

REAL ACADEMIA DE DOCTORES

MEDIO SIGLO DE INVESTIGACIÓN
BIOQUÍMICA EN LA FACULTAD
DE FARMACIA DE MADRID (1940-1990)

DISCURSO PRONUNCIADO POR LA
EXCMA. SRA. DRA. DÑA. EVANGELINA PALACIOS ALAIZ

EN LA TOMA DE POSESIÓN COMO ACADÉMICA DE NÚMERO
EL DÍA 25 DE FEBRERO DE 1998

Y CONTESTACIÓN DE LA ACADÉMICA
EXCMA. SRA. DRA DÑA. MARÍA CASCALES ANGOSTO



MADRID
MCMXCVIII

Depósito legal: M. 5.618-1998
Imprime: REALIGRAF, S. A.
Pedro Tezano, 26
28039 Madrid

INDICE

Discurso de la Excma. Sra. Dra. D. ^a Evangelina Palacios Alaiz ...	7
Medio Siglo de Investigación Bioquímica en la Facultad de Farmacia de Madrid (1940-1990)	11
Antecedentes	13
La difícil tarea de crear un ambiente.....	21
Nacimiento y evolución de una investigación (1940-1990)	31
Epílogo	47
Bibliografía	49
Discurso de contestación de la Excma. Sra. Dra. D. ^a María Cascales Angosto	63

**DISCURSO
DE LA
EXCELENTÍSIMA SEÑORA DOCTORA DOÑA
EVANGELINA PALACIOS ALAIZ**

Excelentísimo Señor Presidente

Excelentísimos e Ilustrísimos Señoras y Señores Académicos

Señoras, Señores:

Sirvan mis primeras palabras para expresar mi profundo agradecimiento a todos los miembros de esta Real Academia de Doctores por haber decidido, colectivamente, aceptarme como Miembro de Número de la misma, tras mi andadura de dos largos lustros como Miembro Correspondiente. Mi especial gratitud a aquellos Académicos que tan benévolamente juzgaron mis méritos científicos y emitieron su voto favorable a mi candidatura. Acepten mi tributo de sincero agradecimiento los Excelentísimos Señores Académicos que en su día me avalaron porque creyeron en mí y me consideraron digna de estar entre ellos en esta Docta Corporación: Don Angel Santos Ruíz, maestro sabio de mis maestros y también mi maestro, Doña María Cascales Angosto, maestra y amiga, con cuya vitalidad no pudo menos de contagiarme el cariño que siente por esta Real Academia a la que, con entusiasmo, dedica largas horas, que roba a su merecido descanso, tras su intensa jornada de trabajo como científica de brillante vida activa, Don Luis Cepeda Muñoz que me precedió como Académico de número de la Sección de Farmacia y que tan amablemente me brindó su apoyo.

Debo confesar que a la vez que una enorme satisfacción, por la distinción que supone el haber sido elegida para la medalla número 16, siento el abrumador peso de la responsabilidad que ello me exige. Acepto públicamente esta responsabilidad y desde esta tribuna, que tan generosamente se me permite hoy ocupar, proclamo, a la vez que mi gratitud, mi firme voluntad de trabajo y esfuerzo para no decepcionar a quien tan gentilmente me acepta hoy como uno más entre ellos.

Mi homenaje de grato recuerdo en memoria de dos personas a quienes la muerte segó su vida en plena actividad científica y que dedicaron, con entusiasmo y cariño, parte de la misma a iniciarme en las tareas docente e investigadora. De la mano del Doctor Manuel Sanz Muñoz, Profesor de Investigación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y Miembro de número que fue de esta Docta Institución, entré en el campo de la investigación. Con paciencia dirigió mi trabajo de Tesis Doctoral, con ese hombre bueno, sencillo, culto y lleno de virtudes aprendí a respetar la rigurosidad científica en el trabajo cotidiano de laboratorio. La Doctora Ana María Galarza Basanta, a quien cupo el honor de ser la primera mujer que en España accedió a una Cátedra de Bioquímica, mi recordada y admirada amiga, cuya memoria evoca en mí la nostalgia de una amistad franca y sincera con una mujer plena de vida que me enseñó el arte de enseñar y cuyo impecable estilo docente aún hoy intento imitar.

En este momento trascendente de mi vida profesional debo testimoniar mi gratitud a quienes fueron mis Profesores en las aulas de la Facultad de Farmacia, no solo me transmitieron sus conocimientos en los diversos ámbitos del saber, sino que me enseñaron también, a amar y respetar la profesión farmacéutica.

Mi agradecimiento a los que fueron y a los que son mis colaboradores, con ellos he compartido las alegrías y los sinsabores propios de nuestra tarea investigadora, con ellos quiero compartir hoy también la satisfacción por el alto honor que recibo y al que tanto han contribuido con su trabajo y amistad.

A mi familia debo todo. Por la alegría que les proporciona el asistir al honroso recibimiento que hoy se me dispensa, mi reconocimiento a esta Ilustre Corporación. Permítaseme un instante de silencio..., con el que quiero rendir hoy mi más ferviente homenaje a los que ya partieron y de quienes he recibido el legado inestimable de sus vidas ejemplares.

En esta disertación, intentaré resumir para Vds. aquellos hechos que desembocaron en el temprano desarrollo de la investigación Bioquímica en la Facultad de Farmacia de Madrid, que tuvo su inicio con la implantación de la enseñanza de esta ciencia en España. Gracias a todos los que me escucháis por el afecto y apoyo que con vuestra presencia me brindáis.

**MEDIO SIGLO DE INVESTIGACIÓN
BIOQUÍMICA EN LA FACULTAD
DE FARMACIA DE MADRID (1940-1990)**

ANTECEDENTES

En 1886 se establece en España la enseñanza regular de la Química Biológica en el seno de una Cátedra en la que esta disciplina iba unida a la Historia Crítica de la Farmacia. Se crea la Cátedra, en la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Madrid, a raíz de la reforma llevada a cabo siendo Ministro de Instrucción Pública Santiago Montero Ríos. Fue, esta reforma, una de las que tuvo mayor repercusión en los estudios en la Facultad de Farmacia. La razón de que ambas materias aparecieran unidas quizá haya de buscarse en el aspecto filosófico y especulativo que —a falta de un verdadero contenido científico— caracterizaba a esta disciplina, al igual que a otras ciencias experimentales.

La necesidad de la separación de ambas enseñanzas que, por otra parte, se mostraban cada vez más dispares en sus objetivos, fue una idea clara y manifestada en repetidas ocasiones por el Claustro de Profesores de la Facultad de Farmacia que así lo plasmó en un escrito oficial fechado el 5 de Noviembre de 1890. Hubo, sin embargo, que esperarse hasta 1897, año que se convoca a oposición la Cátedra de Química Biológica, ya independiente —desde el 1 de Mayo de 1896— de la Historia Crítica de la Farmacia. Concorre a esta oposición, entre otros aspirantes, el ilustre farmacéutico José Rodríguez Carracido, a quien tras brillantes ejercicios le es adjudicada la Cátedra de la que tomaría posesión el día 7 de Abril de 1899. La asignatura, de carácter electivo, era común para el Doctorado de Ciencias, Farmacia y Medicina, aunque estaba asignada a la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Madrid (1). Será precisamente en esas fechas, tras la crisis de 1898, cuando se prestaría especial atención al período de doctorado, que comenzó a considerarse como la iniciación de las actividades investigadoras y no como un trámite más para conseguir un título como en demasiadas ocasiones se había evidenciado anteriormente (2).

El nacimiento de la cátedra de Química Biológica e Historia Crítica de la Farmacia tiene lugar tras el despertar científico que se produce en España a mediados del siglo XIX y que desembocaría en la situación finisecular favorable al desarrollo de las ciencias capaces de generar conocimientos a partir de la investigación propia y a su dignificación académica. Coincide, por otra parte, con la tendencia a desplazar el estilo napoleónico de Universidad por la estructura alemana más propicia a dar preferencia a la investigación científica que a la formación de funcionarios. Lleva ya, sin embargo, el establecimiento de la enseñanza de la Bioquímica en España, un retraso de veinte años, en relación con su implantación en Europa cuya primera Cátedra se había creado en Alemania, en la Universidad de Tubinga, con la denominación de Química Fisiológica que ocupó el Profesor Félix von Hoppe-Seyler en 1866 (3-4).

Una breve revisión de lo que hasta 1940 fue la actividad investigadora en la Cátedra de Química Biológica muestra, que debido a las desfavorables circunstancias imperantes, la labor experimental llevada a cabo en la misma, es poco relevante. En los tres lustros que transcurren desde su creación hasta la expiración del siglo XIX se menciona la realización de cinco Tesis Doctorales y se registran cuatro artículos publicados además de tres libros y/o monografías (1).

La precariedad de laboratorios, la falta de personal y el hecho del nacimiento de esta disciplina en asociación con la Historia Crítica de la Farmacia son condicionantes, que hacían prácticamente imposible la generación de conocimientos, derivados de la propia experimentación. Factores de importancia decisiva debieron ser también las circunstancias que rodearon a quienes sucesivamente tuvieron la responsabilidad de la Cátedra. Durante el bienio inicial, años 1886 y 1887, estuvo encargado de la enseñanza Don Joaquín Olmedilla Puig, que dio paso al primer Catedrático numerario, Don Laureano Calderón de Arana que fue nombrado el 28 de Julio de 1888. El Doctor en Farmacia Calderón de Arana, había sido Catedrático de Química Orgánica en la Facultad de Farmacia de Santiago de Compostela, gozaba de merecido prestigio en el campo de la mineralogía y particularmente de la cristalografía (5-7), disciplina, esta última, que cultivó a fondo como convencido defensor del pensamiento krausista (8). En el curriculum científico de Don Eduardo Talegón de las Heras, quién sucedió, en el año 1894, al Doctor Calderón, como titular de la Cátedra de Química Biológica e Historia Crítica de la Farmacia, destacaba el contenido químico sobre la

tendencia bioquímica, respondiendo su obra escrita a su preparación (1). Si corto fue el periodo que el primer titular ocupó la cátedra, el tiempo que el Profesor Talegón permaneció al frente de la misma no llegó a alcanzar el trienio. Tras su muerte repentina, estuvo encargado de las enseñanzas de la bifacética materia Don Julián Casaña Leonardo, que posteriormente sería, por lo mismo, nombrado titular de la Cátedra de Historia de la Farmacia cuando la asignatura se desdobló en dos independientes. Este cúmulo de circunstancias hubo de contribuir, sin duda, a la menguada producción científica en el campo de la Química Biológica durante los diez años finales del siglo pasado. Hemos de resaltar, sin embargo, la indiscutible valía y profundo bagaje científico, en diferentes ámbitos del saber, de quienes durante tan cortos y difíciles períodos de tiempo tuvieron a su cargo la recientemente creada cátedra (9).

En 1899, año en que José Rodríguez Carracido toma posesión de la cátedra de Química Biológica, se abre una nueva etapa para la incipiente disciplina. Dos años antes de que se convocasen las oposiciones, para cubrir la vacante producida en 1897, el Doctor Carracido, Catedrático, desde 1881, de Química Orgánica de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central, había demostrado ya su inclinación a la Química Biológica con la impartición, en el Ateneo madrileño, de cinco cursos consecutivos, de 20 semanas cada uno de ellos, que se enmarcaban en un ciclo de "Estudios Superiores" y que versaban sobre temas Bioquímicos en su totalidad (10). Su "Tratado de Química Orgánica" (11) aplicado a las Ciencias Médicas también era una clara indicación de su evolución hacia la Química Biológica, antecesora inmediata de la Bioquímica. El Profesor Carracido se referiría años más tarde a la transición, a esta última ciencia, en su conferencia: "El fósforo en la vida" que organizada por la Real Sociedad Española de Ciencias Naturales, fue dictada en la Residencia para Estudiantes, en Marzo de 1926 (12). En ella, el preclaro Doctor, se referiría al cambio de denominación de los hasta entonces "*Tratados de Química Biológica*" por el de "*Tratados de Bioquímica*" indicando "*que ya no es una doctrina química que ilustre sobre los procesos vitales, sino una doctrina vital que tiene su fundamento en la Química*". En 1903 había publicado Carracido el primer tratado español de Química Biológica (13), cuyas 2ª y 3ª ediciones publicadas en 1917 y 1924 respectivamente (14), presentaba ya esa clara evolución hacia lo que hoy se entiende por bioquímica moderna. La vida del Profesor Carracido estuvo marcada por una insaciable búsqueda de la verdad a través de la experimentación y del razonamiento. Por ello, el largo cuarto de siglo, que este brillante científico aplicó su imaginación y actividad

investigadora al campo de la Bioquímica, representó una etapa esperanzadora y realmente fructífera para la incipiente ciencia.

Es sin lugar a dudas el talante científico del Doctor Carracido y su firme convencimiento de la *"necesidad apremiante de afrontar la educación científica en España"* lo que hizo posible la consolidación de la Química Biológica en una cátedra, que desde su creación en 1886, hasta bien entrada la siguiente centuria careció de presupuesto alguno para sus laboratorios. Años más tarde, ante tan precarias circunstancias, el Doctor Carracido prestaría los laboratorios de la Facultad de Farmacia a la Junta para la Ampliación de Estudios e Investigaciones Científicas, para llevar a cabo trabajos de Química Biológica. En justa correspondencia, los laboratorios recibían una indemnización por los gastos ocasionados (15).

La contribución al acervo bioquímico y vocación científica decidida de Don José Rodríguez Carracido han sido brillantemente glosadas por el Profesor Santos Ruiz heredero de su arsenal bibliográfico y testigo de excepción por tanto del mismo (16-18). La labor científica desarrollada en la Cátedra corresponde prácticamente a la actividad personal llevada a cabo por el titular de la misma, ya que dicha labor estaba duramente condicionada por la carencia de recursos económicos y falta de personal. Destaca por tanto en el quehacer científico, en ese período, el aporte a la información recogido en múltiples conferencias y discursos así como en libros y monografías. La labor experimental desarrollada se recoge en una veintena de trabajos de investigación y otras tantas Tesis Doctorales (1), que gracias a la inteligencia y capacidad del propio Carracido se llevaron a cabo en los veintisiete años que estuvo a cargo de Cátedra de Química Biológica de la Facultad de Farmacia en la Universidad Central.

Con la jubilación del Doctor Rodríguez Carracido en el año 1926 y debido a las dificultades para crear un equipo permanente de colaboradores que de manera continuada, mantuviese el iniciado ritmo de producción científica, se abre un paréntesis de relentización que incluye, sin embargo, un efímero resurgir cuando Don José Giral Pereira toma posesión de la Cátedra. El Doctor Giral, discípulo de Carracido, hubo de renunciar a su Cátedra de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Salamanca para dedicarse a la Química Biológica de cuya Cátedra fue titular hasta 1939 y a la que aportó una labor personal valiosa recogida en publicaciones que se enmarcan en el

ámbito de esta ciencia (19-20) así como información difundida a través de discursos y conferencias.

La producción científica es irregular y el balance más bien pobre en esos trece años que, además de incluir el caótico episodio de la guerra civil, crean unas circunstancias previas al titular de la cátedra que necesariamente habían de repercutir negativamente en su tarea docente e investigadora. El Doctor Giral nunca abandonó completamente estas actividades, dado su decidido talante universitario y vocación por las mismas, pero sus actividades públicas le obligaron a mantener excedencia temporal en su Cátedra para desempeñar cargos públicos de responsabilidad en el Gobierno de la República. En la década de los treinta se registran tres tesis doctorales y ocho trabajos de investigación. Los acontecimientos de la guerra civil y las implicaciones políticas del Profesor Giral le llevaron al exilio en 1939. Ello le obligó a abandonar definitivamente sus funciones docentes en España. Para entonces no había ningún discípulo suyo formado hasta un nivel científico suficiente para poder sucederle. Fue entonces nombrado Catedrático Titular de la Cátedra de Química Biológica del Doctorado, Don Angel Santos Ruiz, quien, finalizada su licenciatura, había realizado su tesis doctoral en Farmacia, bajo la dirección del Don Gregorio Marañón y obtuvo la plaza tras brillante oposición.

Aunque su experimentación en el campo de la investigación biológica la realizaba, Don Angel Santos Ruiz, en el Seminario de Medicina Experimental anejo al Instituto de Patología Médica del Hospital Provincial de Madrid, formaba parte del cuerpo docente de la Facultad de Farmacia como Profesor Ayudante de Clases Prácticas de Química Orgánica. Recién doctorado se había trasladado al Departamento de Bioquímica de la Universidad de Londres (pensionado por la Fundación Conde de Cartagena de la Real Academia de Medicina) y de allí a la Universidad de la Sorbona donde se encontraba en 1935 cuando decidió acudir a la convocatoria para cubrir la Auxiliaria de Química Biológica de la Facultad de Farmacia de Madrid. El Tribunal le otorgó la citada plaza de la que tomó posesión en febrero de 1936. Fue entonces cuando, Don Angel Santos, se presentó al Doctor Giral Pereira, quien le comunicó que había sido de nuevo nombrado Ministro del Gabinete de Hazaña por lo que debería hacerse cargo de la cátedra de Química Biológica (9).

Desde esa fecha el Profesor Santos Ruiz se hizo cargo del timón de un barco que había navegado tímida e irregularmente y estaba prácti-

camente a la deriva tras los desastrosos efectos, que en el ámbito de las ciencias, como en otros, acarreó la guerra civil. El, entonces muy joven, Doctor recogería el escaso equipaje de una ciencia que inicialmente se había mostrado prometedora y a él correspondería modificar la desfavorable *circunstancia orteguiana golpeando con vigor la tierra bajo sus pies* para convertir *la roca en hontanar*. Con fuerza y tenacidad, a la vez que con mesura y comprensión, el Profesor Santos Ruiz, transmitiría a sus alumnos y discípulos su clara y firme convicción de que para la enseñanza de la bioquímica era necesaria la generación previa de conocimientos, se ocupó no solo de la tarea de enseñar con rigor en las aulas universitarias, sino que dirigió las tesis doctorales de los alumnos más brillantes y con vocación científica. Fomentó la investigación luchando, por obtener espacio y medios para desarrollarla, en los duros y prolongados años de la postguerra. Encauzó la salida de sus colaboradores al extranjero para que ampliasen su formación científica bajo la dirección de los especialistas más altamente cualificados internacionalmente. El Profesor Santos Ruiz hizo de la Cátedra de la que fue titular un centro de investigación dentro de la Universidad (21). Renunció a dirigir un Instituto en la sede del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, aunque la labor investigadora en su Cátedra estuvo siempre ligada a esta Institución para el fomento de la ciencia. A la Facultad de Farmacia de la Universidad de Madrid, que disfrutó de la primicia de impartir, por primera vez, la Química Biológica en España, corresponde también la expansión de la Bioquímica en nuestro país. El Doctor Cabezas del Campo, discípulo más antiguo, entre los Catedráticos de Bioquímica, que se formaron científicamente con Don Angel Santos Ruiz se refiere a los fructíferos resultados, de la actividad de su maestro *“dirigiendo acertadamente un equipo que renovado parcial y periódicamente merced a la entrada de nuevos componentes y por la salida hacia distintos puestos, de otros, ha permitido desarrollar una dilatada trayectoria investigadora”* estas palabras las pronunciaba Don José Antonio Cabezas en el solemne acto, que presidido por el Rector de la Universidad Complutense conmemoraba, la presentación de la Tesis Doctoral número 100 realizada en el Departamento dirigido por el Profesor Santos Ruiz. Esos trabajos de tesis constituyen una pequeña muestra *“del desarrollo armónico de una Bioquímica Experimental en España”* (22). D. Federico Mayor Zaragoza, refiriéndose a su maestro, Don Angel Santos Ruiz, diría: *“es maestro de todos los Bioquímicos españoles. Directa ó indirectamente, la raíz de todos los departamentos de Bioquímica que hoy proliferan en las facultades de Farmacia, de Química, de Biológicas, de Medicina, de Veterinaria..... tienen su raíz en la intuición y el esfuerzo de este hombre inte-*

ligente, tenaz, discreto y bueno que en 1941 introdujo a la Bioquímica como tal disciplina diferenciada, en los planes de estudio de la carrera de Farmacia” (23).

Al mérito del Doctor Santos Ruiz, en el *“mantenimiento y engrandecimiento de la llama de la bioquímica española”* se referiría Don Severo Ochoa, con motivo del homenaje tributado a nuestro premio Nobel en 1975. También el Profesor Courtois, en el acto de investidura de Doctor *“honoris causa “* de Don Angel Santos Ruiz por la Universidad de La Sorbona subrayaría: *“...bajo su dinámico impulso la Facultad se desarrolló en los nuevos locales. Esto permitió desarrollar una enseñanza completa..... Paralelamente los servicios de investigación fueron dotados de un equipo moderno, generador de trabajos de un prestigio científico en expansión creciente” (22).*

LA DIFÍCIL TAREA DE CREAR UN AMBIENTE

Sin olvidar la función generadora de conocimientos, propia de la Universidad Española, en su reconstrucción, tras la guerra civil, se priorizó el restablecimiento y organización de la docencia. Se asignó al Consejo Superior de Investigaciones Científicas (C.S.I.C.) la *ordenación de la investigación nacional* (24).

El Consejo Superior de Investigaciones Científicas sustituyó a la Junta para la Ampliación de Estudios e Investigaciones Científicas que desde 1907, año de su fundación, hasta 1938, en que fue disuelta, culminó el proceso lento y polémico de renovación pedagógica e iniciación científica en España. A este avance contribuyó decisivamente la firme y sabia dirección de Don Santiago Ramón y Cajal, Presidente de dicha Junta desde su creación hasta la muerte del insigne neurobiólogo (25). Disuelta esta Institución, sus servicios se repartieron entre las Universidades y el Instituto de España. Creado el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, según Ley del 24 de Noviembre de 1939, los Centros dependientes anteriormente de la Junta pasaron a depender de este organismo.

En el preámbulo de la Ley fundacional del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, se considera al “*Estado Órgano fundamental de impulso y de apoyo para la instauración de la investigación científica*” y aunque se resalta la “*inexcusabilidad de contar con la cooperación de la Universidad*” se establece, en su artículo 1º que el CSIC “*tendrá por finalidad fomentar orientar y coordinar la investigación científica nacional*”. En las consideraciones previas al articulado se indica “*...que su misión sea exclusivamente coordinadora y estimulante, sin aspirar a mediatizar los centros e instituciones que con vida propia se desarrollan*” (24).

El Consejo Superior de Investigaciones Científicas había sido concebido por Don José M^a Albareda y Herrera (26) siendo Ministro de

Educación Pedro Sañz Rodríguez. El diseño e ideas sobre su estructuración y funcionamiento se plasmarán en la Ley Fundacional y Decretos del 10 de Febrero de 1940 y del 16 de Diciembre de 1942, siendo Titular del Ministerio de Educación José Ibáñez Martín (27). En la justificación previa al articulado de la Ley Fundacional se lee... " *Firme y claro en sus objetivos, conviene que el Consejo y sus órganos tengan a un tiempo precisión y amplitud, contorno definido y capacidad de desarrollo. Se busca que todas las vocaciones de investigación puedan concurrir a esa labor sin que sea obstáculo su clasificación administrativa o su situación geográfica*" ... (28).

Esta Filosofía de "libertad" respetando la capacidad investigadora de sus miembros se mantuvo en todos los Centros de investigación pertenecientes ó relacionados con el C.S.I.C. El Profesor Santos Ruiz, condecorado destacado de la trayectoria de esta Institución, afirma que el Consejo Superior de Investigaciones Científicas "*apoyó a todos los núcleos de investigación existentes cualesquiera que fuese su naturaleza con lo que llegó en su concepción estimulante y dadivosa, incluso al ámbito de las Facultades Universitarias. Desde sus inicios tendió a que la acumulación de esfuerzos no significara una merma de la libertad e iniciativa científica y sí una vigorización del trabajo individual y colectivo de cada centro...*" (9).

La actividad investigadora en la Cátedra de Química Biológica de la Facultad de Farmacia de Madrid comienza a resurgir paralelamente a la creación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. El Profesor Santos Ruiz fue nombrado Secretario del Patronato "Santiago Ramón y Cajal", en el que se integraba el Instituto de Investigaciones Biológicas, al que pertenecía la Sección de Química Biológica dirigida también por el Doctor Santos Ruiz, quien, a su vez, estaba encargado de la enseñanza de la asignatura de doctorado con idéntica denominación (21). El apoyo inicial a la investigación, por parte del C.S.I.C., fue indirecto y estuvo vinculado a la Jefatura de Sección ostentada por Don Angel Santos Ruiz, circunstancia, que reportó ventajas tangibles a la Cátedra como la de poder disponer de locales adicionales para el desarrollo de la investigación. En aquél momento, los locales propios en la Facultad de Farmacia de Madrid en el antiguo edificio de la calle de la Farmacia nº 11, habían sido mermados por haber sido ocupada una parte de los mismos, por la Cátedra de Química Inorgánica (9).

Comienza en 1940, en la Facultad de Farmacia de Madrid, lo que había de constituir una fructífera actividad investigadora en el campo

de la Bioquímica. Venciendo las serias dificultades de la prolongada etapa de la postguerra, con ímpetu renovado y fe de pionero, el Profesor Santos Ruiz, abre una etapa de fertilidad para esta ciencia que culminaría no solo en la implantación y extensión de la Bioquímica en España, sino también, en la valiosa cosecha de tesis doctorales y trabajos de investigación en los campos de la experimentación pura y aplicada que año tras año y progresivamente aumentaban el contenido científico de la nueva disciplina.

No es tema de esta disertación la evolución de la enseñanza de la Bioquímica, amplia información sobre la misma se recoge en las memorias del Departamento de la Facultad de Farmacia y ha sido exhaustivamente recopilada en algunas publicaciones (1). Citaré únicamente aquéllos hitos que considero tuvieron una mayor repercusión para el impulso de la actividad investigadora en esta ciencia.

Desde su cátedra del doctorado, Don Angel Santos Ruiz, proclamó la necesidad inexcusable de incluir esta disciplina en los estudios de Licenciatura. La "parquedad" de su enseñanza en los años 40 resultaba, en su opinión "anacrónico e inexplicable" por ser esta "asignatura de vital importancia científica y práctica". Tenía la clara visión de que la enseñanza de la Bioquímica en la Licenciatura de Farmacia y en otras Facultades sería decisiva, no solo para propagar los conocimientos, sino también para la difusión de sus métodos y por tanto para la investigación bioquímica de la que tan necesitada estaba España. El Ministerio de Educación Nacional, atendiendo a tan insistentes y razonables aspiraciones, insertó en 1944, la "Rama Bioquímica" en el tronco de los conocimientos básicos. De esta forma, en la Facultad de Farmacia de Madrid, pasaron los estudios de Bioquímica a la Licenciatura y fueron integrados en los dos últimos cursos de los seis, que según esa reforma, constituían la carrera. Paulatinamente, otras facultades fueron introduciendo en sus planes de estudio la Bioquímica. Para ajustar los programas al nuevo plan de estudios, se crearon nuevas cátedras que fueron desempeñadas por los prestigiosos especialistas formados en la escuela del Profesor Santos Ruiz. Tres de sus más antiguos discípulos jugaron un papel decisivo en la difusión de la Bioquímica en las Universidades de la periferia española. El Doctor Vicente Villar Palasí, Catedrático, a quien va ligada la enseñanza de la Bioquímica en Barcelona. El Doctor José Antonio Cabezas del Campo, que impartió, como Catedrático, la Bioquímica en la Facultad de Farmacia de la Universidad Compostelana, continuando su labor en las Facultades de Ciencias y Farmacia de la prestigiosa Univer-

sidad de Salamanca. El Doctor Federico Mayor Zaragoza, quien como Catedrático, llevó los estudios de Bioquímica en la Facultad de Farmacia de Granada y posteriormente en la Facultad de Ciencias de la Universidad Autónoma de Madrid. Varios discípulos del Profesor Santos Ruiz continuaron esta labor de expansión de la Bioquímica en la Universidad Española.

A la preparación de muchos de estos científicos contribuyó el grupo de investigadores de la escuela del Profesor Santos Ruiz, pertenecientes al Consejo Superior de Investigaciones Científicas, auténticos “profesionales de la investigación”, que han desarrollado su actividad en la Facultad de Farmacia de Madrid donde han iniciado en la investigación y dirigido las memorias de doctorado de quienes habíamos de ser investigadores pertenecientes a la Universidad ó al Consejo. Gracias al esfuerzo continuado de estos investigadores se ha mantenido una producción científica brillante en el campo de la Bioquímica en la Facultad de Farmacia.

Aunque sucesivas reformas de los planes de estudios pudieron afectar a la investigación Bioquímica en la Facultad de Farmacia, fue la de 1944, la de más impacto impulsor de la investigación en este campo. La renuncia del Profesor Santos Ruiz a la exclusiva impartición de la Química Biológica, desde su Cátedra del Doctorado, para simultanear esta tarea con la enseñanza de la Bioquímica en dos cursos de la Licenciatura en Farmacia, le proporcionó la enorme satisfacción de contar con más posibilidades para el crecimiento y expansión de la ciencia que fue su verdadera vocación. La nueva circunstancia le permitía la interacción con un mayor número de alumnos y seleccionar a aquéllos con inquietudes científicas proyectadas más allá de obtener unas calificaciones más o menos brillantes. Dirigía las Tesis Doctorales a los alumnos recién licenciados, muchos de los cuales continuaban sus investigaciones hasta convertirse en entusiastas científicos, siempre con el firme y decisivo apoyo de su maestro. Su renuncia a dirigir un Instituto desde el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, para convertir su cátedra en un centro de investigación, le abría nuevas vías para el fomento de la investigación encaminando a sus discípulos por la vía de la Universidad o por la vía del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

Entre los 129 doctores, cuyas Tesis fueron dirigidas directamente por Don Angel Santos Ruiz, ó en colaboración con sus ya formados discípulos, hay un elevado número de Profesores de Investigación, Investigadores y Colaboradores Científicos del Consejo Superior de Investigacio-

nes Científicas, así como, Catedráticos, Profesores Titulares de Universidad y de Escuela Universitaria, que desarrollan su actividad docente e investigadora en la Universidad Española y en Universidades extranjeras. Un nutrido número de profesionales de la Sanidad y de la Industria Farmacéutica, se encuentra también entre esos doctores, que un día contribuyeron al acervo bioquímico de la Facultad de Farmacia.

Son estos datos genéricos que ayudan a comprender el papel de la Facultad de Farmacia como pionera en el desarrollo, no sólo de la enseñanza, sino también de la Investigación Bioquímica en España. La comunidad científica tiene que reconocer en el Profesor Santos Ruiz a la persona que no escatimó esfuerzos para que la Universidad Española pudiese responder con éxito al cumplimiento de su doble función de generación de conocimientos a través de la propia investigación y de propagación de los mismos. Ello ha contribuido, sin lugar a dudas, a dar relevancia a la ciencia en España de la que tanto careció nuestro país, que ha tomado ya un especial significado y ocupa hoy un lugar decoroso en el ámbito mundial. Son estos apuntes que esbozan como bajo el impulso de personas de firme voluntad, vocación decidida, tesón, entusiasmo y sed insaciables de superación se crea ese ambiente necesario para el desarrollo de una ciencia.

La Facultad de Farmacia de Madrid, que fue el primer centro universitario en que se impartió la Bioquímica (29) fue también el centro de selección de científicos que crearon los primeros núcleos de investigación bioquímica en nuestro país (30). Estos centros estaban siempre relacionados con el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, que protagonizó la función investigadora y la formación de Doctores en España hasta los años sesenta, cuando las universidades comenzaron a recibir presupuestos para la investigación, de los que hasta entonces habían carecido. La actividad investigadora de la Cátedra de Química Biológica se llevó a cabo desde 1940 a 1946 en los laboratorios de la Sección de idéntica denominación del Instituto Ramón y Cajal del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, situado en la calle Alfonso XII, en el Parque del Retiro. En 1946 se procede al traslado del equipo de investigación, que funcionaba en dicha Sección a los laboratorios de la cátedra en la Facultad de Farmacia de la Ciudad Universitaria, que en esa fecha inaugura el nuevo edificio. La indispensable ayuda económica y de personal facilitada por el C.S.I.C. continuó en la nueva ubicación y durante las reestructuraciones y cambios de denominación que en un futuro habían de producirse.

En 1947, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas creó el Instituto Español de Fisiología y Bioquímica que incluía diferentes cátedras de la Universidad Española y en él se estableció la Sección de Bioquímica. A partir de entonces, la relación oficial entre la cátedra de Química Biológica y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas es el denominado "Instituto Español de Fisiología y Bioquímica" (31), que constituía en opinión de su director, el Profesor Santos Ruiz, "*una fórmula oficial para ayudar a las cátedras que figuraban como integrantes del mismo*" (9).

En 1967 se inicia una reforma en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas tras la cual el Instituto Español de Fisiología y Bioquímica, quedó a extinguir. Para entonces las Facultades de Farmacia se habían estructurado en Departamentos en cumplimiento del Decreto 2.011 del 23 de Julio de 1966, B.O.E. del 12 de Agosto del mismo año. En consecuencia con esta legislación la Cátedra de Bioquímica de la Universidad Complutense de Madrid pasó a denominarse Departamento de Bioquímica, sin que ello afectase a su fructífera relación de investigación con el C.S.I.C. Esta conexión, que el Prof. Santos Ruiz siempre había defendido fue de nuevo impulsada por él, como jefe de Departamento, madurando, a partir de ese momento, la idea de lo que serían los que iban a denominarse "Centros Coordinados" del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

El 29 de Julio de 1969, el Rector de la Universidad de Madrid, Profesor Botella Llusía y el Presidente del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Profesor Lora Tamayo, formalizaron un Convenio de Colaboración quedando, a partir de entonces, el Departamento Universitario relacionado con el Consejo Superior de Investigaciones Científicas en el marco del "Patronato Alfonso el Sabio". La Comisión Permanente del Consejo, en su sesión del 17 de Marzo de 1970, acordó reconocer oficialmente los nuevos centros dependientes de Patronato Alfonso el Sabio, cuya constitución había sido aprobada por el Consejo Ejecutivo. En consecuencia el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, considerado ya oficialmente *Centro Coordinado del Consejo Superior de Investigaciones Científicas*, comenzó a calificarse como Departamento de Bioquímica de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid (Centro Coordinado del C.S.I.C.). El Profesor Santos Ruiz, que hasta su jubilación en 1982, fue Director del Departamento y Centro Coordinado, hace alusión a la independencia de que gozaban las Cá-

tedras y/o Departamentos Universitarios subvencionados por el C.S.I.C.: *"...siempre tuvieron - indica el Profesor Santos refiriéndose a los catedráticos - plena autonomía en la investigación que se verificaba en los laboratorios universitarios a su cargo y su única obligación era la remisión anual de una memoria...."* más adelante se referirá a algunas inconvenientes de estos centros, siempre en relación con otros del C.S.I.C., en los términos siguientes: *"...Las consabidas autonomía y libertad de investigación, que disfrutaban las cátedras subvencionadas por el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, tuvieron la contrapartida de que estas funcionasen tan sólo como centros subvencionados o coordinados; las condiciones económicas y de personal fueron acusadamente inferiores a las que disfrutaban los clasificados como centros propios..."* (9).

El Profesor Santos Ruiz había pronunciado su última lección, el 28 de Mayo de 1982, en el Aula Magna de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid. El Departamento de Bioquímica, Centro Coordinado del C.S.I.C., con motivo de la jubilación y en tributo de homenaje y testimonio de reconocimiento público a la fecunda y brillante labor de su Director, como Científico y Maestro, organizó una serie de actos, entre ellos, un Simposio que tuvo lugar a lo largo del día 27 de Mayo de 1982, en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense. Las Sesiones Científicas estuvieron presididas por científicos de destacada talla internacional entre los que figuraba nuestro Premio Nobel D. Severo Ochoa, así como brillantes discípulos de Don Angel Santos Ruiz (31). La clausura del Acto corrió a cargo del entonces Ministro de Educación y Ciencia, discípulo del homenajeado, Don Federico Mayor Zaragoza, quien tras glosar la figura de su maestro en su triple aspecto, docente, investigador y humano, le hizo entrega de un volumen, que recoge las aportaciones al citado certamen científico. Corresponde al volumen 38 de la Revista Española de Fisiología, que desde su nacimiento, en 1945, estuvo vinculada al Doctor Santos Ruiz, como Director que fue del Instituto Español de Fisiología y Bioquímica del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y dada la naturaleza de órgano de difusión de dicho Instituto de esta publicación periódica. El tomo tiene XXIII y 366 páginas e incluye una biografía científica de Don Angel Santos Ruiz y 59 trabajos de investigación, cuyos autores son 163 sus discípulos y sus colaboradores (32).

En aquéllas fechas el Consejo Superior de Investigaciones Científicas había hecho un análisis en profundidad de sus relaciones con la Uni-

versidad que tuvo como consecuencia la disolución de cerca de 80 Centros Coordinados y la firma de “Acuerdos marco” con la práctica totalidad de las Universidades españolas. Entre las modalidades de colaboración que definían dichos acuerdos figuraba la creación de Institutos Mixtos de Colaboración C.S.I.C.-Universidad con personal investigador y recursos de ambas instituciones.

En consonancia con las premisas del “Acuerdo marco” establecido con fecha 29 de Noviembre de 1982 entre el Consejo Superior de Investigaciones Científicas y la Universidad Complutense de Madrid, el Doctor José Elguero Bertolini, a la sazón Presidente del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y el Doctor Francisco Bustelo García del Real, Rector Magnífico de la Universidad Complutense de Madrid, suscriben, el 23 de Noviembre de 1983, el Convenio de Colaboración entre ambos Organismos, en virtud del cual el anterior Centro Coordinado paso a tener la consideración de Centro Mixto con la denominación de “Instituto de Bioquímica Centro Mixto C.S.I.C.-U.C.M.”, integrado por el personal adscrito al Departamento de Bioquímica de la Facultad de Farmacia y por el personal de plantilla perteneciente al Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

La ya independiente, Dirección del Departamento Universitario corrió a cargo del, entonces muy joven, Doctor Manuel Román Benito de las Heras, a quien, tras brillante oposición, el Tribunal correspondiente, presidido por Don Angel Santos Ruiz, había otorgado, en Junio de 1982, la plaza de Profesor Agregado Numerario, en dicho Departamento. El Profesor Benito de las Heras, fue nombrado, un año después, Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular del Departamento del mismo nombre en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid. Desde entonces, desempeña este cargo, y alterna en la Dirección del Departamento, con el Profesor Manuel Ruíz Amil, actual Director de este Departamento Universitario, quien, en virtud de concurso de traslado, obtuvo la plaza de Catedrático de Bioquímica que quedara vacante a la jubilación del Profesor Santos Ruiz. Ambos catedráticos enriquecieron el Centro Mixto, aportando nuevas líneas de investigación: “*Regulación metabólica de carbohidratos*”, cultivada por el Profesor Ruíz Amil y las comprendidas en el campo del “*Desarrollo y Cancer*” dirigidas por el Profesor Benito de las Heras en cuyo Laboratorio de Biología Molecular se instalaron las entoces, más novedosas y prometedoras técnicas de esta singular parcela de la Bioquímica, en cuyo campo irrumpió al iniciarse la década de los setenta y que ha permiti-

do aceptar retos y lograr avances, entonces, insospechados en las ciencias de la vida.

El "Instituto de Bioquímica" se estructuró orgánicamente en tres Unidades que incluían las diferentes líneas de investigación que se desarrollaban en el mismo: I. Bioquímica Clínica Toxicológica y Perinatal. II. Bioquímica Farmacológica. III. Neuroquímica, Endocrinología y Metabolismo del Desarrollo. Fue su primera Directora la Doctora Cascales Angosto, que no habiendo escatimado esfuerzos para lograr la transformación del Centro Coordinado y en la redacción del Convenio Específico y Reglamento de Régimen Interior del Instituto de Bioquímica, dirigió el mismo con entusiasmo y absoluta dedicación, para mantener y potenciar el Centro de Investigación que tan decisivamente ha contribuido a hacer realidad en la Facultad de Farmacia la función de la Universidad en la preparación de futuros investigadores.

NACIMIENTO Y EVOLUCIÓN DE UNA INVESTIGACIÓN (1940-1990)

Si reducido era el equipo de colaboradores con el que en 1940 contaba el Profesor Santos Ruiz, casi ausentes los recursos materiales en la Sección de Química Biológica del Instituto "Santiago Ramón y Cajal", eran enormes el interés y entusiasmo en el embrionario núcleo de investigación por hacer florecer la Bioquímica en España. Por ello, la década se inicia con una producción científica, al menos, satisfactoria en aquellos difíciles años para la ciencia española. Los catorce trabajos de investigación que se realizan en 1941 se enmarcan en dos temas: Estudio Bioquímico de semillas y materiales de origen vegetal e Investigaciones en el campo de la Fisiopatología (cáncer y trastornos renales principalmente) algunas de ellas con aplicación a la metodología para el diagnóstico clínico (21). Si fuese posible el establecimiento de unas fronteras precisas entre la investigación básica y la investigación aplicada (33-34), la realizada, desde sus inicios en la cátedra de Química Biológica, participó de ambas vertientes aunque siempre dentro de una programación necesariamente condicionada por la disponibilidad de recursos materiales y humanos.

Los resultados de la investigación, durante los cinco primeros años de esta década, se publican en su mayoría en los "Anales de la Real Sociedad Española de Física y Química". Los primeros bioquímicos españoles, al no tener asociaciones más específicas, pertenecían a esta Sociedad. Ello explica el que la mayor parte de los resultados de sus investigaciones fuesen recogidos en la publicación periódica de esta asociación después de haber sido presentados a las sesiones científicas de la misma (9). Se incluyen artículos en la "Revista de la Real Academia de Ciencias de Madrid" y también en "Medicina". Muchos resultados aparecen en los denominados "Trabajos del Instituto Cajal" (35). En la segunda mitad de la década, fundado ya el Instituto Español de Fisiología,

logía y Bioquímica, una parte importante de las investigaciones llevadas a cabo en la Sección de Bioquímica, se publican en el órgano de difusión del mencionado Instituto: la Revista Española de Fisiología, que se editaba entonces en Barcelona y posteriormente en la Universidad de Navarra (36). Por su reconocimiento internacional, esta publicación periódica actualmente recoge interesantes aportaciones de la investigación bioquímica española. Aunque aisladamente, al final de la década de los cuarenta, se citan artículos publicados en revistas científicas de tanto prestigio mundial como "Nature" (37).

Destaca en la actividad científica inicial de los cuarenta, el amplio trabajo de revisión llevado a cabo por el Titular de la Cátedra plasmado en un importante número de monografías sobre diversos temas bioquímicos: Hormonas, Fitohormonas Vitaminas, Inmunoquímica, Carcinogénesis, Biocatalizadores y Bioquímica de lipoproteidos. Esa labor se sigue realizando a lo largo de años sucesivos, recopilando y sintetizando los avances al conocimiento aportados por científicos de reconocido prestigio internacional y especialistas en los diferentes temas de la Bioquímica y en su momento de la Biología Molecular.

Los objetivos se mantienen a lo largo del decenio, pero la producción científica, cifrada en trabajos de investigación y en tesis doctorales presentadas y galardonadas con diferentes premios, incrementa progresivamente a medida que éste avanza. Al progreso científico contribuye el aumento del personal dedicado a las tareas investigadoras, que en 1946 duplicaba ya en número al correspondiente en 1941. Es también al comienzo del 2º lustro de los años cuarenta cuando se despliega una intensa y regular actividad en la preparación de seminarios y coloquios científicos, que analizan temas de candente actualidad entre la comunidad Bioquímica Internacional. Se inicia en estos años, una línea de trabajo sobre la "**bioquímica de los oligoelementos**", cuyas investigaciones sistemáticas han originado un importante cuerpo de doctrina que ha sido tema de más de una veintena de tesis doctorales (21, 38) y ha alcanzado difusión a través de más de un centenar de artículos incluidos en publicaciones periódicas especializadas de prestigio internacional y en monografías y libros sobre oligoelementos (39-40). Las investigaciones incluyen estudios sobre distribución de oligoelementos en tejidos animales y vegetales (41-44); metabolismo, con especial referencia al cinc-65 (45-47); bioquímica de los antagonismos entre oligoelementos, con singular atención a la del cadmio con el cinc; aspectos patológicos en animales de experimentación y en seres humanos,

relacionados con la bioquímica de oligoelementos, particularmente del cinc, litio y rubidio (48). El Departamento de Bioquímica de la Facultad de Farmacia y Sección Bioquímica del Instituto Español de Fisiología y Bioquímica puede considerarse como fundador de la Escuela Española de Oligoelementos. Fue el promotor del primer encuentro internacional sobre el significado de oligoelementos en la vida animal y vegetal celebrado en Roma en 1955 y asiduamente ha participado en ponencias y presidencia de sesiones de Congresos y Reuniones Internacionales (49).

Para llevar a cabo un proyecto titulado "*Concentración de oligoelementos en partes foliares y florales de árboles de bosque*", el Departamento obtuvo, en 1962, una ayuda económica que se mantuvo durante cuatro años (50). Fue investigador Principal del Proyecto Don Miguel Dean Guelbenzu, miembro numerario de esta Ilustre Corporación y fue esta una de las primeras financiaciones externas, en este caso, otorgada por el Servicio de Investigación Agrícola del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos de América, y que abrió una vía de colaboración con este país que se mantuvo en años posteriores lo que permitió la continuidad en las investigaciones. Esta línea ha sido sucesiva e ininterrumpidamente subvencionada por fondos del Plan Nacional y otras fuentes de financiación. A su desarrollo contribuyeron destacados científicos del Departamento, autores de artículos con proyección internacional en este campo de la Bioquímica (51-56).

Como resumen de la labor de investigación llevada a cabo en el Departamento de Bioquímica del Instituto Español de Fisiología y Bioquímica durante los años 1941-1950, cita la Doctora. M^a del Carmen Santos-Ruiz Díaz (1), la publicación de 131 trabajos de investigación, 10 libros y monografías 77 publicaciones varias, (conferencias, divulgación etc.), la participación en nueve Congresos científicos de ellos, siete Internacionales, la realización de 30 tesis doctorales, dos tesinas, y la obtención de 23 premios por méritos científicos.

En la década de los cincuenta, la temática de investigación se amplía y diversifica siguiendo la evolución lógica del incremento de conocimientos. Finalizando el primer lustro de esta década se inician los estudios sobre la "***Bioquímica de las enzimas descarboxilantes***" que abren una nueva línea de investigación (57-58) que comienza con el estudio de descarboxilasa tirosínica (59) extendiéndose posteriormente al de la piruvato descarboxilasa, amino benzoato descarboxilasa, y glutamato des-

carboxilasa (60-61). Estas enzimas se purificaron y se estudiaron sus características cinéticas, así como su mecanismo de acción (62). En estas investigaciones, se ha comprobado, que la forma coenzimática de la piruvato descarboxilasa es el difosfato de tiamina (63). Los derivados monofosfato y trifosfato de tiamina carecen de actividad coenzimática. Se puso a punto un método para valorar cuantitativamente el difosfato de tiamina y comprobar la actividad de la enzima reconstituída (64). Se obtuvieron interesantes conclusiones sobre la acción inhibitoria de antibióticos de diferente tipificación (65-66). Los estudios iniciales relacionados con la glutamato descarboxilasa dieron luz a una serie de experimentos que se han venido desarrollando hasta la actualidad y han aportado una valiosa contribución al conocimiento de la topografía del ciclo metabólico del 4-aminobutirato (67) y otros aspectos bioquímicos y farmacodinámicos de este metabolito originado en la descarboxilación del ácido glutámico catalizada por la glutamato carboxilasa. La enzima se purificó inicialmente a partir de semillas de "*Lupinus albus*" y se describieron interesantes propiedades de la misma (68-69). El aminoácido no proteínógeno 4-aminobutirato, interviene en una derivación del ciclo de los ácidos tricarbónicos. Las investigaciones sistemáticas llevadas a cabo han demostrado su misión vicariante en conexión con su existencia en microorganismos (*Escherichia coli* y *Pseudomonas fluorescens*), plantas (*Helianthus tuberosus*, *Lupinus albus* y *Agave americana*), células neoplásicas (células *HeLa* y de tumor ascítico de *Erllich*) y células de tejidos animales normales (médula adrenal y de cerebro) (70-73).

En esta década, que da comienzo a la segunda mitad del siglo, se inicia la colaboración en revistas internacionales especializadas (63, 74-75). Los resultados de las investigaciones dan origen a una media de casi treinta artículos por año. La difusión de los resultados de la investigación y su análisis se ve facilitada por la existencia de sociedades que fomentan la comunicación entre los bioquímicos. La unión Internacional de Bioquímica contaba ya con una Comisión de Editores de revistas de Bioquímica a la que pertenecían los editores de los Hoppe Seyler Zeitschriften (Alemania), Bulletin de la Société de Chimie Biologique (Francia), Biochemical Journal (Inglaterra), Journal of Biological Chemistry (Estados Unidos). La comunicación científica con Europa se manifiesta también en la participación activa en Congresos Internacionales, destacando el elevado número de ponencias presentadas a los Congresos Internacionales de Bioquímica. La precariedad de medios y la falta de apoyos económicos para potenciar la investigación en la Universidad, vetó el uso de las metodologías más avanzadas en la medida

deseada. Pero se cuidó especialmente la preparación científica del personal, para que en las investigaciones se pudiesen utilizar con rigor y sin demora nuevos equipos en cuanto que su adquisición era posible. En la década que nos ocupa, las técnicas polarográficas y la cromatografía en papel y de intercambio iónico fueron las más aplicadas a los trabajos que se llevaban a cabo en el Departamento. Al expirar la década se había finalizado prácticamente la instalación de un laboratorio que permitía la utilización de isótopos radiactivos los cuales se aplicaron al estudio del metabolismo intermediario en la década siguiente (21).

En los años sesenta se afianzan las relaciones con los Estados Unidos de América, cuyo Departamento de Agricultura inicia, en 1963, la subvención de un programa de investigación sobre la ***"Bioquímica de la germinación de semillas"***. Los estudios que se realizaron en esta línea, añaden al interés académico el que ofrecen desde un punto de vista económico. El Investigador principal del proyecto inicial titulado *"Aspectos Bioquímicos de la estratificación en frío"* fue el Profesor Mayor Zaragoza. También el Doctor Sanz Muñoz, centró sus investigaciones en esta línea de trabajo y realizó interesantes aportaciones en este campo, a cuyo desarrollo contribuyó, como Jefe que fue de la Sección de Fitobioquímica (76). Quien tiene el honor de dirigirles la palabra se incorporaría a esta Sección para realizar la Tesis Doctoral bajo la más cálida y responsable dirección de Don Manuel Sanz Muñoz de quien guardo un entrañable recuerdo. Una parte importante de mi actividad científica la desarrollé en esa Sección del Departamento de Bioquímica, donde compartí mi trabajo y amistad con las Doctoras M^a Teresa Alsasua del Valle y Pilar Palomino. Posteriormente, Belén Escribano y José Velez, se unirían a nuestra línea de investigación.

El objetivo principal de estas investigaciones era el esclarecimiento de los mecanismos bioquímicos que interrumpen el letargo en las semillas. De este conocimiento habría de derivar un mejor control de la germinación y la elección de los tratamientos más adecuados y de menor costo para la potenciación de este proceso seminal.

La estratificación en frío es un tratamiento encaminado a obtener un porcentaje elevado de semillas viables y de germinación uniforme en el momento de la siembra. El denominado *"letargo seminal"*, es el proceso que sufren las semillas tras su maduración y que precede a la germinación. Es un "período de espera" en el que las semillas, conservando su viabilidad, tienen su capacidad de germinación inhibida hasta que

concurran las condiciones ambientales precisas para una germinación favorable. Llegado ese momento, se ponen en juego los mecanismos que conducen a la misma. La facultad que tienen las semillas para conservar su viabilidad en condiciones adversas contribuye decisivamente a la conservación de las especies. El letargo seminal ó estado durmiente de las semillas depende en algunos casos de la cubierta, cuando ésta es dura, letargo conocido como "*dormancy*" por los anglosajones. Cuando los condicionantes del letargo son factores endógenos se denomina a este estado durmiente "*rest*". Algunas semillas, no germinan, hasta transcurrido un cierto período de tiempo, aunque las condiciones externas sean las que habitualmente requieren para que el proceso tenga lugar. Este período es el denominado de "*post-maduración*" en el cual se producen además de cambios anatómicos y morfológicos una serie de procesos bioquímicos que afectan principalmente al embrión y que favorecen la posterior germinación. Algunas semillas necesitan para la "*post-maduración*", cierto grado de humedad y temperaturas bajas. Las semillas que requieren estas últimas condiciones ven altamente favorecida su viabilidad y capacidad germinativa cuando se someten a estratos alternantes de tierra (u otro material como la vermiculita) humedecida y a temperaturas bajas durante periodos de tiempo variables según el tipo de semilla. Una temperatura de 4° C, se ha mostrado óptima para alcanzar un grado satisfactorio de germinación.

El estudio de los procesos bioquímicos que tienen lugar durante la estratificación en frío se realizó en su mayor parte en semillas de pino: *Pinus pinaster* y *Pinus pinea* (77-79). Durante la estratificación, la rápida transmisión de agua a la semilla proporciona mejor acondicionamiento de las estructuras moleculares para la interrupción del "*dormancy*" y se favorecen la degradación de los polímeros glucídicos y el consumo de monosacáridos libres (80), que a su vez proporcionan el suministro energético para la iniciación del catabolismo lipídico, síntesis de RNA y de proteínas (81). Se aislaron, de las cubiertas de las semillas, inhibidores de la germinación y fitohormonas que como algunas sustancias esteroídicas estimulan la capacidad germinativa seminal (82-83). Interesantes son las investigaciones sobre la influencia que ejercen algunas vitaminas hidrosolubles, como precursores coenzimáticos, sobre la capacidad germinativa y sobre los procesos bioquímicos que preparan a la semilla de *Pinus pinea* para su germinación (84). Se comprobó, en estas investigaciones, que la estratificación con soluciones acuosas de ácido ascórbico ó de riboflavina incrementaba considerablemente la velocidad de germinación de estas semillas (85-86). El ni-

vel de estas vitaminas aumentaba durante la estratificación en frío alcanzando el máximo a las dos semanas. Durante la germinación el ácido nicotínico y la nicotinamida se concentran en el embrión, mientras que la vitamina B₆ alcanza sus niveles superiores en el endospermo. Con la estratificación con soluciones acuosas de ácido nicotínico incrementaba considerablemente la velocidad y el porcentaje de semillas de *Pinus pinea* germinadas (87). Entre los precursores coenzimáticos estudiados el efecto más favorable para la germinación se atribuyó a la tiamina. Se demostró la biogénesis del ácido ascórbico, durante la estratificación, se identificó la glucosa como su precursor metabólico, y el efecto estimulante del ácido indolacético sobre esta vía metabólica (88). La estratificación de las semillas con soluciones acuosas de glucosa, glutatión, ó de cianuro potásico, a concentraciones definidas, favorecía la síntesis de ácido ascórbico y con ello altamente la germinación. Se demostró, así mismo, que la estratificación acuosa incrementaba la biosíntesis de los precursores coenzimáticos riboflavina y tiamina. Un hecho significativo que resalta la importancia de la estratificación en frío sobre el metabolismo de las semillas, es la inducción, durante la misma, de procesos anabólicos y catabólicos en los que intervienen las saponinas y su aglucones (89-91). Los estudios del intercambio iónico entre el endospermo y el embrión demostraron la importancia que adquiría la entrada del magnesio en el embrión durante este proceso pregerminativo y en los estadios iniciales de la germinación. Confirman estas investigaciones la importancia del ión divalente para actividades enzimáticas determinadas y para la biogénesis de la clorofila (92). A partir de extractos de endospermos y de embriones de semillas de *Pinus pinea* germinantes se purificaron la d-aminolevulinato deshidrasa y la porfobilinogenasa se determinaron sus constantes cinéticas y pH óptimo. El ácido levulínico se caracterizó como inhibidor competitivo de la d-aminolevulinato deshidrasa enzima que resultó también inhibida por cianuro sódico, arsenito sódico y azida sódica. La actividad de la porfobilinogenasa se inhibía por cloruro mercúrico, p-cloromercuribenzoato, nitrato de plata y iodoacetamida (93-94). En el estudio del metabolismo lipídico durante la estratificación y en la germinación de semillas *Pinus pinea* a bajas temperaturas, se observaron, además de un catabolismo muy activo de triglicéridos, variaciones en la composición de las membranas celulares que evidenciaron que el mecanismo de resistencia al frío, propio de esta semilla, es consecuencia de un proceso de aclimatación en el cual interviene el metabolismo de los glicerofosfolípidos. Tanto la parte polar de estos compuestos como sus ácidos grasos integrantes sufren modificaciones entre las que

destacan el aumento en la longitud de cadena y la insaturación de la misma. Características de las que dependen la fluidez, hidrofobicidad y por tanto la estabilidad de la membrana (95-96). En semillas de *Pinus pinea*, se comprobó la presencia de glioxisomas, estructuras subcelulares, que al igual que las vacuolas y las mitocondrias, aumentan considerablemente durante la germinación (97).

El análisis de la labor investigadora global en el decenio correspondiente a los años 1971-1980 evidencia un crecimiento de la productividad científica acorde con la evolución externa favorable al desarrollo de la investigación. En este período comienza a hacerse patente en la Universidad el aporte de fondos para la investigación que, a pesar de su insuficiencia, se reciben con gran entusiasmo por lo que de esperanza en un devenir más próspero representan. Al iniciarse esta década, llevaba ya funcionando dos largos lustros la agencia que más decisivamente ha contribuido al desarrollo de la ciencia española, la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica (CAICYT). Se había creado este órgano por decreto del 7 de febrero de 1958, convalidado con rango de ley en diciembre del mismo año y constituía el órgano asesor y consultivo en materia de investigación científica y desarrollo tecnológico (98). Su finalidad era la de "subvencionar" planes de investigación y dotar de estructura investigadora a todos los órganos de investigación en distintos ministerios incluidos el Consejo Superior de Investigaciones Científicas y las universidades (99). Se ha afirmado que la CAICYT *"debe considerarse como una iniciativa de los tecnócratas responsables de la elaboración de los Planes de Desarrollo, aparentemente con el fin de tratar de suplementar al CSIC en la coordinación de la política científica"* (20).

En 1964, siendo Ministro de Educación, Don Manuel Lora Tamayo, se pone en marcha el I Plan de Desarrollo y se prepara el II constituyéndose, en Abril de 1966, la Comisión de Investigación Científica y Técnica (CICYT) para asesorar su elaboración. Durante este mandato Ministerial, se crea también en nuestro país, año 1963, el Fondo Nacional para el Fomento de la Investigación Científica y Técnica (20). La preocupación por la creación de estos órganos de ayuda a la investigación demuestra el interés por la misma, así como por la política científica del Doctor Manuel Lora Tamayo.

En el año 1971 se crea la Comisión Administradora del Descuento Complementario que nueve años más tarde se transformaría en el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS). La investigación científica en la

universidad española ha tenido un decidido defensor en el Profesor Mayor Zaragoza que en la década de los setenta tuvo responsabilidades en la política científica de nuestro país como subsecretario del ministerio de Educación y Ciencia y Presidente de la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica de la Presidencia del Gobierno. Es a partir de este período cuando crecen las subvenciones dedicadas a la investigación científica ampliándose significativamente las concedidas a los Departamentos Universitarios durante el III Plan de Desarrollo.

En lo que se refiere a la evolución de la Investigación Bioquímica en la Facultad de Farmacia las ayudas económicas, que empiezan a ser realidad, representan un factor decisivo al que se añade el fuerte incremento del número de personas que se interesan por la investigaciones en este campo y desean hacer su tesis doctoral en el Departamento de Bioquímica. Los miembros adscritos al mismo, son numéricamente el doble en los años setenta que en la década anterior. Las metas investigadoras se ven marcadamente desviadas hacia un mayor contacto e intercambio internacional que se refleja en un crecimiento notable del número de artículos recogidos en revistas especializadas de prestigio internacional que triplica, en éste decenio, el número de artículos que ven la luz en revistas periódicas nacionales. Los investigadores valoran la calidad respecto a la cantidad y se potencian los equipos de investigación y las colaboraciones para la realización de trabajos en común. Se cultivan las líneas de investigación iniciadas en las décadas anteriores, pero se produce un evidente cambio en lo que se refiere al campo experimental, en cuanto que se realizan profusamente los experimentos "in vivo", en los que se utilizan principalmente ratas Wistar procedentes del animalario propio que se instala en esta década, con el incondicional apoyo de la Facultad de Farmacia, la Universidad Complutense que aportó el espacio y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas que apoyó económicamente la idea. Esta unidad de servicios, resultaba a todas luces imprescindible para la realización de las investigaciones bioquímicas, que debían desarrollarse en el entonces Departamento de Bioquímica de la Facultad de Farmacia que incluían experimentos tanto "in vivo" como "in vitro" (47, 100-102).

En el segundo lustro de los años setenta se inicia en el Departamento de Bioquímica una línea de investigación que se engloba en el amplio ámbito de la **"Bioquímica de las Hepatopatías Experimentales"**. Impulsó decisivamente esta línea la Doctora Cascales, entonces Jefe de la Sección de Enzimología del Departamento. Recién llegada del Reino

Unido, elaboró con el Profesor Santos Ruiz un Proyecto de Investigación titulado "*Hepatopatías Experimentales. Estudio del metabolismo y efecto de fármacos*". El Profesor Santos Ruiz era el Investigador Principal del Proyecto que fue presentado a la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica, agencia que tras la evaluación favorable aprobó un gasto substancial que fue decisivo para el futuro desarrollo de la investigación en el Departamento de Bioquímica. Gracias a este soporte económico, se pudieron adquirir equipos a todas luces necesarios para desarrollar la investigación de calidad que solicitaba la comunidad científica. Esta línea ha sido financiada sin interrupción de continuidad y ha sido enfocada desde diferentes perspectivas a medida que crecía el cuerpo de doctrina y se vislumbraban posibles mecanismos bioquímicos responsables de los procesos patofisiológicos que se intentan dilucidar a nivel molecular. Los resultados iniciales de estas investigaciones (103-107) constituyeron el núcleo inicial de la Unidad de Investigación de Bioquímica Farmacológica y Toxicológica del Instituto de Bioquímica. En los años ochenta me incorporé a esta línea de investigación con Jesús Osa-da y Hortensia Aylagas, que entonces iniciaban, con mi dirección, su tesis doctoral como haría poco después M^a Jesús Miró (108-110). A estos excelentes colaboradores se uniría también la Doctora en Farmacia María Teresa Méndez Marco, que puso a nuestra disposición su formación en el campo de los Análisis Clínicos. También Begoña Sánchez, Antonio Fernández-Sánchez, José Luis Díaz Morillo y Carmen Carrizosa Ruiz, realizarían sus tesis de licenciatura y/o de doctorado en temas relacionados con el metabolismo de glicero- y esfingolípidos y síntesis hepática de lipoproteínas en las hepatopatologías experimentales (111-114).

Los modelos, principalmente utilizados, para el estudio de las patologías hepáticas y los mecanismos bioquímicos responsables de las mismas han sido el que se logra mediante la administración, a ratas, de etanol en el agua de bebida y el que se consigue, en estos animales de experimentación, mediante la administración intraperitoneal del carcinógeno débil tioacetamida. Las investigaciones del metabolismo glucídico, lipídico y nitrogenado, han aportado información valiosa sobre enfermedades hepáticas agudas y crónicas (115-118).

El modelo de intoxicación etílica experimental a veces se ha combinado con la administración de dietas de alto contenido lipídico. La brevedad que la ocasión requiere nos obliga a referirnos únicamente a alguno de los múltiples e interesantes estudios realizados utilizando los dos xenbióticos citados.

La ingestión prolongada de etanol al 20% afecta a la aldehído deshidrogenasa mitocondrial. En los experimentos en los que se utilizaron soluciones que contenían alcohol al 20% y acetaldehído al 1,5%, se observaron cambios poco apreciables en la alcohol deshidrogenasa soluble y en las actividades aldehído deshidrogenasa soluble y mitocondrial. El acetaldehído motivó aumento de la aspartato y de la alanina aminotransferasa en las fracciones solubles hepáticas pero no en las mitocondriales (115). Los resultados obtenidos, demostraron que la ingestión de etanol afecta a las enzimas de la glicolisis, mientras que el efecto del acetaldehído se ejerce principalmente sobre el ciclo de los ácidos tricarbóxicos (119). En los experimentos llevados a cabo en ratas que recibieron a la vez que la solución etanólica una dieta cuyo contenido calórico, derivado de las grasas incluidas en la misma, era el 48% del total de la dieta, se constató acumulación de grasa en el hígado e inhibición de las actividades citosólicas de las enzimas de la rama oxidativa de la vía de las pentosa fosforiladas: glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y 6-fosfogluconato deshidrogenasa, generadoras de NADPH (118). Agentes lipótrópicos como la UDP-colina, S-adenosilmetionina y coenzima A, restauran la actividad 6-fosfogluconato deshidrogenasa e incrementan, la velocidad de la lipogénesis (120). La administración intraperitoneal de estas sustancias lipotrópicas impide el descenso de la actividad de la colinesterasa sérica que se produce, en ratas alimentadas con dietas hiperlipídicas (121). Interesantes son también las investigaciones encaminadas al conocimiento del efecto del etanol sobre la lipogénesis *"in vivo"*, que demostraron incremento de la síntesis *"de novo"* de los ácidos grasos. El efecto del etanol aumentando la velocidad de la vía lipogénica fue superado por la insulina y duplicado por el glucagón (122). En el estudio de los posibles mecanismos por los que el consumo de etanol conduce al daño, en muchos casos irreversible, de la célula hepática se observaron alteraciones de la composición y función de estructuras subcelulares que afectan a la mitocondria, con un descenso importante de la cardiolípina de su membrana interna, al que se asocia una importante disminución de la actividad succinato deshidrogenasa y del consumo de oxígeno en este orgánulo. La alteración de la permeabilidad de la membrana celular, inducida por el etanol, se manifiesta a la vez que el incremento en la biosíntesis de lisofosfatidil colina. También el aumento de la actividad destoxicante de las monooxigenasas microsómicas va acompañado de modificaciones del entorno lipídico de esas membranas. Se comprobó que el etanol, en dosis moderadas, activa la biosíntesis hepática de fosfatidilcolina y fosfatidil etanolamina y la formación de lipoproteínas séricas en el hígado. Es esta una manifestación

previa a la infiltración grasa de este órgano (123) y la formación de lipoproteínas anormales, que provoca la ingesta prolongada de dosis altas de etanol (124).

En el modelo experimental que se obtiene mediante la administración, *i. p.*, del carcinógeno débil tioacetamida a ratas (125-126) se estudiaron, en la década de los ochenta, las alteraciones del metabolismo lipídico, glucídico y nitrogenado en diferentes etapas de daño hepatocelular: necrosis, regeneración hepática, cirrosis y hepatocarcinomas (127-131), además del efecto de agentes hepatoprotectores (132) y antitumorales (133).

En la hepatopatía crónica nodular, se inhibe el ciclo de la urea, mientras que aumenta la actividad glutamato deshidrogenasa mitocondrial (136-137). En la etapa preneoplásica, aumenta la actividad de enzimas generadoras de NADPH, mientras que no se detectan alteraciones en la lipogénesis ni en el estado redox celular, utilizándose los equivalentes reductores en procesos como la síntesis y reparación de ácidos nucleicos (106, 138). Se investigó el efecto del complejo Rodio III (Rh III) frente a las alteraciones, inducidas por la tioacetamida, sobre los parámetros de la funcionalidad hepática, sobre las actividades enzimáticas relacionadas con la lipogénesis y con la esterificación de ácidos grasos así como sobre las relacionadas con la proliferación celular y por último el efecto de este complejo, Rodio III, sobre las alteraciones de enzimas hepáticas citoplasmáticas y mitocondriales en relación con el estado de óxido-reducción celular (135).

En la carcinógenesis inducida por la tioacetamida se produce incremento en el número de lisosomas hepáticos con un contenido anormalmente bajo en colesterol (139-140) indiferenciación química de estructuras subcelulares con tendencia a igualar la composición lipídica de la fracción microsómica hepática con la propia la de la membrana plasmática. Las actividades enzimáticas asociadas a esta membrana, disminuyen sensiblemente (141). Esta indiferenciación va precedida de alteraciones del metabolismo hepático de fosfolípidos: fosfoglicéridos y esfingolípidos (142-144), así como de su transporte (145-146) y regulación (147).

En la década de los ochenta, bien caracterizados ya algunos de los sistemas de segundos mensajeros lipídicos y conocida la naturaleza bioefectora de un número cada día más elevado de moléculas que se ge-

neran en el metabolismo de glicerofosfolípidos y de esfingolípidos (diacil glicerol, ceramida, esfingosina), se inician una serie de investigaciones que se enmarcan en este amplio y prometedor campo de la comunicación celular y transducción de señales. Se utiliza en estos experimentos el modelo experimental de tioacetamida y se realizan estudios "in vivo" e "in vitro". Se estudia el metabolismo de los fosfatidil inositoles en células hepáticas demostrando su participación en la mediación de señales hormonales en este órgano. Es tema de especial atención la investigación de la actividad y distribución de la Proteína Quinasa C (PKC), por su intervención en respuestas celulares proliferativas y su modulación por moléculas generadas en el metabolismo de glicerofosfolípidos y de esfingolípidos. Se realizan investigaciones tendentes a clarificar la función de los ciclos de los fosfolípidos en vías diferentes de señalización. En estos trabajos se estudian además de la actividad de la PKC (148), la de otras enzimas susceptibles de ser modificadas en su actividad por sustancias implicadas en al proliferación celular: Fosfatidato fosfohidrolasa (PAP) (149), Citidililtransferasa (CT) (150) y otros marcadores precoces de la proliferación.

No quisiera finalizar esta disertación sin hacer menguada referencia, al menos, a las relaciones científicas del centro con otros en el extranjero. No se concibe hoy que alguien pueda ocupar una posición destacada en la investigación sin haber contrastado su formación con la Comunidad Científica Internacional. Una forma eficaz para ello es la permanencia más o menos prolongada en Centros de investigación en países foráneos.

En la Sección de Bioquímica resurge el intercambio científico con el extranjero en la segunda mitad de la década de los cuarenta. Seguramente, fue la finalización de la guerra mundial, el factor que propició esta comunicación. En 1947, destacados bioquímicos, Profesores de prestigiosas Universidades Europeas, (Utrech, Londres, etc.), visitan el centro, donde dictan conferencias, invitados por el Director del Instituto Español de Fisiología y Bioquímica. Son varios los miembros de la Sección Bioquímica que realizan estancias en centros de investigación europeos, participan en ponencias y presentan comunicaciones a Congresos y Reuniones Científicas Internacionales de Fisiología, y Química Pura y Aplicada. En aquellos difíciles años, el intercambio se vio favorecido por los desplazamientos temporales del Jefe de la Sección a diferentes universidades europeas y centros de investigación en Alemania, Suiza y Francia. Su pertenencia a la directiva de asociaciones científicas

y organismos internacionales favoreció también la participación en proyectos científicos internacionales. Como consta en las correspondientes memorias, el Profesor Santos Ruiz presidió la Sección de Bioquímica del 1º Congreso Hispano-Portugués de Farmacia. En 1947, asistió, invitado oficialmente por la Comisión Organizadora, al I Congreso Internacional de Bioquímica, en el que también participaron otros cinco miembros del Instituto. En la Sesión de Clausura de este Congreso celebrado en Cambridge, los asistentes votarían la creación de la Unión Internacional de Bioquímica, organización que nace iniciada ya la segunda mitad de nuestra centuria. A su Congreso celebrado en 1953, año de su fundación, es invitado oficialmente, por la Comisión Organizadora, el Director del Instituto Español de Fisiología y Bioquímica que asiste, con varios miembros más del Instituto como autores de comunicaciones y ponencias. Dos años más tarde (1955) la Unión Internacional de Bioquímica celebraría, en Bruselas, su segunda asamblea en la que se acepta a España como miembro integrante de la misma. En esa época, cinco de los veintitrés miembros de la Sección de Bioquímica estaban pensionados en centros extranjeros: Instituto Farmacéutico de Oslo, Instituto Max Planck en Tubinga, Instituto de Farmacia y Química de Alimentos de la Universidad de Múnich. Don Angel Santos Ruiz era miembro de la Gesellschaft für Physiologische Chemie con sede en Berlín y fue nombrado Presidente del Comité Nacional de Bioquímica, asociación que constituiría el núcleo de cristalización de la Sociedad Española de Bioquímica que se crearía ocho años más tarde.

Será iniciada la década de los sesenta, cuando los intercambios, hasta entonces harto difíciles, con centros de investigación en el extranjero se intensifican. Se afianzan las relaciones con los Estados Unidos de América, cuyo Departamento de Agricultura inició la subvención, como se ha citado anteriormente, de un programa de investigación básica y aplicada. La creación de la Sociedad Española de Bioquímica, en 1963, y su pertenencia a la Federation of European Biochemical Societies, que se crearía en 1964, facilitaron enormemente el intercambio científico entre los bioquímicos europeos y el de éstos con los de Estados Unidos. Comenzó entonces una relación más directa con científicos españoles establecidos en los Estados Unidos de América, que a través de su merecido prestigio científico se convirtieron en representantes de este país ante la comunidad científica internacional. En la mente de todos están los investigadores de primera línea en el ámbito mundial: Severo Ochoa, (galardonado ya con el Nobel), Francisco Grande Covian y Santiago Grisolia. En 1965, el Doctor Grisolia, entonces Chairman del Departamento

mento de Bioquímica de la Universidad de Kansas, abrió las puertas de su laboratorio al primer becario (Beca Juan March) del Centro Coordinado y posteriormente a otros tres más. No puede restarse mérito a la generosidad de Santiago Grisolí ni escatimar el agradecimiento al apoyo desinteresado a nuestro Centro en aquéllos momentos que tan difícil era conseguir que un Profesor extranjero ofreciera un lugar y una línea de investigación. Todos los becarios que Don Santiago Grisolí tuvo en Kansas City consiguieron, posteriormente, puestos destacados en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas y en la Universidad Española. El reconocimiento del Instituto de Bioquímica, el afecto y la amistad de sus miembros con el Profesor Grisolí continuó tras la vuelta a España de este gran científico y humanista que recientemente ha sido nombrado Académico de Honor de esta Ilustre Corporación.

El hoy Instituto de Bioquímica ha mantenido siempre este tipo de relaciones científicas e intercambios, que han sido posibles gracias a becas y ayudas de diversos organismos: Ministerio de Educación y Ciencia, Universidad Complutense, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Fondo de Investigaciones Sanitarias, Comunidad Autónoma de Madrid, British Council, Royal Society. La concesión de Acciones Integradas de apoyo a la investigación e intercambio científico y otros fondos de financiación han permitido sufragar estancias pre- y postdoctorales de miembros del Instituto en prestigiosas Universidades y Centros de Investigación del ámbito mundial. Sin ánimo de hacer exhaustiva enumeración de estos centros se encuentran entre ellos: Biochemistry Department de la Universidad del Norte de Gales, Courtauld Institute of Biochemistry, Department of Physiology of University College of London, Department of Biochemistry de las Universidades de Nottingham y de Oxford, en el Reino Unido. Lipid Research Center en la Universidad de Alberta y Department of Biochemistry and Molecular Biology de la Facultad de Medicina en la Universidad de Manitoba (Canadá). Department of Biochemistry de la Universidad Friedrich Schiller en Jena (Alemania). National Institute of Health y Department of Biochemistry en George Town University en Washington. (Estados Unidos de América), School of Life Sciences de la Universidad de Jawaharlal Nehru en Nueva Deli. Actualmente son muchos los becarios que completan su formación postdoctoral en centros de investigación extranjeros cuya enumeración sería muy gravosa.

EPILOGO

El Instituto de Bioquímica, para una mejor adaptación a lo dispuesto en el Real Decreto 140/1993 de 29 de Enero, se ha estructurado orgánicamente en cuatro Departamentos: I. Bioquímica Farmacológica y Toxicológica. II. Comunicación Celular y Desarrollo Endocrino. III. Desarrollo y Cáncer. IV. Neurobiología. En estos Departamentos y en las unidades de apoyo a la investigación se distribuye el personal Científico, Administrativo y Laboral dependiente administrativamente del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y el perteneciente al Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II de la Universidad Complutense de Madrid. El Instituto cuenta hoy con setenta personas que incluyen: 10 Investigadores y Colaboradores Científicos del C.S.I.C., 24 Profesores de la U.C.M. (2 Catedráticos, 19 Profesores Titulares y 3 Profesores Asociados), 1 Titulado Superior y 12 Ayudantes y Auxiliares de Investigación del C.S.I.C. Unos 20 Licenciados realizan su Tesis Doctoral, gracias a las becas del M.E.C., C.S.I.C., U.C.M., C.A.M., F.I.S.S. y otras fuentes de financiación.

Las líneas de investigación que actualmente se desarrollan constituyen temas de actualidad e interés para la Comunidad Científica Internacional. Se encuentran entre ellas los estudios sobre: Influencia del envejecimiento en los mecanismos de toxicidad y regeneración hepática, estrés oxidativo, antioxidantes y proteínas del choque térmico, ciclo de la esfingomielina en la hepatocarcinogénesis y señales apoptóticas y antiapoptóticas. Expresión y actividad de la Oxido Nítrico Sintasa (NOS), efecto del óxido nítrico (NO) sobre el mantenimiento de la célula hepática y su relación con genes antiapoptóticos, mecanismos de acción de fármacos inmunomoduladores en relación con la expresión de la NOS tipo II. Influencia de los nutrientes sobre la secreción de factores endocrinos esenciales. Regulación de la expresión de genes de proliferación y/o apoptosis, cascada (s) de señalización para la insulina y el fac-

tor IGF-I. Señales y mecanismos de liberación de neuro transmisores y hormonas: Receptores GABA-érgicos y glutamatérgicos en células cromafines bovinas.

Estas investigaciones proporcionan interesantes aportaciones al avance del conocimiento y en muchos casos tienen aplicabilidad directa en diversos campos del área sanitaria.

Con fecha 19 de Mayo de 1997, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas y la Universidad Complutense de Madrid han establecido un nuevo "Acuerdo Marco de Colaboración" formalizado a través de sus representantes legales, Profesores Don Cesar Nombela Cano, Presidente del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y Don Rafael Puyol Antolín, Rector Magnífico de la Universidad Complutense de Madrid. Este acuerdo define las modalidades en que la colaboración puede llevarse a cabo, mediante la suscripción de "Convenios Específicos". Ello una vez más, nos permite actualizar y proponer un renovado "Reglamento de Régimen Interior" para el Instituto de Bioquímica de la Facultad de Farmacia, más adecuado a las actuales exigencias y necesidades surgidas en el ámbito de la colaboración científica que se viene desarrollando.

Es ahora responsabilidad de los científicos, dependientes administrativamente del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, como de los pertenecientes a la Universidad Complutense de Madrid, mantener y potenciar esa fructífera colaboración entre ambas instituciones evitando que egoísmos ciegos falta de perspectivas y amplitud de miras puedan deshacer esa simbiosis que esta dando lugar a una producción científica acorde con la demanda actual de la sociedad y plenamente integrada en la ciencia moderna. Podremos así, con nuestro esfuerzo, contribuir al mantenimiento de esa función vital para el futuro de cualquier nación que es la investigación científica. Su expansión proporciona, en definitiva, las bases para alcanzar la independencia y desarrollo socio-económico de los países.

He dicho

BIBLIOGRAFIA

- (1) Santos-Ruiz Díaz, M. C. *Datos para la historia de la Bioquímica de la Facultad de Farmacia de Madrid*. Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. Madrid, 1982.
- (2) Sánchez Ron, J. M. *Ciencia y Sociedad en España*. Edic. El Arquero/ C.S.I.C.. Madrid, 1988.
- (3) Villar Palasí, V., Cabezas Fernández del Campo, J. A. y Santos Ruiz, A. *Tratado de Bioquímica*. 5ª edición. Ed. Augusta. Barcelona, 1977.
- (4) Kohler, R.M. *From medical chemistry to biochemistry : The making of a biomedical discipline*. Cambridge University Press. Cambridge, 1982.
- (5) Calderon Arana, L. y Groth. *Descripción de las colecciones mineralógicas de Strasburgo*. Revista de Cristalografía del Profesor Groth, 1879.
- (6) Calderon Arana, L., Groth y Nilson. *Los platos iodo-nítricos*. Revista de Cristalografía del Profesor Groth, 1879.
- (7) Calderon Arana, L. *Observaciones ópticas sobre los cristales de azúcar de caña*. Revista de Cristalografía del Profesor Groth. 1879.
- (8) Sala Catalá, J. *Ideología y Ciencia Biológica en España entre 1860 y 1881*. C.S.I.C. Madrid, 1987.
- (9) Santos Ruiz, A. *Retrospectiva Bioquímica. Facultad de Farmacia de Madrid. 1886-1896*. Discurso Ingreso. Real Academia Nacional de Medicina. Madrid. 1991
- (10) Sánchez-Moscoso Hermida, A. Rodríguez Carracido, J. *Homenaje al Farmacéutico Español*. Monografía. Beecham. Nº 34.
- (11) Rodríguez Carracido, J. *Tratado de Química Orgánica*. Imp. Pedro Nuñez. Madrid. 1888.
- (12) Rodríguez Carracido, J. *El Fósforo en la vida*. Conferencia. Residencia de Estudiantes. Madrid. 1926.

- (13) Rodríguez Carracido, J. *Tratado de Química Biológica*. Ed. Perla-do Pérez y Cia. 1ª edición. Madrid. 1903.
- (14) Rodríguez Carracido, J. *Tratado de Química Biológica*. Ed. Suce-sores de Hernando. 2ª ed. Madrid. 1917. 3ª edición. Madrid. 1924.
- (15) Sánchez Ron, J.M. *La Junta para la Ampliación de estudios e In-vestigaciones Científicas ochenta años después*. (J.M. Sánchez Ron, Coor) C.S.I.C, Madrid. Vol. I, pp. 1-61. 1989.
- (16) Rodríguez Carracido, J. *Cuestiones Bioquímicas y Farmacéuticas*. Edt. Clase Farmacéutica Española como Homenaje. 2ª edic. co-rregida y aumentada. Madrid. 1925.
- (17) Santos Ruiz, A. *José Rodríguez Carracido*. Anal. Real Acad. Farm. 22, 132. Madrid. 1956.
- (18) Santos Ruiz, A. *Retrospectiva de un maestro*. Anal Real Acad. Nal. Med.. vol. CIV, 403, 1987.
- (19) Giral Pereira, J. *Ciclos Bioquímicos de los elementos histogénicos en relación con la alimentación humana*. Madrid. 1934.
- (20) Santesmases, M.J. y Muñoz E. *Establecimiento de la Bioquímica y de la Biología Molecular en España*. Fundación Ramón Areces/C.S.I.C. Ed. ANEBRI, S.A. Madrid, 1997.
- (21) Santos Ruiz, A. y Colaboradores. "25 años de Labor en el Depar-tamento de Bioquímica. Instituto Español de Fisiología y Bioquí-mica (C.S.I.C.) (1940-1964)". Gráficas Nebrija. Madrid, 1966.
- (22) Cabezas Fernández del Campo, J.A. *Discurso en la Facultad de Farmacia. Tesis Doctorales. Departamento de Bioquímica (U.C.M.). Madrid 1940-1976*. Talleres Gráficos C. Bermejo. Ma-drid. 1977.
- (23) Mayor Zaragoza, F. *Patología Molecular*. Discurso Ingreso. Real Academia de Farmacia. Talleres Gráficos C. Bermejo. Madrid. 1976.
- (24) *Estructura y normas del Consejo Superior de Investigaciones Cien-tíficas*. Imprenta S. Aguirre. Madrid. 1943.
- (25) Moreno, A. y Sánchez Ron, J. M. *La Junta para la Ampliación de Estudios e Investigaciones Científicas: La vida breve de una funda-ción ahora octogenaria*. Mundo Científico 65 (7), 21-23. Madrid. 1988.
- (26) Gutierrez Ríos, E. y Albareda, J. M . *Una época de la cultura es-pañola*. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Madrid. 1970.
- (27) Sánchez Ron, J. M. *Política Científica e ideología : Albareda y los primeros años de del Consejo Superior de Investigaciones Científi-cas*. Bol. Inst. Libre Enseñanza nº 14, 53-74. 1992.

- (28) Consejo Superior de Investigaciones Científicas. *La investigación científica en el mundo*. Ed. C.S.I.C. Madrid.1953.
- (29) Puerto Sarmiento, F. J. *Ciencia y farmacia en la España decimonónica en La ciencia en la España del siglo XIX*. Ed. J. M. López Piñeiro. Madrid 1992.
- (30) O.C.D.E. *La investigación científica y técnica y sus necesidades en relación con el desarrollo económico de España*. Ministerio de Educación y Ciencia. Madrid. 1966.
- (31) *Memoria de la labor del Departamento de Bioquímica (Centro Coordinado del C.S.I.C.)*. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid, Año1982 (Inédita).
- (32) Varios Autores. *Revista Española de Fisiología . Homenaje al Profesor Angel Santos Ruiz*. 38, Suppl, 1-366. 1982.
- (33) Bunge, M. "Scientific research" Vol. I "The research for system", vol. II "The search for truth". Springer, Berlin 1967.
- (34) Carrato Ibañez, A. "La investigación básica y su transcendencia". Discurso Ingreso. Real Acad. Farm. 1974.
- (35) *Resumen de la labor realizada en la Sección de Química Biológica del Instituto Santiago Ramón y Cajal*. Ed. C.S.I.C., Madrid, 1940-44.
- (36) *Resumen de la labor realizada en la Sección de Bioquímica del Instituto Español de Fisiología y Bioquímica*. Ed. C.S.I.C. Madrid, 1947.
- (37) Villar Palasí,V. *A new reaction for the D Vitamins*. Nature, 160, 88, 1947.
- (38) *Tesis Doctorales. Departamento de Bioquímica (U.C.M.)*. Madrid 1940-1976. Talleres Gráficos C. Bermejo. Madrid. 1977
- (39) Hoekstra, W.G. y colaboradores. *Trace elements metabolism in animal*. Ed. University Park Press. Baltimore. Londres. Tokio, 1974.
- (40) Kirchgessner, M. *Trace elements metabolism in man and animal*. Tema 3. Edit. Arbeitskrein für Tierernährungsforschung (ATW) in Institut für Ernährungsphysiologie. Freising-Weihnstephan. 1978.
- (41) Dean Guelbenzu, M. *Investigación espectroquímica de oligoelementos en alimentos españoles de origen vegetal*. Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad de Madrid. 1945.
- (42) Culebras Poza, J.M. *Excreción urinaria de oligoelementos en enfermedades metabólicas*. Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. 1972.
- (43) Santos Ruiz, A., López Azcona, J. M. y Sampedro, A. *Oligoelementos en alimentos españoles de origen animal* . Rev. Esp. Fisiol. IV, 237, 1948.

- (44) López Azcona, J. M., Santos Ruiz, A. Deán Guelbenzu, M. *Oligoelementos en semillas de gramíneas*. Anal. Fís. Quím. XLV, 919, 1949.
- (45) Ribas, B., Pire, I., García Amo, C. y Santos Ruiz, A. *Estudios Metabólicos con cinc-65. III. Acumulación de este isótopo en fetos y estructuras placentarias de conejo, en función de la edad de gestación*. Rev. Esp. Fisiol. XIX, (2), 95-103, 1963.
- (46) Puriatic' Solic', O., Galarza Basanta, A.M., García Amo, C. y Santos Ruiz, A. *Estudios Metabólicos con cinc-65. IV. Datos sobre captación de este isótopo por los elementos sanguíneos del perro*. Rev. Esp. Fisiol. XIX, 105, 1963.
- (47) Puriatic' Solic', O., Galarza Basanta, A.M., García Amo, C. y Santos Ruiz, A. *Estudios Metabólicos con cinc-65. V. Alteraciones hematológicas producidas en sangre de perro por inoculación de este isótopo*. Rev. Esp. Fisiol. XIX, 117, 1963.
- (48) Santos Ruiz, A. *Datos sobre la distribución de oligoelementos en alimentos de origen vegetal y animal en tejidos humanos normales y patológicos*. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Madrid, 1954.
- (49) Santos Ruiz, A. *Nuestra aportación a las reuniones internacionales sobre oligoelementos*. Anal. Real Acad. Farm 40 (2), 271, 1974.
- (50) *Resumen de la labor realizada en el Departamento de Bioquímica y su Sección de Fisiología Bioquímica*. Edit. C.S.I.C. Madrid, 1962.
- (51) Deán Guelbenzu, M. *Oligoelementos. Monografía de Ciencia Moderna*. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Madrid. 1960.
- (52) Ribas, B., Sánchez-Reus, I., Lobato-Rodriguez, N., García-Martín, M.C. y Tamarit, J. En: *Proceedings Mineral Elements 80; The Academy of Finland Press, Helsinki, 459-464, 1981*.
- (53) Sánchez Reus, M.I., Iniesta, M.P. y Ribas, B. *Metallothionein induction by methotrexate in liver and intestinal mucosa*. Trace Element Analytical Chemistry in Medicine and Biology, Peter Bratter, Peter Schrane (Eds.) Editorial: Walter de Gruyter and Co. Berlin, New York, Vol. 5, 562-569, 1988.
- (54) Iniesta, M.P., Sánchez Reus, M.I. y Ribas, B. *Detection of Metallothionein in the intestinal mucosa and brain with 109-cadmium*. Toxicol. Environ. Chem. 23, 153-159, 1989.
- (55) Ribas, B., Sánchez Reus, M.I., Iniesta, M.P. y Vidal, A. *Specificity of rabbit kidney isometallothionein number 2 from the 6 isoforms, as molecular marker in mercury toxicity*. Bull. Soc. Sci. Med. Luxembourg, 239-243, 1990.

- (56) Sánchez Reus, M.I., Iniestra, M.P. y Ribas, B. *Metallothionein 1 a molecular marker in cadmium nephrotoxicity*. Toxicol. Environ. Chem. 30, 63-67, 1991
- (57) Santos Ruiz, A. *La descarboxilación enzimática en los seres vivos*. Bull. Soc. Chim. Biolog. 44, 571, 1962.
- (58) Santos Ruiz, A. y Mayor Zaragoza, F. *Las enzimas descarboxilantes*. V Journeés Biochimiques Latines. Barcelona. Mayo. 1959.
- (59) Díaz Cadavieco, R. *Nuevas aportaciones al estudio de la descarboxilasa tirosínica*. Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias. Universidad de Madrid, 1954.
- (60) Mayor Zaragoza, F. *Estudio de la descarboxilasa del ácido L. Glutámico de origen vegetal*. Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad de Madrid. 1958.
- (61) Díez Taladriz, A. *Acción inhibidora de antibióticos terapéuticos sobre la enzima descarboxilantes del ácido L-glutámico*. Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad de Madrid. 1960
- (62) Díaz Cadavieco, R. y Fuente Sánchez, G. de la. *Determinación de la constante de Michaelis-Menten de la descarboxilasa tirosínica*. Rev. Esp. Fisiol. X (2), 103-121, 1954.
- (63) Díaz Cadavieco, R. y Fuente Sánchez, G. de la. *On the cocarboxylase activity of thiamine phosphoric esters*. Nature 174, 1.014, 1954.
- (64) García Ferrándiz, F., Begué M.L., Mayor, F. y Santos Ruiz, A. *Estudios sobre enzimas descarboxilantes*. XVII. *Valoración enzimática del difosfato de tiamina*. Rev. Esp. Fisiol. XVI, 185, 1960
- (65) Martín Hernández, D., Fuente, G. de la y Santos Ruiz, A. *Estudio sobre carboxilasas*. VIII. *Inhibición enzimática de la carboxilasa pirúvica por los antibióticos derivados del núcleo naftacénico*. Rev. Esp. Fisiol. XII, 93, 1956.
- (66) Martín Hernández, D., Fuente, G. de la y Santos Ruiz, A. *Estudio sobre carboxilasas*. X. *Inhibición enzimática de la carboxilasa pirúvica por los antibióticos de naturaleza protídica*. Rev. Esp. Fisiol. XII. 143, 1956.
- (67) Santos Ruiz, A. *Topografía del ciclo metabólico del 4-aminobutirato*. Rev. Esp. Fisiol. 38, suppl., 1-28, 1982.
- (68) Mayor, F., Cascales, M., Marcos, P. y Santos Ruiz, A. *Estudio sobre enzimas descarboxilantes*. XIX. *L-glutamato descarboxilasa*. *Nuevos datos sobre la enzima de "Lupinus Albus"*. Rev. Esp. Fisiol. XVIII, 89, 1962.
- (69) Mayor Zaragoza, F. *Estudio en plantas de la L. glutámico descarboxilasa*. Anal. Real Acad. Farm. XXV (3), 219, 1959.

- (70) Cascales, M., González, M.P., Mayor, F. y Santos Ruiz, A. *Metabolismo de aminoácidos en tejidos vegetales desarrollados "in vitro"*. Rev. Esp. Fisiol. 19, 43-52, 1963.
- (71) González González, M.P. *Metabolismo de aminoácidos en tejidos de Helianthus tuberosus cultivados "in vitro" en medio líquido, con especial mención del 4-aminobutirato*. Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad de Madrid. 1965.
- (72) Mayor, F., Cascales, M. y Santos Ruiz, A. *L-glutamate and 4-aminobutyrate : 2-oxoglutarate aminotransferase in the Agave americana scape*. Proc. Biochem. Soc. Meeting, 430, 57, 1963.
- (73) González, P., Cascales, M., Mayor F. y Santos Ruiz, A. *4-aminobutyrate ^{14}C metabolism in helianthus tuberosus tissues grown "in vitro"*. Nature 201, 300, 1964.
- (74) Díaz Cadavieco, R. y Fuente, G. de la. *Die bestimmung der konstante von Michaelis-Menten der tyrosin-decarboxilase*. Hoppe-Seyler's Ztschr. Physiol. Chem. 300, 147, 1955.
- (75) Baumann, E., Fernández Sánchez, L. y Trapmann, H. *Losung der N-P bindung in phosphoamiden durch seltene erdmestelle*. Chem. Berich. XII, 1.846, 1955.
- (76) Sanz Muñoz, M. *Algunas perspectivas bioquímicas en la viabilidad de semillas*. Discurso de Ingreso. Real Academia de Doctores. Madrid. 1979.
- (77) Sanz Muñoz, M., Mayor Zaragoza, F. y Santos Ruiz, A. *Biochemical Changes in Pinus seeds through stratification*. Sixth Int. Cong. Biochemi. New York. V- K- 275, pp 457. 1964.
- (78) Sanz, M., González, P., Giménez, A. y Santos-Ruiz, A. *New contribution to the study of the pregerminal metabolic changes in pine seeds subjected to low temperature*, XII Congr. Int. Frío. Madrid. 1967.
- (79) Gimenez Soves, A. *Efecto de la estratificación sobre actividades enzimáticas hidrolíticas del ciclo glioxilico estudiadas en semillas de pino*. Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad de Madrid. 1967.
- (80) Palacios Alaiz, E. y Sanz Muñoz, M. *An investigation of free oses and holosides in Pinus pinea seed: Main changes during cold stratification and germination*. Ital J. Biochem. 23 :1-11. 1974.
- (81) Sanz Muñoz, M. y Palacios Alaiz, E. *Variaciones químicas de los ácidos nucleicos en semillas de pinus pinea estratificadas en frío*. Anal. Real Acad. Farm. 38, 673-688. 1972.
- (82) Martínez-Honduvilla, C.J., Fernández G^a de Castro, M. y Santos-Ruiz, A. *Effects of abscisic acid and other plant growth substances on seed germination*. Rev. Esp. Fisiol. 31, 187. 1975.

- (83) Martínez- Honduvilla. C. J. y Santos- Ruiz, A. *Rapid biochemical test for seed germinability*. Rev. Esp. Fisiol. 31, 289, 1975.
- (84) Palacios Alaiz, E. *Estudio de algunas vitaminas hidrosolubles en semillas de Pinus pinea sometidas a estratificación en frío. Su influencia en el metabolismo*. Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. Madrid. 1970.
- (85) Sanz, M. y Palacios Alaiz, E. *Algunas vitaminas hidrosolubles en semillas de Pinus Pinea estraticadas en frío*. Anal. Real Acad. Farm. 38:,231-252. 1972.
- (86) Palacios Alaiz, E., Sanz Muñoz, M. y Santos Ruiz, A. *Recherche de l'origine de l'acide ascorbique dans les graines soumises aux basses temperatures*. Bull. Inst. Int. Froid 51, 668-670, Belgium, 1970.
- (87) Palacios Alaiz, E. y Arce de Obieta C. *Estudio del ácido nicotínico y factores B₆ en semillas de Pinus pinea durante los proceso de estratificación en frío y germinación*. Anal. Real Acad. Farm. XLIV, 403-426. 1978.
- (88) Palacios Alaiz, E. Sanz Muñoz. M. y Santos-Ruiz, A. *An investigation of the origin of Ascorbic Acid in pinus pinea seeds subjected to low temperature and its influence on the main metabolic changes*. En: Procc. XII Int. Con. Refrigeration. Centenick eds. Vol. 3, 335-334. Belgium. 1971.
- (89) Sanz Muñoz, M. y Alsasua del Valle, M.T. *Influence of Cold Stratification and Germination on Saponins in Pinus pinea Seeds*. Rev. Esp. Fisiol. 32, 181-186, 1975.
- (90) Alsasua del Valle, M.T. y Sanz Muñoz, M. *Influencia de la estratificación en frío y la germinación sobre los constituyentes saponínicos en semillas de Pinus pinea*. Anal Real Acad. Farm. XLII (2), 223-237, 1976.
- (91) Alsasua del Valle, M.T. y Sanz Muñoz, M. *Sterols from unsaponifiable matter from Pinus pinea seed lipis*. Anal. Real Acad. Farm. XLVI (4), 563-570, 1986.
- (92) Mendez Marco, M.T. y Sanz Muñoz, M. *Estimulantes sobre la germinación y clorofilas de algunas semillas*. Anal. Real Acad. Farm. XLVI (3), 429-438, 1980.
- (93) M. Sanz Muñoz, M.T. Mendez Marco y M. Mendez Marco. *Principales propiedades de la porfobilinogenasa en semillas de pinus pinea en germinación*. Anal. Edafol. Agrobiol. XLII (1-2), 295-304, 1983.
- (94) M. Sanz Muñoz, M. Mendez-Marco y M.T. Mendez-Marco. *Acido d-aminolevulínico dehidrasa en semilla de Pinus pinea germinada*. Rev. Esp. Fisiol. 38, suppl. 91-96, 1982.

- (95) Alsasua, M.T. y Palacios Alaiz, E. *Changes in phospholipid levels during cold stratification and germination of Pinus pinea seeds*. En: *Advances Biochemistry and Physiology of Plant Lipids. Development in Plant Biology*. L. A.Appelqvist and Lijenberg, eds. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Vol 3, pp 251-257. Amsterdam 1979.
- (96) Palacios Alaiz, E., Velez, J. y Alsasua M. T. *Temperature effect on phospholipid and fatty acid content of germinating seeds*. En: *Biochemistry and Metabolism of Plant Lipids. Developments in Plant Biology*, J.F.G.M. Wintermans y P.J.C. Kuiper eds. Elsevier Biomedical Press. Vol 8 , pp 445-451. Amsterdam. 1982 .
- (97) López -Pérez , M Giménez Solves, A., Calonge. F. D. y Santos-Ruiz, A. *Evidence of glyoxisomes in germinating pine seeds*. *Plant Sci. Letters*, 2 : 377,1974.
- (98) Mayor Zaragoza, F. *Introducción a El Fondo Nacional para el Desarrollo de la Investigación Científica*. Presidencia de Gobierno. Comisión Asesora de Investigación Científica y Desarrollo Tecnológico. Madrid. 1976.
- (99) Gutierrez Ríos, E. *El Consejo Superior de Investigaciones Científicas, su gestación y su influjo en el desarrollo científico español*. *Arbor* CXXXV, 75, 1990.
- (100) González, M.P., Ventura, M.E., Caldés, T. y Pascual-Leone, A.M.. *Presence of urea in rat brain*. *Rev. Esp. Fisiol.* 32, 127-130, 1976.
- (101) Escrivá, F. Y Pascual-Leone, A.M. *Estudio de las variaciones de la insulina plasmática y proteína cerebrales solubles en ratas neonatales normales y tirotóxicas*. *An Real Acad. Fram* 2, 261-280, 1976
- (102) Feijóo, B., Cascales, C., Cascales, M. y Santos -Ruiz, A. *Effect of thioacetamide on liver mitonchondrial enzymes carbamil -P- synthetase and ornithine transcarbamylase*. *Clin. Toxicol.* XVIII. 262-264, 1977.
- (103) Cerdán, S., Cascales, M., Chacón, P., Cascales, F. y Santos-Ruiz, A. *Hepatotoxic effect of thioacetamide (TAM) on NADP-linked enzymes, aminotransferases and glutamate deshidrogenase*, *Arch. Toxicol., Supl.*, 1 : 221-224. 1978 .
- (104) Cascales, M., Feijóo, B., Cerdán, S., Cascales, C. y Santos-Ruiz, A. *The effect of thioacetamide on urea cycle enzymes of rat liver*. *J. Clin. Chem. Biochem.* 17, 129-132. 1979.
- (105) Cascales, M., Robles Chillida, E.M., Feijóo, B., Cerdán, S., Martín-Sanz, P. y Santos Ruiz, A. *Alteraciones producidas por la tioacetamida sobre las aminotrasnferasas GOT y la glutamato deshidrogenasa en hígado de rata : Estudio ultraestructural*. *Rev. Esp. Fisiol.* 38, suppl., 105-112, 1982 .

- (106) Cerdán, S., Cascales, M. y Santos Ruiz, A. *Effect of Thioacetamide on the Peentose Phosphate Pathway and other NDPH-linked Enzymes of Rat Liver Cytosol. Chronology of the Perturbations and Metabolic Significance.* Mol. Pharmacol, 19, 451- 455. 1981.
- (107) Cascales, C. Santos-Ruiz, M. R. Cascales, M. y Santos-Ruiz, A. *Effect of chronic ethanol and acetaldehyde administration on glycolysis in rat liver.* Cien. Biol. 6, 219-222. Portugal. 1981.
- (108) Osada, J. *Metabolismo de fosfolípidos en la inducción de la cirrosis con tioacetamida. Efecto de la S-Adenosil-L- Metionina.* Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense, Madrid, 1987.
- (109) Aylagas Cancio, H. *Metabolismo hepático de fosfolípidos en rata durante la ingesta de etanol.* Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. Madrid, 1989.
- (110) Miró Obradors, M.J. *Metabolismo de la esfingomielina en la necrosis y cirrosis inducidas por tioacetamida: Actividad esfingomielina sintasa.* Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. Madrid. 1992.
- (111) Sánchez Ramos, B. *Lipoproteínas séricas en la hepatocarcinogénesis experimental.* Tesis de Licenciatura. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. Madrid, 1985.
- (112) Fernández-Sánchez, A.J. *Variaciones en la composición lipídica de microsomas de hígado de rata en respuesta a diferentes tipos de grasas.* Tesis de Licenciatura. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. Madrid. 1991.
- (113) Díaz Morillo, J.L. *Variaciones en la composición lipídica de mitocondrias de hígado de rata en respuesta a la ingesta de diferentes tipos de grasa.* Tesis de Licenciatura. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. Madrid. 1991.
- (114) Carrizosa Ruiz, M.C. *Efecto de los tiacilgliceroles saturados y poliinsaturados sobre los lípidos hepáticos y microsómicos. Distribución de colesterol en las lipoproteínas séricas.* Tesis de Licenciatura. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense . Madrid, 1994.
- (115) Cascales, M., Cerdán, S., Santos-Ruiz, R., Feijóo, B. y Santos Ruiz, A. *Alcohol and aldehyde dehydrogenase on chronic ethanol intoxication. Effect of acetaldehyde and fat diet.* Arch. Toxicol., Suppl 2, 479, 1979.
- (116) Cascales, M., Martín Sanz, P. y Cascales, C. *Efecto de la tioacetamida sobre fracciones lipídicas en hígado y tejido adiposo epididimal y plasma de rata.* Anal. Real Acad. Farm. 47, 201-214, 1981.

- (117) Cascales, M. *Alteraciones Bioquímicas producidas por intoxicación etílica*. Anal Real Acad. Farm. XLIII, 547-570, 1977.
- (118) Martín Sanz, P. y Cascales, M. *Metabolismo del etanol y lesiones hepáticas inducidas*. En : *Hepatología, Colección Nuevas Tendencias* (ed. M. Cascales y J. Rodés) C.S.I.C., pp. 107-127, 1990.
- (119) Cascales, M., Santos-Ruiz, M.R., Cascales, C. y Santos Ruiz, A. *Metabolisme glycolitique et d'oxydo-reduction dans le foie de rat avec intoxication ethylique chronique. Effect de l'administration de coenzymes nucleotidiques*. Ann. Pharm. Franç. 40 (6), 499-510, 1982.
- (120) Cascales, M., Feijóo, B, Cerdán, S., Robles Chillidad, E.M. y Santos Ruiz, A. *Efecto de los coenzimas UDP-Ch, SAM y CoA-SH en hígado de rata tratada con etanol y dieta lipídica*. Publ. Cient. "Alter" XVIII, 114-120, 1979.
- (121) Osada, J., Aylagas, H., Cao, G., Miró-Obradors, M.J. y Palacios Alaiz, E. *Changes in serum cholinesterase (EC 3.1.1.8.) activity in rats consuming a high fat diet*. British J. Nutrition, 62, 343-348, 1989.
- (122) Cascales, C., Cascales, M., Benito, M., Caldés, T. Y Santos Ruiz, A. *The effect of chronic ethanol administration on lipogenesis in liver and adipose tissue in the rat*. British J. Nutr. 50, 549-553, 1983.
- (123) Palacios-Alaiz, E., Aylagas, H., Miró, M.J. y Osada, J. *Effect of ethanol and high fat diet on hepatic biosynthesis of phosphatidylcholine*. Pflügers archiv/European Journal Physiol 414 (1), S11, 1989.
- (124) Palacios Alaiz, E. *Formación de lipoproteínas normales y anormales en hígado*. En: "Aspectos Bioquímicos y Farmacológicos en Disfunciones Hepáticas". 233-256. Edt. C.S.I.C. Madrid, 1987.
- (125) Osada, J., Aylagas, H., Sanchez-Vegazo, I., Gea, T., Millan, I. y Palacios Alaiz, E. *Effect of S-adenosyl-L-Methionine on thioacetamide induced liver damage in rats*. Toxicol Letters 32, 97-106, 1986.
- (126) Cascales, M. y Cascales, C. *Hepatocarcinogenesis*. En : *Hepatología. Colección Nuevas Tendencias* (ed. M. Cascales y J. Rodés) C.S.I.C., pp. 147-169, 1990.
- (127) Palacios, E., Osada, J., Cascales, M. y Santos Ruiz, A. *Alteraciones en el metabolismo lipídico que acompañan a la cirrosis inducida por tioacetamida*. Oncología 29 (1), 505-510, 1983.
- (128) Osada, J., Palacios Alaiz, E., Cascales, M. y Santos Ruiz, A. *Efecto de la tioacetamida sobre la incorporación de agua tritiada a fosfolípidos hepáticos de rata*. Rev. Esp. Fisiol. 38 suppl, 129-134, 1982.

- (129) Palacios, E., Osada, J., Arce, C., Aylagas, H. y Santos Ruiz, A. *Efecto de la tioacetamida sobre la incorporación de ^{32}P a fosfolípidos de hígado de rata*. *Rev. Esp. Fisiol.* 38 suppl., 135-140, 1982.
- (130) Osada, J., Aylagas, H., Miró-Obradors, M.J. y Palacios Alaiz, E. *Lyso-phosphatidylcholine is implicated in thioacetamide-induced liver necrosis*. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 154 (2), 803-808, 1988.
- (131) Miró Obradors, M.J., Osada, J., Aylagas, H., Sánchez-Vegazo, I. y Palacios Alaiz, E. *Microsomal sphingomyelin accumulation in thioacetamide-injured regenerating rat liver: Involvement of sphingomyelin synthase activity*. *Carcinogenesis* 14 (5), 941-946, 1993.
- (132) Osada, J., Aylagas, H., Miro Obradors, M.J. y Palacios Alaiz, E. *Effect of S-adenosyl-L-Methionine on microsomal lipid changes induced by thioacetamide in rats*. *Res. Comm. Chem. Path.* 66, 485-488, 1989.
- (133) Cascales, C., Martín-Sanz, P., Pittner, R.A., Hopewell, R., Brindley, D.N. y Cascales, M. *Effect of an antitumoural rhodium complex on thioacetamide-induced liver cancer in rats. Changes in the activities of ornithine decarboxylase, tyrosine aminotransferase and of enzymes involved in fatty acid and glycerolipid synthesis*. *Biochem. Pharmacol.* 35, 2655-2661, 1986
- (134) Cascales, C., Graciunescu, D.G., Martín-Sanz, P. y Cascales, M. *Effect of rhodium III complex on experimental carcinogenesis in liver of rats treated with thioacetamide*. *Trace Element Res* 11, 65-73, 1986.
- (135) Cascales, M., Martín Sanz, P., Graciunescu, D.G., Mayo, I., Robles Chillida, E.M. y Cascales, C. *Alterations in hepatic peroxidation mechanisms in thioacetamide induced tumors in rats. Effect of rhodium complex (III)*. *Carcinogenesis* 12: 233-240, 1991.
- (136) Mendelson, J., Feijóo, B., Rubio, V., Brown, E.B. y Grisolia, S. *Bicarbonate stimulated ATPase of liver mitochondria*. En: *The urea cycle: Discovery and Present status*. Interscience Publications. Grisolia, S. Baguena, A., Mayor F. ed. John Wiley & Sons, Publishers. New Yorkm capítulo 22, pp. 357-365, 1976.
- (137) Feijóo, B., Toledo, C., Aylagas, H. y Cascales, M. *Urea y actividad arginásica en hígado de rata durante la administración de tioacetamida (TAM)*. 1er Cong. Invest. Cancer. 1983.
- (138) Martín Sanz, P., Cascales, C. y Cascales, M. *Lipogenesis and cholesterologenesis "de novo" in liver and adipose tissue. Alterations of lipid metabolism by the effect of short-term and long-term thioacetamide administration to rats*. *Carcinogenesis* 10, 477-481, 1989.

- (139) Osada, J., Aylagas, H., Miró-Obradors, M.J. y Palacios Alaiz, P. *Alterations in lipid characteristics of lysosomes are involved in liver necrosis induced by thioacetamide*. Biol. Chem. Hoppe-Seyler 374, 129-132, 1993.
- (140) Osada, J., Aylagas, H., Sánchez-Prieto, J., Sánchez-Vegazo, I. y Palacios Alaiz, E. *Isolation of rat liver lysosomes by a single two-phase partition on dextran/polyethylne glycol*. Analytical Biochem. 185 (2), 249-253, 1990.
- (141) Osada, J., Aylagas, H., Miró, M.J., Fernández-Sánchez, A., Sánchez, I. y Palacios Alaiz, E. *Alteraciones de la composición lipídica de microsomas de hígado de rata en regeneración del daño hepática por tioacetamida*. III Cong. Asc. Esp. Inves. Cancer, pp. 53, 1989.
- (142) Osada, J., Aylagas, H., Miró Obradors, M.J., Arce, C., Palacios Alaiz, E. y Cascales, M. *Effect of acute thioacetamide administration on rat brain phospholipid metabolism*. Neurochem. Res. 15, 927-931, 1990.
- (143) Osada, J., Aylagas, H. y Palacios Alaiz, E. *Effects of S-adenosyl-L-methionine on phospholipid methyltransferase activity changes induced by thioacetamide*. Biochem. Pharmacol. 40 (3), 648-651, 1990.
- (144) Osada, J., Aylagas, H., Miró Obradors, M.J., Fernández-Sánchez, Díaz-Morillo, J.L. y Palacios Alaiz, E. *Exogenous S-adenosyl-L-methionine recovers the decreased PC biosynthesis induced by thioacetamide in rat liver*. J. Hepatol. 13 (2), S153, 1991.
- (145) Osada, J., Aylagas, H., Sánchez-Ramos, B., Miró Obradors, M.J., Arce, C., Cao, G., Méndez Marcos, M.T. y Palacios Alaiz, E. *Association between rat serum cholinesterase and some phospholipid components of lipoproteins in thioacetamide-induced hepatic injury*. Toxicology 63, 245-251, 1990.
- (146) Palacios Alaiz, E. y Osada García, J. *Función del hígado en el Metabolismo de las lipoproteínas*. En: Hepatología. Nuevas Tendencias, Edt. C.S.C.I. vol. 13, capítulo 3, pp. 43-68. Raycar, S.A. Madrid, 1990.
- (147) Aylagas, H., Osada, J., Cascales, C., Cascales, M., Miró Obradors, M.J. y Palacios Alaiz, E. *Thioacetamide alters the regulation of cytidyltransferase activity*. Biochem. Mol. Biol. Inter. 29 (2), 307-315, 1993.
- (148) Díaz-Guerra, M.J.M. y Boscá, L. *Lack of translocation of protein kinase C from the cytosol to the membranes in vasopressin-stimulated hepatocytes*. Biochem. J. 269, 163-168, 1990.

- (149) Cascales, C., Boscá, L., Brindley, D.N. y Cascales, M. *Translocation of phosphatidate phosphohydrolase from the cytosol to microsomal membranes in liver of long-term thioacetamide-treated rats.* Toxicol Let. 47, 9-16 1989.
- (150) Osada, J., Aylagas, H. y Palacios Alaiz, E. *Inhibition of the translocation of cytidyltransferase can be a delayed mechanism to control phosphatidylcholine biosynthesis in vivo.* Life Sciences 47 (14): 1181-1186, 1990.

**CONTESTACIÓN
DE LA
EXCELENTÍSIMA SEÑORA DOCTORA DOÑA
MARÍA CASCALES ANGOSTO**

Excelentísimo Señor Presidente

Excelentísimos e Ilustrísimos Académicas y Académicos

Señoras y Señores

La Junta de Gobierno de nuestra Real Academia de Doctores, al honrarme con el encargo de contestar en su nombre al Discurso de Ingreso de la Excelentísima Señora Doctora Doña Evangelina Palacios Aláiz, me ha encomendado la noble tarea de proclamar la categoría intelectual y los méritos profesionales que le han hecho acreedora de acceder como Académica Numeraria a esta Corporación, a la vez que brindarle una muestra fervorosa de afecto y admiración. El sentimiento de amistad que me une a la Doctora Palacios conlleva que esta tarea resulte para mí enormemente satisfactoria. Conocí a la Doctora Palacios, cuando, recién terminada su carrera, allá por el año 1966, se incorporó al Departamento de Bioquímica, entonces Centro Coordinado del CSIC de la Facultad de Farmacia en la Universidad Complutense de Madrid. Ello ha hecho que Evangelina y yo seamos discípulas de un mismo maestro, Angel Santos Ruiz, Académico Numerario, Presidente de la Sección de Farmacia y en posesión de la medalla de Oro al Mérito Doctoral de esta Real Academia. Somos ella y yo, por tanto, miembros de la escuela científica creada por Angel Santos Ruiz durante el período que dirigió el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Farmacia, desde 1940 hasta 1982.

Comentario al Curriculum. Trayectoria intelectual y merecido elogio.

La amistad comprende un conjunto de deberes gratos de cumplir cuando se ha mantenido a lo largo del tiempo y se siente de manera entrañable. No quisiera apartarme de la objetividad necesaria al proclamar con lucidez y seguridad los hechos más destacados que singularizan la

vida científica de Evangelina, para que los que me escuchan puedan juzgar la exactitud de mis afirmaciones.

Su Tesis Doctoral sobre «Vitaminas hidrosolubles en semillas de *Pinus pinea* estratificadas en frío», fué dirigida por Manuel Sanz Muñoz, Profesor de Investigación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y Académico Numerario que fue de esta Real Academia de Doctores. Este tema supuso entonces un camino novedoso, dentro de un programa financiado por el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos, para investigar sobre los cambios metabólicos que experimentan las semillas durante el proceso de *dormancy* que precede a la germinación y el efecto de algunas vitaminas sobre dichas variaciones. La inquietud científica de Evangelina y su laudable deseo de ampliar conocimientos le llevan a solicitar una beca postdoctoral de la Dirección General de Universidades e Investigación para formación de Personal investigador en el Extranjero. Con ella se trasladó al Reino Unido para trabajar durante dos años, con el profesor Charles Evans, en el **Department of Biochemistry and Soil Science del University College en Bangor**, al norte del País de Gales. Durante su estancia allí obtuvo abundantes resultados que fueron motivo de diversas publicaciones. Además, como muestra del aprecio científico y humano que despierta Evangelina entre los que la conocen, hay que resaltar, que las autoridades de aquella Universidad le encomendaron la tutoría de un grupo de estudiantes jóvenes, experiencia delicada y de gran responsabilidad para la muy joven Evangelina, que rara vez se ofrece en un país foráneo.

Las visitas a Centros Extranjeros de las personas que han obtenido recientemente el grado de doctor son siempre útiles porque permiten contrastar la formación científica adquirida con la de colegas de otros países además de intercambiar ideas y establecer líneas de futuras colaboraciones. Aunque la actual computarización de la información científica permite conocer con gran rapidez los avances sobre cualquier tema, debido al acceso directo a los centros de documentación de la mayoría de países y a que nuestros laboratorios pueden ya considerarse adecuadamente dotados de material y tecnologías modernas, nada puede sustituir al contacto directo entre científicos lo que se consigue, tanto por asistencia a reuniones o congresos especializados, como por visitas de corta o larga duración a un centro concreto.

Por su dedicación a la enseñanza universitaria, Evangelina Palacios tuvo que pasar por becaria pre y postdoctoral, profesora ayudante de

clases prácticas, profesora agregada interina, profesora adjunta numeraria y profesora titular de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid. Su trayectoria como investigadora y docente, ha cristalizado en numerosos cursos impartidos, conferencias pronunciadas, dirección de tesis doctorales y de licenciatura y la publicación de trabajos en revistas sobre temas de su especialidad. También ha tomado parte en diversos congresos nacionales e internacionales. Prueba evidente de la capacidad intelectual de la Doctora Palacios es el discurso que acabamos de escuchar, trazado con la firmeza de una mente serena y con la frase oportuna de quien sabe ver con profundidad y perspectiva.

Destaca la Doctora Palacios, en su brillante formación académica entre otras cualidades positivas, por su tesón, su dedicación y su capacidad para encontrar soluciones idóneas ante los problemas. Su actividad docente universitaria se ha reflejado en clases prácticas, cursos de licenciatura y de doctorado y cursos monográficos. La profesora Palacios fue la primera que organizó el curso interfacultativo de Toxicología Bioquímica con el que su actividad docente, enriquecida por su sobresaliente labor investigadora sobre tema tan atractivo, ha traspasado los límites de la Facultad de Farmacia.

Investigadora Principal de proyectos de investigación financiados por programas de la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica (CAICYT), de la Dirección General de Investigación Científica y Técnica (DGICYT), del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS), del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, etc., donde ha demostrado siempre su responsabilidad y capacidad investigadora. También ha recibido subvenciones de la Industria farmacéutica Europharma. Ha sido Jefe de la Unidad de Investigación de Bioquímica Farmacológica y Toxicológica, Vicedirectora y en la actualidad Directora del Instituto de Bioquímica, Centro Mixto CSIC - UCM, cargos en los que ha demostrado siempre decisión, pragmatismo y originalidad.

Sus investigaciones más recientes sobre necrosis, cirrosis y hepatocarcinogénesis experimental, han tenido como meta el *turnover* de fosfolípidos, el efecto de la S-adenosil-L-metionina, la implicación de la esfingomielina sintetasa en las alteraciones de fosfolípidos, la formación de diacilglicerol y la actividad de la proteína quinasa C. En este campo de tan gran interés fisiopatológico, es donde se incluyen las alteraciones

en el metabolismo de fosfolípidos producidas por fármacos y xenobióticos. En el momento presente la doctora Palacios persiste en tal camino, centrando su interés en el estudio de fosfolípidos, y lípidos complejos implicados en el proceso de regeneración hepatocelular postnecrótica. Tantas y cuantas de las alteraciones que ahora está comprobando a nivel molecular, tienen la ventaja de haber sido estudiadas con anterioridad por ella misma a nivel metabólico, y ello le ha permitido establecer interrelaciones muy diversas.

No es el número de años de trabajo, ni el de tesis doctorales dirigidas, ni siquiera el número de publicaciones, lo que proporciona la medida aproximada de la capacidad y los méritos de una persona dedicada a la investigación científica. Es la calidad y no la cantidad la que puede permitir su valoración, pero para esto se requiere ser un especialista capacitado y honesto que calibre el alcance y originalidad de las nuevas adquisiciones y su aportación al conocimiento sobre la materia. No obstante, se puede conseguir una cierta aproximación si nos atenemos a la categoría científica de las revistas en las que se han publicado dichas investigaciones, ya que las publicaciones de reconocido prestigio poseen un filtro de censores especialistas muy exigentes, que al aceptar sólo aquello que representa una nueva conquista, son la garantía del valor de lo que en ellas ve la luz. En este sentido podemos apreciar que las publicaciones de la Doctora Palacios se encuentran en revistas internacionales de la mayor solvencia y prestigio. Cabe citar entre ellas *Carcinogenesis*, *Life Sciences*, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *Biochemical Pharmacology*, *Journal of Hepatology*, etc.

Su participación en congresos dentro y fuera de España son numerosos, y en ellos ha intervenido con ponencias, comunicaciones, mesas redondas y conferencias plenarias. Son numerosas también las conferencias que sobre temas de su especialidad ha pronunciado en España y en el extranjero. Entre sus estancias en el extranjero por intercambios científicos, cabe citar: Bangor y Reading en el Reino Unido, Jena en Alemania, Moscú y recientemente Nueva Delhi donde fue invitada a participar en el Silver Jubilee de la School of Life Sciences de la Jawaharlal Nehru University.

Pertenece a la Sociedad Española de Bioquímica, a la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas y a la Asociación Española de Investigación contra el Cáncer, como miembro fundador.

Por sus trabajos de investigación sobre hepatotoxicidad experimental ha conseguido premios y recompensas. Así, en las convocatorias de premios de la Real Academia de Farmacia obtuvo, Premios de los laboratorios Alter, Abelló y Antibióticos. Una de las Tesis Doctorales dirigidas por la Doctora Palacios, la de la Doctora María Jesús Miro Obradors, obtuvo el Premio Juan Abelló en la convocatoria de Premios de esta Real Corporación del año 1994. Además, la Doctora Palacios pertenece a la Real Academia de Doctores como Académica Correspondiente desde el año 1985, está en posesión de la Medalla de Oro de la Facultad de Farmacia de Madrid y pertenece a la Cofradía Internacional de Investigadores de Toledo.

La Universidad tiene la doble misión de enseñar e investigar. Frente a esta situación, la Doctora Palacios ha ejercido y ejerce el magisterio en su doble aspecto con una seriedad responsable fuera de lo común. Es frecuente observar como, sin tener en cuenta horarios ni vacaciones, se entrega a su labor con un sentido del deber que sólo puede mantenerse vocacionalmente. No estamos sobrados de profesores que, una vez recogida la antorcha luminosa de superar una oposición, se entreguen a la labor científica y docente con un continuo afán de renovación. El éxito en la vida se fragua en la juventud y se realiza en la edad madura, lo cual indica que el azar no favorece más que a las personas preparadas.

Sería imposible relacionar aquí los muchos y diversos méritos por los que el nombre de la Doctora Palacios tiene ya adquirida auténtica resonancia internacional sobre el tema de su especialidad en fosfolípidos y lípidos complejos en los procesos de la hepatopatología experimental. Sus trabajos aparecen citados con gran asiduidad y comentados favorablemente en publicaciones y revisiones internacionales de difusión y prestigio.

Comentario sobre el Discurso. Evolución de la Investigación Bioquímica

La bioquímica, al experimentar un vertiginoso desarrollo en las últimas décadas, se ha puesto en la vanguardia de la investigación actual y ha hecho posible una nueva biología, la Biología Molecular. A partir de estos avances en el conocimiento de las bases moleculares de la vida cabe esperar un progreso aún mayor en el futuro cercano. Desde la caracterización, diagnóstico precoz y control de las enfermedades metabólicas congénitas, hasta el desarrollo de fármacos de nuevo diseño, todo ello no es más que un anticipo de lo previsible para el futuro en base a

la biotecnología molecular y la ingeniería genética proyectadas a una sofisticada farmacología molecular. En el impacto de la Bioquímica sobre la Farmacia y la Medicina, puede ponerse el ejemplo de los trasplantes, ya que unido a los progresos de las técnicas quirúrgicas aparece una importante ayuda molecular, la ciclosporina. La hepatotoxicidad de este fármaco es un tema en el que nos encontramos comprometidos en la actualidad, en colaboración con los laboratorios Novartis (antes Sandoz) de Basilea, que descubrieron y comercializaron este fármaco.

En el discurso que acabamos de escuchar, la doctora Palacios ha hecho una revisión de los cincuenta años de Investigación Bioquímica en el Centro Mixto CSIC-UCM de la Facultad de Farmacia de Madrid. Hoy, gracias a este discurso, conocemos mejor una parte importante de la centuria que se acaba y que nos ha tocado vivir muy de cerca. Esta recopilación me ha hecho recordar muchos acontecimientos casi olvidados por el paso del tiempo. Entre ellos tengo la necesidad de destacar, precisamente en esta Real Academia de Doctores, una efeméride digna del mayor elogio...

El 17 de Diciembre de 1976 tuvo lugar un acto solemne conmemorativo de la culminación de cien tesis Doctorales realizadas y leídas en el Departamento de Bioquímica (entonces Centro Coordinado del CSIC). La ceremonia de investidura de los últimos doctores fue presidida por el entonces Rector Magnífico Angel Vian Ortuño, Miembro Numerario y Presidente de la Sección de Ciencias de esta Corporación. Entre estos 100 Doctores, la que les habla ocupa el lugar 61 y la Doctora Palacios el 81 y de ellos 12 pertenecen o han pertenecido a esta Docta Corporación. Cien Tesis Doctorales en el período de 36 años en Ciencias Experimentales dan buena cuenta de la magistral dirección y absoluta dedicación del profesor Angel Santos Ruiz al frente del Departamento de Bioquímica de la Universidad Complutense. Por mi vinculación al Consejo Superior de Investigaciones Científicas tengo que confesar que una gran parte de este éxito se debe a la adscripción al Departamento de Bioquímica de Personal Investigador del CSIC, quienes no sólo han potenciado de manera notable las investigaciones, sino que además han colaborado en cursos de la Licenciatura y se han responsabilizado de cursos monográficos del tercer ciclo como Bioquímica Farmacológica, Neuroquímica, etc. Cito literalmente palabras del mismo Don Angel Santos Ruiz en aquel homenaje donde se refleja lo anteriormente dicho: «Creo que es de elemental justicia el resaltar que la llegada a tan óptimo número de Tesis Doctorales ha sido conse-

cuencia de la simbiosis fructífera entre el Consejo Superior de Investigaciones Científicas y la Universidad Complutense. Muchas de esas Tesis Doctorales han sido conducidas a buen puerto por el personal investigador. Dios sabe de mis luchas por conseguir un Centro Coordinado con el CSIC».

No peco de pesimista al expresar delante de todos ustedes que España ha sido un país intelectualmente atrasado por no haber potenciado en el pasado la investigación científica, por ello, tiene aún más valor el haber llegado y sobrepasado estas 100 Tesis Doctorales, y repito palabras de Angel Vian Ortuño en aquella ocasión «enseñar a hacer ciencia es función de la Universidad que se materializa y ritualiza en la vida universitaria con la realización y lectura de la Memoria Doctoral...» y para dar más énfasis a estas ideas, cito también aquí al Premio Nobel argentino Bernardo Houssay, «La investigación científica es la característica primordial de la Universidad, la cual tiene como misión crear y propagar el conocimiento. Lo primero es investigar y después divulgar y propagar. La Universidad que no investiga es una escuela de oficios, subuniversitaria, que ha de marchar a remolque de otras que lo hacen, de las que es tributaria sin reciprocidad».

También tengo que destacar aquí que en el año 1982 Angel Santos Ruiz se jubiló como catedrático por haber cumplido los 70 años de edad. Con tal motivo tuve la suerte de organizar personalmente un Simposio-Homenaje con la asistencia de la comunidad científica bioquímica, que fue presidido por uno de sus más dilectos discípulos, el entonces Ministro de Educación y Ciencia, hoy Presidente de la Unesco, Federico Mayor Zaragoza y al que se sumó como bioquímico de excepción el Premio Nobel Severo Ochoa. Recuerdo que los trabajos científicos presentados a tal Simposio, que contó con la participación de numerosos discípulos de primera, segunda y hasta tercera generación, fueron recogidos en un número especial de la Revista Española de Fisiología dedicado con motivo de este acontecimiento. En este homenaje se resaltaron muchos otros aspectos de la personalidad de D. Angel: su excelente labor durante 15 años como Decano de la Facultad de Farmacia en unos momentos políticos muy difíciles en la Universidad Española..., que fue el primer Socio de Honor, no extranjero, de la Sociedad Española de Bioquímica, etc, etc.

Y permitidme ahora, que entre los temas de investigación que ha reflejado la Doctora Palacios en su Discurso, me detenga en el relativo a

la *Hepatotoxicidad Experimental*, una de las líneas más modernas incorporadas al Centro Coordinado, que tuve la fortuna de llevar personalmente. A mi vuelta de Londres, en el año 1974, donde trabajé en el **Courtauld Institute of Biochemistry** con una beca de la **Royal Society** de aquel país, Don Angel Santos Ruiz tuvo la iniciativa de encargarme la puesta en marcha de investigaciones sobre el efecto hepatotóxico de xenobióticos para incorporar a nuestro Centro algunas de las técnicas más recientes utilizadas durante aquel año de intercambio. Se constituyó entonces la Unidad de Bioquímica Farmacológica, ahora Departamento de Bioquímica Farmacológica y Toxicológica, donde nos incluimos personal del CSIC y de la Universidad y ha sido fuente de numerosas Tesis Doctorales y publicaciones. En el año 1979 se consiguió el primer proyecto de investigación con la fabulosa cantidad entonces de 20 millones de pesetas, lo cual nos permitió desarrollar al máximo nuestra capacidad investigadora. En la escuela científica creada por Santos Ruiz, el potencial humano atraído por el ambiente de cordialidad y eficacia, se fue ramificando de una forma natural y las iniciativas y orientaciones particulares de los miembros más sobresalientes surgieron con gran fuerza. Este fue el caso de la Doctora Palacios, que al finalizar su estancia postdoctoral en el Reino Unido, se unió a este grupo, siendo una de las personas más fecundas por su destacada y notable aportación científica al estudio del metabolismo lipídico en condiciones de hepatotoxicidad.

Científico se denomina al ser humano dedicado a aportar algo nuevo al conjunto de conocimientos. Cualquier hallazgo, hipótesis o teoría sólo tienen para el científico un valor provisional, relativo e inestable, que se acepta mientras no se descubra algo que se le oponga o sea incompatible. Este concepto permite que los no iniciados consideren a la ciencia como algo inconsistente. La ciencia, en su desarrollo, da pasos hacia delante y pasos hacia atrás, pero en ese fluctuar la ciencia avanza y este avance supone la única esperanza para la resolución de los innumerables problemas que rodean al ser humano y su entorno. La Doctora Palacios ha alcanzado por sus propios méritos un nivel científico tan relevante como para que la Corporación que represento en este momento de bienvenida, haya considerado conveniente y útil incorporarla a sus filas como Académica Numeraria.

Una vez realizado el merecido elogio de nuestra recipiendaria con el comentario de su *curriculum vitae* y del discurso de recepción, paso a exponer ante ustedes algunas de las cualidades que la definen como persona.

No es fácil para mí pronunciarme en público para describir en pocas palabras las cualidades de Evangelina Palacios Aláiz. Como la personalidad de un ser humano, en este caso una mujer, ha de juzgarse tanto por lo que hace como por lo que es, deseo expresarme en esta ocasión dejándome llevar por los impulsos del alma, intentando perfilar los rasgos más significativos.

Evangelina ha destacado siempre por una delicada y exquisita sencillez, por un afán de compartir con los demás y por una calidad humana digna de admiración. Una de las características que mejor la definen es su generosidad, desprendimiento y espíritu de participación. Sólo se puede dar de uno mismo cuando uno tiene algo que dar. El autodomínio, el juicio equilibrado, la reflexión ponderada, el trabajo eficaz y en general, el cultivo de la inteligencia exigen resolución y perseverancia. El resumen de sus méritos da la impresión de espontaneidad, pero considerado con detalle, revela en su trasfondo el esforzado resultado de vencer dificultades. La verdadera espontaneidad no va unida con la precipitación, es fruto de un estudio profundo, realizado a través de una maduración. Es cortés y amable, moderada en su decir, entusiasta y perseverante. Une a su lealtad y autenticidad, un temperamento sereno, reposado y reflexivo que, en la plenitud de su madurez, se consagra al esfuerzo y al trabajo sin desalientos. Su sabiduría no incluye conformismo y mantiene intacta la juventud de espíritu.

Nació Evangelina en el corazón de la vieja Castilla, en la provincia de Palencia, Tierra de Campos, donde la vida se desarrolla armoniosamente desde la montaña hasta la llanura, fecundada por pequeños ríos que nacen y mueren en la comarca, y por grandes ríos que amansan sus aguas junto al Monasterio de San Isidro de Dueñas, para seguir con nuevo brío hasta fundirse en el Duero, a la vista de Simancas. En la majestuosa sencillez de los pueblos castellanos surgen en la personalidad de nuestra nueva Académica unas premisas de calma, prudencia y señorío, que le han permitido un desarrollo vital armónico para situarse expectante e ilusionada ante el horizonte profesional y humano que le ha tocado vivir. Es proverbial en ella su natural alegre y bondadoso, aunque en su carácter subyace una firmeza y seguridad que apreciamos los que la conocemos más de cerca. Como ser humano sensible se deja, a veces, llevar por el corazón, pero siempre manteniendo firmeza hacia aquello que considera justo.

Es amante de la naturaleza y necesita, en los escasos días libres que le dejan sus ocupaciones, acudir a su rincón natal para hacer acopio de energía en la tierra que la vio nacer. Las tierras palentinas comprendidas entre el Cea y el Pisuerga, llanas y hospitalarias, cuyas gentes en el pasado sintieron a lo vivo el ideal de la Reconquista.... y donde se gestó la unión de León y Castilla, le han ofrecido y le ofrecen las más hermosas combinaciones de la naturaleza de perfección y serenidad.

Excelentísimo Señor Presidente, Excelentísimos e Ilustrísimos Señoras y Señores Académicos, Amigas y Amigos,

Una distinción singular para un Doctor Español, hombre o mujer, es llegar a ser elegido y tomar posesión para pertenecer como Miembro Numerario a la Real Academia de Doctores, y otro honor no menos singular es el de presentar y dar la bienvenida a una excelente amiga. Yo siento en estos momentos una gran alegría al actuar como introductora para acompañar a la Doctora Palacios Alaiz a traspasar el umbral que le lleva a acceder a Numeraria de esta Corporación con la medalla número 16 en la Sección de Farmacia. Al adelantarme a darle la bienvenida en nombre de esta Real Academia quiero desearle, junto con mi enhorabuena y sincera felicitación, el deseo de que su permanencia entre nosotros sea fructífera y afortunada. Quienes la recibimos esperamos que su juventud, su capacidad crítica y creadora, su laboriosidad y su entusiasmo, que sin duda alguna nos va a ofrecer, encontrarán entre nosotros un clima apropiado para el enriquecimiento de las tareas académicas y para un mayor resurgimiento de esta Real Corporación. He dicho.