

IN MEMORIAM

Dra. D.^a María Teresa Miras Portugal*

Rosa Basante Pol**, Eva Delpón Mosquera **

rbasante@farm.ucm.es, edelpon@med.ucm.es



Académica de Número de la Sección de Farmacia, medalla número 26.

En su toma de posesión, celebrada el día 06-03-2019, pronunció el discurso de ingreso: *Los receptores de nucleótidos: piezas clave en la formación del sistema nervioso.*

<https://www.rade.es/academico.php?item=26>

* Palabras pronunciadas. en la sesión académica de la RADE en memoria de la Dra. D.^a María Teresa Miras Portugal celebrada el 18-01-2023

** Académicas de Número de la Sección de Farmacia de la Real Academia de Doctores de España

A LA MEMORIA DE MARÍA TERESA MIRAS PORTUGAL: LA AMIGA

Rosa Basante Pol

Agradezco a la Junta de Gobierno de esta Real Corporación que me haya permitido participar hoy en la sesión necrológica en Memoria de nuestra compañera académica, la Excm. Sra. D.^a María Teresa Miras Portugal. Lo que es para mí un gran honor, sin dejar de reconocer que fue mucho más grato cuando la Junta de Gobierno me designó para contestar, en su nombre, al discurso de ingreso en esta casa de la Dra. Miras. Fue una espléndida sesión que, como la mayoría de ustedes conocen, se celebró el día 6 de marzo de 2019 y que nunca olvidaré. Porque como dejó escrito Antoine de Saint-Exupéry: *Las cosas no valen por el tiempo que duran, sino por la huella que dejan*, y he de confesarles que dicha huella es imborrable.

En dicho discurso me dedicaba estas palabras: “a Rosa me une una profunda amistad y una forma de analizar las situaciones complejas con buena disposición y tratando de comprender las variadas razones del alma humana. Lo que es siempre emocionante, sobre todo bajo el prisma gallego-berciano puede alcanzar a perfilar esos universos que la mente humana es capaz de imaginar y construir...”. Era cierto, ¡éramos amigas!

Se atribuye a Aristóteles que: *El amigo basado en la virtud es el verdadero amigo*. Por eso, aun desde el dolor y la emoción que me embarga, deseo que mis palabras sean un sentido homenaje a la amistad y a la alegría de haber podido compartir tantas y tantas cosas con esa gran mujer, ¡todo un ejemplo!, que fue María Teresa Miras Portugal.

La muerte, triste, pálida y divina, al fin de nuestros años nos espera, escribió D.^a Emilia Pardo Bazán, y un 27 de mayo, de 2021, M. Teresa se nos fue; en silencio y *ligera de equipaje*, citando a Machado, sumiéndonos en ese profundo dolor del alma. Si bien es cierto que, parafraseando a San Agustín, *Aquellos que nos han dejado no están ausentes, sino invisibles. Tienen sus ojos llenos de gloria, fijos en los nuestros llenos de lágrimas*. Y a María Teresa la sigo, desde esa invisibilidad, sintiendo a mi lado.

La conocí, personalmente, en los albores de este siglo, en la Real Academia Nacional de Farmacia, de la que ambas éramos académicas, ella de número y yo, entonces, correspondiente. M. Teresa es elegida, en 2007, Presidenta de dicha Institución, cargo que desempeñó hasta 2013, ¡primera mujer en desempeñar este cargo!, siendo nominada, al finalizar su mandato, Presidenta de Honor.

Me impresionó su carácter, su paso firme, su constancia, su manera de encarar la vida, y cualquier situación, con un sonrisa y sobre todo su amor por la ciencia, ¡era una enamorada del conocimiento!, con grandes inquietudes humanistas que gustaba cultivar, y he de decir que empatizamos.

Nuestras raíces, ella de las montañas de la Galicia interior, en la provincia de Orense, de la villa de Carballino, ¡oh tierra, antes y ahora, siempre fecunda y bella! que dijo Rosalía de Castro, y yo berciana de Cacabelos, corazón del Bierzo, ese Bierzo mítico donde el paisaje se vuelve posada, la “Galicia irredenta”, que yo gusto decir, eran nexo de unión. Rosiña, me decía: “Somos unas enamoradas de una tierra que atesora nuestros maravillosos recuerdos”.

Nuestras infancias coincidentes en esa inquietud por saber más; la libertad en un mundo rural, en contacto con la naturaleza, el estímulo de nuestros padres, el recuerdo de lugares, olores y sabores; la empanada gallega, el pulpo “a feira”, la tarta de Santiago, recuerdo la que me trajo en una ocasión de su Carballino, ¡la mejor que he comido!

Desde muy niña M. Teresa era una amante de la naturaleza: “La libertad de la naturaleza es un recinto seguro”, solía decir; plantas, bichos y sobre todo insectos, que gustaba coleccionar. Disfrutaba trepando por los árboles, los cerezos siempre sus preferidos, y sobre todo leyendo. Fue precisamente un libro: *El desierto viviente*, que su padre le regaló a la vuelta de un viaje a Madrid, el que, según me contó, definió su vocación de “descubridora”, aumentando su inquietud y avidez por aprender de todo lo que su entorno le proporcionaba. Podría ser el inicio de su pasión por la investigación. ¡Qué gran científica era!

Era una gran investigadora, como pondrá de manifiesto la Dra. Eva Delpón, su inigualable labor en esta casa como académica fue, aunque corta en el tiempo, extraordinaria. Solo un ejemplo: el excelente discurso de apertura de curso 2019-2020 de esta Real Academia de Doctores, pronunciado el 16 de octubre de 2019, que versaba sobre “*Construyendo un cerebro: de las bacterias al Homo Sapiens*”, en el que afirmaba que “nuestro cerebro es humildemente portentoso y que quizás tengamos que esperar mucho tiempo hasta llegar a comprender lo que supone tener un cerebro como el nuestro y la responsabilidad que entraña el riesgo de ser responsables de nuestro propio destino”, ¡ahí es nada!

En su Carballino del alma disfrutaba viendo la variación de la naturaleza: “siempre tan sorprendente y hermosa que nos hace humildes y agradecidos”, decía. La eclosión de las flores, sus fascinantes multicolores, la abundante vegetación, la belleza de los cerezos en flor cuyos pétalos mece el viento, los rododendros, las camelias, en su espléndido refugio, “su fortaleza”, permítanme la licencia intelectual, ese lugar en el que se sentía feliz, su paraíso de jardín botánico y fauna incluida, en el que los zorros, jabalíes, corzos y donicelas (comadreas) y un largo etcétera eran los verdaderos amos, el aire vivificante ¡incluso se dormía con cobertor en verano!

“He vuelto renacida de Galicia”, me confesaba en agosto de 2020.

Hablar de la Dra. M. Teresa Miras exige destacar su excelente currículum, del que la Dra. Delpón disertará más pormenorizadamente, la importancia y proyección de sus

investigaciones, de su labor como gestora, y los merecidos galardones que le fueron otorgados. Quizás uno de los más apreciados, fuese el “Premio Wonemberger de Ciencia de la Xunta de Galicia”, que le fue entregado, en 2008, por la propia Wonemberger, gran matemática a la que M. Teresa admiraba. De ello hizo hincapié en junio de 2020 al contarme que le habían hecho, por Skype, una entrevista para “Mulleres en portada” un programa de la televisión gallega: “en principio eran 10 minutos, pero acabó siendo de hora y media, y nos lo pasamos muy bien, pero al preguntarme cuando iría a Galicia disimulé como pude las lágrimas que afloraban. ¡Como te traiciona el cerebro cuando piensas que lo controlas!” ¡Sentimientos a flor de piel!

En noviembre de 2019 ambas hubimos de pasar por el quirófano, “tú en San Francisco y yo en la Milagrosa” me escribió con cierta ironía galaica. Tras el susto nos animábamos mutuamente charlando, incluso, de nuestras dolencias.

En marzo de 2020 se declaró la pandemia, ¡para qué reiterar lo que todos hemos vivido!, pero ese maldito Sars CoV 2 nos confinó, generando un momento diferente, y al tiempo sorprendente, de nuestras vidas. Expectantes, vimos día a día con gran inquietud y preocupación, cómo los cambios de una sociedad; sociales, culturales, económicos, políticos, educativos, climáticos... moldeaban, en manos del alfarero divino, bellas piezas que ante nuestros ojos eran caleidoscopios de una realidad disímil que remarcaba, aún más, nuestra impotencia y nimiedad.

Ese aislamiento, yo en Fuentelencina y ella en Madrid, reforzó aún más nuestra amistad, e iniciamos una relación epistolar, utilizando lógicamente las nuevas tecnologías, a través de whatsapp, enriquecedora y gratificante, que M. Teresa calificaba de auténticas vitaminas del alma y un bálsamo para hacer frente a lo que se presenta. Nosotras que, como las señoras de antaño, nada se nos resiste, cualidad y valor añadido para todo tipo de tribulación o confinamiento.

Mas tarde, ante el avance de su enfermedad, proponía: “vamos a resistir y organizar las barricadas “mentales” para que no nos mermen la moral”, esa era su actitud, ante la adversidad, se crecía en el castigo, parafraseando a Miguel Hernández, ¡casi nada!

Siempre positiva, inasequible al desánimo, pendiente y preocupada por todo; su familia, su investigación, sus discípulos, sus amigos, las Reales Academias, me preguntaba por todo y por todos y siempre la palabra de ánimo o elogio adecuada, lo que me ratificaba en los valores de mi amiga M. Teresa, para mi ¡un ejemplo de mujer!, que se enfrentó cara a cara cuando su dura enfermedad llamó a su puerta, aceptándola, y asumiéndola con esperanza, fortaleza, entereza, sapiencia y gran dignidad.

Era valiente y de una desbordante humanidad, mi madre le tenía afecto desde el día de mi ingreso, en abril de 2011, como académica de número en la Real Academia Nacional de Farmacia, en que al final del acto M. Teresa, como Presidenta, le dirigió unas cariñosas palabras, por eso mi madre rezaba todos los días a San Antonio, del cual es fiel devota, pidiéndole por ella y por mí. Un día M. Teresa me envió un vídeo, que le había hecho llegar su hermano, sobre una exposición virtual de camelias, que todos los años hay en diferentes ciudades gallegas, advirtiéndome, porque conocía el bonito camelio que tenemos en Cacabelos: “de modo especial a tu madre. Un poco tarde para su cumpleaños, pero siempre a tiempo para agradecer su empeño rogando a San Antonio. Y que siga insistiendo.” Justificando su empeño de este modo: “me encanta tu madre, tiene las ideas clarísimas ¡A ver quién la contradice! Doña Esperanza, mi madre, también era así”. Me emocioné al leerlo. Esa era M. Teresa.

Consciente en todo momento, por su gran formación, de su grave patología, llamaba a los cambios “*turbulencias*”. Nunca la escuché quejarse demasiado, a pesar de la dureza de su tratamiento incluida la quimio, aunque el día de su 73 cumpleaños cuando la felicité, además de agradecerme, me dijo: “Rosiña, el lado bueno de la quimio es que nunca imaginé que llegaría a cumplirlos”.

Quizás quería que la viésemos feliz. Tal vez la razón, la explicación que me dio: “en neurociencia se han descubierto una serie de neuronas que están en la zona posterior del cerebro, zona visual, son las neuronas espejo, son importantísimas pues llevan a mimetizar el sentimiento del otro. En psicología ese fue un descubrimiento crucial pues permite comprender cómo sin darnos cuenta con optimismo y rostro feliz inducimos el mismo comportamiento en otros. Todo entre los humanos es aprendido, se aprende a querer, a disfrutar, etcétera”. ¡Qué buena lección!

No abandonó el campo de batalla. Sus armas; los adelantos de la ciencia, el amor a la vida, siempre viendo su lado positivo. “La vida es siempre un regalo, hagamos por mantenerla y, hasta en las situaciones más difíciles, el Señor te enseña en la sencillez”, me escribía parafraseando la letra de la canción de Mercedes Sousa: *gracias a la vida que me ha dado tanto...*, añadiendo que: “los poetas nos hacen ver la suerte que tenemos y la inmensidad de lo que nos rodea”.

Ineludiblemente, por encima de cualquier otra consideración, su piedra angular fue su familia, con qué pasión me hablaba de Fernando, su esposo: “Gracias a Dios tengo a mi marido, mi Ángel de la guardia, y así todo va siendo más llevadero” decía, y con qué orgullo se refería a sus hijos Alberto y Fernando.

Con gran ternura y cierta morriña, privilegio para el alma celta, me contaba que, cuando eran pequeños, celebraban la fiesta de los Reyes recitando y haciendo teatro. Nada menos

que el ¡*camello cojito!*, de la admirable Gloria Fuertes. Los niños adoraban el final del cuento, cuando el niño Dios les devuelve el oro, incienso y mirra a los tres Reyes y quiere el camello, mis hijos estaban totalmente de acuerdo con la decisión y disfrutaban, además, de los últimos versos del poema: *A pie vuelven los tres reyes / Cabizbajos y afligidos/ Mientras el camello echado/ Le hace cosquillas al Niño.*

“En fin, Rosiña, como ves, somos unas madrazas en el modo más genuino hispano. Siempre estamos preocupadas por los “retoños”, pensamos que nos necesitan absolutamente, y la realidad es que los necesitamos nosotras. Ver que están bien, que son felices, lo guapísimos que están...”

Yo asentía recitando otro poema de la misma autora, que yo acostumbraba a incluir en mis charlas sobre Tauromaquia y mujer, “Cómo se dibuja un torero”: *para dibujar un torero / hay que tener mucho salero/ se dibuja la montera/ que es el sombrero/ y debajo va la cara y más abajo va el cuerpo...* Ella me decía: “¡Hay que ver lo que te gustan los toros! Me imagino que este año los toros de San Isidro los notarás en falta, pero el año que viene serán de doble casta”. ¡A eso se llama respeto y tolerancia! A ella no le gustaban, como tampoco la caza, pues, aunque su abuelo había sido cazador, su padre no, y se lo había inculcado a sus hijos, y sin embargo, no dejaba de preguntarme por cómo le había ido a Santiago, mi marido, en sus jornadas cinegéticas, si había cazado algunas perdices o conejos, y cómo los iba a guisar, añadiendo: “cuando yo era niña nos regalaban estas exquisiteces y recuerdo a mi madre guisándolas. La verdad es una suerte conocer la naturaleza y saber cómo beneficiarse de su generosidad, sensatez, naturalidad y así debe de ser”. ¡Siempre es bueno caminar juntos aun desde la discrepancia!

Era alegre, y una amante de las costumbres y tradiciones de seu terriña, gustaba hablar, en su celebración, por ejemplo, del entroido, de su riqueza cultural y gastronómica, de lo que había disfrutado de niña y me decía que: “ahora, si fuera en otras condiciones, me gustaría disfrazarme, tomar unas buenas tajadas de cachucha, unas filloas y cantar “oliñas veñen”, feliz de que su padre hubiera escrito muchas letrillas para el entroido de la comparsa de los liborianos en el pueblo, ¡la vida!”. Como a mí también me gustaban, y fui feliz en mi infancia con los carnavales de Cacabelos, disfrazándome, ambas disfrutábamos rememorando esos momentos.

La enfermedad no se detenía, y ella seguía mirándole fijamente a los ojos, ¡casi retándola! Rosa, me decía: “He puesto orden en los tratamientos para que todo sea más amable y humano”. Los últimos días de abril me escribió: “Mis hermanos me envían fotos de los rododendros y todos los que van floreciendo, me llena de tristeza pensar que no podré despedirme. ¡Ni tomar las cerezas!”

Me emocioné por esa entereza, sensatez y lucidez que nunca perdió, y sentí que el final estaba cerca, ¡me resistí a creerlo! solo las palabras de mi querido y admirado Antonio Artalejo, su discípulo, Doctor en Medicina y Académico de la Real Academia Nacional de Farmacia, me hicieron topar con la cruda realidad.

Recordé los versos de Quevedo: *Qué mudos pasos traes, ¡oh muerte fría!, pues con callados pies todo lo igualas*, y leí su penúltimo mensaje ¡todo un adiós! Sus palabras eran de una envidiable cordura, belleza, gratitud, y generosidad, valientes y sinceras, no las olvidaré porque han quedado grabadas para siempre en mi corazón. Finalizaban con lo que, desde mi fe, yo solía decirle: “Dios nunca nos deja”.

Querida María Teresa, gracias por ese ejemplo de vida y de amistad. Te imagino feliz disfrutando de la Paz eterna.

Te seguimos queriendo. Un bico.

He dicho

DRA. D.^a MARÍA TERESA MIRAS PORTUGAL

Eva Delpon Mosquera

En primer lugar, quiero expresar mi agradecimiento al presidente, a los miembros de la sección de Farmacia, así como a la junta directiva de la Real Academia de Doctores de España por haberme concedido el honor de glosar la figura científica y profesional de la Excm. Sra. D.^a María Teresa Miras Portugal. Ya se imaginan que, como todos ustedes, yo hubiera preferido que esta presentación tuviera lugar en el contexto de un acto de homenaje a la Dra. Miras y no en esta sesión necrológica.

La empresa que me ha encargado la RADE, no es fácil. La vida profesional de la Dra. Miras Portugal es muy difícil de abarcar ya que consta, al menos, de tres grandes facetas: la de investigadora, la de profesora universitaria y la de académica. Se puede pensar que las tres son consustanciales a la actividad científica y por lo tanto que es obligado compaginarlas. Sin embargo, no tenemos que olvidar que hay grandes investigadores que no han sido profesores universitarios o académicos, por poner dos ejemplos. Ella consiguió que pareciera natural, incluso sencillo, desarrollar estas tres actividades en paralelo. En esta presentación voy a tratar de resaltar dos cosas: lo difícil que es haber dejado huella simultáneamente en las tres facetas y su carácter rompedor y pionero en las mismas.

La Dra. Miras estudió la carrera de Farmacia en las Universidades de Santiago de Compostela y de Madrid. Pero como ella misma dijo en algunas entrevistas que he tenido la oportunidad de releer, nunca se planteó estudiar Farmacia con la intención de tener una oficina de Farmacia, sino por satisfacer una precoz curiosidad científica que cuando era niña se centraba en la zoología (*“los bichos”* en sus propias palabras) y la botánica. Pensó, acertadamente, que la licenciatura en Farmacia combinaba los conocimientos en las ciencias de la vida con su aplicación al campo de la salud. En la Facultad de Santiago de Compostela obtuvo por concurso la categoría de “alumna interna” en la cátedra de Química Inorgánica dirigida por el Prof. Jaime González Carreró. Siempre guardó un grato recuerdo de aquella etapa y consideró muy estimulante la vida universitaria en Santiago. De hecho, ella incluso se enroló en el grupo de teatro universitario haciendo sus pinitos como actriz. La Dr. Miras acabó la carrera en la Universidad Complutense de Madrid con la calificación de Premio Extraordinario de Licenciatura obteniendo, además, el Premio Nacional Fin de Carrera del año 1971 y las condecoraciones de Víctor de Plata y Lazo de Alfonso X el Sabio, esta última concedida ese mismo año por el Ministerio de Educación y Ciencia en reconocimiento a su extraordinario expediente académico.

Sus estudios de Farmacia le permitieron madurar su vocación inicial decantándose por la Bioquímica que, como ella decía, era en aquel momento una “ciencia frontera”. Para ello, en septiembre del 71 y siendo ya madre de su hijo mayor, se incorporó al Departamento de

Bioquímica del que era Director el Prof. D. Ángel Santos Ruíz. Comenzó así su actividad investigadora encaminada a la realización de la tesis Doctoral bajo la dirección de la Profa. Dña. Pilar González. Sin embargo, su esposo, Fernando Varela, matemático y gran investigador, obtuvo una beca de formación en el extranjero, por lo que ambos se trasladaron ese mismo año a Estrasburgo. Allí María Teresa se integró en el laboratorio del Dr. Paul Mandel, en el Centro de Neuroquímica asociado a la Facultad de Medicina que él había fundado y en el que permaneció cuatro años, disfrutando de tres becas: una del Ministerio de Asuntos Exteriores Francés, otra de formación del Personal Investigador del Ministerio de Educación y Ciencia y, posteriormente, una beca de la Fundación Juan March.

El Centro de Neuroquímica era por entonces un lugar en el que científicos estadounidenses y europeos de primer nivel realizaban estancias sabáticas y donde podían escucharse conferencias impartidas por investigadores que posteriormente llegaron a ser Premios Nobel, como Julius Axelrod, Rita Levi-Montalcini, George Palade, Erwin Neher, Eric Kandel, o Paul Greengard. En palabras de la propia María Teresa, ella no buscaba trabajar en neurociencias y en los aspectos bioquímicos de la neurotransmisión, pero está claro que no desaprovechó la oportunidad que se le brindaba de trabajar en un sitio tan efervescente y creativo. Fue una etapa muy productiva ya que entre 1973 y 1975 publicaron un total de 14 trabajos, unas cifras de record y más si se considera que en esos años nació su segundo hijo. El arduo trabajo realizado bajo la dirección del Profesor Paul Mandel le permitió obtener en 1974 el *Doctorado en Ciencias* por la Universidad Louis Pasteur de Estrasburgo, con la calificación de Muy Honorable con Felicitaciones del jurado. La Tesis Doctoral se titulaba la “*Dopamina beta-hidroxilasa del suero humano*”.

A su vuelta a España en 1975, se reintegra al Departamento de Bioquímica de la Facultad de Farmacia la Universidad Complutense, donde en diciembre de ese mismo año, obtuvo el grado de Doctor con la calificación de sobresaliente *Cum Laude*. Entre 1976-1977 ocupa el puesto de Profesor Ayudante en esta Facultad y en 1978 consigue una plaza de Profesor adjunto numerario de Bioquímica en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid que dirigía un eminente científico español, el Prof. Alberto Sols. En 1981 obtuvo por oposición la plaza de Profesor agregado de la Universidad de Oviedo, pero sin apenas tiempo para instalarse en Asturias, se trasladó a Murcia, en cuya Universidad obtuvo en 1982 la Cátedra de Bioquímica de la Facultad de Ciencias.

En Murcia conoció a dos colaboradoras que luego la acompañarían muchos años de su actividad profesional: Esmerilda García Delicado y Magdalena Torres. Cuando la Dra. Miras volvió a Madrid el curso 86-87, tras ganar por concurso la plaza de catedrático en la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense, las Dras. García Delicado y Torres se vinieron con ella. De hecho, la Dra. García Delicado se encargó tras el fallecimiento de la Dra. Miras, de la dirección de su grupo de investigación denominado “Neurotransmisión y señalización

purinérgica". Este traslado a Madrid iba a ser el definitivo, dado que el resto de su vida académica como catedrática de Bioquímica iba a transcurrir en la Facultad de Veterinaria, hasta que el año 2018 alcanzara el grado de Profesora emérita. Definitivo, administrativamente hablando, claro, el espíritu inquieto de la Dra. Miras la llevó a ampliar horizontes científicos realizando estancias en múltiples centros extranjeros de primer nivel tanto estadounidenses, como portugueses, alemanes o del Reino Unido. Gracias a ello, pudo establecer valiosísimas colaboraciones con investigadores de prestigio y actualizar de primera mano los conocimientos de su área de investigación.

¿Y cuál era su área de investigación?

Como hemos mencionado, en su etapa predoctoral su trabajo se centró en el estudio de la dopamina beta-hidroxilasa de la médula adrenal. La beta-hidroxilasa es la enzima limitante, es decir, la que regula la cantidad de adrenalina que se sintetiza al final de la ruta. La adrenalina, por su parte, es el neurotransmisor responsable de las respuestas de estrés, miedo, lucha y huida. En los primeros años tras su regreso a España, este tema siguió centrando su interés y continuó utilizando como modelo experimental las células cromafines de la médula adrenal. Así, durante su estancia en Murcia colaboró con los Prof. Tomás Quesada y Joaquín García-Estañ, dos excelentes investigadores del área de hipertensión, con quienes analizó, por ejemplo, los efectos que producía la hiperglucemia asociada a la diabetes sobre la actividad de la dopamina beta-hidroxilasa.

Las células cromafines le sirvieron como modelo experimental durante muchos años, dado que sus gránulos de secreción almacenan y liberan a la circulación sanguínea no solo la adrenalina y otras catecolaminas, sino también nucleótidos derivados de la adenina (una base púrica) como por ejemplo el adenosin 5' trifosfato o ATP. A primeros de los ochenta, la Dra. Miras demostró en varios trabajos que la adenosina (un derivado de la adenina) era captada desde el medio extracelular por las células cromafines dónde era utilizada para la síntesis de nucleótidos purinérgicos, estando implicadas en este proceso la fosforribosiltransferasa y la adenosina cinasa y que esta incorporación aumentaba en presencia del factor de crecimiento nervioso (NGF).

La Dra. Miras inicia así, hacia el año 1985 los estudios sobre la señalización purinérgica a la cual dedicó el resto de su vida científica. De hecho, se puede considerar que analizó todos los aspectos de la misma. Inicialmente, se interesó por los más puramente bioquímicos y moleculares, como las rutas y enzimas de síntesis de neurotransmisores purinérgicos, su almacenamiento vesicular, su liberación, la identificación y caracterización de nuevos compuestos nucleotídicos etc. También estudió aspectos celulares y fisiológicos, incluyendo la caracterización de los receptores nucleotídicos ionotrópicos P2X y metabotrópicos P2Y; hasta llegar, en una última etapa, a los estudios más traslacionales interesándose por las

consecuencias de las alteraciones en la transmisión purinérgica y su posible papel en enfermedades neurodegenerativas como por ejemplo el Alzheimer.

¿Qué son los nucleótidos de adenina? ¿Qué es el ATP y qué se sabía de él? El ATP tiene una función crítica en el metabolismo energético puesto que es un combustible celular indispensable. Por ello, se utiliza ubicuamente desde para los procesos de contracción y relajación de los diversos músculos, hasta para la síntesis de proteínas o el mantenimiento de los gradientes iónicos transmembrana. El ATP se usa también para la síntesis de ADN y ARN de los que forman parte la adenina. Algunos científicos en los años 30, 50 y 60 del siglo pasado propusieron que los nucleótidos de adenina y la adenosina podrían tener efectos extracelulares actuando como mensajeros; que el ATP liberado en diversas sinapsis podría actuar como neurotransmisor y que la adenosina actuaba como un regulador fisiológico del flujo sanguíneo coronario durante la hiperemia reactiva.

Sin embargo, el reconocimiento del ATP como neurotransmisor se debe a Geoffrey Burnstock, quien en 1974 describió el papel en el sistema entérico y urinario de los nervios a los que hasta aquel momento se denominaban “no-adrenérgicos y no-colinérgicos”. Burnstock, también acuñó el término de co-transmisión proponiendo que en las vesículas sinápticas podrían coexistir varios neurotransmisores incluidos los nucleotídicos. Este era un concepto completamente nuevo y rompedor que se oponía al principio propuesto por de Sir Henry Dale (Premio Nobel en 1936) para quien que las neuronas sólo podían sintetizar, almacenar y liberar un único neurotransmisor fuera éste adrenalina, noradrenalina, acetilcolina o serotonina.

En 1978, Burnstock identifica los dos tipos de receptores nucleotídicos: los P2X y los P2Y que son ionotrópicos y metabotrópicos, respectivamente. Por tanto, siguiendo el principio de la co-transmisión cuando se estimula un terminal nervioso se liberarían no sólo los neurotransmisores clásicos, sino también sus acompañantes nucleotídicos capaces de regular numerosos procesos a través de la estimulación de receptores específicos que estarían localizados en las membranas pre-/post-sinápticas. Sin embargo, quedaban muchos retos por delante para caracterizar la neurotransmisión purinérgica y en ello la Dra. Miras tuvo un papel muy destacado que ha sido reconocido internacionalmente. Sus principales aportaciones se pueden agrupar en los siguientes hitos:

1) En primer lugar la caracterización de los transportadores neuronales para nucleótidos y nucleósidos, así como la de los transportadores que permiten almacenar los nucleótidos en las vesículas para su posterior exocitosis, los llamados transportadores vesiculares (VNUT). La Dra. Miras también describió su cinética, su regulación por protein-cinasas, protein-fosfatasa y diversos mediadores endógenos. VNUT es responsable del almacenamiento de ATP y otros nucleótidos en vesículas de diferentes células secretoras siendo su actividad

dependiente del potencial de membrana vesicular. Otra área de interés de la Dra. Miras fue el estudio de las familias de ecto-nucleotidasas, las enzimas especializadas en la hidrólisis de nucleótidos, que juegan un importante papel en el funcionamiento neuronal. De hecho, su grupo demostró que estas enzimas pueden estar implicadas en la fisiopatología de algunas epilepsias.

2) El segundo hito y quizá su aportación más original y rompedora, fue la identificación como neurotransmisores purinérgicos de los denominados diadenosina polifosfatos: compuestos que están formados por dos adenosinas unidas entre sí por una cadena de fosfatos. Inicialmente, su grupo demostró en 1988 que las células cromafines secretaban, diadenosina tetrafosfato (Ap4A) y diadenosina pentafosfato (Ap5A), que previamente habían sido descritas en las plaquetas.

Uno de los últimos trabajos de la Dra. Miras Portugal lleva por título "*Geoffrey Burnstock, our friend and magister: the diadenosine polyphosphate connection*" y fue publicado en la revista *Purinergic signalling* en octubre de 2021. Es una revisión sobre el papel de los polifosfatos de diadenosina que escribió en homenaje al Dr. Burnstock que había fallecido a los 91 años en junio de 2020. En el artículo ella relata que tras la publicación de sus resultados sobre diadenosina polifosfatos decidió acudir a un simposio sobre transmisión purinérgica que se celebró en Maryland en EEUU en 1989. Allí su amigo el Dr. Ribeiro de la Fundación Gulbenkian (Universidad de Lisboa), le presentó al Dr. Burnstock (University College de Londres) quién se mostró entusiasmado con sus hallazgos y la estimuló para continuar con esa línea de investigación. De aquella conversación surgió una amistad y colaboración prolongadas con el Dr. Burnstock, con cuyo apoyo y admiración contó siempre la Dra. Miras Portugal. Por supuesto se imagina ustedes que el grupo de la Dra. Miras se puso manos a la obra y demostró que los polifosfatos diadenosina eran co-almacenados con los neurotransmisores clásicos en diversos tejidos nerviosos y que una vez liberados, por un mecanismo dependiente de la entrada de Ca^{2+} , actuaban como verdaderos neurotransmisores regulando múltiples funciones biológicas.

En este apartado quiero hacer un inciso para hacer mención especial del Profesor Jesús Pintor (Suso para sus amigos); un investigador predoctoral a quién la Dra. Miras junto con la Dra. Magdalena Torres, le dirigieron la Tesis que llevaba por título: "Los diadenosina polifosfatos, nuevos transmisores del sistema purinérgico. Localización: receptores y función". Tras la defensa de la Tesis en 1993, el Dr. Pintor realizó una prolongada estancia postdoctoral en el laboratorio del Dr. Burnstock consolidando así su formación en neurotransmisión purinérgica. El Dr. Pintor fue un estrecho colaborador de la Dra. Miras Portugal, un excelente científico, catedrático de bioquímica, y miembro de la Real Academia Nacional de Farmacia de la cual llegó a ser Secretario. Por desgracia, en abril de 2019, María

Teresa tuvo que llorar la prematura muerte de su discípulo y gran amigo. Esto ocurrió pocos meses antes de que ella misma cayera enferma.

El grupo de la Dra. Miras sintetizó diversos compuestos antagonistas de los receptores purinérgicos. Esta línea constituyó la Tesis Doctoral del Dr. Javier Gualix, que también realizó una estancia postdoctoral en el laboratorio del Dr. Burnstock reincorporándose a su vuelta a España al grupo de la Dra. Miras Portugal. La síntesis de la di-inosina pentafofato (Ip₅I), un compuesto capaz de antagonizar a concentraciones del rango nanomolar los receptores de dinucleótidos y los homoméricos P2X₁, representó un importante hito en la farmacología.

3) En tercer lugar, Dra. Miras Portugal hizo también contribuciones muy importantes en lo relativo al papel de los nucleótidos y dinucleótidos no sólo en las células cromafines, sino a nivel del cerebro y el cerebelo. Estos neurotransmisores son biológicamente más estables que los clásicos y al permanecer más tiempo en la hendidura sináptica pueden actuar como factores de crecimiento y regeneración. La utilización de nuevas tecnologías como la técnica CLARITY (*Clear, Lipidexchanged, Acrylamidehybridized Rigid, Imaging/Immunostaining/In situ hybridizationcompatible, Tissue hYdrogel*), que permite la visualización 3D del cerebro, combinada con la expresión de marcadores fluorescentes, le permitió analizar las funciones de los receptores P2X y P2Y en neuronas y astrocitos. Su grupo demostró que los receptores P2Y₁₃ juegan un importante papel en los procesos de neuroprotección y neuroreparación necesarios contrarrestar los efectos degenerativos. Por último, M.^a Teresa identificó la existencia de receptores P2X₇ ionotrópicos a nivel presináptico en neuronas glutamatérgicas, colinérgicas y gabaérgicas donde regulan la liberación de neurotransmisores clásicos. Los resultados demostraron la implicación de los receptores P2X₇ en la neuroinflamación y la muerte celular, si bien su antagonismo promueve el desarrollo axonal y ejerce un efecto antiepiléptico.

Este último grupo de resultados identifica a los receptores P2Y₁₃ y P2X₇ como dianas farmacológicas para un nuevo abordaje de las enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, el Parkinson, o la esclerosis múltiple. De hecho, el último trabajo de la Dra. Miras publicado en mayo de 2021 en la revista *Biochemical Pharmacology*, demostraba que la administración de antagonistas del receptor P2X₇ o de agonistas del receptor P2Y₂ reducía drásticamente la producción de proteína β-amiloide, una de las relacionadas con la aparición de Alzheimer.

Para resumir la actividad investigadora de la Dra. Miras podría haberme referido al número de artículos científicos, patentes, capítulos de libros, o proyectos de investigación competitivos que formaban parte de su extenso curriculum. También hubiera podido mencionar la lista de sociedades científicas a las que perteneció, en muchas de las cuales ejerció cargos ejecutivos; así como los innumerables congresos y reuniones científicas

nacionales y extranjeras que ella promovió y organizó con gran éxito. Sin embargo, prefiero mencionar una serie de intangibles que no se recogen en un currículum convencional, pero que creo que retratan mejor su impronta en la ciencia, la universidad y la academia. La Dra. Miras no sólo tenía una gran inteligencia lógica que impulsó su éxito en el campo científico, sino que analizaba la realidad que le rodeaba con extraordinaria agudeza. Además, nada le resultaba ajeno, de forma que, en la universidad, la Academia, así como en numerosas entrevistas, foros, comisiones, sociedades, o reuniones de trabajo, exponía las conclusiones a las que sus reflexiones sobre distintos temas le habían llevado. Voy a resaltar algunas de las que a mi entender han dejado una huella más profunda.

La Dra. Miras creó una red de colaboración con diversos laboratorios internacionales y españoles de primer nivel a los que les unía el estudio de diferentes aspectos de la neurotransmisión purinérgica. Consideraba que en ciencia es imprescindible la colaboración y el debate, lo que, entre otras cosas, no sólo permitía hacer progresar las propias ideas sino también identificar el talento joven para apoyarlo. En un artículo para la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular que tituló “Donde da la vuelta el aire” como el segundo libro de la deliciosa trilogía de Gonzalo Torrente Ballester “Los gozos y las sombras”, la Dra. Miras comentaba que puede parecer un “entretenimiento” o una “pérdida de tiempo” acudir a congresos o reuniones con otros científicos, pero que son indispensables para crear sinergias, defender el trabajo realizado en tu laboratorio o establecer colaboraciones. Por desgracia, se lamentaba, de que no es menos cierto y cito: “que siempre se vio presionada por el poco tiempo disponible, ese bien tan escaso al tener que compaginarlo con el cuidado de la familia”. De esa forma la Dra. Miras, que era una trabajadora incansable, se convirtió en una “traperera del tiempo”. Ese tipo de personas que juntan los “retalitos” de los ratos muertos para aprovecharlos sin desperdiciarlos. La Dra. Miras sabía que las mujeres, y en particular las madres, nos retraemos *motu proprio* de este tipo de actividades que confieren visibilidad. Ella reflexionó con clarividencia en múltiples ocasiones en escritos y entrevistas sobre la disyuntiva que se le plantea a la mayor parte de las científicas: ¿de dónde sacar el tiempo para compaginar la ciencia con la familia y la maternidad? ¿Cómo lograr que las investigadoras progresen y se propongan para cargos de responsabilidad y gestión? ¿Cómo evitar el perder a investigadoras jóvenes que abandonan la ciencia movidas por el pragmatismo, viendo que es muy difícil compaginar la maternidad con la carrera científica? Las soluciones que proponía la Dra. Miras estaban trufadas de realismo y le gustaba recordar la frase de Spinoza: “los seres humanos piensan que son libres hasta que son conscientes de las causas que los determinan”. Por ello, la Dra. Miras Portugal es de una generación de científicas españolas que abrieron el camino. Las investigadoras de mi generación y posteriores les debemos, le debemos, muchísimo.

En lo referente a la política científica la Dra. Miras defendía que, por supuesto había que “financiar la excelencia”, el concepto que vino para quedarse. Pero también, que no había

que abandonar a los investigadores honestos que hacían ciencia gracias a que son capaces de plantear preguntas relevantes y responderlas con los escasos medios que tienen a su alcance. Ella proponía que en esos grupos se forman también futuros científicos y se obtienen resultados que años más tarde puede que sean seminales para obtener un cambio de paradigma que suponga un gran avance científico. Nunca se sabe dónde va a obtenerse ese dato tan relevante. Y es verdad. La historia de la ciencia está plagada de ejemplos.

Por lo que respecta a la universidad, la Dra. Miras era completamente beligerante. Creía que era obligación de los profesores universitarios investigar y ser creativos capaces de emocionar a los alumnos. “No quiero” y cito: “profesores herrumbrosos”. Pensaba también que la obligación de los alumnos es estudiar y la de las administraciones: becar el talento. Que la universidad está para formar a las élites. No económicas, en absoluto, sino intelectuales, a esos chicos capaces de esfuerzos y renuncias por aprender y llegar un poco más allá. Ella, con su expediente académico, sabía de lo que hablaba y podía plantear ese nivel de exigencia para alumnos y profesores. La Dra. Miras fue nombrada Presidenta de la Comisión de expertos que redactó el denominado “Informe Wert” para una propuesta de reforma de la Universidad española. Lo hizo por compromiso con la universidad y la sociedad, sin cobrar nada. Aquel informe consensuado se guardó en un cajón. Han transcurrido 10 años y en la universidad pocas cosas han cambiado y muchas menos, a mejor.

Por último, mencionar que la Dra. Miras era miembro, además de esta Real Academia, de la Real Academia de Ciencias Veterinarias y de la Real Academia Nacional de Farmacia de la que fue elegida presidenta para dos mandatos (en 2007 y 2013) y de la que luego fue Presidenta de honor. Se convirtió así en la primera mujer en presidir una academia desde su fundación en el Siglo XVIII. También era miembro de las Reales Academias de Farmacia de Cataluña y de Galicia y de Academias extranjeras, como la de Ciencias de la URSS, la Academia Nacional de Farmacia de Francia y de la Europea de las Ciencias, las artes y las letras.

Había recibido múltiples distinciones. Era Dr. *Honoris Causa* por las Universidades Rey Juan Carlos de Madrid y Católica de Murcia. También recibió con gran orgullo la Medalla Castela, máxima distinción de Galicia en el área científica y el premio de investigación Miguel Catalá de la Comunidad de Madrid.

Antes de finalizar quisiera agradecer su ayuda a los diversos compañeros y colegas de la Dra. Miras que me han asesorado para la elaboración de este perfil. En particular a los académicos de la real Academia Nacional de Farmacia, Dres. Juan Tamargo y Antonio Rodríguez Artalejo. Éste último, catedrático de Farmacología de la Facultad de Veterinaria mantuvo una intensa y fructífera colaboración científica con la Dra. Miras.

Espero modestamente haber reflejado con suficiente fidelidad los rasgos más característicos de la actividad profesional de la Dra. Miras, pero, sobre todo, espero haber honrado el brillo que tenía su figura fruto de una energía electrizante que aplicaba sin escatimar a todo lo que hacía.

Muchas gracias