principalmente del estudio de los mecanismos de resistencia por enzimas modificantes de aminoglucósidos y betalactamasas en diferentes géneros y especies bacterianas.

Dirige más de 80 tesis hasta el año 2000, la labor en este sentido del Profesor Gómez Lus es enorme. Las tesis son el grado académico más alto que concede la Universidad y en muchos casos representan el inicio a la investigación.

Don Rafael dirige las tesis de muchos de los aquí presentes sobre el estudio de infecciones por diferentes microorganismos Pseudomonas, Staphilococcus, Klebsiella o Serratia.

Tesis que estudian los mecanismos de resistencia antibiótica, a partir de 1977, la primera tesis de enzimas inactivantes de aminoglucósidos, estudiadas por el método radio enzimático defendida por el Profesor Luis Larrad.

Tesis relacionadas con plásmidos R en Serratia como la defendida por la Dra Mercedes Navarro en 1981, en 1982, sobre rotavirus, defendida por el profesor Benito y Salmonella, Shigella, Yersinia enterocolitica y Campilobacter fetus jejuni, defendida por el Profesor Castillo.

Desde 1985 se inicia el estudio de las bases moleculares de la resistencia en bacterias hospitalarias y que causan infecciones nosocomiales.

Por nombrar algunos ejemplos de las 80 tesis dirigidas desde 1956 al año 2000 por Don Rafael que iniciaron la vocación de investigación en varias generaciones de microbiólogos.

Las publicaciones en revistas científicas en un investigador son una faceta muy importante de presentación, y discusión de sus trabajos y una herramienta esencial para la difusión discusión y aceptación de los resultados por la comunidad científica. Desde el año 1955 hasta el año 2000 El Profesor Gómez Lus publica 326 artículos científicos. Sus investigaciones se dirigen, a todo tipo de microorganismos patógenos, Salmonella, Brucella, de enorme importancia clínica en aquellos años y se transmitían por alimentos y ya se centra en tratamiento con terramicina de la Brucelosis y la Penicilinas para otras infecciones y estudiando la aparición de cepas resistentes. También son muy relevantes y a destacar sus trabajos en Pseudomonas, Serratia, Toxoplasma, entre otros, que afectan a la salud y se diría que sus publicaciones son un compendio o Enciclopedia de la Microbiología.

En el Departamento de microbiología de la Facultad de Medicina pone en marcha todas las técnicas más avanzadas del momento para su estudio y adquiere un microscopio electrónico, que permite visualizar los mecanismos de conjugación de las bacterias y los plásmidos que lo codifican.

Don Rafael trabajó en el aislamiento y la descripción de plásmidos y transposones como mecanismos que utilizan las bacterias para transferir de forma epidémica la resistencia a los antibióticos y estudia la «Evolución de la resistencia bacteriana a los antibióticos»: La resistencia bacteriana a los antibióticos suele estar mediada por plásmidos.

Desde la inauguración del Hospital Clínico Lozano Blesa en 1974 estudia de forma sistemática y a fondo las resistencias que se aíslan en el hospital bautizando los plásmidos como pUZ (plásmido Universidad de Zaragoza) que circulan por todos los laboratorios del mundo. Desde entonces, su investigación ha permitido identificar genes de resistencia y transposones, encargados de diseminar de forma epidémica los genes que codifican resistencia de una bacteria a otra. En 1974 se describe el primer plásmido pUZ1 aislado de P. aeuruginosa de una cepa de procedente del Centro Regional de Traumatología del Hospital Miguel Servet. Se caracterizo el plásmido pUZ1 de 68 kb resistente a 10 antibióticos y cloruro mercúrico. El plásmido pUZ1 contenía dos transposones, el Tn3 con gen que codifica para la betalactamasa bla TEM-1 que confiere resistencia a ampicilina y Tn1696 vehículo del integrón In4, que albergaba 5 de los genes de resistencia.

Se caracterizan en estos plásmidos pUZs nuevos transposones que codifican para encimas modificantes que confieren resistencia a gentamicina y ampicilina.

En otros trabajos en colaboración con el equipo del Profesor Julian Davies en la estancia de la doctora Isabel Otal se describe la transmisión de resistencia a antibióticos entre bacterias aisladas en humano y en animales, resaltado la importancia de la transmisión de resistencias de animales al hombre.

También se publica por primera vez la presencia de transposones en el género Mycobacterium, en colaboración con la Dra Brigitte Gicquel y el profesor Julian Davies lo que abre la puerta a los estudios genéticos de las micobacterias y la posterior manipulación de M. tuberculosis y la construcción de vacunas atenuadas contra la tuberculosis.

En colaboración con el profesor Fernando Baquero describe la presencia del gen que confiere la resistencia a kanamicina en el transposón Tn5, pero también a bleomicina, siendo este marcador de resistencia de gran importancia para los estudios de genética de las células eucariotas.

En cuanto a las presentación y difusión de sus trabajos científicos, Don Rafael daba una gran importancia a la «Tribuna Abierta» de los Congresos, especialmente internacional en los que él brillaba con su conocimiento y simpatía. Una muestra de los congresos en los que Don Rafael presento su trabajo el año 1957, en Lima (IV Congreso Internacional de Brucelosis), en Washington 1958 (IV Congreso Internacional de Antibióticos), En México 1961 (Simposio Pan Americano sobre Farmacología) en Stuttgart 1963 (III Congreso Internacional de Quimioterapia) , en 1964 y 1965 en Nueva York (92 Reunión de Salud Pública, y 114 Reunión Anual Medica Americana), 1967 en Viena (V Congreso Internacional de Quimioterapia) …… y así podríamos continuar decenas y decenas de ellos.

Muchas veces acompañado de sus colaboradores.

Y otras apoyando la organización de Simposios internacionales en nuestra Universidad como en el año 2010 sobre la investigación de nuevas vacunas contra la tuberculosis organizado por la Fundación Areces.

Don Rafael a lo largo de su trayectoria científica siempre ha tenido una vocación de servicio a los problemas reales de la sociedad y estando en primera línea de estudio para aportar su ayuda a solucionarlos. Siendo Jefe de Servicio de Bacteriología del Instituto Municipal de Higiene y director 1972-1980, en Zaragoza se declaró una epidemia de cólera de 1971, y se organizó una gran campaña de vacunación tras largas colas en la Facultad de Medicina y en la

Jefatura Provincial de Sanidad en la que más de 600.000 personas se vacunaron y se dio por controlada la situación en apenas dos semanas.

Los primeros ataques bioterroristas por ántrax en Estados Unidos en el año 2001 en los que se enviaron cartas que contenían esporas de Bacillus anthracis, la bacteria que causa el ántrax. Fue un episodio muy relevante que cambió la historia de los envíos por correo de las muestras biológicas y que generó preocupación y medidas de seguridad adicionales en todo el mundo. El mismo año 2001 en España cunde el pánico y hay que analizar cientos de cartas, y allí de nuevo está Don Rafael en su laboratorio analizando los sobres polvo blanco sospechosos de contener 'anthrax' recibidos en España. Todos fueron negativos.

En 1976 durante una convención de veteranos de la Legión America, en un hotel de Philadelphia en Estados Unidos numerosos participantes desarrollaron una grave neumonía atípica y que posteriormente se identificó la bacteria causante, de muy difícil cultivo, Legionella pneumophila. En el verano de 1980 en España se declara el primer brote de legionelosis en un hotel de Benidorm y en el año 1983 se declara un brote de Legionella Residencia Militar de Castillejos (Zaragoza), y hay de nuevo está Don Rafael aislando Legionella en litros y litros de agua procedente de Castillejos y posteriormente en 2004 estudió el brote originado en el Hospital Clínico Lozano Blesa.

A partir del año 2021 don Rafael sigue publicando y en Pubmed podemos encontrar 38 artículos. Continua con el estudio de la resistencia a antibióticos y su trabajo se centra en el estudio de las Legionella y como indicaba el Profesor Aínsa «Su pasión por los microorganismos fue creciendo de forma exponencial con el paso de los años. Siendo profesor emérito, era frecuente encontrarlo en el Departamento rodeado de placas, cultivos…, incluso durante el fin de semana con sus placas de Legionella produciendo bacteriocinas …. Era una nueva lección magistral sobre Microbiología y sobre la vida. Y nunca se olvidaba de recordar que detrás de cada cepa siempre había un paciente».

LA ESCULA DEL PROFESOR GOMEZ LUS la formamos muchos científicos e investigadores en microbiología que tenemos el honor de poder considerarnos discípulos de D. Rafael. En la foto vemos la reunión de catedráticos de microbiología de la Facultad de Medicina en la que están la Dra Rubio y el Dr Cisterna. Hoy somos muchos los discípulos de diferentes generaciones de la escuela Gomez Lus, como Antonio Clavel, Jose Luis Arribas, Luis Larrad, Piluca Lasierra, Javier Castillo, Rafel Benito o Antonio Rezusta, Isabel Otal, José Antonio Ainsa, Cristina Seral y de las nuevas generaciones como Jesús Gozalo «entre muchos otros».

Aunque que debo centrarme en la faceta investigadora de Don Rafael, quiero resaltar la brillantez con la que impartía sus clases en la Facultad de Medicina de Zaragoza, son muchos los alumnos que lo han tenido como brillante profesor. En sus clases Don Rafael, literalmente «sudaba la camiseta» y, a las cuales asistíamos los alumnos de «forma hipnótica» siguiendo las explicaciones de como los microbios se transmitían por tierra, mar y aire, como identificarlos, cazarlos, para finalmente combatirlos con antibióticos y como ellos se defendían generando resistencias, sin un tratamiento adecuado. Esas clases que desataron la pasión por la microbiología en numerosos discípulos dedicándonos a la microbiología, y como en mi caso, seguimos sus pasos trabajando en investigación en microbiología y formamos parte de la «Escuela de Microbiología del Profesor Gómez Lus».

De mi promoción de Medicina recuerdo que sus clases nos atrajeron al laboratorio de microbiología primero como alumnos internos como Loreto Robledano, Soledad Salvo, Pitita Servera ,Isabel Otal, que bajo la supervisión directa de la Dra Mercedes Navarro Elipe (muchos años directora del Instituto Municipal de Higiene de Zaragoza) empezamos nuestros pasos en el laboratorio.

FINAL:

Como hemos visto a lo largo de estas pinceladas de la labor investigadora de Don Rafael la faceta de cazador de microbios, la aplicó en todo momento a su labor científica e investigadora y fue siempre desarrollada en nuestra tierra, con periodos de aprendizaje y formación en diferentes países como Alemania, Estados Unidos y Francia. Don Rafael es un verdadero ejemplo de tesón, de perseverancia y de dedicación plena a la investigación en microbiología. Su investigación proyectó a nuestra tierra haciéndola brillar, a nivel nacional e internacional que esperamos poder continuar como parte de su escuela a lo largo de muchos años.

Muchas gracias.

Ilmo. Sr. D. Franciso Javier Castillo García

Intervención del Ilmo. Sr. D. Francisco Javier Castillo García

Solemne Sesión Homenaje con motivo del cincuenta aniversario del ingreso como Académico de Número (1973-2023) en La Real Academia de Medicina de Zaragoza del Excmo. Sr. D. Rafael Gómez-Lus

Excelentísimo Sr. Presidente, Ilustrísimos Señoras y Señores Académicos, Dignísimas autoridades, querida familia del profesor Rafael Gómez-Lus, Señoras y Señores

Mis primeras palabras han de ser de agradecimiento al Excmo. Sr. Presidente y a la Junta Directiva de esta Real Academia de Medicina de Zaragoza por permitirme participar en esta sesión en la que pretendemos rendir un merecido homenaje al Profesor Rafael Gómez-Lus, querido compañero, Académico Numerario y presidente que fue de esta ilustre Corporación.

Cuando alguien bueno se va, deja la huella de sus pasos que hicieron camino. Es placentero rememorar la vida y llenar conscientemente el día a día de los sucesos, de las palabras, de las sensaciones que se vivieron y siguen vivas a pesar de la ausencia. Hacemos así presente al ausente, pese a que falleció, no ha desaparecido, existe. Está con nosotros en nuestros recuerdos, en las vivencias diarias que se hacen eco de las compartidas y en los sentimientos que afloran desde el corazón y la razón.

Iniciaré estos recuerdos haciendo un repaso por su periplo universitario, recorrido que marcaría su vocación y su dedicación.

La trayectoria universitaria del homenajeado muestra desde su inicio que estamos ante una persona con gran capacidad intelectual, con una invencible constancia en el estudio y con una dedicación plena. Estas cualidades, cultivadas con tesón y compromiso, le permitirán cuajar una carrera académica repleta de éxitos.

Cursa la Licenciatura de Medicina en la Facultad de Medicina, que compartía sede con la Facultad de Ciencias en el actualmente llamado edificio Paraninfo, iniciando los estudios el curso académico 1948-1949 para finalizarlos en el curso 1953-1954. En octubre de 1955 supera con la calificación de sobresaliente los 3 ejercicios preceptivos para la obtención del Grado de Licenciado, con la calificación de sobresaliente y Premio Extraordinario.

Es un alumno particularmente aplicado y destaca en este periodo por un expediente cuajado de sobresalientes (22), en el que brillan especialmente 14 matrículas de Honor en asignaturas troncales.

La inquietud y el afán de completar su formación durante la licenciatura le lleva a recorrer un periplo tan exigente como completo en 4 cátedras diferentes en las que solicita su admisión como alumno interno mediante los concursos convocados al efecto. Lo inicia en la Cátedra de Fisiología en 1949 mientras cursa primero. En noviembre del mismo año, matriculado ya en segundo curso con 18 años de edad, solicita plaza de interno honorario en Microbiología y Parasitología. Un año más tarde, mientras cursa tercero obtiene plaza de interno honorario en Patología General y Propedéutica Clínica. En 1953 y habiendo superado las asignaturas de los 5 primeros cursos, solicita cursar las asignaturas de 6º y 7º cursos en el mismo año académico. Obtenida la dispensa y siendo alumno de sexto curso solicita la plaza de alumno interno honorario en Higiene y Sanidad.

Finalizados los estudios de Licenciatura y orientado ya hacia la Microbiología, cursa las asignaturas y seminarios del Doctorado, a la par que lleva a cabo los trabajos experimentales en la Clínica Médica B y el Laboratorio de Higiene de la Facultad de Medicina, necesarios para desarrollar la Tesis titulada «Valor clínico del Coprocultivo: Contribución al diagnóstico etiológico y tratamiento de la salmonelosis», bajo la dirección del Profesor Don Enrique de La Figuera y de Benito, Catedrático de Patología y Clínica Médicas. Tesis expuesta y defendida, con 24 años, en junio de 1956 y calificada con sobresaliente. Esta nota le permite presentarse y conseguir Premio Extraordinario de Doctorado.

Con una fuerte vocación universitaria, orientado a la enseñanza y la investigación, se decanta por la Microbiología.

Conviene recordar que la enseñanza de la Microbiología tiene el más ilustre de los comienzos en la Facultad de Medicina de Zaragoza, pues hay constancia de que Don Santiago Ramón y Cajal enseñó Bacteriología en 1889. Diez años después, en 1899, su hermano y Catedrático Don Pedro Ramón y Cajal, explicaba, entre otras materias, Histología y Bacteriología en este mismo edificio.

Desde 1920 hasta 1947 fue Don Angel Abós, Catedrático de Higiene quien también explicaba Microbiología. Le sucedió entre 1948 y 1953 Don Antonio Salvat Navarro, Catedrático de Higiene y Sanidad y Microbiología.

Vacante la cátedra, la enseñanza de estas asignaturas corre a cargo de Don Luis Sáenz de Cenzano entre 1953 y 1955 y del Doctor Rafael Gómez-Lus, que con 24 años, desempeña el encargo docente de ambas disciplinas entre 1956 y 1960, hasta la llegada como Catedrático de Don Francisco González Fusté que desempeñó la plaza entre 1960 y 1966.

En 1967 Rafael Gómez-Lus obtiene la Cátedra de Microbiología y Parasitología e Higiene y Sanidad, de la que toma posesión el día 22 de enero de 1968. Ambas cátedras se separarían en 1972, optando Don Rafael por la Microbiología. Un año después se constituiría el primer Departamento de Microbiología e Higiene y en 1974 se produce el traslado a los nuevos edificios de la Facultad de Medicina y el Hospital Clínico Universitario. En este último, organizó y dirigió, como su Jefe, el Departamento de Microbiología y Medicina Preventiva.

En la facultad, prolongaría su magisterio más allá de la jubilación obligatoria como Profesor Emérito, siendo imborrable su recuerdo al fondo del pasillo del Departamento, siempre trabajando y estudiando en su despacho y en su laboratorio, testimonio fiel de su ilusión y su amor por la Microbiología y la Universidad.

Entrando ahora en un capítulo de vivencias personales, recuerdo que mi relación con Don Rafael se inicia a principios de los setenta del siglo pasado y marca un hito fundamental en mi vida porque encuentro un modelo que me seduce y un campo que me atrae.

La vida pone en su discurrir senderos por los que decidimos transitar, aun cuando no tengamos claro en el inicio del camino, dónde nos acabarán llevando. Surgen también encuentros con personas que transitan por senderos confluyentes y con las que entablamos relación sin que podamos intuir qué influencia tendrán en nosotros.

Especialmente en esas primeras etapas, es crucial encontrar referentes o modelos que nos señalen la dirección adecuada, la meta a la que hemos de dirigir los pasos. Ese encuentro con quien elegirías como guía puede no ser fortuito porque el prestigio, el reconocimiento, destacan a quienes ostentan el liderazgo y nos llevan a fijar en ellos nuestra atención e interés.

Acabado primero de Medicina un pequeño grupo de compañeros, solicitamos entrar como internos honorarios en la cátedra de Microbiología en el verano de 1971. De la mano de la Dra Muniesa me inicié en un mundo desconocido que se fue revelando interesante y que permitía, por la ausencia de técnicos o auxiliares en la plantilla, una intensa y comprometida participación de los estudiantes.

Pronto descubrí que eran numerosos los colaboradores, casi todos muy jóvenes, con estudiantes de distintos cursos y con un amplio abanico de áreas que manejaban técnicas tan diversas como atractivas. El ambiente era de camaradería, sin excesivos formalismos, pero con un gran respeto por la figura del JEFE, con mayúsculas, de un catedrático joven, cercano, aunque formal en el trato, y que respiraba ilusión por su trabajo y mostraba interés por sus colaboradores.

Para que el encuentro se produzca y surja la voluntad de caminar juntos es indispensable que quien ya marca el destino quiera compartir ilusión y esfuerzos, porque intuye afinidad y disposición en el que quiere sumarse al grupo. Siendo indispensable el encuentro para que surja la relación, considero mucho más importante el discurrir cotidiano que permite descubrir si la relación es acertada y fructífera, de modo que se va consolidando y profundiza para adoptar maneras, valores y actitudes que definen al grupo al que, ahora sí, con conocimiento de causa, deseas pertenecer.

Establecida esa primera relación y sintiéndome comprometido con el laboratorio y su entorno, se inició el curso académico y las clases de Microbiología del Profesor Gómez-Lus. Enseguida nos dimos cuenta que era un gran profesor, al dominio de la asignatura sumaba una capacidad de comunicación, un entusiasmo y una afabilidad que nos conquistó, hasta el punto que sus clases estaban siempre literalmente abarrotadas, con filas de espera a la entrada de clase, alumnos sentados en las escaleras y un respeto y atención, sólo interrumpidos por la sonrisa cómplice en respuesta a la anécdota o el ejemplo, tan oportunos como jocosos.

Si hay una faceta que resultaba cautivadora de Rafael era su capacidad docente, igual en una clase de grado, que en un seminario, una conferencia… con los más diversos auditorios, desde alumnos de licenciatura a estudiantes de máster, doctorado, especialistas o expertos. Exponía con claridad, con orden, con entusiasmo y conseguía hacer interesantes, y hasta atractivos, temas muchas veces arduos o complejos. Era un profesor muy querido porque percibíamos trabajo y esfuerzo en la preparación y maestría en la ejecución.

Hay muchos testimonios de la admiración que despertaba en sus alumnos Gómez-Lus, pero entre ellos yo destacaría que durante muchos años fue el profesor más regularmente solicitado por sucesivas promociones que acudían a la Facultad de Medicina para que compartiera con ellos recuerdos y vivencias durante la celebración de aniversarios y reencuentros, testimoniando así el cariño, el respeto y la admiración que concitaban su figura y su personalidad.

A los colaboradores más próximos del Profesor Gómez-Lus nos costó mucho llamarlo por su nombre de pila. Siempre nos referíamos a él, en su presencia o en su ausencia, como Don Rafael, profesor o Jefe.

Pues bien, fue el empeño de Don Rafael en que apeáramos el tratamiento quien nos indujo a hacerlo y lo reiteraba a menudo porque no lográbamos acostumbrarnos a tratarlo de tú. El cambio y la insistencia en que lo practicáramos se produjo durante su experiencia como Consejero del Gobierno de Aragón y surgió según sus propio relato cuando «cualquier desconocido que se

me acerca me trata de tú y hasta me dá palmadas en la espalda y vosotros que lleváis conmigo media vida y con los que tengo toda la confianza, me tratáis de usted, pues hasta aquí hemos llegado».

La educación y la cortesía en su relación con los demás eran exquisitos y universales, los aplicaba por igual cualquiera que fuera su interlocutor y en su ambiente habitual, en la Facultad y en el Hospital, siempre era correspondido con el respeto que merecía. Incapaz de falsear los hechos y acostumbrado a reconocer los méritos, incluidos los ajenos, se vio sorprendido muy desagradablemente cuando con motivo de su primera intervención en el Parlamento como Consejero para dar cuenta de su programa y propósitos se encontró con la interpelación de un representante de la oposición que puso en duda sus afirmaciones sin mayor argumento, máxime cuando se conocían con anterioridad y le tenía, hasta entonces, en cierta consideración. Recuerdo que cuando me lo comentó, apunté que en el mundo de la política los usos y costumbres eran otros y recuerdo que me respondió, indignado, que el honor y el respeto debían prevalecer por encima de cualquier otra consideración.

No fue ésta la única sorpresa que le deparó el ejercicio de la política, al que llegó sin experiencia ni aprendizaje previo. Fue especialmente llamativo y muy comentado, lo sucedido en uno de los primeros actos, si no el primero, a los que asistía con motivo de la inauguración de unas obras, como Consejero del Gobierno de Aragón. En su discurso no dudó en señalar que el mérito de la obra inaugurada se debía a su predecesor en el gobierno, puesto que acababa de ocupar el cargo relevando a quien estaba ya en la oposición. Recuerdo que la brillante periodista Genoveva Crespo se hizo eco de esta anécdota resaltando la honradez y la humildad de un hombre de prestigio que, como él mismo decía, no gustaba de disfrazarse con plumas ajenas.

Su comportamiento fue siempre muy equilibrado, no solía juzgar a los demás y cuando emitía una opinión procuraba que la razón dominara a la emoción. Tuve la percepción de que su opinión siempre era respetada, probablemente porque buscaba ser ecuánime y conciliador.

En épocas en que se agudizaron las discrepancias en temas académicos entre diferentes grupos le propusieron encabezar una candidatura para optar a la dirección de la Facultad por su prestigio y por su capacidad para dialogar y acordar con miembros de diferentes sensibilidades. Aunque no se consiguió el consenso imprescindible quedó constancia de su prestigio y su imagen conciliadora.

Apreciaba especialmente de nuestra relación profesional, que cuando delegaba alguna tarea o encargaba algún trabajo depositaba su confianza más plena.

Además, cuando el resultado satisfacía sus expectativa la felicitación era tan segura como puntual, pero lo que me resultaba más admirable era, que cuando el resultado no era el esperado, e incluso era inconveniente, en lugar de hacer patente su decepción o incluso su disgusto, solía apoyar lo que hubiera obrado, si bien sugería que la solución adoptada o el camino recorrido no eran la mejor solución y no debería volver por esos derroteros, apuntando lo que consideraba debía obrar en el futuro.

Amante incondicional de la naturaleza, disfrutaba con la caza, sin hacer nunca ostentación de sus resultados, más bien aprovechando sus experiencias para convertirlas en amenas anécdotas que contaba con divertidos y detallados comentarios que eran siempre muy solicitados cuando se reunía con sus compañeros, fuera en una celebración o en el descanso de una reunión académica, científica o profesional.

Le gustaba también el fútbol y era seguidor del Real Zaragoza, del que puntualmente comentábamos los lunes, con mayor o menor regocijo o disgusto, los resultados del partido correspondiente y las perspectivas que se derivaban de la clasificación, los planteamientos del entrenador de turno, los fichajes y demás detalles que conforman ese mundo tan trivial como pasional.

Era muy jovial y tenía un fino sentido del humor, con un punto de socarronería propio de nuestra querida tierra. Se sentía muy aragonés y zaragozano y siempre, en cualquier circunstancia, presumía de su tierra y sus gentes, a los que acaso alguna vez reprochaba no quererla y no quererse más de lo que solemos hacerlo.

La amistad precisa de muchos ingredientes para que fragüe, afinidad intelectual, comprensión, honestidad, lealtad, paciencia y generosidad. La complejidad de su ejercicio explica la dificultad de encontrar y mantener verdaderos amigos, pero justifica también la satisfacción que proporciona a quienes la alcanzan.

En lo personal, trabamos una relación, que sin dejar de ser nunca de maestro y discípulo, trascendió luego a una dimensión mucho más personal y entrañable, verdadera amistad, que cuidamos y mantuvimos durante muchos años, hasta el final, en cualquier circunstancia y de la que me siento particularmente orgulloso.

Se nos quedó en el camino el maestro, pero siempre ocupará un espacio en nuestro corazón.

Intervención del Ilmo. Sr. D. Ramón Cisterna Cancer

Solemne Sesión Homenaje con motivo del cincuenta aniversario del ingreso como Académico de Número (1973-2023) en La Real Academia de Medicina de Zaragoza del Excmo. Sr. D. Rafael Gómez-Lus

Definir lo que es la influencia de una persona en el ámbito personal y profesional en poco tiempo resulta difícil por eso me voy a centrar en destacar la labor del profesor Rafael Gómez Lus como microbiólogo clínico, teniendo en cuenta especialmente que la disciplina de Microbiología Clínica tal cual la conocemos hoy estaba comentándose en la política asistencial especialmente en los grandes centros hospitalarios o académicos como era el caso del Departamento de Microbiología e Higiene de la Facultad de Medicina de Zaragoza dirigido por el Profesor Gómez Lus e integrado por una serie de microbiólogos incipientes con más ilusión que medios para el desarrollo profesional, consiguiendo a cabo del tiempo generar un bagaje completo para poder desarrollar la compleja labor de microbiólogo clínico.

Probablemente el gran paso hacia la Microbiología Clínica fue de índole estructural en el año 1974, cuando comienza el traslado desde las dependencias clínicas y académicas de la vieja Facultad al nuevo edificio configurado por la Facultad de Medicina y el imponente Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa , con lo que el cambio de localización hacia una estructura física, y conceptualmente muy mejorada, marcó el camino, pasando de una concepción clásica y anticuada de la asistencia hospitalaria a una mucho más moderna y con futuro.

Como Microbiólogo Clínico mostró cuál era la dirección al preocuparse por los distintos cuadros clínicos en los que podrían participar los microorganismos relacionados con la infección, su papel patogénico y el comportamiento de los antibióticos disponibles frente a la cepa microbiana responsable. La difusión del antibiograma en el ámbito clínico asistencial. supuso un gran avance en el pronóstico de las diferentes infecciones y enfermedades asociadas.

Por otra parte, comenzaba a tener relevancia el impacto que los microorganismos podrían ejercer en el paciente dentro del entorno sanitario lo que se llamaba entonces infección hospitalaria, hoy conocidas como infecciones relacionadas con la asistencia, por eso se ocupó en todo lo que tenía que ver

con la prevención de dicho tipo de infección y por ello era necesario establecer un aprendizaje en centros acreditados donde se venían aplicando diferentes técnicas en la identificación precisa del agente causal y también de la resistencia a los antimicrobianos.

Uno de los aspectos que más trabajó junto con sus colaboradores era en el desarrollo de técnicas fenotípicas primero y genotípicas después, para el tipado de los microorganismos algo sustancial para así conocer exactamente cuál es la fuente de la infección y actuar en consecuencia.

De forma paulatina el horizonte de la Microbiología Clínica fue ampliándose en el Departamento de Microbiología del nuevo Hospital, incorporando técnicas apropiadas para cada uno de los tipos de infecciones humanas, llegando incluso a disponer de una sección de Inmunología y Virologia, de la que fui el primer encargado, lo que sin duda supuso en su conjunto y en ese momento, disponer de las herramientas más eficaces para llegar rápidamente a un diagnóstico etiológico y a la sensibilidad a los antimicrobianos, complementándose si se requería con otros tipos de actuaciones basadas en la búsqueda de marcadores pronósticos y de prevención.

Se pudo llegar a disponer de la tecnología suficiente para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la infección, tan necesarias en aquel momento.

Uno de los aspectos más notables de Rafael y que nos inculcó fue el de su interés por los antibióticos sobre todo por los mecanismos de resistencia marcando su especial interés en abrir horizontes en el proceso infeccioso que pudiesen mejorar el pronóstico de los diferentes procesos infecciosos tratables con antibióticos.

En resumen, para todos nosotros fue fundamental, no solamente el conocimiento, sino también el aporte humano que nos procuraba marcando los pasos que debían establecerse para mejorar la asistencia sanitaria.

Si quisiéramos hacer una semblanza general sobre la aportación de Rafael Gómez Lus al mundo de la Microbiología al de la infección y en definitiva al de la Medicina, podríamos diseñar una línea en el tiempo comenzando con esa reunión que en el año 1970 organizó para traer el conocimiento de toda una época en el mundo de los antimicrobianos y a continuación en 1971 su intervención decidida en la gestión de un proceso infeccioso por la aparición de un brote de cólera, en la provincia de Zaragoza En esa ocasión, tuvimos la oportunidad de trabajar en la identificación del mismo y en dónde nos mostró no solamente sus dotes como microbiólogo sino también su capacidad para dirigir el equipo que se encargó no solamente de los procedimientos diagnósticos específicos del vibrión colérico sino también de organizar, por su cargo de

subjefe provincial de sanidad de Zaragoza, toda una campaña de vacunación para hacer frente a la epidemia Las autoridades declararon en julio de 1971 el brote epidémico de la cólera en la región y, pese al coto informativo propio del régimen, la información no tardó en diseminarse entre la sociedad zaragozana, lo que se tradujo en una alarma social. Es entonces cuando la autoridad sanitaria, se hace cargo de la situación y responden con los medios que tiene a su alcance ante la inquietud manifiesta de la población.

Una epidemia en la que podríamos destacar como hecho más relevante en el que se vacunaron en un tiempo récord a cerca de 200.000 personas que acudieron a los 23 centros establecidos al inicio de la epidemia, en el primer día y que se cerró por decisión de la Organización Mundial de la Salud el día 27 de julio.

607.381 personas habían sido ya vacunadas en Zaragoza y su provincia al término del fin de semana. La campaña se ha completado en toda la zona del Jalón y la cuenca del Ebro».

En dos días, Zaragoza vacunada.

En total miles de cultivos de muestras clínicas y ambientales se realizaron en el laboratorio y ahí estuvimos todos dispuestos tanto a vacunar como a la identificación de los aislados positivos.

Por otra parte, se interesó por la sanidad internacional y así, quiso organizar unos cursos de actualización en algo que podía ser muy interesante debido a los inicios de un proceso de globalización allá por finales de los 60 finales y que culminó con la organización de un curso de enfermedades tropicales en la Cátedra de Microbiología y Parasitología que él dirigía. Con ello, pudimos conocer no solamente el contenido de esta disciplina, que sin duda representaba un gran adelanto en el conjunto del país en esta materia, sino también al grupo de profesores que con su experiencia, nos animó a no abandonar nunca el interés por esas enfermedades tropicales muchas de ellas olvidadas.

También se preocupó por los distintos cuadros clínicos de naturaleza infecciosa, tal como dejó constancia en distintos artículos que publicó y que hacían referencia, por ejemplo, a la entonces novedosa utilización de los antibiogramas en alguna disciplina como es la Ginecología o la experiencia sobre la salmonelosis en los adultos o la descripción de un brote epidémico de fiebre tifoidea en Zaragoza o la profilaxis de las sepsis respiratorias.

Mención especial merece recordar una publicación que hace referencia a la descripción de esos patógenos que empezaban ya a mostrar signos de preocupación asistencial en todo el mundo, como es el caso de los patógenos

emergentes y reemergentes. Pero probablemente el campo que mejor cultivó, como ya se ha mencionado, fue el de los antimicrobianos, tanto en su utilización como en los fenómenos de resistencia asociados. De ello, existen publicaciones abundantes en las que hace constar y reflejar la eficacia de algunos antimicrobianos tanto in vivo como in vitro que, junto con la posibilidad de identificar el agente causal, se podría establecer con criterio una terapia antimicrobiana dirigida y específica y en la que, no solamente se contemplaba la posibilidad de terapia sino incluso también la de profilaxis.

Una experiencia notable que habla de su perfil investigador fue el de tratar de buscar una solución terapéutica práctica y eficaz en el caso de la brucelosis cuando estudió la posibilidad de la administración de la tetraciclina de forma insoluble para que fuesen los macrófagos los encargados de captar el antimicrobiano y asi encontrarse con las formas intracelulares de *Brucella spp*.

Como ya se había dicho anteriormente, dedicó parte de su actividad clínica e investigadora en el descubrimiento y el papel que podrían tener distintos microorganismos en el ambiente hospitalario y a través de la introducción de los nuevos sistemas diagnósticos de fluorescencia y más tarde moleculares, aplicarlos a los distintos microorganismos responsables de cuadros de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria, como es el caso de estafilococos. de Acinetobacter o de *Pseudomonas aeruginosa*, entre otros, todos ellos con un papel relevante en el diagnóstico y en la patogenia de este tipo de infecciones.

Su interés por los ecosistemas deja claro su perfil de investigador clínico, al documentar como el mantenimiento de un ecosistema microbiano podría ser tan importante como cualquier otra práctica asistencial y por eso se ocupó de describir cuál era el papel de lo que se llamaba entonces la flora intestinal en el lactante hoy conocido como microbiota de acuerdo a la alimentación del mismo así como las posibles presiones selectivas que podrían ejercer los antimicrobianos sobre los componentes de esos ecosistemas que podría interferir con su eficacia para el tratamiento de distintos tipos de infecciones.

No pasó inadvertido las descripciones de las los bio film las bio películas que algunos microorganismos presentaban como parte de su estratégica para permanecer en el huésped infectado.

Si algo quisiera destacar del profesor Gómez Lus a través de su larga trayectoria fue el que no solamente nos aportó conocimiento y formación en unos tiempos difíciles y no siempre con grandes medios, sino que supo captar la ilusión de jóvenes entregados al conocimiento del proceso infeccioso a través de la Microbiología Clínica.

BIBLIOGRAFIA

Antibiogramas en ginecología MARCELLAN MAYAYO M, GOMEZ LUS R. Clin Lab (Zaragoza). 1955 Dec;60(357):458-61

Our experience on human salmonellosis in adults. GOMEZ LUS R**.** Clin Lab (Zaragoza). 1960 Jan;69:17-21.

Toxoplasmosis: parasitology, clinical aspects and diagnosis. GOMEZ LUS R Med Esp. 1961 Nov;46:369-77.

Toxoplasmosis GOMEZ LUS R. Med Trop (Madr). 1969 Jul- Sep;45(3):173-88. Spanish. PMID: 5373465.

Etiology of subacute and chronic infantile enterocolitis. GOMEZ LUS R. Rev Esp Pediatr. 1960 Jul-Aug;16:579-85.

Brote epidémico de fiebre tifoidea en Zaragoza GÓMEZ LUS R, GONZÁLEZ FUSTE F. Med Trop (Madr). 1967 May-Jun;43(3):255-8.

Respiratory sepsis: prophylaxis. GÓMEZ LUS R. Antibiot Chemother (1971). 1976;21:117-20.

Emerging and reemerging pathogens. GOMEZ-LUS R, CLAVEL A, CASTILLO J, SERAL C, RUBIO C Int J Antimicrob Agents. 2000 Nov;16(3):335-9

Insoluble oxytetracycline in the treatment of brucellosis. GOMEZ LUS R. Antibiot Annu. 1958-1959;6:248-52.

The treatment of experimental toxoplasmosis in mice with insoluble oxytetracycline. GOMEZ-LUS R. Z Tropenmed Parasitol. 1962 Oct;13:312-7.

Experimental observations on insoluble oxytetracycline. GOMEZ LUS R. Med Trop (Madr). 1963 Mar-Apr;39:159-66..

Phagocytosis of several micronized antibiotics. GÓMEZ-LUS R. Antibiotica. 1965 Jun;3(2):75-94.

La inmunofluorescencia en el diagnóstico bacteriológico GOMEZ LUS R. Med Trop (Madr). 1966 Jan- Feb;42(1):41-55.

Clasificación serológica de los estafilococos patógenos. Su importancia epidemiológica GÓMEZ LUS R, GARCÍA DEL BUSTO REMON, CASAMAYOR SUÑEN H. Med Trop (Madr). 1966 Nov-Dec;42(6):397-406.

Serological typing of Pseudomonas aeruginosa: use of commercial antisera and live antigens. Brokopp CD, GOMEZ-LUS R, FARMER JJ 3rd. J Clin Microbiol. 1977 Jun;5(6):640-9.

Western blot applied to the diagnosis and post-treatment monitoring of human hydatidosis. DOIZ O, BENITO R, SBIHI Y, OSUNA A, CLAVEL A, GÓMEZ-LUS R Diagn Microbiol Infect Dis. 2001 Nov;41(3):139-42.

Molecular typing of Staphylococcus aureus clinical isolates by pulsed-field gel electrophoresis, staphylococcal cassette chromosome mec type determination and dissemination of antibiotic resistance genes. LAPLANA LM, CEPERO MA, RUIZ J, ZOLEZZI PC, CALVO MA, ERAZO MC, GÓMEZ-LUS R. Int J Antimicrob Agents. 2007 Dec;30(6):505-13.

Use of a PCR method based on IS6110 polymorphism for typing Mycobacterium tuberculosis strains from BACTEC cultures. OTAL I, SAMPER S, ASENSIO MP, VITORIA MA, RUBIO MC, GÓMEZ-LUS R, MARTÍN C. J Clin Microbiol. 1997 Jan;35(1):273-7.

Staphylococcal infections in the hospital environment GOMEZ LUS R. Med Trop (Madr). 1969 Oct-Dec;45(4):243-60.PMID: 5403789

Characterization of an hospital disseminated plasmid encoding resistance to gentamicin and other antimicrobial agents. RIVERA MJ, MARTÍN C, GÓMEZ-LUS ML, ROBLEDANO L, OTAL I, GÓMEZ-LUS R Microbiologia. 1988 Feb;4(1):55-9.

*In vitro antimicrobial production of beta-lactamases, aminoglycoside-modifying enzymes, and chloramphenicol acetyltransferase by and susceptibility of clinical isolates of Acinetobacter baumannii.*VILA J, MARCOS A, MARCO F, ABDALLA S, VERGARA Y, REIG R, GOMEZ-LUS R, JIMENEZ DE ANTA T. Antimicrob Agents Chemother. 1993 Jan;37(1):138-41.

Epidemiological markers of Acinetobacter baumannii clinical isolates from a spinal cord injury unit. MARCOS MA, ABDALLA S, PEDRAZA F, ANDREU A, FERNANDEZ F, GOMEZ-LUS R, JIMENEZ DE ANTA MT, VILA J.J Hosp Infect. 1994 Sep;28(1):39-48.

Flora intestinal en el lactante; composición según los distintos tipos de alimentación y modificaciones por la terapéutica antibiótica GOMEZ LUS R. Rev Esp Pediatr. 1955 Jul-Aug;11(4):411-42.

Presión selectiva antibiótica y resistencia en infecciones por Streptococcus pneumoniae GÓMEZ-LUS R, ADRIÁN F, GÓMEZ-LUS S, RUBIO-CALVO MC. Med Clin (Barc). 1998 Feb;110 Suppl 1:3-7.

Is there an ecological relationship between rates of antibiotic resistance of species of the genus Streptococcus? The Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. GÓMEZ-LUS R, GRANIZO JJ, AGUILAR L, BOUZA E, GUTIERREZ A, GARCÍA-DE-LOMAS J. J Clin Microbiol. 1999 Oct;37(10):3384-6.

The phenomenon of resistant colonies within the inhibition zone. GOMEZ LUS R. Int Rec Med Gen Pract Clin. 1959 May;172(5):285-8.

Structural dynamics of Legionella pneumophila and Legionella bozemanii colony/biofilm. GÓMEZ-LUS ML, CORCUERA MT, GÓMEZ-LUS R, SÁNCHEZ-SERRANO C, GÓMEZ-AGUADO F, ALONSO MJ, PRIETO J.Rev Esp Quimioter. 2013 Sep;26(3):214-9.

Ilmo. Sr. D. Ramón Cisterna Cancer

SESIÓN DE RECEPCIÓN
DEL DÍA 19 DE OCTUBRE DE 2023

PRESIDE EL

EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

MEDICINA EN EL FUTURO

POR EL ACADEMICO ELECTO

ILMO. SR. D. PEDRO CÍA GÓMEZ

DISCURSO DE CONTESTACIÓN A CARGO
DEL ACADÉMICO DE NÚMERO

EXCMO. SR. D. VICENTE CALATAYUD MALDONADO

*Publicado en tomo aparte

Excmo. Sr. D. Vicente Calatayud Maldonado

Ilmo. Sr. D. Pedro Cia Gómez

SESIÓN DE RECEPCIÓN
ACADEMICA CORRESPONDIENTE
DEL DÍA 26 DE OCTUBRE DE 2023

PRESIDE EL

EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

EL PANGENOMA HUMANO Y SUS APLICACIONES EN LA MEDICINA PERSONALIZADA

POR LA

ILMA. SRA. Dª MARÍA VICTORIA ARRUGA LAVIÑA

ACADÉMICA DE NUMERO DE LA REAL ACADEMIA
DE CIENCIAS EXACTAS, FÍSICAS, QUÍMICAS Y NATURALES.

CATEDRÁTICA EMÉRITA DE GENÉTICA
UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

LAUDATIO A CARGO
DE LA ACADÉMICA DE NÚMERO

ILMA. SRA. Dª CARIDAD SÁNCHEZ ACEDO

Ilma. Sra. Dª Caridad Sánchez Acedo

Excmo Sr. Presidente,
Excelentísimas autoridades,
Ilustrísimos Señora y Señores Académicos,
Señoras y Señores

La Real Academia de Medicina nos honra, al designarnos su representante en este solemne acto de recepción de un nuevo miembro en esta ilustre corporación, por lo que agradezco a la Junta directiva y en especial a su presidente, la confianza de ser su portavoz lo que supone para mi una enorme satisfacción por la oportunidad que me brinda de glosar la figura de la doctora Doña María Victoria Arruga Laviña, excelente universitaria a quien sus méritos científicos, así como la proyección social de su actividad le hacen acreedora de esta distinción. Conocemos y admiramos su trayectoria científica y humana y nos honramos desde hace muchos años con su amistad incondicional.

Sin embargo, no es tarea fácil hacer una síntesis de su amplia, extensa y fecunda actividad docente e investigadora., por lo cual trataré a grandes rasgos de mencionar los méritos que adornan su dilatada trayectoria científica y constituyen un ejemplo de entrega vocacional al quehacer académico.

La profesora Arruga, nació el año 1948 en Perdiguera, localidad situada al pie de la Sierra de Alcubierre, en el seno de una familia ejemplar dedicada a la agricultura, que le inculcó el sentido del deber, la perseverancia, el esfuerzo y la responsabilidad. Realizó los estudios primarios y secundarios en la escuela de esta localidad donde descubrió la curiosidad y la ilusión por aprender en profundidad todo aquello que despertaba su interés.

Cursó el bachillerato en el Instituto Miguel Servet de Zaragoza, destacando como alumna responsable y brillante. En 1970, inicia su etapa universitaria en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Zaragoza, demostrando una clara vocación por la Biología, por lo que se traslada a la Universidad de Navarra dónde obtuvo brillantemente en 1975 el grado de Licenciada en Ciencias Biológicas.

A partir de este momento, la doctora Arruga, persona emprendedora, trabajadora incansable y con grandes inquietudes, becada por la Fundación March y posteriormente, como becaria del plan de Formación de Personal

Investigador del Ministerio de Educación y Ciencia**,** inicia una extensa y fructífera actividad investigadora en el departamento de Genética de la Universidad de Zaragoza bajo la dirección de los profesores Zarazaga y Vallejo, obteniendo en 1980 el título de doctora en Ciencias Biológicas en la Universidad de Barcelona, con la calificación de Sobresaliente *cum laude*.

Desde este momento, tanto la docencia como la investigación han estado unidas a lo largo de su vida universitaria en el departamento de Anatomía, Embriología y Genética, en la Facultad de Veterinaria de nuestra Universidad, avalada por una sólida y excelente formación con un brillante curriculum como profesora ayudante, profesora titular en 1984 y catedrática tras brillante oposición el año 2010.

Efectivamente, una de las muchas aportaciones que ha realizado, en su vida profesional, ha sido su compromiso docente junto con su sentido del deber, transmitiendo con entrega, saberes e inquietudes, haciendo accesible el conocimiento más allá del mundo puramente académico, porque enseñar es aprender, es no pactar con la superficialidad, ni con la frivolidad intelectual. Sus discípulos resaltan su magisterio realizado con seriedad, rigor y honestidad, como universitaria vocacional que transmite sus inquietudes y conocimientos con entusiasmo y gran humanidad.

Buen ejemplo de ello, es la a dirección de 14 tesis doctorales, que han obtenido la calificación de Sobresaliente *cum laude* y 4 de ellas el Premio extraordinario junto a la dirección de 18 Trabajos fin de Master, 10 Trabajos fin de grado y 5 trabajos para la obtención del Diploma de estudios avanzados .

Esta amplia y dilatada actividad docente, se ha visto completada por una extensa producción investigadora en diversas líneas como la Citogenética, Epigenética, Genética microbiana, Genética molecular y diversas patologías de origen genético, obteniendo el título de especialista en Citogenética Ultraestructural en el Instituto de Biología celular de la Universidad Autónoma de Barcelona en 1984.

La profesora Arruga, universitaria vocacional, persona emprendedora, con fé en si misma, junto con un gran afán de superación y capacidad por aprender, ha desplegado una intensa trayectoria investigadora con el fin de conocer los avances de la Ciencia en centros de prestigio internacional, entre los que cabe citar el laboratorio de Genética Humana del Hospital Miguel Servet dirigido por el doctor Tamparillas. En los departamentos de *Citogenética y Biología celular* de las Universidades de Valencia, Milán, Nápoles, Budapest Massachussetts, y Upsala en Suecia. En los *Institutos de Investigación Agronómica* de Toulose, Jouy en Josas de París y en el Tierproduktion de Zurich, junto con los *departamentos de*

Genética de la Polish Academy de Polonia, Animal Husbandry de Bristol, y en los departamentos de Fisiología y Bioquímica de la Universidad de Reading y del Hammersmith Hospital de Londres.

Fruto de esta actividad investigadora, es la dirección de 33 proyectos de investigación y su participación en 12, que han sido financiados por la Unión Europea, el Instituto de Cooperación Iberoamericano, la Comisión Internacional de Ciencia y Tecnología (CICYT,), la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica (CAICYT), y otros organismos públicos como DGA, INIA y ANEP.

Asimismo, ha llevado a cabo 75 Convenios y contratos con instituciones y empresas a través de la oficina de transferencia OTRI de la Universidad de Zaragoza, y desde el año 2006 hasta su jubilación en 2013, ha dirigido el grupo de investigación *Genpatvet* reconocido por la Diputación General de Aragón.

Esta fecunda y brillante trayectoria científica queda plasmada en la publicación de 154 artículos en Revistas Indexadas y recopiladas en bases de datos internacionales, que han sido ampliamente referenciados, 100 artículos en revistas no indexadas, 9 capítulos de libros y 23 artículos de divulgación, junto con 243 comunicaciones y ponencias en Congresos Nacionales e Internacionales. Ha participado en la base de datos *Gesbank* con 89 aportaciones y tiene registrada una patente desde el año 2005.

Muchas otras actividades han jalonado su larga y fructuosa vida académica como miembro de Comités científicos y organizadora de reuniones y congresos. Ha sido Miembro del Comité científico del décimo quinto *Coloquio Europeo de Citogenética de* los animales domésticos y su actividad investigadora ha sido reconocida con 5 sexenios por la Agencia Nacional de Evaluación ANECA.

Ha impartido numerosos Master, Seminarios, cursos de posgrado y conferencias en Universidades e Instituciones científicas entre las que cabe destacar el Instituto de Genética de la Academia Polaca de Jarzebin, el Instituto Nacional Agrario INIA, el *Instituto Agronómico Mediterráneo, las Universidades de Córdoba, de las Islas Baleares y Montevideo, junto con la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas, Químicas y Naturales de Zaragoza*, haciendo especial mención a la conferencia que pronunció en esta Real Academia el año 2017 sobre la Epigenética y el Epigenoma.

Esta sólida y brillante actividad docente e investigadora, ha sido reconocida como miembro del Comité de expertos europeos para la estandarización del cariotipo de diversas especies animales y Evaluadora en numerosos organismos internacionales, dedicados a la financiación de proyectos de investigación entre los que cabe señalar *European Quality Assurance (IEQA),* la Acción integrada

Hispano Británica del Ministerio de Educación y Ciencia, el programa Sueco *IFS Animal Production*, el programa francés *Marie Curie* y los programas subvencionados por el Ministerio Argentino de Educación, Ciencia y Tecnología, el Instituto de Investigación *CSIC de Uruguay,* y en numerosos organismos nacionales como CICYT, CAICYT, ANEP e INIA

Su trayectoria científica justifica su actividad como Miembro del Comité Europeo para la estandarización del cariotipo de diversas especies animales, Referix en el Comité editorial de 14 revistas de impacto internacional como *Genétique Trends, Selection Evolution and Technology*, y Evaluadora en la agencia Valenciana *AVAP*, en la agencia para la calidad del sistema Universitario de Castilla y León, en la Agencia de Evaluación y Prospectiva ACPUA, en el programa de investigación Europa CAI-CONAI de Aragón y en el Comité de Expertos y evaluadores del programa Academia de la agencia nacional ANECA (para la acreditación de los cuerpos docentes universitarios).

Actualmente, Coordina la Comisión Interministerial europea de Ciencia del Ministerio de Economía y Empresa, y colabora como miembro del grupo de Investigación, reconocido por el Gobierno de Aragón sobre Investigación, Tecnología y Genética porcina.

Sin duda, su vida científica y universitaria constituyen un ejemplo de entrega vocacional al quehacer académico y está jalonada de éxitos profesionales que han sido reconocidos con numerosos premios y distinciones. De ello dan fe el Premio Felix de Azara de Investigación, concedido por la Diputación de Huesca el año 2011, el nombramiento como miembro del Comité de Expertos del Instituto de Genética and *Animal Breeding* de Polonia. Asimismo es Miembro y Docente Honoraria del programa de posgrado en la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Montevideo y Académica de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas, Químicas y Naturales de Zaragoza desde el año 2015, donde actualmente preside la Sección de Naturales.

Sin embargo, por encima de su actividad científica quiero destacar sus cualidades humanas como persona noble, rigurosa y honesta, con voluntad férrea y al mismo tiempo afable, abierta al diálogo, de exquisita cordialidad, sencilla, comprensiva, tolerante, generosa y modesta que sigue viviendo con sentido del deber, gran capacidad de trabajo, honestidad y entrega su compromiso docente en la Universidad de la Experiencia, donde imparte conferencias y cursos relacionadas con su especialidad como la *Ciencia ante el misterio del Universo, Genética y Biotecnología, la modificación del genoma, o Darwin y la evolución biológica* .

Sin duda su vida constituye un ejemplo de entrega vocacional al quehacer académico, tarea que ha compatibilizado con su familia, como excelente hija

dedicada a sus padres hasta sus últimos momentos, esposa ejemplar, madre y abuela amantísima, porque el corazón es el que hace elocuente a las personas y sin el la vida no sirve de nada.

Esta es en apretada síntesis la biografía y la personalidad de una persona emprendedora, sencilla, modesta, honrada, perseverante, poco dada a los honores y oropeles, con un gran afán de superación, por su entrega y vocación a la ciencia, su gusto por la perfección de la obra bien hecha y especialmente por su noble y generosa humanidad con quien he tenido el honor de colaborar en las tareas docentes e investigadoras en la Facultad de Veterinaria de nuestra Universidad y más recientemente en la Real Academia de Ciencias, lo cual me ha permitido valorar su trayectoria profesional y humana como persona de fuertes convicciones morales y compromiso social, en ayuda de los menos favorecidos , que ha sabido desarrollar al mismo tiempo su actividad universitaria con firmeza y justicia , porque como decía Marie Curi: *La mejor vida no es la más larga sino, la más rica en buenas acciones*.

Hoy en este acto de recepción como académica correspondiente de esta ilustre corporación, la doctora Arruga, va pronunciar su conferencia de ingreso con un tema de gran actualidad *El Pangenoma* como nuevo camino y logro científico y sus posibles aplicaciones en la medicina personalizada con el fin de comprender como influyen las variantes genómicas en la salud y la enfermedad que abrirá una nueva era en la medicina

Permítanme concluir con el convencimiento de que esta Ilustre Corporación puede sentirse orgullosa de incorporar entre sus miembros a una persona apasionada por la Ciencia, que prefiere el trabajo silencioso a honores y distinciones y ante todo a una gran mujer de talante sencillo, que sigue desarrollando un trabajo serio y continuado porque la humanidad necesita soñadores, para quienes el desarrollo de una tarea sea tan cautivante que les resulte imposible dedicar su atención en su propio beneficio.

He dicho.

Ilma. Sra. Dª María Victoria Arruga Laviña

EL PANGENOMA Y SUS APLICACIONES EN LA MEDICINA PERSONALIZADA

Excmo. e Ilmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza, Ilmos. Sras. y Sres. Académicos, Excelentísimas autoridades, Sras. y Sres.

En primer lugar, expreso mi agradecimiento a la Junta de Gobierno de la Real Academia de Medicina de Zaragoza por el nombramiento de Académica Correspondiente. Es un gran honor para mí el participar en esta Real Academia, dado el excelente nivel científico y académico de la misma.

Hoy se me presenta una ocasión formidable para hacer referencia a un miembro de esta Real Academia, que a su vez lo es también de la Real Academia de Ciencias de Zaragoza, a la que pertenezco en mi calidad de Bióloga y científica. Esta persona es la Ilma. Sra. Doña Caridad Sánchez Acedo. Es compañera en la Academia mencionada y también lo ha sido en la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza. Su valía como científica, como profesional de la sanidad veterinaria y como académica, no tiene parangón, por su clarividencia, su actividad incansable, su esfuerzo y lucha por conseguir progresar en sus líneas de trabajo con sus colaboradores a los que cuida y estimula con certera visión de futuro y, a la vez, con cercanía y fácil accesibilidad, creando verdaderos equipos de trabajo. También es encomiable su dedicación a los alumnos: promociones enteras la recuerdan con cariño y admiración, porque el alumno es muy consciente del profesor que se entrega a la docencia, no solo en la impartición de las clases, sino también en el acompañamiento personal de su progreso en el aprendizaje de la disciplina.

Pero si grandes y numerosos son sus méritos en lo profesional, no es necesario mencionar que su grandeza es todavía mayor en el terreno personal. Todos sabemos que la Profesora Caridad Sánchez Acedo es una gran persona: humana, buena amiga, cercana y siempre leal a sus principios y a sus amigos. La conozco desde hace años y debo decir que nunca he encontrado un fallo en su comportamiento. Para mí ha sido un faro de luz que me ha acompañado en mi vida profesional, siempre he contado con su consejo y amistad. Le debemos mucho agradecimiento y un gran reconocimiento por su dedicación y esfuerzo hacia la Ciencia.

RESUMEN

El genoma humano de referencia es el recurso más utilizado en genética humana. Desde que se publicó la primera referencia del genoma completo en el año 2003, se ha podido comprobar que era necesaria una ampliación del conocimiento de este genoma y una purificación de errores que, como era de esperar, se habían producido, por lo que ha sido necesario una actualización, complementación y actualización. La estructura hasta ahora conocida era una composición lineal de haplotipos fusionados de unas 20 personas, con un solo individuo que comprendía la mayor parte de la secuencia. Contenía sesgos y errores dentro de un marco que no representaba la variación genómica humana global. Se necesitaba una referencia de alta calidad con representación global de variantes comunes, incluidas variantes de un solo nucleótido (SNV), variantes estructurales (SV) y elementos funcionales. El Consorcio de Referencia del Pangenoma Humano (HPRC) ha logrado en el año 2023, un genoma de referencia humano más sofisticado y completo con una representación de telómero a telómero basada en gráficos de la diversidad genómica global.

Se han utilizado innovaciones en tecnología, diseño de estudios y asociaciones globales para construir la referencia del pangenoma humano de la más alta calidad posible. De esta forma, se ha conseguido una referencia del pangenoma humano que contiene una representación más precisa y diversa de la variación genómica global, mejora los estudios de asociación entre genes y enfermedades en todas las poblaciones, amplía el alcance de la investigación genómica a las regiones más repetitivas y polimórficas del genoma y sirve como el recurso genético definitivo para futuras investigaciones biomédicas y para la Medicina de precisión.

INTRODUCCIÓN

El título de mi discurso «El Pangenoma Humano y sus aplicaciones en la Medicina personalizada», hace referencia a un hito científico que se ha producido este mismo año 2023. Y es el logro de lo que hoy llamamos el Pangenoma Humano. El haber logrado un conjunto de genomas humanos que, por fin, son mucho más representativos de la inmensa variabilidad genética que posee la humanidad. Publicado el 10 de mayo en la revista *Nature*, el Consorcio Internacional para la Secuenciación del Genoma Humano, (*Human Pangenome Reference Consortium*) dirigido por el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano (NHGRI) y el Departamento de Energía (DOE), de Estados Unidos anunciaron el logro de un mayor conocimiento del Proyecto Genoma Humano (Liao *et al.,* 2023). En su trabajo describen un conjunto de genomas

de diferentes personas procedentes de regiones geográficas distintas, poblaciones y etnias diversas.

Con este inmenso trabajo dan a conocer la visión para el futuro de la investigación del genoma, introduciendo oficialmente lo que se llama la era del genoma, en un año como el actual (2023) que coincide con el 50° aniversario de la publicación, hecha igualmente por la revista *Nature*, del acontecimiento representado de la descripción, por vez primera, de la estructura del ADN por los premios Nobel James Watson y Francis Crick. El esfuerzo internacional para secuenciar los más de 3 mil millones de letras o bases nitrogenadas del DNA en el genoma humano, es considerado como una de las empresas científicas más ambiciosas de todos los tiempos, que puede compararse con la escisión del átomo o el viaje a la Luna.

El Dr. Francis S. Collins, Director del Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano y líder del Proyecto Genoma Humano desde 1993, sostiene que el Proyecto Genoma Humano ha sido una asombrosa aventura hacia nosotros mismos, para comprender el libro de instrucciones de nuestro propio ADN, la herencia de toda la humanidad. Las metas del proyecto han sido terminadas con éxito, mucho antes de la fecha originalmente prevista y a un costo substancialmente menor de las estimaciones originales.

El ADN contiene todos y cada uno de los caracteres y morfología que conforman nuestro organismo, junto con las actividades de todos los sistemas de órganos que permiten la homeostasis o equilibrio en la autorregulación para mantener la vida. Pero también el ADN puede sufrir alteraciones, es decir mutaciones y modificaciones que conllevan, en muchas ocasiones, la aparición de patologías, desequilibrios en cualquiera de los sistemas de órganos que forman nuestro cuerpo.

El objetivo de la Ciencia ha sido siempre alcanzar el conocimiento de la secuencia de todo el ADN contenido en cada una de las especies conocidas, y de una forma mucho más intensa del contenido y secuencia del ADN humano.

En mayo del año 2023, se publicó el primer borrador del pangenoma humano en la revista *Nature*. Un hito científico que va a tener múltiples aplicaciones en la práctica clínica general y también en el diagnóstico de las enfermedades raras (ER). Porque para luchar contra las enfermedades que tienen un origen genético y poder realizar un diagnóstico correcto, así como para aplicar un adecuado tratamiento, es imprescindible conocer los genes implicados en cada proceso. Para poder aplicar las nuevas tecnologías de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del cáncer, por ejemplo, que incluyen la inmunoterapia o la edición genética (CRISPR), hay que identificar los genes implicados no solo

en las mutaciones sino también en la implementación de dianas, receptores de antígenos, modificación de células para la lucha directa contra los tumores, utilización de la terapia génica, etc. Por otra parte, y respecto a las enfermedades denominadas raras, sabemos que más del 70% de estas enfermedades son de origen genético, por lo que disponer de un mayor conocimiento del genoma va a permitir mejorar nuestra capacidad para diagnosticar dichas enfermedades, descubrir nuevos tratamientos y comprender las variantes genéticas que conducen a tener una mala salud o, incluso, un rasgo físico particular. (Liverpool, 2023).

¿QUÉ ES EL GENOMA?

El genoma es el total de genes de un organismo. Los genes no son más que fragmentos, más o menos largos, de la molécula de ADN (o ARN en algunos virus). El ADN, como se sabe, contiene todos y cada uno de los caracteres y morfología que conforman nuestro organismo, junto con las actividades de todos los sistemas de órganos que permiten la homeostasis o equilibrio en la autorregulación para mantener la vida.

Es a partir del ADN donde se proyectan y dirigen todos los recursos, actividades y funcionamiento del organismo. La secuenciación del ADN es la base de todas las ciencias ómicas. El dogma central de la biologia molecular estipula que la información genética contenida en la secuencia del ADN se transcribe en ARN mensajero (ARNm) y ARN no codificante. El ARNm porta la información para la síntesis de proteínas, que llevan a cabo las funciones celulares, mediante las que generan o consumen distintos metabolitos. Estos metabolitos y las propias proteínas, junto al ARN no codificante y los microARNs, terminan interviniendo en la regulación de estos procesos, formando un sistema de interacciones altamente complejo.

Un genoma humano completo contiene aproximadamente 20.500 genes, cada uno de los cuales está formado por diferente secuencia de los pares de bases nitrogenadas que componen el genoma total. El ADN se encuentra en el núcleo de todas y cada una de los billones de células que componen nuestro organismo. Este ADN del núcleo se empaqueta junto con proteínas llamadas histonas y va formando una fibra que cuando la célula va a dividirse, se va acortando, se va engrosando hasta formar los cromosomas. Los 20.500 genes que se supone constituyen el genoma humano, (ya que todavía en el siglo XXI desconocemos el número exacto de genes que posee la especie humana), se distribuyen entre los 23 cromosomas diferentes, que van desde el cromosoma 1 al 22 (los autosomas) y el par sexual XX o XY, ya sea sexo femenino o masculino.

Cada ser humano recibimos esos 23 cromosomas de nuestra madre y los 23 cromosomas de nuestro padre, con lo cual tenemos un total de 46 cromosomas, con los genes repetidos dos veces, excepto los varones con los genes de los cromosomas X e Y.

La mayoría de los trastornos genéticos son el resultado directo de una mutación en un gen. Sin embargo, uno de los problemas más difíciles que existen es conocer cómo los genes contribuyen a enfermedades que tienen un patrón de herencia complejo, como en los casos de diabetes, asma, cáncer y las enfermedades mentales. En todos estos casos, ningún gen tiene el poder de decir si una persona tiene una enfermedad o no. Es probable que se requiera más de una mutación antes de que la enfermedad se manifieste, y también se sabe que varios genes pueden contribuir sutilmente a la susceptibilidad de una persona a esa enfermedad.

Los genes también pueden afectar a la forma en que una persona reacciona a los factores ambientales. Desentrañar estas redes de acontecimientos es sin duda un desafío durante algún tiempo, y se verá ampliamente ayudado por la disponibilidad de la secuencia del genoma humano.

Para identificar correctamente una enfermedad de origen genético y lograr un diagnóstico preciso, es necesario consultar las bases de datos existentes, por ejemplo:

OMIM. Catálogo *on line* de genes humanos y enfermedades genéticas. (Actualizado casi a diario).

National Library of Medicine (NCBI) del National Center for Biotechnology Information

1.- Gene

2.- MedGen

3.- Genetic Testing Registry (GTR)

4.- PheGenI

Base de datos de variación estructural genómica (dbVar)

Base de datos de Genotipos y Fenotipos (dbGaP)

Base de datos de variaciones genéticas cortas (dbSNP)

Genes and Disease

NCBI. National Center for Biotechnology Information (US).

Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US). Entre otros.

Son más de 7.427 fenotipos para los cuales se conoce la base molecular y 4.846 el número total de genes mutados que producen enfermedades.

En estos genes se incluyen tanto los trastornos y rasgos mendelianos de un solo gen, la susceptibilidad al cáncer y enfermedades complejas (p. ej., el gen *BRCA1* susceptibilidad familiar al cáncer de mama y ovario, degeneración macular, las variaciones que conducen a valores anómalos, pero benignos de las pruebas de laboratorio («no enfermedades») y deficiencia de lactato deshidrogenasa B y el sistema de grupo sanguíneo ABO. También se incluyen la enfermedad genética de células somáticas seleccionadas (p. ej., el gen *GNAS* cuya mutación produce el síndrome de McCune-Albright (MAS) y glioblastoma multiforme en cuya génesis actúan genes supresores de tumores (GST), oncogenes y genes reparadores de ADN).

En la década de los años 90 del pasado siglo, una serie de Laboratorios de centros de investigación y alguna empresa privada (Ej. Celera) propusieron el Proyecto Genoma Humano, para alcanzar la secuenciación completa del mismo, es decir las secuencias del ADN de cada uno de los 24 (22 + X + Y) cromosomas de que consta el genoma humano. Este hecho se logró en el año 2003 (dos años antes de lo previsto) publicándose en el año 2004 en la revista *Nature*. A este primer genoma obtenido se le consideró el genoma humano de referencia. Pero hay que tener en cuenta, que dicho genoma de referencia se obtuvo a partir de un mosaico de datos genómicos ensamblados con las muestras obtenidas de 20 personas y el 65 % del mismo correspondía a una sola persona.

Está claro que uno de los hitos científicos más importantes de la biología, y de la ciencia en general, es haber podido conocer y descifrar el genoma de nuestra propia especie. Sin embargo, este ha sido un reto complejo, que ha ido completándose progresivamente de forma incrementada y que, sorprendentemente, todavía no ha terminado. Las primeras publicaciones contenían solamente un primer borrador, con muchas zonas indeterminadas (verdaderos espacios libres en la secuencia) que tuvieron que ir siendo rellenados con esfuerzo.

Tras el genoma de referencia del año 2003, el genoma humano se ha revisado y ampliado, corrigiendo errores de ensamblaje e identificando zonas que todavía permanecían indeterminadas, así en el año **2013**, se logra una versión denominada técnicamente **GRCh38.p13,** que es la que se ha seguido usando hasta ahora para identificar las mutaciones que presentan los pacientes de enfermedades raras congénitas, comparando el genoma de estos pacientes con el de referencia. El consorcio Telomere-to-Telomere (T2T) finalizó la primera

secuencia que puede decirse completa de un genoma humano haploide, T2T-CHM13, que proporciona una representación de cada autosoma y del cromosoma X, con la excepción de algunos conjuntos de ADN ribosomal que permanecen para ser completamente resueltos (Nurk *et al.* 2022). El uso de T2T-CHM13 mejora directamente los análisis genómicos; por ejemplo, descubrir 3,7 millones de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en regiones no sintéticas de GRCh38 y representar mejor las variantes del número de copias verdaderas (CNV). Aunque T2T-CHM13 representa un logro importante, ningún genoma por sí solo puede representar la diversidad genética de nuestra especie. Los métodos pangenómicos han progresado rápidamente, de modo que ahora se propone que los análisis genómicos comunes utilicen un pangenoma.

En muchos casos, personas como James D. Watson, secuenciaron su genoma y cuando se comparó con la versión de referencia, el genoma de Watson reveló diferencias en 3,3 millones de polimorfismos de un nucleótido único, y el 1,4% de su ADN no se podía alinear con ninguna región del genoma de referencia, es decir no tenía homología.

Luego no puede haber un solo genoma de referencia.

Y es que el genoma humano de referencia, como la mayoría de los recursos tecnológicos, necesitaba una actualización (Miga and Wang, 2021).

¿QUÉ ES EL PANGENOMA?

El pangenoma es un conjunto de genomas humanos representativos de la complejidad y variedad de los genomas humanos existentes. Este mismo año 2023 se ha logrado lo que ha venido en llamarse el Pangenoma Humano porque representa, de una forma mucho más completa y generalizada, la variabilidad y riqueza genética de la humanidad.

Todos los seres humanos compartimos un 99,9% de todo nuestro ADN. Es decir, cada par de seres humanos nos diferenciamos solamente en un 0,1%. Esto puede parecer un pequeño número, pero en realidad son millones de letras las que tenemos diferentes. Si consideramos 3.400 millones de pares de letras el tamaño del genoma humano con la reciente actualización y teniendo en cuenta que cada uno de nosotros heredamos 3.200 millones de pares de bases de nuestra madre y otros 3.200 millones de pares de bases de nuestro padre, tenemos un total de 6.400 millones de pares de letras; con lo cual, el 0.1 % de esta cifra enorme es un número nada desdeñable nada menos que 6,4 millones de pares de letras. En realidad, son entre 3 y 6 millones de letras las que hay de diferencia entre cada ser humano. Obviamente, en función del genoma

que usemos como referencia podremos asignar una determinada letra en una determinada posición como idéntica o diferente a la del genoma de referencia. Si cambiamos la referencia puede cambiar la consideración de esta letra, y pasar de ser una mutación (al ser distinta de la letra en el genoma de referencia) a ser idéntica. Por todo lo cual, no puede haber un solo genoma que actúe de referencia para todos los seres humanos.

Además, nuestros genomas no solo difieren en posiciones individuales de las letras, también se diferencian en fragmentos cromosómicos que están a veces duplicados, una o múltiples veces, o el orden invertido, o las dos cosas a la vez. También puede haber inserciones de fragmentos de ADN de tamaño variable, o delecione s, pequeños o grandes segmentos cromosómicos que faltan en una persona, mientras en otra pueden estar presentes. Todo esto complica sobremanera el diagnóstico genético de los pacientes en la búsqueda de la causa molecular. Y aquí sí que se puede entender fácilmente que será todavía más complejo establecer dónde está y qué es una mutación, y si un determinado cambio de letra es una mutación o una variante común de ese grupo de personas que viven en un mismo entorno geográfico. Según el genoma de referencia que se escoja se puede concluir que esa secuencia o esa letra es habitual o, por el contrario, es distinta y por ello se considerará una mutación (Figura 1).

Figura 1. Ejemplo de comparación del genoma de un paciente con el genoma de referencia. La letra «T» indicada se reconocería como mutación al compararla con el genoma de referencia 1.

Somos casi 8.000 millones de personas las que poblamos actualmente este Planeta. Y cada uno de nosotros tenemos un genoma ligeramente distinto. Esencialmente similar, en lo fundamental (de ahí que compartamos el 99,9%) pero con suficiente espacio para la diversidad genética en esos pocos millones de letras que nos diferencian y distinguen cuando comparamos nuestro genoma con el de cualquier otro ser humano. Y da igual el aspecto externo que tengamos y el color de nuestra piel, ojos o cabellos. Existen variantes genéticas, mutaciones, que aparecen en una población, en un grupo de personas de una determinada ubicación geográfica, y se expanden hasta hacerse comunes en ese grupo de personas. Otros grupos habrán incorporado otras variantes. Por ello, cuando se intenta buscar la causa genética de una enfermedad en un

paciente y se necesita comparar su genoma con uno de referencia lo que hay que hacer es usar el genoma de referencia más parecido al del grupo de personas al que pertenece el paciente. Si se usa otro genoma de referencia es posible que se detecten otras mutaciones que, en ese grupo inicial no son tales, mientras que pueda pasar desapercibida la variante que en definitiva es la causante de la enfermedad congénita.

La dependencia de un único conjunto en mosaico (que no representa la secuencia de ninguna persona) crea sesgos de referencia, lo que afecta negativamente el descubrimiento de variantes, los estudios de asociación entre genes y enfermedades y la precisión de los análisis genéticos. (Need and Goldstein, 2009; Rhie *et al.,* 2021)

Los 20.500 genes que tenemos como especie humana, apenas ocupan un 2 % de nuestro genoma. Mientras que el 98% restante es lo que llamamos el **genoma no codificante,** o intergénico. Esta parte mayoritaria del genoma está formada por diversas secuencias repetidas, transposones y retrotransposones de diversas familias y también elementos reguladores de la expresión génica, los interruptores que indican a los genes en qué célula deben funcionar y en cuál no, y cuándo deben encenderse o apagarse. Y es ahí donde tenemos la mayor parte de las lagunas e indeterminaciones.

¿Qué importancia tiene el no disponer de un genoma humano completo? Realmente es preocupante no tener toda la información genética de una especie, en este caso de los seres humanos. Más allá de que se pierde información que podría contener genes todavía desconocidos, las implicaciones prácticas de esas lagunas en el conocimiento genómico se manifiestan a la hora de diagnosticar genéticamente pacientes que clínicamente son asociados a una determinada patología pero que, al revisar su genoma, no es posible encontrar la causa molecular, la mutación causante de esa enfermedad. Esto es así para alrededor de un 30% de pacientes de cualquiera de los miles de enfermedades raras de base genética. Para ellos no es posible determinar por qué están enfermos. Por ello, con el actual Pangenoma que ha permitido rellenar muchas de estas zonas indeterminadas, además de completar nuestro genoma, todos esos pacientes no diagnosticados tienen la oportunidad de que puedan encontrarse las mutaciones causantes de sus enfermedades.

Los avances en las tecnologías de secuenciación y una mayor apreciación de la importancia de la diversidad genética, han hecho que se haya mejorado la secuencia de referencia humana en la actualidad (Wang *et al.* 2022). El genoma humano de referencia es el recurso fundamental de acceso abierto de las modernas genética y genómica humanas, y proporciona un sistema de coordenadas centralizado para informar y comparar resultados.

Los métodos de secuenciación masiva actuales obtienen la información de fragmentos pequeños del genoma, de 100 a 200 letras, aproximadamente, millones de ellos, que finalmente un programa bioinformático ensambla y coloca en su posición en el genoma. Cada uno donde le corresponde. Viene a ser como resolver un puzle de muchas piezas. Cuando se va a hacer un puzle de estas características el principal temor es que se hayan olvidado alguna pieza que impida completar la imagen completa del puzle. Pero con la secuenciación masiva del genoma pasa justamente lo contrario.

En estos trabajos de investigación actuales, para lograr el genoma de referencia, se han usado células (*CHM13*) derivadas de patologías placentarias que se caracterizan por tener solamente los cromosomas de uno de los progenitores, frecuentemente el femenino. Tienen 23 cromosomas, pero solo una copia de cada par o, si tienen dos copias, ambas son idénticas, estando todo el genoma en homocigosis. Es lo que se llama células **funcionalmente haploides**. Esto hace que su secuenciación sea menos problemática, al no tener que enfrentarse a descifrar las secuencias similares, pero no idénticas, como está conformado nuestro genoma completo por tener una copia de cada gen recibida de nuestro padre y la otra de nuestra madre.

Estas células funcionalmente haploides son de origen femenino por lo que siguen faltando todos los genes y secuencia del cromosoma Y. De esta forma puede decirse que todavía no se ha completado el genoma humano. (Schneider *et al.,* 2017).

Otro de los métodos que se ha usado ha sido aplicar nuevos métodos de secuenciación (PacBio, NanoPore). Por ejemplo, NanoPore es un sistema que permite secuenciar moléculas largas de ADN que se hacen pasar a través de una minúscula apertura, un nanoporo. Estas técnicas permiten superar las limitaciones de la secuenciación basada en fragmentos pequeños, pero tienen la limitación de que acumulan muchos más errores que las tecnologías anteriores, lo cual también hay que tener en cuenta.

Idealmente sería deseable poder pasar a través de una máquina de secuenciación cada uno de los 24 cromosomas (del 1 al 22, el X y el Y) que caracterizan nuestra especie, leyendo todas y cada una de las letras, con precisión y robustez. Pero todavía no se dispone de la tecnología necesaria para poder secuenciar cromosomas completos.

Los resultados principales del logro del Pangenoma humano de 2023 han mejorado el conocimiento del genoma. Han añadido un 8% más de letras, casi 200 millones de letras más, en las que los resultados indican que podría haber unos 2.000 genes, 99 de los cuales parecen codificar proteínas. Esto es relevante.

Son casi 100 genes de los que se desconocía su existencia, y que habrá que añadir a los ya conocidos. Y cuyas mutaciones también pueden ser la causa de muchas enfermedades, ayudando a completar el diagnóstico genético de muchos pacientes actualmente no diagnosticados.

Lógicamente sería ideal el poder tener el genoma de todos y cada uno de los habitantes de la Tierra, para obtener y archivar toda la complejidad y diversidad genética humano. Esto es actualmente imposible, inviable, irrealizable.

¿Pero cuál sería una aproximación válida para intentar acercarse a este objetivo útopico? Pues intentar obtener el genoma de diferentes grupos humanos, tantos como se sea capaz de identificar y secuenciar, para poder usar esta información y comparar el genoma de un paciente de un determinado grupo humano con el genoma de referencia que le correspondiera, y poder asegurar, con mayor fiabilidad, qué es una mutación y qué no lo es en ese conjunto de seres humanos. Esto es, ni más ni menos, lo que han hecho el conjunto de investigadores del consorcio internacional «*Human Pangenome Reference Consortium*» obteniendo los genomas de 47 personas representativas de otros tantos grupos humanos y con el objetivo de aumentar este número hasta 350 en el año 2024.

Cada genoma que se va secuenciando en comparación con los genomas existentes permite la identificación de características genéticas compartidas y únicas entre los individuos de las poblaciones. De esta observación surge el concepto de pangenoma, que describe los genomas, es decir, los genes presentes en cada persona de una determinada población o grupo. Estudiar las similitudes y diferencias entre el contenido genómico de los organismos puede informar acerca de sus relaciones evolutivas, roles ecológicos, relación con la salud y ha revolucionado nuestra comprensión de la diversidad, no solo en la especie humana, sino, y como se señala de muy importante aplicación, en las especies de microrganismos que están estrechamente relacionados con la salud humana (Ma *et al*, 2020). A lo largo de los años, y con un importante avance tecnológico, la cantidad de secuencias genómicas disponibles se ha expandido desde un número muy reducido a un catálogo aparentemente interminable. Sin embargo, esta impresionante colección adolece de un sesgo bastante severo hacia especies y cepas que influyen en la salud humana. La metagenómica, la secuenciación de comunidades microbianas enteras, está llenando estos vacíos al caracterizar los genomas de poblaciones enteras en una comunidad sin cultivo. La noción de pangenoma se puede aplicar más allá de las secuencias genómicas disponibles al aprovechar los genomas ensamblados en metagenoma (MAG), para formar una representación integral del contenido genético de un grupo taxonómico en un entorno particular. El concepto de meta-pangenoma, se refiere a una representación de la totalidad de genes pertenecientes a

una especie identificada en múltiples muestreos metagenómicos de un hábitat particular. Incluso los autores señalan que esta expansión del concepto de pangenoma al de meta-pangenoma superará sesgos asociados con la secuenciación del genoma completo y aborda el contexto ecológico *in vivo* al describir todo el potencial genético de una especie en un entorno específico. Sobre la base de este nuevo concepto, se puede pensar en el pan-metagenoma como el catálogo completo de genes/proteínas de todas las especies que se encuentran en un entorno dado.

La complejidad de establecer un diagnóstico genético

¿Cómo saber que una mutación es la causante de la patología? En general, en una familia con muchos miembros, afectados y sanos, relacionados por parentesco, se pueden hacer estudios de asociación y ver si todos los individuos afectos son portadores de la misma variante. Esto genera una alta probabilidad (en función del número de personas identificadas en la familia) de que en efecto es la mutación causante de la enfermedad. En otros casos, si solo se cuenta con el paciente y con nadie más, para demostrar que una mutación es realmente la causante del problema se deberán hacer experimentos de validación funcional, en células en cultivo o en animales, a los que se traslada esa mutación (mediante edición genética por ejemplo) y se analiza si las células modificadas genéticamente o los animales mutantes manifiestan, o no, los síntomas característicos de la enfermedad.

¿Qué métodos utilizar para el logro de terapias efectivas en los tratamientos de las enfermedades sean o no de causa genética?

Algunos ejemplos de la búsqueda de tratamientos contra el cáncer, por ejemplo, y de acuerdo con lo que el Dr. Antón nos comunicó en una de las conferencias pronunciadas en este foro de la Real Academia de Medicina de Zaragoza, el método inmunoterapia se está demostrando como uno de los más eficaces en la lucha contra el cáncer.

En el cáncer se están evaluando continuamente una serie de terapias nuevas para lograr un gran avance en el tratamiento que mejore la supervivencia general y libre de recurrencia. La identificación y selección adecuadas de genes diana y la utilización de enfoques terapéuticos seguros y eficaces, como la terapia génica o la inmunoterapia, son estrategias clave para el tratamiento eficaz.

El enfoque de la terapia génica tiene como objetivo alterar el material genético dentro de una célula diana. Las mutaciones genéticas pueden provocar

una ganancia o pérdida de función de un gen en particular y convertirlo en un objeto causante para iniciar el crecimiento canceroso. Es aquí donde entra en juego el papel crucial de las técnicas de terapia génica para alterar este material genético defectuoso mediante la adición de genes terapéuticos o moléculas inhibidoras de genes, como pequeños ácidos ribonucleicos interferenciales (ARNip), con un enfoque especializado para mitigar esta crisis. Los datos han demostrado que, en el caso del cáncer hepático, por ejemplo, las técnicas de terapia génica manifestaron resultados excepcionales en el tratamiento de pacientes en todo el mundo. Las estrategias de terapia génica podrían ser *in vivo*, en las que un producto genético se administra directamente al paciente utilizando un sistema de administración viral o no viral por vía intravenosa, intraarterial o intratumoral. (High *et al.,* 2019).

Para la terapia génica se requiere conocer el gen o los genes implicados en la patología.

¿QUÉ IMPORTANCIA TIENE EL PANGENOMA PARA LA MEDICINA?

El estudio del pangenoma humano es de gran importancia médica en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades genéticas por varias razones:

1. LA PRECISIÓN EN EL DIAGNÓSTICO

La Medicina sabe que existen numerosas patologías humanas que tienen como base los desequilibrios producidos por genes mutados asociados a la patogénesis. Nuestro gran investigador López-Otín, ha colaborado enormemente en la identificación de un gran número de estos genes y de los efectos que están causando las mutaciones.

La Medicina de precisión utiliza la información sobre genes, proteínas y otras características de una persona para determinar el diagnóstico o el tratamiento de la enfermedad que padezca y así se desarrollaron las llamadas ciencias ómicas.

Algunos ejemplos de procesos ya conocidos nos indican lo imprescindible que es el tener un conocimiento lo más amplio posible del genoma humano.

A. Veamos el primer ejemplo: El cáncer

Hay muchos tipos de cambios genéticos que conducen al cáncer. Algunas variantes solo afectan a una sola letra del ADN. A veces falta o se reemplaza por otra. Son las mutaciones puntuales.

El cáncer ocurre cuando la división celular se sale de control. Por lo general, el momento de la división celular está bajo estrictas restricciones, lo que implica una red de señales que funcionan juntas para indicar cuándo una célula puede dividirse, con qué frecuencia debe ocurrir y cómo se pueden corregir los errores. Las mutaciones en uno o más de los nodos de esta red pueden desencadenar cáncer, ya sea por exposición a algún factor ambiental (por ejemplo, humo de tabaco) o por una predisposición genética, o ambas. Por lo general, antes de que una persona desarrolle un tumor maligno deben sumarse varios factores que favorecen el cáncer: salvo algunas excepciones, ningún riesgo por sí solo es suficiente. (Morita and Komuro, 2016).

Los mecanismos predominantes para los cánceres son el deterioro de una vía de reparación del ADN, la transformación de un gen normal en un oncogén y el mal funcionamiento de un gen supresor de tumores.

Por ejemplo, alrededor del 5 % de las personas con cáncer tienen una mutación puntual en el **gen *KRAS*** que reemplaza una guanina por una adenina. Este cambio da lugar a una proteína KRAS anómala que ordena a las proteínas que se multipliquen sin control.

Los cambios genéticos que causan cáncer también ocurren cuando los segmentos de ADN (que a veces son muy grandes) se reordenan, eliminan o copian, son los reordenamientos cromosómicos. Por ejemplo, la mayoría de las **leucemias mieloides crónicas** se producen por un reordenamiento cromosómico que coloca parte del gen *BCR* al lado del gen *ABL*. Este reordenamiento produce una proteína anómala llamada BCR-ABL, que da lugar a que las células de la leucemia se multipliquen sin control.

O el **cáncer de mama**: Se sabe que la susceptibilidad genética al cáncer de mama la confieren variantes comunes, que están siendo identificadas mediante estudios de asociación de todo el genoma (GWAS). Se han ido identificando asociaciones significativas entre las variantes de proteínas y el cáncer de mama para los genes con susceptibilidad conocidos ***ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, MAP3K1, LZTR1, ATRIP, BARD1 y CDKN2A*** en todo el exoma, o parte del genoma formado por los exones, los fragmentos de DNA que se transcriben para dar lugar a las proteínas.

Son más comunes las variantes dañinas en *BRCA1* y *BRCA2* en algunas poblaciones geográfica que en otras. La probabilidad de tener una mutación hereditaria en *BRCA1* o en *BRCA2* (es decir, la prevalencia) varía en poblaciones específicas. Aunque la prevalencia en la población general es de alrededor del 0,2% al 0,3% (o cerca de 1 de cada 400 personas), alrededor del 2,0% de

quienes tienen ascendencia judía son portadores de una variante dañina en uno de estos dos genes y las variantes suelen ser una de tres variantes específicas llamadas mutaciones fundadoras. Otras poblaciones, como las noruegas, holandesas e islandesas también tienen mutaciones fundadoras (Zahl *et al.,* 2004).

Distintas poblaciones geográficas también tienden a ser portadoras de distintas variantes en estos genes. Por ejemplo, los afroamericanos tienen variantes en *BRCA1* que no se observan en otros grupos étnicos en los Estados Unidos (Nelson *et al.,* 2019). En la población islandesa, es común una variante distinta en *BRCA1* en quienes heredan una mutación en *BRCA1*. (Hall *et al*, 2009; Rebbec *et al.,* 2018).

Por ello, la importancia de utilizar los pangenomas con información del componente genético de cada población, da un diagnóstico mucho más certero y riguroso.

Algunos cambios en el ADN que causan cáncer ocurren fuera de los genes, en secciones del ADN que actúan como interruptores activando o desactivando los genes. Por ejemplo, algunas células cancerosas del encéfalo poseen numerosas copias de los genes interruptores de encendido localizados junto a los genes que estimulan el crecimiento celular.

Las metaloproteinasas de matriz (MMPs) son endopeptidasas versátiles con muchas funciones diferentes en el cuerpo, tanto en la salud como en la enfermedad. En el cerebro, las metaloproteinasas de la matriz son fundamentales para la formación de tejidos, la remodelación de la red neuronal y la integridad de la barrera hematoencefálica.

El aumento de la expresión de genes relacionados con el ácido hilurónico (AH), como los genes *CD44, RHAMM* y *HAS2*, intensifica la sobreexpresión de AH produciendo el glioblastoma. Además, la presencia elevada de metaloproteinasas (MMPs) inicia la degradación de las proteínas de la matriz, lo que debilita la matriz extracelular (ECM) oponiéndose a los fenómenos de rigidez.

Otros cambios en el ADN son los cambios epigenéticos, que también causan cáncer. A diferencia de las variantes genéticas, los cambios epigenéticos (epimutaciones) no afectan a la secuencia del ADN y suelen ser reversibles.

La Epigenética hace referencia al estudio de todos aquellos factores no propiamente genéticos que intervienen en la determinación de la ontogenia o desarrollo de un organismo, desde el óvulo fertilizado pasando por la forma adulta, hasta la senescencia. Es el conjunto de reacciones químicas y demás procesos que modifican la actividad del ácido nucleico, sin alterar su secuencia, definiendo el fenotipo del organismo.

El término fue acuñado por Conrad Hal Waddington en 1942, para referirse al estudio de las interacciones entre genes y ambiente que se producen en los organismos. (Waddington, 1942).

Actualmente, se sabe que la causa molecular de los fenómenos epigenéticos reside en:

a) Las modificaciones químicas del ADN (**metilación**). La metilación del ADN es una **marca** epigenética heredable que implica la transferencia covalente de un grupo metilo, generalmente, en la posición C-5 del anillo de citosina del ADN por las ADN metiltransferasas (DNMTs), dando lugar a la 5 metilcitosina (5mC); el grupo donador es el llamado S-adenosil-L-metionina SAM (Jin *et al.* 2011). La metilación del ADN en los mamíferos está regulada por una familia de enzimas ADN metiltransferasas (DNMTs): DNMT1, DNMT1o, DNMT1p, DNMT2, DNMT3A, DNMT3B y DNMT3L. Por lo general, se da en mayor grado en las islas CpG que son regiones ricas en los dinucleótidos Citosina y Guanina. Los dinucleótidos CpG se concentran en estas secuencias cortas en la región 5´ de, aproximadamente, el 60-70 % de los genes humanos. Se han identificado cerca de 40.000 CpGs en los cromosomas 6, 20 y 22 de varios tejidos.

La metilación del ADN es esencial para el desarrollo normal del embrión, el establecimiento de la identidad celular, la impronta genómica, la inactivación del cromosoma X en las hembras de los mamíferos, la supresión de la transcripción de elementos repetitivos y de la transposición, la reparación del ADN, la estabilidad cromosómica y la regulación génica.

Cuando esta metilación del ADN se desregula contribuye a la aparición de enfermedades, como el cáncer.

La metilación del ADN se produce en las células germinales, se elimina normalmente durante la formación del cigoto y luego es reestablecida en el embrión aproximadamente en el momento de la implantación, en las fases tempranas del desarrollo embrionario, es particularmente activa en estas etapas, también se produce en las células somáticas de adultos.

Se han descrito, hasta el momento, dos clases de metilación: la metilación de mantenimiento y la metilación *de novo*.

La metilación *de novo* está implicada en el reordenamiento del patrón de metilación durante la embriogénesis o en los procesos de diferenciación en las células adultas. Y la metilación de mantenimiento es responsable de mantener el patrón de metilación una vez establecido. Los vertebrados tienen los niveles más altos de metilación del ADN y está dispersa por todo el genoma, dando lugar al término metilación global.

Los mecanismos de la eliminación de la metilación del ADN en los mamíferos están todavía poco conocidos, pero ya se han propuesto una serie de mecanismos. La desmetilación se puede llevar a cabo por citosina desaminasas, convirtiendo la 5mC a timina, seguida por una reparación T-G que reemplaza específicamente la timina por citosina. Se demostró que la oxidación de 5mC por la familia de hidroxilasas TET también puede participar en la desmetilation (Kriaucionis y Heintz 2009; Tahiliani *et al.* 2009).

b) **Las modificaciones de las proteínas histonas** estrechamente unidas al ADN para formar la cromatina. El ADN envuelve a las proteínas histonas formando un complejo de nucleoproteína llamado nucleosoma. El nucleosoma mide 6 nm y está constituido por un octámero de histonas en el que hay dos subunidades de cada una de las histonas H2A, H2B, H3 y H4 de las que sobresale un extremo amino, que permite la unión de otras proteínas para las funciones de transcripción, de replicación y de reparación. Está compuesto, además, por una histona H1 que se coloca en el exterior del octámero. Alrededor de este octámero se coloca la molécula de ADN con dos vueltas (140 pares de bases aproximadamente). El espaciamiento entre las cuentas es lo que se llama ADN puente o ADN de unión y suele comprender unos 60 pares de bases. Este ADN puente interacciona directamente con la histona H1.

A su vez, el nucleosoma, que posee una histona H1, se pliega en una conformación que se supone en zigzag (pero también se piensa que en helicoide o con interacciones cruzadas) interaccionando con otros nucleosomas mediante contactos entre sus moléculas H1, formando el solenoide, fibra de 30 nm de espesor. Las histonas H1 se disponen de manera que forman el eje central sobre el que se sitúan los nucleosomas. Por cada vuelta de la espiral hay seis nucleosomas. El solenoide se organiza en bucles de 300 nm. La fibra de 300 nm se pliega sobre sí misma formando una espiral y empaquetando el ADN hasta 10.000 veces dando lugar a la cromátida que cuando se produce la fase de síntesis del ADN, en el ciclo de reproducción celular, da lugar a la cromátida hermana y con ella, al cromosoma metafásico.

Las proteínas histonas pueden ser modificadas químicamente (por acetilación, fosforilación, ubiquitinación, metilación, sumoilación y ADP-ribosilación) y causar cambios estructurales en la cromatina. La modificación de histonas es realizada por enzimas que ayudan a la expresión del gen **(**acetil transferasas de histonas, HAT) o a su silenciamiento (ADN metil transferasas, metil transferasas de histonas y desacetilasas de histonas, HDAC).

El empaquetamiento del ADN en la cromatina puede hacer que grandes regiones del DNA sean inaccesibles y evitar que se produzcan procesos como

la transcripción del ADN. Este es un nivel clave de regulación ya que el estado en el que se encuentre la cromatina determina el momento, el lugar y la forma en que un gen puede ser expresado o no. Si la cromatina se encuentra en un alto grado de condensación, los elementos de transcripción no pueden acceder a dicha región del ADN y, por lo tanto, el gen no se transcribe. En contraste, si la cromatina no se encuentra condensada, los activadores de transcripción se pueden unir a las regiones promotoras para que ocurra la transcripción del gen. Ésta es una de las formas en que se da la regulación del genoma.

El conjunto de alteraciones epigenéticas descritas en las histonas se denomina Código de histonas. La nomenclatura H3K27me3 está definiendo la histona afectada (histona H3), seguida del aminoácido modificado (K27 que representa la lisina) y finalmente la modificación sufrida (me3 que se trata de una trimetilación).

Uno de los campos más estudiados en relación con la modificación de histonas es el del aprendizaje y la memoria. La modificación de histonas juega un papel fundamental en la regulación de la expresión génica de los genes implicados en los procesos de aprendizaje y memoria. En mamíferos se conoce ya que el aprendizaje asociado a la prueba del condicionamiento al miedo genera un incremento de la acetilación de la H3, pero no de la H4, en la región del hipocampo. Parece evidente que los distintos procesos de aprendizaje expresan patrones específicos de acetilación de histonas, aunque la acetilación de las histonas H3 y H4 son las más comunes en estos procesos de plasticidad neuronal.

Numerosas patologías en medicina, psicología, genética, etc. humanas han sido asociadas con alteraciones de las modificaciones de histonas como la adicción la esquizofrenia, trastornos depresivos o trastorno bipolar.

c) **El tercer mecanismo epigenético son los ARN no codificantes y el epigenoma.**

Existen ARNs (ncRNAs) que también contribuyen a la regulación epigenética. Un ARN no codificante (ncRNA) es una molécula de ARN funcional, que no se traduce en una proteína.

Las moléculas de ncRNA pueden ser procesadas y participan en las vías de interferencia del ARN. Este proceso genera pequeñas moléculas de ARN que pueden inhibir la expresión génica por la interacción con la molécula de ARN naciente, con el propio ADN en sí o participar en el reclutamiento de modificadores de la cromatina.

Además, otras moléculas de ncRNA participan en numerosos tipos de eventos de silenciamiento en grandes regiones cromosómicas, incluso en

cromosomas enteros, y estas regiones pueden llegar a ser transcripcionalmente inactivas.

Durante los últimos años se pensaba que los ARN no codificante (ncRNAs) eran «basura» de la transcripción, y en cambio, hoy en día se han convertido en una mina de oro de investigación. Los microRNAs, los largos ARNs no codificantes y las otras subclases de ncRNA están implicados en, prácticamente, todos los procesos fisiopatológicos; se han descrito varias clases de pequeños ARN no codificantes que desempeñan un papel crítico en la regulación de la expresión génica en plantas, animales y en humana.

Los ARN de interferencia (siRNAs), los micro ARNs (miARN), los pi ARNs (piRNAs). Los procesos dirigidos por estos pequeños ARNs confieren resistencia a la infección viral y previenen de la transposición al azar dentro del genoma. Adicionalmente, son factores importantes para dirigir otros procesos epigenéticos, como la metilación del ADN y la modificación de la cromatina.

Los tres mecanismos epigenéticos, la metilación del ADN, la modificación de histonas y los ARN no codificantes, realizan modificaciones sobre la expresión de los genes, sin alterar la secuencia del ADN. Tales modificaciones reciben el nombre de marcas epigenéticas, constituyendo una capa adicional de información (epigenoma) superpuesta a la secuencia de nucleótidos o genoma.

Algunos sustancias químicas o modificaciones del ambiente causan cambios epigenéticos, como el consumo de tabaco, metales pesados como el cadmio y microorganismo como el virus de Epstein-Barr.

Como ya se sabe, el cáncer tiene una base genética y una base epigenética.

Los cambios genéticos son frecuentes en los tumores y contribuyen claramente al desarrollo de leucemias y de cáncer. Sin embargo, las alteraciones directas de los genes no son el único mecanismo que conduce a patrones de expresión génica desregulada durante la carcinogénesis, ya que las alteraciones epigenéticas están omnipresentes. El modelo de células madre del cáncer sugiere que los cambios epigenéticos son los primeros eventos en la iniciación del cáncer. Este punto de vista está fuertemente apoyado por el descubrimiento de que el silenciamiento inducido por la metilación del ADN de genes supresores de tumores, se produce en las primeras etapas de la génesis del tumor.

Se ha comprobado que la célula cancerosa tiene una alteración del epigenoma que hace que no se reconozca a sí misma. Es decir, una célula cancerosa de colon no reconoce que pertenece al colon: se comporta como una célula indiferenciada que no cumple su función, sino que invade territorios vecinos y produce metástasis.

Algunos genes supresores de tumores —que son los que protegen contra el cáncer— dejan de funcionar porque la célula reguladora de ese gen se metila y la metilación bloquea el gen. (Figura 2).

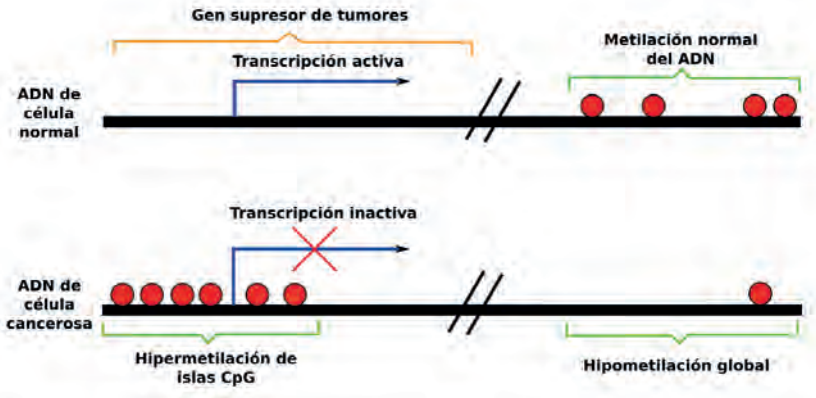


Figura 2.- Si el gen supresor de tumores puede expresarse correctamente se producirá la transcripción activa y protegerá a la célula de una replicación anómala y descontrolada. Pero si ese gen supresor de tumores está hipermetilado, no se producirá su expresión y dejará de proteger a la célula de que se expresen oncogenes o protooncogenes y se dará la replicación celular descontrolada y la aparición de los tumores.

En el cáncer, una hipometilación genómica global, ligada a la inestabilidad genómica y a la activación del oncogén, afecta a secuencias repetitivas, a genes imprintados, a genes específicos de tejidos, oncogenes y a genes asociados con invasión y metástasis, mientras que muchos genes supresores de tumores están hipermetilados y silenciados. (Tabla I).

Tabla I. Algunos genes silenciados en cáncer por hipermetilación del promotor

Gen	Función	Tipo de cáncer
MLH1	Reparación del DNA	Colon, estómago, endometrio
BRCA1	Reparación del DNA, transcripción	Mama, ovario
p16INK4a	Inhibidor de quinasas dependientes de ciclinas (regulación del ciclo celular)	Múltiples tipos
p14ARF	Inhibidor de MDM2 (regulación de p53)	Colon, estómago, riñón
p15INK4b	Inhibidor de quinasas dependientes de ciclinas (regulación del ciclo celular)	Leucemia
GSTP1	Conjugación al glutation	Próstata, mama, riñón
p73	Homólogo de p53	Linfoma
ER/PR	Receptores de estrógenos / de progesterona	Mama
AR	Receptor de andrógenos	Próstata
RASSF1A	Homólogo a efector de ras	Diversos tipos
RB	Inhibidor del ciclo celular	Retinoblastoma, múltiples tipos
APC	Inhibidor de beta-catenina	Tracto digestivo
RIZ1	Histona metil-transferasa	Mama, hígado, diversos tipos
DAPK	Proapotótica	Linfoma, colon, pulmón

Se han descrito numerosas alteraciones epigenéticas en el cáncer en el caso de la metilación del ADN. El mecanismo más ampliamente estudiado del control epigenético de la expresión génica es la hipometilación global en las células tumorales que conduce a una inestabilidad cromosómica (del genoma), inestabilidad que es fundamental para la carcinogénesis. Al mismo tiempo, se ha identificado la hipermetilación de regiones promotoras en una amplia mayoría de los genes supresores de tumores, que están fuertemente asociados con el desarrollo del tumor. Las células tumorales no solo se caracterizan por presentar la metilación del ADN, sino también presentar modificaciones en la estructura de la cromatina.

El afianzamiento de estos estudios ha revelado que la regulación epigenética reside en el carácter reversible de los cambios epigenéticos. Por lo que éstos pueden ser controlados químicamente mediante diferentes tratamientos. De

forma más intensa se han llevado a cabo dos tipos de tratamientos: mediante inhibidores de la ADN metiltransferasa y mediante inhibidores de la histona desacetilasa. Algunos de ellos ya han sido aprobados para uso clínico en el tratamiento de ciertas enfermedades (por ejemplo, azacitidina, decitabine, vorinostat, romidepsine y ruxolitinib), mientras que otros tratamientos están todavía bajo investigación, en diferentes fases de estudios preclínicos y clínicos; por ejemplo, la lisina histona acetiltransferasa, lisina histona metiltransferasa, arginina histona metiltransferasa, poli inhibidores polimerasa (ADP-ribosa).

Además del potencial terapéutico, los cambios epigenéticos también se pueden emplear en el diagnóstico del tumor, en el pronóstico y en la evaluación en curso de la terapia anti-cáncer. Por ejemplo, la detección de la hipermetilación del gen septina 9 (*SEPT9*) en sangre se ha utilizado en los análisis del carcinoma colonorrectal y la detección de la hipermetilación del gen S-transferasa p1 (*GSTP1*) en orina, se ha utilizado como un biomarcador del cáncer de próstata.

El diagnóstico de la Leucemia mieloide aguda (LMA)

La leucemia mieloide aguda (también conocida como leucemia mieloblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia granulocítica aguda o LMA) es el tipo más común de leucemia aguda en adultos. En condiciones normales, la médula ósea produce los mieloblastos que, tras madurar, se convierten en granulocitos, células encargadas de la defensa del organismo contra las infecciones.

En la LMA las células de la línea mieloide (mieloblastos) proliferan de forma anormal invadiendo progresivamente la médula ósea interfiriendo la producción de células normales de la sangre, lo que origina insuficiencia medular e infiltra tejidos extramedulares. Ya se han descrito diversas mutaciones en los modificadores epigenéticos en esta patología humana; cambios que afectan a la transcripción de genes o a su expresión, sin modificar la secuencia del ADN. El efecto de estos cambios se ha identificado en los mecanismos epigenéticos de la metilación e hidroximetilación del ADN y en la modificación de histonas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ya ha incluido algunas de estas marcas epigenéticas en su categorización para el diagnóstico.

OTRAS ENFERMEDADES QUE TIENEN ORIGEN GENÉTICO Y NUMEROSAS VARIABLES DE ALELOS MUTADOS DISTRIBUIDOS EN DIFERENTES REGIONES GEOGRÁFICAS

Pero no solamente el cáncer puede estar originado por los genes o por su expresión desequilibrada, sino que hay muchos más ejemplos de enfermedades que tienen un origen genético y que en la actualidad se ha podido observar la presencia de numerosos alelos mutados en diferente posición dentro del gen, siendo esta variabilidad de alelos mutados diferentes y propias de determinadas poblaciones geográficas.

La enfermedad fibrosis quística. La fibrosis quística (FQ), enfermedad autosómica recesiva, está caracterizada principalmente por afectar al sistema respiratorio, y también páncreas, hígado y tracto gastrointestinal. Tiene una prevalencia de 1 en 2.000 a 2.500 nacidos vivos en poblaciones caucásicas, representando la enfermedad autosómica recesiva más común en esta población. Está causada por la mutación del gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (**CFTR**), que se encuentra en el cromosoma 7 humano, manifestándose en una disfunción de la proteína reguladora, asociada a un transporte anormal de sodio y cloro en el epitelio que, como consecuencia, se presenta con secreciones espesas y viscosas que predisponen a infecciones a nivel pulmonar, además de repercusiones a nivel de otros sistemas.

La mutación del ***CFTR*** más prevalente en la población caucásica es la **Delta-F508 (ΔF508**), dada por una deleción de fenilalanina en la posición 508. Este alelo mutado es responsable de aproximadamente el 70% de los pacientes con fibrosis quística, llegando a estimarse que aproximadamente el 50% de todos los pacientes con fibrosis quística identificados como homocigotos para esta mutación tiene un ancestro en el norte de Europa. Además, este genotipo está generalmente asociado a las formas más graves de la enfermedad y al compromiso de páncreas y tracto gastrointestinal. En otras poblaciones americanas o asiáticas son otros alelos los mutados en otras posiciones.

O la enfermedad de la **hemofilia.** El Factor VIII de la coagulación es una proteína codificada por el gen *F8*, considerado uno de los mayores genes situado en el brazo largo del cromosoma X. Hasta la fecha, se ha informado un total de **2.320 variantes o alelos del gen** *F8* en la base de datos de mutaciones genéticas humanas (Human Gene Mutation Database — HGMD), la gran base de datos que intenta recoger todas las lesiones genéticas conocidas que causan enfermedades. Un estudio reciente realizado en Próximo Oriente ha explorado nuevas variantes del **Factor VIII** en los pacientes con **hemofilia A**

para analizar su espectro mediante el análisis genético con la técnica de la secuenciación de nueva generación. Entre las personas con hemofilia A grave, la variante más frecuente se encontró en la inversión del intrón 22, con una tasa de frecuencia del 42%. La segunda variante más frecuente es una inversión en el intrón 1, con una prevalencia de alrededor del 15% entre los pacientes con hemofilia A. El estudio identificó un total de 10 variantes en muestras individuales de ADN, entre las cuales 5 eran nuevas variantes y 5 previamente publicadas. Los datos clínicos de los pacientes asociados a las muestras mostraron que tenían **una expresión del Factor VIII inferior al 1%** (por tanto, hemofilia grave) con hemorragias episódicas, y que estaban en uno o más regímenes de tratamiento. Por lo tanto, las nuevas variantes identificadas están asociadas a la enfermedad hemorrágica hereditaria vinculada al cromosoma X. **(**Al-Allaf *et al.,* 2019). Los resultados obtenidos del estudio enriquecerán la base de datos de las variantes del FVIII. Además, podrían ser útiles para el desarrollo del *screening* genético de posibles pacientes con hemofilia A.

2. PERSONALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

Cada individuo tiene variaciones genéticas únicas en su pangenoma. Comprender estas variaciones permite el diseño de terapias personalizadas, adaptadas a las necesidades genéticas específicas del paciente. Esto puede aumentar significativamente la efectividad de los tratamientos y minimizar los efectos secundarios.

Es aquel tratamiento diseñado exclusivamente para una persona concreta en base a sus características personales. O al menos, con el nuevo Pangenoma humano el poder acercarse mucho m**á**s a las características de una población concreta, y no de modo general a toda la humanidad. (Huntsman and Ladanyi, 2018).

3. IDENTIFICACIÓN DE TERAPIAS NUEVAS

Al entender las variantes genéticas presentes en el pangenoma, se pueden descubrir nuevas dianas terapéuticas y desarrollar medicamentos específicos que se dirijan a las causas genéticas subyacentes de las enfermedades.

El enfoque de la terapia génica tiene como objetivo alterar el material genético dentro de una célula diana. Las mutaciones genéticas pueden provocar una ganancia o pérdida de función de un gen en particular y convertirlo en un objeto causante para iniciar el crecimiento canceroso. Es aquí donde entra en juego el papel crucial de las técnicas de terapia génica para alterar este material

genético defectuoso mediante la entrega de genes terapéuticos o moléculas inhibidoras de genes, como pequeños ácidos ribonucleicos interferenciales (ARNip), con un enfoque especializado para mitigar esta crisis. Los datos han demostrado que, en el caso del CHC, las técnicas de terapia génica manifestaron resultados excepcionales en el tratamiento de pacientes en todo el mundo. Las estrategias de terapia génica podrían ser *in vivo*, en las que un producto genético se administra directamente al cuerpo de un paciente utilizando un sistema de administración viral o no viral por vía intravenosa, intraarterial, intratumoral. (High et al., 2019).

Entre los enfoques actuales para la terapia se encuentran:

a) La administración de genes mediada por vectores no virales como elemento responsable de transportar e introducir con precisión el material genético a su destino diana, sin descuidar la preocupación por la seguridad y la eficacia. Los vectores no virales más utilizados son las nanopartículas (NP), que están compuestas de polímeros, lípidos, péptidos, partículas inorgánicas o una combinación de estos vectores. Actualmente se están realizando ensayos clínicos con varios enfoques basados en vectores no virales como NCT027160 12 y NCT04682847. (Cordis, 2023).

b) Administración de genes no virales basados en lípidos

Se han explorado vectores no virales tanto lipídicos como derivados de lípidos como vías para la transferencia terapéutica de genes en el cáncer hepático. Dependiendo de las cargas electrónicas, se clasifican en lípidos catiónicos, neutros y aniónicos. Las nanopartículas de lípidos catiónicos (LNP) interactúan mejor con los ácidos nucleicos debido a su carga negativa, y los lípidos neutros y aniónicos son adecuados para la administración de fármacos.

c) Técnicas de terapia génica mediada por vectores virales

Aunque los sistemas de administración no virales se muestran prometedores en los estudios preclínicos, hay muy pocos ensayos clínicos que utilicen esta estrategia. Por el contrario, existe un enfoque de terapia génica basada en virus en múltiples ensayos clínicos debido a la especificidad del objetivo y la alta expresión transgénica. Además, aunque la técnica de terapia génica basada en virus tiene su riesgo inherente y requiere garantizar la seguridad, la falta de toxicidad y la eficacia en los ensayos clínicos, a lo largo de los años numerosos estudios en múltiples indicaciones de enfermedades han demostrado que los enfoques basados en virus son seguros y eficaces. Los vectores virales se derivan de virus recombinantes que incluyen adenovirus (AD) y virus adenoasociados (AAV), retrovirus (RV), lentivirus (LV), virus vaccinia (VACV) y virus del herpes simple (HSV). (Encina, 2022).

d) Terapia con profármacos enzimáticos dirigidos por genes (GDEPT)

Entre los diversos enfoques de terapia génica contra el cáncer, la terapia génica suicida implica una estrategia única que consiste en incorporar la transformación selectiva de un compuesto no tóxico en un fármaco citotóxico dentro de las células cancerosas. La razón detrás de la integración del gen suicida bajo el control de un tumor o de un promotor específico de una célula es que restringe la expresión del transgén que induce el suicidio precisamente dentro de la célula tumoral, lo que conduce a la apoptosis y, al mismo tiempo, minimiza el impacto en las células adyacentes sanas normales. Se ha demostrado que este método es más eficaz en el tratamiento de tumores sólidos y pacientes quimiorresistentes. La terapia génica con fármacos enzimáticos dirigidos por genes también es crucial para mejorar la eficacia de la radioterapia. (Sánchez y Vázquez-Duhalt, 2014).

e) Desarrollo de Terapias de Edición Genética: CRISPR/Cas9

Repeticiones palindrómicas cortas agrupadas regularmente espaciadas y proteína 9 asociada a CRISPR (CRISPR/Cas9). Las tecnologías de edición genética, como CRISPR-Cas9, se están utilizando para corregir mutaciones genéticas. El conocimiento del pangenoma es crucial para identificar las mutaciones que deben corregirse y desarrollar terapias de edición genética precisas y seguras.

El sistema CRISPR/Cas9 es una excelente herramienta de edición del genoma para interpretar los fundamentos moleculares de la resistencia a los medicamentos y refinar los resultados clínicos. El sistema consta de un ARN guía que dirige el sistema hacia una secuencia objetivo y la nucleasa Cas9 que escinde el ADN bicatenario en esa ubicación específica. Se identificó por primera vez en bacterias que regulan la respuesta inmune adaptativa como un mecanismo defensivo contra la infección por fagos. La amplia gama de aplicaciones CRISPR/Cas9 conduce a la apertura de diversos horizontes en la ciencia médica. (Mojica, Juez y Rodríguez-Valera, 1993; Mojica *et al.,* 2000. Barrangou, 2014; Hall, 2017; Mojica y Almendros, 2017; Llambí y Arruga, 2018).

En el caso de la terapia génica en pacientes con CHC, un sistema CRISPR/Cas9 ha hecho una contribución notable en la búsqueda de posibles dianas diagnósticas y terapéuticas.

f) Enfoques de inmunoterapia para el tratamiento del cáncer

Las terapias con **células madre pluripotentes inducidas (iPS)**

Hoy se pueden manipular células humanas de adulto y generar células con pluripotencialidad inducida (iPS), se ha visto que poseen el mismo potencial de

crecimiento y diferenciación de las células madre embrionarias (Shin´ya Yamanaka, Nobel 2012),

Las ventajas técnicas de las iPS son muchas ya que no inducen rechazo inmunológico, lo que abre la posibilidad de crear fármacos específicos para un paciente determinado; no requiere la utilización de óvulos humanos, la técnica es muy fácil de realizar y su coste es reducido.

La utilización de la información genética contenida en el Pangenoma está marcando la posibilidad clave para las terapias.

La utilización de células *CAR-T*

Es un tipo de tratamiento en el que los linfocitos T del paciente se modifican en el laboratorio, para que ataquen a las células cancerosas. Las células T se extraen de la sangre del paciente, y en el laboratorio, se les añade el gen de un receptor especial que se une a cierta proteína de las células cancerosas del paciente. Este receptor especial se llama receptor de antígeno quimérico (*CAR*). En el laboratorio se producen grandes cantidades de células T con *CAR* y se administran al paciente mediante infusión.

La terapia CAR-T es una terapia genética *ex vivo* destinada a reprogramar el sistema inmunológico para tratar el cáncer. Las células cancerosas que expresan antígenos específicos de células cancerosas y CAR son receptores recombinantes modificados sintéticamente que se unen a antígenos específicos expresados en las células cancerosas de los pacientes. Las células T se aíslan de la sangre de los pacientes, se modifican para expresar CAR a través de vectores lentivirus y luego se reintroducen en los pacientes. Estas células T activadas reconocen las células cancerosas que expresan antígenos y las matan, se produce la apoptosis de dichas células. La selección de antígenos para el diseño de CAR es un desafío enorme, ya que los antígenos de tumores sólidos también se expresan con frecuencia en la superficie de las células no cancerosas, lo que dificulta la eficacia terapéutica.

Existen algunos objetivos comunes para la terapia con células CAR-T en el cáncer hepático, el más común es el Glypican-3 (GPC3), un proteoglicano de heparán sulfato de 70 kDa, expresado en, aproximadamente, el 75% de los pacientes con este tipo de cáncer, pero no en los hepatocitos normales. Los estudios han demostrado la prometedora eficacia de GPC3-CAR-T en la supresión del crecimiento tumoral mediante xenoinjertos derivados de pacientes (PDX) de CHC. Como tal, GPC3-CAR-T se está evaluando en múltiples ensayos clínicos de fase 1. Los ensayos clínicos aún se encuentran en la fase de reclutamiento y la eficacia aún está por determinarse. (Chakraborty and Sarkar, 2022).

Un obstáculo en el uso eficaz de la terapia CAR-T es la toxicidad, que incluye el síndrome de liberación de citoquinas, el efecto fallido del objetivo y los efectos fuera del objetivo. Se ha formulado un enfoque potencial para mitigar la toxicidad de las células CAR-T mediante la implementación de «interruptores de apagado» o una estrategia de gen suicida para reducir selectivamente las células CAR-T ante la aparición de un evento adverso con la ayuda de un agente secundario. Un enfoque para la construcción de células CAR-T implica la expresión de receptores de quimiocinas en las células CAR-T que complementan y responden a las quimiocinas derivadas de tumores.

La terapia con células CAR-T es eficaz en los cánceres líquidos y, en 2017, la FDA aprobó Tisagenlecleucel (nombre comercial: Kymriah) para la leucemia linfoblástica aguda y el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) y Axicabtagen ciloleucel (nombre comercial: Yescarta) para DLBCL y linfoma no Hodgkin. La FDA también ha aprobado varias terapias con células CAR-T dirigidas a BCMA para el mieloma múltiple.

La terapia LIT usa células T llamadas linfocitos infiltrantes tumorales que se encuentran en el tumor. Estos linfocitos se extraen del paciente y en el laboratorio se averigua cuáles de estos reconocen mejor a las células tumorales. (Raut and Raut, 2023).

Los linfocitos seleccionados se tratan con sustancias que los hacen multiplicarse rápidamente en grandes números.

La idea de este método es que los linfocitos que están dentro o cerca del tumor son capaces de reconocer las células tumorales. Sin embargo, es probable que no haya suficientes de estos linfocitos para destruir el tumor o para superar las señales que el tumor emite para deprimir el sistema inmunitario. El administrar grandes números de linfocitos que reaccionan mejor al tumor puede ayudar a superar estos obstáculos.

4. CONSEJO GENÉTICO

Para las familias con historial de enfermedades genéticas, el análisis del pangenoma puede proporcionar información valiosa para el asesoramiento genético. Ayuda a entender los riesgos y las posibilidades de que las futuras generaciones hereden ciertas condiciones genéticas.

5. INVESTIGACIÓN DE ENFERMEDADES RARAS

Muchas enfermedades raras están relacionadas con variaciones genéticas específicas. El estudio del pangenoma puede ser fundamental para la

investigación y el tratamiento de estas condiciones, ya que estas variaciones pueden ser más comunes en ciertas poblaciones o grupos étnicos. Cuando se lee el material genético de una persona se pueden identificar cambios (mutaciones) que pueden ser benignas, patológicas o tener un significado incierto, es decir, aquellas en las que no se puede concluir si producen enfermedad. Actualmente, cuando se mapea una secuencia de un paciente, a veces hay una fracción significativa que no se puede mapear. El pangenoma permitirá cubrir estos vacíos de información ya que se dispone de una secuencia de referencia mucho más completa. No obstante, la tecnología y la práctica humana no puede evitar que exista todavía un cierto error en la secuenciación genética.

Al hito del pangenoma se une también otro paso de gigante, la edición genética, una tecnología en expansión que permite agregar quitar o alterar material genético en ciertos lugares del genoma. Ambos representan grandes avances para entender y para tratar/curar las enfermedades raras.

El Pangenoma Humano actual incluye **Variabilidad** ya que contiene las variantes genéticas, como sustituciones de nucleótidos, inserciones, deleciones y variaciones en número de copias (CNV), que son únicas para ciertas poblaciones o individuos. Representa la **Diversidad Genética** porque comprende la diversidad genética entre las personas, mostrando cómo los genes y las secuencias genómicas pueden variar significativamente de una persona a otra. Y **es dinámico** ya que a medida que se secuencian más genomas humanos, el pangenoma se expande y se actualiza para reflejar nuevas variaciones descubiertas en diferentes poblaciones.

BIOÉTICA Y DESAFÍOS

El Pangenoma Humano también plantea cuestiones éticas y legales importantes, como la privacidad de la información genética, la discriminación genética y la toma de decisiones informadas sobre pruebas genéticas.

Privacidad y Confidencialidad: La información genómica es altamente sensible. La identificación de individuos a través de datos genéticos plantea preocupaciones sobre la privacidad y la confidencialidad. Es crucial garantizar medidas de seguridad para proteger la identidad de las personas. Una actividad que se está llevando a cabo que demuestra la ignorancia en la gente es que algunas empresas invitan por unos pocos euros a regalar a un familiar o amigo su genoma, para lo cual solicitan una muestra de saliva en una torunda de algodón, lo remiten a la empresa y ésta les proporciona la secuenciación de una determinada región del genoma, pero la empresa tiene la posibilidad de quedarse con la información del genoma completo. Así, muchas empresas de

este tipo han vendido la información de manera poco ética y se han hecho con cientos de genomas conociendo el origen y la región geográfica.

El genoma de cada persona es algo propio y totalmente confidencial. Es nuestro mayor valor, después de la vida. Contiene la información de lo que somos y seremos en el futuro. Por tanto, privacidad y confidencialidad son fundamentales.

El Archivo Europeo de Genomas y Fenomas, que dispone de 16 petabytes de datos de salud muy sensibles para investigación científica, está custodiado en el superordenador MareNostrum de Barcelona y en Cambridge. El MareNostrum contiene más de un millón de genomas de ciudadanos europeos. Es el llamado Banco invisible.

Consentimiento Informado: Obtener un consentimiento informado adecuado de los donantes de muestras es fundamental. Los participantes deben comprender cómo se utilizarán sus datos genómicos y deben tener la opción de retirar su consentimiento en cualquier momento.

Discriminación Genética: El conocimiento de ciertas variaciones genéticas puede llevar a la discriminación, por ejemplo, en seguros de salud o empleo. Es importante legislar para proteger a las personas contra la discriminación basada en su información genética.

Equidad y Representatividad: Asegurar que las muestras utilizadas en la investigación sean representativas de diversas poblaciones para evitar sesgos y garantizar que los beneficios de la investigación se distribuyan equitativamente.

Beneficio Compartido: Garantizar que las comunidades y los países de origen compartan los beneficios de la investigación basada en los datos del pangenoma, especialmente cuando se recolectan muestras en países en desarrollo.

En resumen, las implicaciones éticas y legales relacionadas con el pangenoma humano son fundamentales para garantizar que la investigación genómica se lleve a cabo de manera responsable y justa, respetando los derechos y la dignidad de los individuos y las comunidades involucradas.

El conocimiento del pangenoma humano es fundamental para entender la diversidad genética y las diferencias entre las poblaciones humanas de varias maneras:

Variabilidad Genética: El pangenoma humano incluye todas las variantes genéticas presentes en diferentes individuos y poblaciones. Esto permite analizar las diferencias en los genes, las mutaciones y las estructuras genómicas entre personas, lo que lleva a una comprensión más profunda de la variabilidad genética.

Las diferencias en la frecuencia de los alelos contribuyen a diferencias de grupo en la incidencia de algunas enfermedades monogénicas y pueden contribuir a diferencias en la incidencia de algunas enfermedades comunes. Para las enfermedades monogénicas, la frecuencia de los alelos causales generalmente se correlaciona mejor con la ascendencia, ya sea familiar (por ejemplo, síndrome de Ellis-van Creveld entre los amish de Pensilvania) o étnica, enfermedad de Tay-Sachs entre las poblaciones judías asquenazíes) o geográfica (hemoglobinopatías entre personas con antepasados que vivieron en regiones palúdicas).

Incluso con enfermedades comunes que involucran numerosas variantes genéticas y factores ambientales, los investigadores señalan evidencia que sugiere la participación de alelos distribuidos diferencialmente con efectos pequeños a moderados. Los ejemplos citados con frecuencia incluyen hipertensión, diabetes, obesidad y cáncer de próstata. Sin embargo, en ninguno de estos casos se ha demostrado que la variación alélica en un gen de susceptibilidad explica una fracción significativa de la diferencia en la prevalencia de la enfermedad entre los grupos, y el papel de los factores genéticos en la generación de estas diferencias sigue siendo incierto. (Risch *et al.* 2002)

Algunas otras variaciones, por otro lado, son beneficiosas para los humanos, ya que previenen ciertas enfermedades y aumentan la posibilidad de adaptarse al medio ambiente. Por ejemplo, mutación en el gen *CCR5* que protege contra el SIDA. Este gen está ausente en la superficie de la célula debido a una mutación. Sin el gen CCR5 en la superficie, no hay nada a lo que los virus del VIH se adhieran y se unan. Por lo tanto, la mutación en el gen *CCR5* disminuye la posibilidad de que una persona corra el riesgo de padecer SIDA. La mutación en *CCR5* también es bastante popular en ciertas áreas, con más del 14% de la población portadora de la mutación en Europa y alrededor del 6-10% en Asia y África del Norte. (Limborska *et al.,* 2002).

Evolución Humana: Al estudiar las variaciones en el pangenoma, los científicos pueden rastrear eventos evolutivos clave en diferentes poblaciones. Esto ayuda a comprender cómo los humanos han evolucionado y se han adaptado a diversos entornos a lo largo del tiempo.

Identificación de Marcadores Genéticos: El pangenoma puede ayudar a identificar marcadores genéticos específicos de ciertas poblaciones, lo que es útil en estudios de historia poblacional y migración. También se utiliza en la investigación forense para identificar la ascendencia genética de individuos desconocidos.

Enfermedades Genéticas Poblacionales: Al analizar las variantes genéticas en diferentes poblaciones, los científicos pueden identificar mutaciones

específicas que están vinculadas a ciertas enfermedades en grupos poblacionales específicos. Esto tiene implicaciones importantes para la prevención y el tratamiento de enfermedades genéticas en esas poblaciones.

Farmacogenómica: Las diferencias en el pangenoma pueden influir en cómo diferentes poblaciones responden a los medicamentos. Comprender estas diferencias es esencial para la farmacogenómica, que busca desarrollar tratamientos y medicamentos personalizados según la genética de cada individuo y población.

Evolución del Cerebro y el Lenguaje: Investigaciones sobre el pangenoma han permitido identificar genes y regiones genómicas asociadas con el desarrollo del cerebro humano y el lenguaje, arrojando luz sobre la evolución de estas características únicas de los humanos.

El pangenoma humano proporciona una ventana a nuestra evolución, revelando no solo los cambios genéticos fundamentales que han ocurrido a lo largo del tiempo, sino también cómo estos cambios han contribuido a nuestra adaptación y diversidad como especie.

La nueva referencia del pangenoma humano ayudará a comprender cómo las variantes genómicas influyen en la salud. En última instancia, esto ayudará a mejorar las pruebas genéticas y, al mismo tiempo, ofrecerá una comprensión más clara de cómo los tipos de variaciones genéticas afectan a la salud y la enfermedad.

Es una vía para abordar enfermedades raras y no tan raras de base genética

Este pangenoma humano mejorará sustancialmente el diagnóstico genético, tanto el de las enfermedades raras como, especialmente, de las enfermedades complejas, en que las variantes estructurales han sido un caballo de batalla.

La esperanza es que una vez que se capture la suficiente diversidad, se obtengan los mismos resultados de diagnóstico independientemente del origen de la población.

Por ello, el proyecto del Pangenoma no termina aquí: los investigadores están buscando ampliar la muestra que contemple el material genético de grupos étnicos más aislados.

La investigación en enfermedades raras, en cáncer y en otras patologías de origen genético, se verá beneficiada por estos avances. Actualmente millones de personas en el mundo carecen de diagnóstico para su patología. Con la oportunidad de conocer las variaciones estructurales que conforman el genoma humano, esta oscuridad poco a poco será aclarada.

Los objetivos se han cumplido:

El objetivo de **secuenciar el genoma humano y localizar todos los genes y marcadores genéticos conocidos**. También se ha buscado el identificar variantes genéticas comunes asociadas con enfermedades, lo que abre el camino para la medicina personalizada y una mayor comprensión de la base genética de diversas condiciones de salud.

Significado histórico: La finalización del Proyecto del Genoma Humano está siendo un hito histórico en la ciencia y la medicina. Marca el comienzo de una nueva era en la investigación genética y la biología molecular, que tiene un impacto significativo en la comprensión de la genética humana y en el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos.

Implicaciones médicas: El conocimiento que proporciona el Pangenoma está siendo de una gran utilidad para la investigación médica. Se pueden identificar genes asociados con enfermedades, lo que permite mejorar el diagnóstico y el tratamiento de diversas afecciones genéticas.

En resumen, con el Pangenoma humano de este año 2023, se han utilizado innovaciones en tecnología, diseño de estudios y asociaciones globales para construir un pangenoma humano que servirá de referencia de ahora en adelante. Contiene una representación más precisa y diversa de la variación genómica global, mejora los estudios de asociación entre genes y enfermedades en todas las poblaciones, amplía el alcance de la investigación genómica a las regiones más repetitivas y polimórficas del genoma, y sirve como el recurso genético definitivo para futuras investigaciones biomédicas y la Medicina de precisión.

Como todo, en la Ciencia Médica se abren nuevos horizontes que, a su vez, cuando éstos se logren volverán a abrirse otros nuevos.

Esta es la grandeza y el reto que significa progresar en Medicina e ir avanzando y profundizando en el saber, para hacer frente al gran reto de la lucha contra las enfermedades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Al-Allaf FA, Abduljaleel Z, Bogari NM, Owaidah TMA, Taher MM, Athar M, Elsendiony A, Abalkhail H, Abdellatif A, Elbjeirami W, Bouazzaoui A. 2019. Identification of six novel factor viii gene variants using next generation sequencing and molecular dynamics simulation. *Acta Biochim Pol.* 66(1): 23-31.

Arruga MV. 2015. Epigenética. ¿Somos únicamente la expresión de nuestro genotipo, o hay interacciones entre los genes y factores externos que modifican nuestro fenotipo?. Discurso de ingreso como Académica de Número en la Real Academia de Ciencias de Zaragoza.

Barrangou R. 2014. Cas9 targeting and the CRISPR revolution. *Science,* 344: 707-708.

Cancer Genome Atlas Research Network. 2013. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 368: 2059–74.

Chakraborty E, Sarkar D. 2022. Emerging Therapies for Hepatocellular Carcinoma (HCC). *Cancers (Basel).* 14(11): 2798.

Church D. 2013. Le génie dans vos genes: médecíne épigénétique et nouvelle biologie de l'intention, Dangles.

Cordis. *https://cordis.europa.eu/article/id/89224-optimised-viralfree-gene-therapy/es*

dbGaP. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gap/

dbSNP. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/

dbVar. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/dbvar/

Encina G. 2022. Avances en terapia génica en humanos: algunos conceptos básicos y un recorrido histórico. Rev. Med. Clin. Condes. 33 (2): 109-118.

Epigenomics Help. Bethesda (MD). 2014. National Center for Biotechnology Information (US)

Gene. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene*

Genes and disease. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22183/*

Genetic Testing Registry. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/*

Hall M, Reid JE, Burbidge LA, Pruss D, Deffenbaugh AM, Frye C, Wenstrup RJ, Ward BE, Scholl TA, Noil WW. 2009. BRCA1 and BRCA2 mutations in women of different ethnicities undergoing testing for hereditary breast-ovarian cancer. *Cancer.* 115 (10): 2222-2233.

Hall SS. 2017. Modificar nuestra herencia. ¿Llegaremos a controlar nuestro destino genético?. *Investigación y Ciencia.* Especial 30: 18-24.

High KA, Roncarolo MG. 2019. Gene therapy. *N. Engl. J. Med.* 381: 455–464.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45786/? report=reader

https://es.wikipedia.org/wiki/Victoria_Arruga

https://www.youtube.com/watch?v=eNNwAVwYfiQ&t=1447s

https://www.youtube.com/watch?v=rn0a0Wer2As&t=7s

Huntsman DG, Ladanyi M. 2018. The molecular pathology of cancer: from pan-genomics to post-genomics. *J Pathol.* 244(5): 509-511.

Jin B, Li Y, Robertson D. 2011. DNA methylation: Superior or Subordinate in the Epigenetic Hierarchy?. Gen Cancer 2(6):607-617.

Kriaucionis S, Heintz N. 2009. The nuclear DNA base 5-hydroxymethylcytosine is present in Purkinje neurons and the brain. Science 324(5929):929-930.

Liao WW, Asri M, Ebler J, Doerr D, Haukness M, Hickey G, Lu S, Lucas JK, Monlong J, Abel HJ, Buonaiuto S, Chang XH, Cheng H, Chu J, Colonna V, Eizenga JM, Feng X, Fischer C, Fulton RS, Garg S, Groza C, Guarracino A, Harvey WT, Heumos S, Howe K, Jain M, Lu TY, Markello C, Martin FJ, Mitchell MW, Munson KM, Mwaniki MN, Novak AM, Olsen HE, Pesout T, Porubsky D, Prins P, Sibbesen JA, Sirén J, Tomlinson C, Villani F, Vollger MR, Antonacci-Fulton LL, Baid G, Baker CA, Belyaeva A, Billis K, Carroll A, Chang PC, Cody S, Cook DE, Cook-Deegan RM, Cornejo OE, Diekhans M, Ebert P, Fairley S, Fedrigo O, Felsenfeld AL, Formenti G, Frankish A, Gao Y, Garrison NA, Giron CG, Green RE, Haggerty L, Hoekzema K, Hourlier T, Ji HP, Kenny EE, Koenig BA, Kolesnikov A, Korbel JO, Kordosky J, Koren S, Lee H, Lewis AP, Magalhães H, Marco-Sola S, Marijon P, McCartney A, McDaniel J, Mountcastle J, Nattestad M, Nurk S, Olson ND, Popejoy AB, Puiu D, Rautiainen M, Regier AA, Rhie A, Sacco S, Sanders AD, Schneider VA, Schultz BI, Shafin K, Smith MW, Sofia HJ, Abou Tayoun AN, Thibaud-Nissen F, Tricomi FF, Wagner J, Walenz B, Wood JMD, Zimin AV, Bourque G, Chaisson MJP, Flicek P, Phillippy AM, Zook JM, Eichler EE, Haussler D, Wang T, Jarvis ED, Miga KH, Garrison E, Marschall T, Hall IM, Li H, Paten B. 2023. A draft Human Pangenome reference. *Nature,* 617: 312-324.

Limborska SA, Balanovsky OP, Balanovskaya EV, Slominsky PA, Schadrina MI, Livshits LA, Kravchenko SA, Pampuha VM. 2002. Analysis of CCR5Delta32 geographic distribution and its correlation with some climatic and geographic factors. *Hum. Hered.* **53** (1): 49-54.

Liverpool L. 2023. First human 'pangenome' aims to catalogue genetic diversity. *Nature.* 617(7961): 444-445.

Llambí S, Arruga MV. 2018. Selecciones de Genética Veterinaria I. Editorial Linza. 144 págs. ISBN 978-84-697-9330-5.

Ma B, France M, Ravel J. 2020. Meta-pangenoma: At the crossroad of Pangenomics and Meta-genomics. In: Tettelin, H., Medini, D. (eds) The Pangenome. Springer, Cham. *https://doi.org/10.1007/978-3-030-38281-0_9.*

Mahar NS, Satyam R, Sundar D, Gupta I. 2023. A systematic comparison of human mitochondrial genome assembly tools. *BMC Bioinformatics*. 24(1): 341.

MedGen. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/medgen/*

Miga KH, Wang T. 2021. The need for a human pangenome reference sequence. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 22: 81–102.

Mojica FJM, Almendros C. 2017. El descubrimiento de CRISPR. *Investigación y Ciencia*. Especial. 4-11.

Mojica FJM, Díez-Villaseñor C, Soria E, Juez G. 2000. Biological significance of a family of regularly spaced repeats in the genomes of Archaea, Bacteria and mitochondria. *Mol. Microbiol.* 36: 244–246.

Mojica, FJM, Juez G, Rodríguez-Valera FE. 1993. Transcription at different salinities of *Haloferax mediterranei* sequences adjacent to partially modified *PstI* sites. *Mol. Microbiol.* 9: 613-621.

Morita H, Komuro I. 2016. A Strategy for Genomic Research on Common Cardiovascular Diseases Aiming at the Realization of Precision Medicine: Personal Insights and Perspectives. *Circ Res.* 119 (8): 900-903.

NCBI. 2015. *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/epigenomics/?term=MyCollection*

NCBI. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene*

Need AC, Goldstein DB. 2009. Next generation disparities in human genomics: concerns and remedies. *Trends Genet.* 25: 489–494.

Nelson HD, Pappas M, Cantor A, Haney E, Holmes R. 2019. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for *BRCA*-Related Cancer in Women Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 322(7): 666-685. doi:10.1001/jama.2019.8430.

Nurk S, Koren S, Rhie A, Rautiainen M, Bzikadze AV, Mikheenko A, Vollger MR, Altemose N, Uralsky L, Gershman A, Aganezov S, Hoyt SJ, Diekhans M, Logsdon GA, Alonge M, Antonarakis SE, Borchers M, Bouffard GG, Brooks SY, Caldas GV, Chen NC, Cheng H, Chin CS, Chow W, de Lima LG, Dishuck PC, Durbin R, Dvorkina T, Fiddes IT, Formenti G, Fulton RS, Fungtammasan A, Garrison E, Grady PGS, Graves-Lindsay TA, Hall IM, Hansen NF, Hartley GA, Haukness M, Howe K, Hunkapiller MW, Jain C, Jain M, Jarvis ED, Kerpedjiev P, Kirsche M, Kolmogorov M, Korlach J, Kremitzki M, Li H, Maduro VV, Marschall T, McCartney AM, McDaniel J, Miller DE, Mullikin JC, Myers EW, Olson ND, Paten B, Peluso P, Pevzner PA, Porubsky D, Potapova T, Rogaev EI, Rosenfeld JA, Salzberg SL, Schneider VA, Sed-

lazeck FJ, Shafin K, Shew CJ, Shumate A, Sims Y, Smit AFA, Soto DC, Sovi I, Storer JM, Streets A, Sullivan BA, Thibaud-Nissen F, Torrance J, Wagner J, Walenz BP, Wenger A, Wood JMD, Xiao C, Yan SM, Young AC, Zarate S, Surti U, McCoy RC, Dennis MY, Alexandrov IA, Gerton JL, O'Neill RJ, Timp W, Zook JM, Schatz MC, Eichler EE, Miga KH, Phillippy AM. 2022. The complete sequence of a human genome. *Science.* 376 (6588):44-53.

Ohgami RS, Arber DA. 2015. The diagnostic and clinical impact of genetics and epigenetics in acute myeloid leukemia. Int Jnl Lab Hem 37 (Supl. 1): 122-132.

OMIM. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/*

PheGenI. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gap/phegeni*

Postiglioni A, García CB, Rincón G, Arruga MV. 2011. Methylation specific PCR analysis in *COL8A1* promoter in Creole cattle carrier of rob (1;29). *Electron J Biotechnol* 14 (3): *http://dx.doi.org/10.2225/vol14-issue 3-fulltext-12*

Raut M, 2023. Role of lymphocyte immunization therapy (LIT) in repeated miscarriages- A review. *AJRI*, 89 (2): 32-48. doi.org/10.1111/aji.13629

Rebbeck *et al.* 2018. Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Hum Mutat.* 39(5): 593-620.

Risch N, Burchard E, Ziv E, Hua T. 2002. Categorization of humans in biomedical research: genes, race and disease. *Gen. Biol.* **3** (7): 20-45. doi:10.1186/gb-2002-3-7-

Rhie A, McKarthy SA, Fedrigo O, Damas J, Formenti G, Koren S, Uliano-Silva M, Chow W, Fungtanasan A, Kim J, Lee Ch, June Ko B, Chaisson M, Gedman EL, Cantin LJ, Thibaud-Nissen S, Haggerty L, Bista I, Schmid M, Haase B, Mountcastle J, Winkler S, Paez S, Howard J, Vernes SC, Lama TM, Grutzner F, Warren WC, Balakrishnan CN, Burt D, George JM, Biegler MT, Iorns D, Digby A, Eason D, Robertson B, Edwards T, Wilkinson M, Turner G, Meyer A, Kautt AF, Franchini P, Detrich III HW, Svardal H, Wagner M, Naylor GJP, Pippel M, Malinsky M, Mooney M, Simbirsky M, Hannigan BT, Pesout T, Houck M, Misuraca A, Kingan SB, Hall R, Kronenberg Z, Sovi I, Dunn C, Ning Z, Hastie A, Lee J, Selvaraj S, Green RE, Putnam NH, Gut I, Ghurye J, Garrison E, Sims Y, Collins J, Pelan S, Torrance J, Tracey A, Wood J, Dagnew RE, Guan D, London SE, Clayton DF, Mello CV, Friedrich SR, Lovell PV, Osipova E, Al-Ajli FO, Secomandi S, Kim H, Theofanopoulou C, Hiller M, Zhou Y, Harris RS, Makova KD, Medvedev P, Hoffman J, Masterson P, Clark K, Martin F, Howe K, Flicek P,

Walenz BP, Kwak W, Clawson H, Diekhans M, Nassar L, Paten B, Kraus RHS, Crawford AJ, Gilbert MTP, Zhang G, Venkatesh B, Murphy RW, Koepfli K-P, Shapiro B, Johnson WE, Di Palma F, Marques-Bonet T, Teeling EC, Warnow T, Marshall Graves J, Ryder OA, Haussler D, O'Brien SJ, Korlach J, Lewin HA, Howe K, Myers EW, Durbin R, Phillippy AM, Jarvis ED. 2021. Towards complete and error-free genome assemblies of all vertebrate species. *Nature*, 592: 737–746.

Sánchez P, Vázquez-Duhalt R. 2014. Cápsides virales como nanoacarreadores enzimáticos para quimioterapia. *Rev Dig Univ.* 15 (8). ISSN 1607 – 6079.

Schneider VA, *et al.* 2017. Evaluation of GRCh38 and de novo haploid genome assemblies demonstrates the enduring quality of the reference assembly. Genome Res. 27, 849–864.

Soubry A. 2015. Epigenetic inheritance and evolution: A paternal perspective on dietary influencies. *Progress Bioph Mol Biol* 3: 1-7.

Tahiliani M, Koh KP, Shen Y. 2009. Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1. *Science* 324 (5929): 930-935.

Waddington CH. 1942. The epigenotype. *Endeavour* 1: 18-20.

Wang T, Antonacci-Fulton L, Howe K, Lawson HA, Lucas JK, Phillippy AM, Popejoy AB, Asri M, Carson C, Chaisson MJP, Chang X, Cook-Deegan R, Felsenfeld AL, Fulton RS, Garrison EP, Garrison NA, Graves-Lindsay TA, Ji H, Kenny EE, Koenig BA, Li D, Marschall T, McMichael JF, Novak AM, Purushotham D, Schneider VA, Schultz BI, Smith MW, Sofia HJ, Weissman T, Flicek P, Li H, Miga KH, Paten B, Jarvis ED, Hall IM, Eichler EE, Haussler D and the Human Pangenome Reference Consortium. 2022. The Human Pangenome Project: a global resource to map genomic diversity. *Nature,* 604: 437-446.

Yamanaka S. 2013. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2012. Nobelprize.org. Nobel Media AB Web.

Zahl P-H, Strand BH, Mæhlen J. 2004. Breast cancer incidence in Norway and Sweden during introduction of nation-wide screening: prospective cohort study. *BMJ. 328*: 921–924.

Zammatteo D. 2014. L'impact des émotions sur l'ADN, Éditions Quintessence.

SOLEMNE SESIÓN CONJUNTA DE APERTURA
DEL CURSO DE LAS ACADEMIAS DE ARAGÓN

REAL ACADEMIA DE NOBLES Y BELLAS ARTES
DE SAN LUIS

REAL ACADEMIA DE MEDICINA

REAL ACADEMIA DE CIENCIAS EXACTAS, FÍSICAS,
QUÍMICAS Y NATURALES

ACADEMIA ARAGONESA DE JURISPRUDENCIA
Y LEGISLACIÓN

ACADEMIA DE FARMACIA «REINO DE ARAGÓN»

DÍA 7 DE NOVIEMBRE DE 2023

PRESIDE EL

EXCMO. SR. D. JOSÉ ANTONIO MAYORAL MURILLO

EL PATRIMONIO BIBLIOGRÁFICO EN BIBLIOTECAS PARTICULARES

POR EL

ILMO. SR. D. JOSÉ LUIS MELERO RIVAS
ACADÉMICO DE NÚMERO
DE LA REAL ACADEMIA DE NOBLES Y BELLAS ARTES DE SAN LUIS

*Publicado en tomo aparte

Dra. Dª Nuria Tobajas Morlana

SESIÓN CIENTIFICA
DEL DÍA 16 DE NOVIEMBRE DE 2023

PRESIDE EL

EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

ANSIEDAD PREOPERATORIA: EVALUACIÓN Y FACTORES ASOCIADOS

POR LA

DRA. Dª. NURIA TOBAJAS MORLANA

PSICÓLOGA. DOCTORA EN CIENCIAS DE LA SALUD Y DEL DEPORTE

PRESENTADA POR EL

ILMO. SR. D. JAVIER MARTÍNEZ UBIETO

ACADÉMICO DE NÚMERO

Ilmo. Sr. D. Javier Martínez Ubieto

Excelentísimo Señor Presidente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza, Excelentísimos e Ilustrísimos señoras y señores académicos, autoridades, compañeros y amigos, señoras y señores.

Sirvan mis primeras palabras para poner de manifiesto mi agradecimiento a la junta de gobierno por haberme encomendado esta presentación, para recibir y reconocer a una destacada profesional en el campo de la psicología. La Dra. Nuria Tobajas. Este momento es doblemente especial, ya que no solo celebramos los logros de una brillante trayectoria sino que también me enorgullece compartir la alegría con aquellos que la conocen de cerca: como hija y sobrina de amigos queridos

La medicina y la psicología, aunque distintas en su enfoque, comparten la misma misión fundamental: la búsqueda del bienestar humano. La salud física y mental están intrínsecamente ligadas, y hoy nos va a mostrar la contribución significativa de la psicología a la comprensión y promoción de la salud integral.

En la intersección entre la medicina y la psicología, encontramos un terreno fértil para la colaboración y la comprensión mutua. Los desafíos de la salud no pueden abordarse de manera aislada, y es a través de la integración de conocimientos y enfoques que podemos aspirar a un bienestar holístico.

Por lo que respecta a mi especialidad la relación entre la psicología y la anestesia es crucial en el ámbito médico, ya que ambas disciplinas trabajan de la mano para garantizar la seguridad y el bienestar de los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos. La psicología desempeña un papel fundamental en la preparación emocional de los individuos antes de la anestesia, así como en la gestión de posibles efectos psicológicos posteriores.

Antes de una intervención, es común que los pacientes experimenten ansiedad y temor relacionados con la cirugía y la anestesia. Los profesionales de la salud mental, como psicólogos y psiquiatras, colaboran estrechamente con el equipo de anestesiología para evaluar y abordar estos aspectos emocionales. La información clara y la comunicación efectiva son esenciales para disipar los miedos y ansiedades, lo que contribuye a un estado mental más tranquilo antes del procedimiento.

Durante la administración de la anestesia, la psicología también juega un papel significativo. La anestesia general, por ejemplo, induce un estado de inconsciencia temporal. Los anestesiólogos se esfuerzan por personalizar la experiencia anestésica de cada paciente, considerando factores psicológicos como la tolerancia al estrés y las experiencias previas con procedimientos quirúrgicos. La adaptación de la anestesia a las necesidades individuales contribuye a una transición más suave hacia y desde el estado de inconsciencia.

Además, la anestesia regional y local, que se utiliza en procedimientos más específicos, puede involucrar la colaboración directa con el paciente. En estos casos, la psicología desempeña un papel activo en la preparación del individuo, permitiéndole comprender el procedimiento y participar activamente en su propio cuidado. La participación activa puede reducir la ansiedad y mejorar la cooperación durante la administración de anestesia.

Después de la cirugía, los aspectos psicológicos también son cruciales en la recuperación del paciente. Algunos individuos pueden experimentar efectos emocionales como confusión, miedo o incluso depresión después de despertar de la anestesia. Los profesionales de la salud mental colaboran con el equipo de anestesiología para brindar apoyo emocional y estrategias de afrontamiento, asegurando una transición más suave hacia la recuperación.

En resumen, la interacción entre la psicología y la anestesia abarca desde la preparación emocional antes de la cirugía hasta el apoyo psicológico después de la anestesia. La comprensión y la atención a los aspectos emocionales son esenciales para garantizar una experiencia quirúrgica exitosa y una recuperación emocionalmente saludable.

En este contexto se enmarca la conferencia de la Dra Tobajas que versara sobre. la ansiedad preoperatoria, esta, es una respuesta emocional común que experimentan muchas personas antes de someterse a una intervención quirúrgica. Esta ansiedad puede manifestarse de diversas maneras, como nerviosismo, preocupación, insomnio o cambios en el estado de ánimo. Se origina en la incertidumbre y el miedo asociados con el procedimiento quirúrgico, la anestesia, los posibles riesgos y el resultado final.

La ansiedad preoperatoria puede afectar negativamente la experiencia del paciente y tener repercusiones en su bienestar general. Fisiológicamente, puede provocar aumento de la frecuencia cardíaca, tensión muscular y sudoración, contribuyendo a un estado de malestar. Además, esta ansiedad puede interferir con la capacidad del paciente para concentrarse y tomar decisiones informadas sobre su cuidado.

Es esencial que los profesionales de la salud reconozcan y aborden la ansiedad preoperatoria. La información clara y honesta sobre el procedimiento, los riesgos y los cuidados postoperatorios puede ayudar a reducir la incertidumbre. Asimismo, las estrategias de relajación, la orientación psicológica y el apoyo emocional son herramientas importantes para mitigar la ansiedad.

La ansiedad preoperatoria no solo impacta en el bienestar emocional del paciente, sino que también puede afectar la recuperación postoperatoria. Un abordaje integral que incluya la atención a la salud mental contribuirá a un proceso quirúrgico más positivo y a una recuperación más efectiva.

Al abordar los desafíos de nuestros pacientes, nuestra distinguida invitada ha demostrado un compromiso excepcional con la excelencia académica, la empatía y el cuidado de sus pacientes. Su labor ha trascendido los límites de lo convencional, explorando nuevas fronteras en la comprensión de la mente humana y contribuyendo al progreso de la ciencia psicológica

Ahora pasare brevemente a hacer un resumen de su actividad tanto docente como investigadora Nacida en Zaragoza el 22 septiembre 1986.

Licenciada en Psicología por la Universidad Autónoma de Barcelona, año 2009.

Doctora en Ciencias de la Salud y del Deporte por la Universidad de Zaragoza. Año 2023. Con calificación sobresaliente *cum laude*.

Licenciada en psicopedagogía por UAB 2010.

Grado de magisterio por la Universidad internacional de La Rioja 2014.

Master de formación del profesorado, año 2012.

Diploma de especialización en accidentes de tráfico: emergencias,reanimación y transporte sanitario título propio de Universidad Zaragoza

Habilitada como psicóloga general sanitaria por el colegio de psicólogos

Actualmente, es profesora en el Departamento de Educación del Gobierno de Aragón.

Ha sido Profesora asociada del Departamento de Psicología y Sociología de la Universidad de Zaragoza y del Departamento de Educación los años 2013-2015, y ha impartido docencia en los títulos propios de Accidentes de tráfico y cuidados de anestesia y reanimación de la Universidad de Zaragoza desde 2010 hasta 2020.

Ha realizado numerosos cursos de formación en el ámbito de la psicología y de la educación

Ha participado como autora de comunicaciones en varios Congresos de la sociedad aragonesa de anestesia, reanimación y terapia del dolor y en Congresos de Inteligencia Emocional y Bienestar.

Consejera del Instituto de estudios sigenenses Miguel Servet.

Miembro colaborador del grupo de investigación OPICS de la Universidad de Zaragoza, dirigido por el Dr. Carlos Salavera.

Para terminar no debemos olvidar que detrás de cada logro extraordinario hay un apoyo sólido, y hoy queremos reconocer y agradecer a los padres y familiares que han sido fuente de inspiración y aliento en este camino. La familia y la amistad son pilares fundamentales que sostienen nuestras vidas, y es emocionante ver cómo estas relaciones también han influido en la trayectoria profesional de nuestra distinguida psicóloga.

He dicho.

ANSIEDAD PREOPERATORIA: EVALUACIÓN, FACTORES ASOCIADOS Y EL VALOR DE LA EDUCACIÓN

Excmo. Sr. Presidente
Distinguidas autoridades
Excelentísimos e Ilustrísimos Sras. Y Sres. Académicos;
Señoras y señores;

Mis primeras palabras son de agradecimiento a la Junta Directiva de la Real Academia de Medicina de Zaragoza por haberme invitado a pronunciar esta conferencia en esta docta y prestigiosa Corporación.

Gratitud que hago extensiva a los sus Excmos. E Ilmos. miembros, quienes admiro y respeto.

Gratitud, de manera especial, al Prof. Javier Martínez Ubieto, académico de Anestesiología, uno de los grandes maestros en esta disciplina, por su generosa presentación llena de afecto que me distingue y me honra.

Mi intervención ante ustedes es un honor, pero siento una enorme responsabilidad, ya que me encuentro en presencia de figuras relevantes de la Medicina Aragonesa y Española. Es para mí un privilegio dirigirme a ustedes ante tan distinguida audiencia.

Y seguidamente, paso a exponer la conferencia que lleva por título: Ansiedad Preoperatoria: evaluación y factores asociados.

La ansiedad es una sensación de tensión debida a la anticipación de un peligro inminente, según la American Psychological Association, 2022 (1).

La ansiedad preoperatoria se describe como un estado emocional no agradable, y un sentimiento de incerteza, inquietud, y miedo asociado con la hospitalización, cirugía y anestesia. La ansiedad preoperatoria es un fenómeno frecuente del que se desconoce con exactitud el porcentaje de pacientes que sufren ansiedad en el periodo preoperatorio, cuyas cifras dispares se oscilan por debajo de 20 % hasta 80 % en los diferentes estudios analizados.

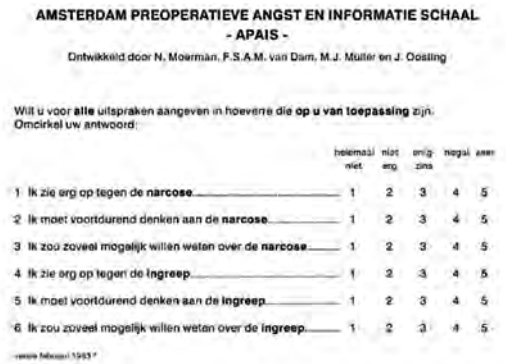
La ansiedad y la cirugía son las causas generales de la ansiedad preoperatoria. En la literatura científica analizada, se ha relacionado la ansiedad preoperatoria con la calidad de vida y bienestar, náuseas y vómitos, afectación a los resultados postoperatorios, aumento de anestesia y fármacos, complicaciones quirúrgicas, mayor estancia hospitalaria, dolor postoperatorio, mortalidad, delirium postoperatorio y calidad de sueño.

Los factores investigados en las diferentes investigaciones son: culturales y gepgráficos (país y cultura), sociodemográficos (sexo, edad, nivel de estudios, situación laboral, estado civil o tener hijos), de intervención quirúrgica (especialidad, tipo de anestesia, necesidad de información, presencia de cáncer, experiencia quirúrgica, entre otros) o personalidad, sueño o la encima catecol-O-metil transferasa.

La European Society of Anaesthesioloy recomienda la valoración de la ansiedad en el estudio preoperatorio (2). No obstante, algunas de las técnicas que se usan son medidas indirectas o subjetivas de la ansiedad o suele haber limitación de tiempo por los profesionales sanitarios.

La existencia de escalas de medida de la ansiedad preoperatoria se han hallado útiles por su fácil manejo y bajo coste económico. Aunque hay alguna escala especialmente larga para poder administrar en el tiempo estipulado por los profesionales sanitarios. Entre las escalas de evaluación de la ansiedad preoperatoria encontramos HADS (escalas de ansiedad y depresión hospitalarias) (3) o VAS o EVA en español (escala visual analógica) (4).

La escala Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS) de la Dra. Moerman y sus colaboradores (5) ha adquirido gran relevancia por su sencillez y no ser necesario un profesional de Psicometría para su administración. Además, ha sido validada en múltiples contextos e idiomas. Es de las escala psicométrias más usadas para medir la ansiedad preoperatoria, junto con el State-Trait Anxiety Inventory de Spielber (6).



AMSTERDAM PREOPERATIEVE ANGST EN INFORMATIE SCHAAL
- APAIS -

Ontwikkeld door N. Moerman, F.S.A.M. van Dam, M.J. Muller en J. Oosting

Wilt u voor **alle** uitspraken aangeven in hoeverre die **op u van toepassing** zijn.
Omcirkel uw antwoord:

	helemaal niet	niet erg	enig-zins	nogal	zeer
1 Ik zie erg op tegen de **narcose**	1	2	3	4	5
2 Ik moet voortdurend denken aan de **narcose**	1	2	3	4	5
3 Ik zou zoveel mogelijk willen weten over de **narcose**	1	2	3	4	5
4 Ik zie erg op tegen de **ingreep**	1	2	3	4	5
5 Ik moet voortdurend denken aan de **ingreep**	1	2	3	4	5
6 Ik zou zoveel mogelijk willen weten over de **ingreep**	1	2	3	4	5

Existen dos tipos de intervenciones adecuadas para mejorar la ansiedad preoperatoria: las intervenciones farmacológicas y las intervenciones no farmacológicas. Además, se remarca la importancia de la educación sobre la ansiedad preoperatoria y sus conseciencias. Se han investigado diferentes técnicas: la música, estimulación auricular, hipnosis, Tik Tok, acupuntura y proporcionar información con métodos multimedia y audiovisuales, entre otros. No obstante, la entrevista y a la transmisión de información individual adaptada al paciente siguen siendo factores de suma importancia e implicación.

Hemos estudiado las propiedades psicométricas de APAIS, resultando una escala con buena fiabilidad y validez, además de útil en la valoración de la ansiedad preoperatoria. Se hacen necesarios más estudios que afiancen el uso de instrumentos psicométricos para valorar la ansiedad preoperatoria, así como que clarifiquen su prevalencia. Permitiendo así, reducir el posible sufrimiento derivado y los riesgos perioperatorios, mejorando la calidad asistencial.

A causa a los riesgos derivados de la ansiedad preoperatoria es necesaria la implantación de estas enseñanzas tanto en los Grados Universitarios sanitarios como en la Formación Profesional sanitaria.

Debido a la importancia y a las consecuencias de la ansiedad preoperatoria, es un asunto que no se debe descuidar para poder intervenir y evitar las posibles implicaciones (7).

En este siglo XXI se esperan grandes avances en salud mental. El trabajo en equipo y la multidisciplinariedad, que implica la colaboración entre profesionales, son requisitos indispensables en cualquier trabajo de investigación que persiga progresar en una disciplina tan amplia como la salud, priorizando la prevención.

Como dice el profesor José María Civeira en su discurso inaugural en esta casa en el año 2015: «Debemos transformar la oferta de asistencia sanitaria hacia actividades preventivas y estadios precoces de la enfermedad.»

Muchas gracias a todos por su atención,

He dicho.

BIBLIOGRAFÍA

Dictionary of Pshychology: Anxiety [Internet]. American Psychological Association, 2022.

De Hert S, Staender S, Fritsch G, Hinkelbein J, Afshari A, Bettelli G, *et al.* Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol. 2018;35(6):407-65.

Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. Junio de 1983;67(6):361-70.

Aitken RC. Measurement of feelings using visual analogue scales. Proc R Soc Med. 1969; 62(10): 989–93

Moerman N, van Dam FS, Muller MJ, Oosting H. The Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS). Anesth Analg 1996;82(3): 445–451.

Spielberger CD, Sydeman SJ. State-Trait Anxiety Inventory and State- Trait Anger Expression Inventory. En: The use of psychological testing for treatment planning and outcome assessment. Hillsdale, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates, Inc; 1994. p. 292-321.

Jovanović K, Kalezić N, Šipetić Grujičić S. Preoperative anxiety: an important, but neglected issue. Medicinska istraživanja 2022; 55(3):53-8.

SESIÓN CIENTIFICA
DEL DÍA 30 DE NOVIEMBRE DE 2023

PRESIDE EL

EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

CATARATAS PEDIÁTRICAS

POR EL

ILMO. SR. D. JOSÉ ÁNGEL CRISTÓBAL BESCÓS

ACADÉMICO DE NÚMERO
DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE ZARAGOZA

Ilmo. Sr. D. José Ángel Cristóbal Bescós

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA CATARATA PEDIÁTRICA

RESUMEN

Hace diecinueve años comenzamos a implantar lentes intraoculares multifocales difractivas en la cirugía de la catarata monolateral pediátrica. Varios fueron los motivos que nos animaron en nuestro comienzo. Por una parte, nuestra experiencia en las cataratas traumáticas de la infancia con lentes multifocales con resultados satisfactorios y por otra parte, el avance indudable de las técnicas quirúrgicas y de las nuevas lentes multifocales.

Los resultados obtenidos en estos años, nos demuestran con claridad en nuestra experiencia, que el tratamiento quirúrgico de la catarata pediátrica unilateral o bilateral, si las condiciones son las adecuadas, es el implante de lentes multifocales.

EDITORIAL

Hablar de catarata infantil es hablar de la existencia de una opacidad de cristalino que produce déficit visual en individuos de 0 a 15 años. Aunque la frecuencia estimada de esta patología no sea elevada (1 a 15/10.000 niños), su relevancia como causa de ceguera tratable bien merece una actualización de conceptos y visión general de las posibilidades de tratamiento.

La catarata pediátrica puede ser uni o bilateral, estacionaria o progresiva. Esto engloba desde las cataratas nucleares embrionarias o fetales, que aparecen en el momento del nacimiento, hasta las progresivas. Lo primero que debemos considerar en cada caso es el pronóstico visual, que dependerá de factores relacionados con la opacidad cristaliniana, pero también del entorno sanitario y familiar.

Como oftalmólogo dedicado a la práctica quirúrgica de la patología del segmento anterior, mi intención ha sido incorporar los avances obtenidos en el campo de la Oftalmología y la Óptica en el adulto, a las técnicas quirúrgicas

y terapias postoperatorias en las cataratas infantiles. La incorporación de LIO plegables, los cálculos de potencias modificados según la edad, nuevas fórmulas biométricas, la práctica de capsulorrexis anteriores y posteriores manuales o con femtosegundo, las vitrectomías anteriores mecanizadas y cirugía de pequeña incisión, son avances que hemos ido incorporando a la cirugía de la catarata infantil y que nos han proporcionado mejores resultados quirúrgicos, menores reacciones inflamatorias en el potoperatorio, menor astigmatismo inducido y en general una disminución del número de complicaciones y reintervenciones en estos casos. Con el objetivo de progreso y calidad hace 20 años que nos planteamos la posibilidad de implantar LIO multifocales difractivas en niños comenzando por aquellos casos de cataratas infantiles donde la presbicia pseufáquica ocasionada pudiera ser más difícil de tratar, como ocurre en las cataratas infantiles unilaterales y en las que el ojo contralateral es emétrope (1,2,3,4).

Actualmente considero el empleo de LIO multifocal, trifocal, EDOF en estos casos como técnica de elección, como solución cómoda y estética que permite realizar actividades propias de la infancia, favorece el cumplimiento de la rehabilitación visual y proporciona un mejor desarrollo psicosocial y emocional. (1,2,5,6)

¿Cuándo una catarata pediátrica es visualmente significativa?

—No permite ver el reflejo rojo de fondo.

—Pierden habilidad para atrapar objetos con la palma de la mano.

—Opacidad mayor de 3mm. Que ocupa el eje visual.

—Presencia de signos de alarma: estrabismo, nistagmus, fotofobia, etc.

Atendiendo a la clasificación de las cataratas pediátricas, si consideramos el grupo de las cataratas centrales, las nucleares generalmente son congénitas y estacionarias, aunque las del embrionario-fetal pueden ser evolutivas, pero las zonulares suelen ser progresivas y de buen pronóstico, pues casi siempre son bilaterales. En el grupo de las anteriores, la polar anterior suele ser pequeña y no afectar a la visión, pero la piramidal anterior provoca con frecuencia cambios corticales circundantes que obligan a su extracción quirúrgica. (Figura 1, 2, 3).

Figura 1: Catarata infantil cortico-nuclear

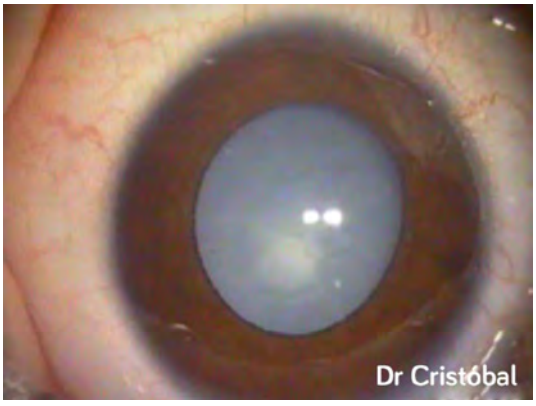


Figura 2: Catarata nuclear difusa y polar posterior

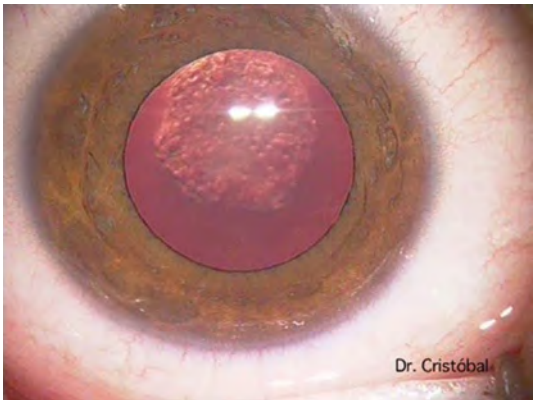


Figura 3: Catarata traumática

TRATAMIENTO

La actitud terapéutica de una catarata congénita dependerá del tipo de opacidad (parcial o total) y de si es unilateral o bilateral.

¿Qué casos hay que intervenir?

Casos de alto riesgo de desarrollo de ambliopía

—Cataratas unilaterales

—Presentes en el momento del nacimiento

—Opacidades situadas en el eje visual

—Opacidades densas

¿Cuándo hay que intervenir?

Cuando la catarata es visualmente significativa.

—No permite ver el reflejo rojo de fondo

—Opacidad mayor de 3 mm. Que ocupa el eje visual

—Presencia de signos de alarma

Una vez decidida la cirugía, debe hacerse lo antes posible para evitar la ambliopía por deprivación (2 primeros meses en opacidades congénitas).

Peculiaridades de la cirugía

—Técnica quirúrgica «delicada»

—Mayor incidencia de opacificación del eje visual que en el adulto

—Mayor reactividad (inflamación, sinequias…)

—Dificultad del cálculo de la LIO

Mecanismos de opacificación del eje visual

—Proliferación y migración de células epiteliales en cápsula posterior

—Membranas inflamatorias

—Opacificación de la hialoides anterior

Técnicas quirúrgicas. Maniobras especiales

• Tinción capsular y capsulorrexis cuidadosa (Figura 4). Precisa de tracciones centrípetas por su tendencia a la extensión centrífuga.

• Maniobras para evitar la opacificación del eje visual:

—Capsulorrexis posterior (Figura 5). Es una maniobra necesaria en menores de 3 años y recomendable en menores de 5 años. Tras inyección de viscoelastico en el espacio de Berger.

—Vitrectomía anterior. La hialoides anterior tiene más densidad en el niño y funciona como puente para la migración y proliferación de células epiteliales.

—Captura de la óptica de la LIO en la capsulorrexis posterior con LIO de 3 piezas. (Figura 6, 7).

VENTAJAS: Previene la opacificación capsular al favorecer el contacto de ambas cápsulas. Mejora el centrado. Establece una barrera definitiva entre humor acuoso y vítreo (compartimentación).

INCONVENIENTES: Su dificultad técnica, ya que requiere una capsulotomía porterior centrada y ligeramente menor que el diámetro de la óptica de la LIO.

• Tratamiento y control postoperatorio.

—Se deben utilizar antiinflamatorios esteroideos por vía sistémica controlados por pediatría, además del tratamiento tópico.

—Control oftalmológico precoz y diario.

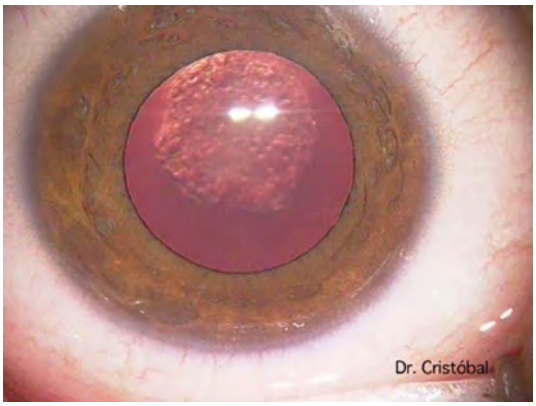


Figura 4: Capsulorrexis anterior

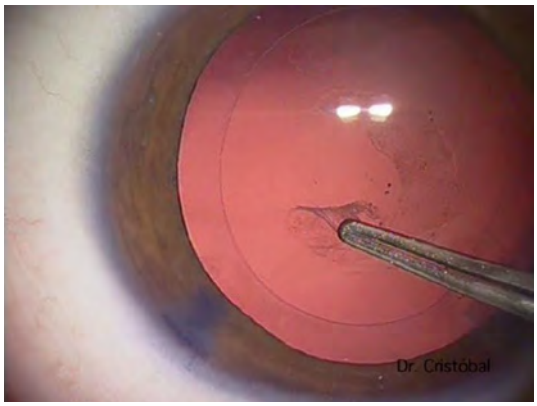


Figura 5: Capsulorrexis posterior

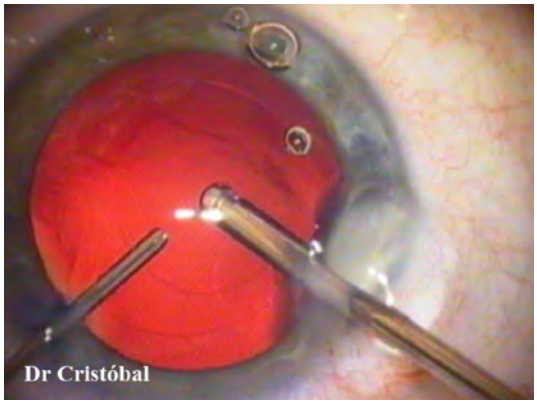


Figura 6: Vitrectomía anterior

Figura 7: Captura de la óptica en la capsulorrexis posterior

TRATAMIENTO ÓPTICO

Cirugía sin LIO.

Gafas. Permiten una correcta rehabilitación visual en casos bilaterales sin anisometropías. El problema son las altas correcciones necesarias.

Lentes de contacto que permiten corregir las grandes anisometropías.

—LIO en 1er. Tiempo. Lentes de cámara posterior intrasacular, siempre que sea posible.

Nuestra refracción objetivo:

• < de 2 años. Hipocorrección. Reducir 20% potencia de la LIO. Objetivo +2

• 2-6 años. Hipocorreción. Reducir 10% potencia de la LIO. Objetivo +1

• > de 6 años. Hipocorreción +0.50 o emetropía.

—LIO en 2º tiempo

—LIO multifocal

Debemos seleccionar la LIO multifocal con menor sensibilidad al descentramiento, mayor pupilo independencia ya que los niños tienen mayor diámetro pupilar, diseño que asegure la estabilidad a lo largo del tiempo y material que asegure la resistencia al deterioro y opacificación.

REQUISITOS:

—Crecimiento ocular suficiente (> 3 años)

—Cálculo biométrico adecuado

—Pronóstico visual favorable

—Posibilidad de seguimiento postoperatorio

—Soporte capsular óptimo

VENTAJAS:

—Favorece el cumplimiento de la rehabilitación visual

—Evita la necesidad de corrección óptica con gafas bifocales o progresivas

—Es la solución más cercana a la acomodación natural

—Proporciona un mejor desarrollo psicosocial y emocional, al no sentirse portador de una minusvalía.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cristóbal JA, del Buey MA, Palomar MT, Remón L. Lente intraocular multifocal difractiva Acrysof Restor en catarata infantil monolateral. Microcirugía Ocular 2004;12(4):165-168.
2. Cristóbal JA, Remón L, Del Buey MA, Montés-Micó R. Multifocal intraocular lenses for unilateral cataract in children. J Cataract Refract Surg 2010;36(12):2035-2040.
3. Lapid-Gortzak R, van der Meulen IJ, Jellema HM, Mourits MP, Neuwendaal CP. Seven-year follow-up of unilateral multifocal pseudpphakia in a child. Int Ophthajmol. 2017;37(1):267-270.
4. Ram J, Agarwal A, Kumar J, Gupta A. Bilateral implantation of multifocal versus monofocal intraocular lens in children above 5 years of age. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.2014; 252(3);441-447.
5. Cristobal JA, Mateo A, del Buey MA. LIO difractivas en la infancia. En Alfonso JF: Lentes intraoculares bifocales, multifocales y acomodativas en la cirugía del cristalino. Monografía SECOIR 2007. Mcline SL. Madrid. 181-187.
6. Cristóbal JA, del Buey MA, Ascaso FJ, Remón L. Lentes intraoculares multifocales en niños. En Lorente R, Mendicute J: Cirugía del cristalino. LXXXIV Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología 2008. Macline. Madrid. 845-852.

SOLEMNE SESIÓN DE CLAUSURA DEL CURSO 2023
DEL DÍA 14 DE DICIEMBRE DE 2023

PRESIDE EL

EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

UNA VISIÓN DE LA RADIOLOGÍA EN LA MEDICINA DE PRECISIÓN

POR EL

EXCMO. SR. D. LUÍS MARTÍ BONMATÍ

ACADÉMICO DE NÚMERO
DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

PRESENTADO POR EL

EXCMO. SR. D. LUIS MIGUEL TOBAJAS ASENSIO

PRESIDENTE Y ACADÉMICO DE NÚMERO

*Original no disponible

Excmo. Sr. D. Luis Miguel Tobajas Asensio

Excmo. Sr. D. Luis Martí Bonmatí

PREMIO ANALIZA & MONTPELLIER LABORATORIO 2023

TESIS DOCTORAL

FENOTIPO CLÍNICO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR EN LA ERA DEL TRATAMIENTO PROLONGADO BOPOLIPEMIANTE DEL SIGLO XXI

AUTORA

DRA. Dª VICTORIA MARCO BENEDÍ

* Resumen de la tesis doctoral premiada

La hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) es la enfermedad monogénica más frecuente en el adulto, causada por mutaciones en los genes que incluyen *LDLR, APOB, PCSK9 y APOE*, afecta entre 1/200 y 1/250 sujetos. Las características clínicas, incluyen una elevada incidencia de enfermedad coronaria prematura. En los últimos años se ha observado una evolución en el fenotipo de estos pacientes. El fenotipo clásico de la HFHe, muy probablemente, se ha modificado sustancialmente, siendo mucho más heterogéneo del que se mostraba en sus descripciones iniciales, en especial por una mayor esperanza de vida libre de enfermedad cardiovascular en estos pacientes, por otro lado, por un diagnóstico más preciso y un tratamiento más eficaz.

Como objetivo, se planteó el estudio de enfermedades potencialmente asociadas con la HFHe diferentes a la enfermedad coronaria clásica, como la estenosis aórtica o las cataratas. Además, estudiamos las posibles diferencias en el fenotipo que pudieran plantear el origen parental de la mutación responsable de la HFHe y entre las concentraciones de Lp(a) en las distintas hipercolesterolemias hereditarias. Por último, presentamos una actualización de las causas de muerte por enfermedad cardiovascular y no cardiovascular en HFHe en la era del tratamiento hipolipemiante.

Como conclusión podemos decir que el fenotipo actual de la HFHe caracterizada genéticamente es substancialmente diferente al descrito en el siglo pasado, con una menor prevalencia de enfermedad cardiovascular y una menor mortalidad cardiovascular.

PREMIO PREVISIÓN SANITARIA NACIONAL 2023

TITULO

UNA HISTORIA DE COOPERACIÓN

AUTOR

DR. D. JOAQUÍN YANGÜELA TERROBA

* Resumen del trabajo premiado

Se trata de un relato sobre la experiencia del autor en Cooperación Internacional. Habiendo comenzado de forma más o menos casual a colaborar en un Proyecto para crear un Dispensario, el conocimiento de la realidad de la República Dominicana le llevó a implicarse en proyectos muy diversos. Desde crear un Dispensario, que fue el proyecto inicial, hasta ser los detonantes de que el Gobierno dominicano pusiera en marcha el primer plan de prevención del VIH/SIDA.

Posteriormente, la demanda de compañeros sanitarios para tener experiencias de cooperación hicieron que se creara una Asociación para dar cobertura a los voluntarios. Así nació la Asociación Riojana de Solidaridad Anacaona, que ha acompañado a más de 100 riojanos que han querido dedicar sus conocimientos y sus vacaciones a trabajar de forma altruista en R. Dominicana y, en menor medida, en Haití.

Se hace un llamamiento a otros compañeros para que descubran esta oportunidad de practicar la solidaridad, a la que, como médicos, nos sentimos inclinados.

PREMIO EXCMO. SR. D. RAFAEL GÓMEZ-LUS 2023

TITULO

BEYOND CC398: CHARACTERISATION OF OTHER TETRACYCLINE AND METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS GENETIC LINEAGES CIRCULATING IN SPANISH HOSPITALS

AUTORA

DRA. Dª CARMEN TORRES MANRIQUE

* Resumen del trabajo premiado

El trabajo que se presenta titulado «Beyond CC398: Characterisation of Other Tetracycline and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Genetic Lineages Circulating in Spanish Hospitals» es el fruto de un amplio estudio multicéntrico, que ha sido coordinado por la Dra Carmen Torres, autora de correspondencia de la publicación, y que presenta la candidatura en nombre de todo el equipo. En el estudio multicéntrico han participado microbiólogos clínicos de 20 hospitales españoles, pertenecientes a 13 provincias de 10 comunidades autónomas diferentes, así como investigadores de la Universidad de La Rioja pertenecientes al grupo de investigación «Resistencia a los antibióticos desde el enfoque OneHealth (OneHealth-UR). Es de destacar que en este trabajo han participado los 7 hospitales de Aragón (4 de la provincia de Zaragoza, 2 de la de Huesca y 1 de la de Teruel).

El grupo OneHealth-UR, cuya investigadora principal es la Dra. Carmen Torres, lleva más de tres décadas estudiando el fenómeno de la resistencia bacteriana a los antibióticos en cepas clínicas y comensales de origen humano, animal, alimentario y medioambiental. Es uno de los grupos pioneros en abordar el estudio de la resistencia desde una nueva perspectiva global y multidisciplinar One Health. La interconexión entre las personas, los animales y su entorno evidencia la necesidad de este enfoque.

En el año 2005, el grupo OneHealth-UR inició la línea de investigación sobre la epidemiología de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), uno de los importantes problemas de resistencia que preocupan actualmente en el ámbito clínico. *S. aureus* es un patógeno oportunista que frecuentemente forma parte de la microbiota normal de piel, mucosas y de las fosas nasales de humanos y animales. En ese año 2005 se publicaron los primeros trabajos que alertaban de la presencia y diseminación en países del centro de Europa de clones de SARM asociados al ganado (SARM-AG) de la línea genética CC398, especialmente en cerdos sanos. También comenzaron a detectarse cepas SARM CC398 en infecciones adquiridas en la comunidad en humanos que estaban en contacto con estos animales. Además de CC398, existen otras líneas genéticas de SARM-AG que están obteniendo relevancia en el panorama de la salud pública y que se encuentran en la interfaz animal-hombre. Algunas se han relacionado con el ganado porcino (CC1, CC9 o CC97), ganado vacuno (CC130, CC425), caballos (CC8) y/o aves de corral (CC5).

El grupo OneHealth UR, en colaboración con hospitales de Zaragoza, detectó y caracterizó algunos de los primeros casos clínicos en España, demostrando, mediante técnicas de tipado molecular, la transferencia de esta línea genética de los animales de granja al hombre. La resistencia a la tetraciclina (Tet^R) es considerada como un buen marcador fenotípico para la detección de aislados SARM-AG del complejo clonal CC398.

El trabajo que se presenta es la continuación de un estudio multicéntrico publicado en 2019 (doi: 10.1093/jac/dkz180), coordinado también por la Dra Carmen Torres. El objetivo era determinar la prevalencia de SARM CC398 entre las cepas clínicas y epidemiológicas con fenotipo TetR-SARM obtenidas durante 6 meses en 20 hospitales españoles ubicados en regiones con diferente densidad de cría de cerdos. Se llevó a cabo una completa caracterización de las cepas SARM CC398. La principal conclusión fue que, en España, la prevalencia del linaje zoonótico SARM CC398 está estrechamente relacionada con la densidad de granjas porcinas de las zonas en las que están ubicados los hospitales.

En el presente trabajo se realiza una completa caracterización de las cepas **Tet^R-SARM no CC398** obtenidas en los 20 hospitales españoles anteriormente indicados, estudiando su fenotipo y genotipo de resistencia a los antibióticos, el tipado molecular para determinar los linajes asociados, la detección del sistema de evasión inmune humano (IEC) y los genes de leucocidina Panton-Valentine (PVL) y factores de virulencia. Se observa una alta proporción de cepas pertenecientes al linaje genético CC1 (46%), así como a los linajes CC5, CC8 y CC45 (11% cada uno). Se concluye que la resistencia a la tetraciclina es también un marcador para detectar otras líneas genéticas SARM asociadas al ganado, ya que el 27,4% de las cepas TetR-SARM no CC398 carecen del sistema IEC (carecen del marcador *scn*, central del sistema IEC) y pertenecen a los linajes CC1, CC5, CC8 y CC30, de posible origen animal.Se proponen marcadooires fenotu¡ipocos y genotípicos para la detección en el laboratrio estos linajes que están en la interfaz animal-hombre. Este estudio ha tenido una gran aplicación a nivel de hospitalario en nuestro país.

Más allá de la importancia y relevancia de los resultados obtenidos sobre la transmisión de SARM de animales a humanos, este trabajo pone de manifiesto la necesidad de la colaboración entre grupos de investigación y profesionales de la salud ya que es crucial para la recopilación de muestras, datos y comprender la dinámica de la resistencia a antibióticos.

DIPUTACIÓN
Đ ZARAGOZA