



LA FOSFOMICINA: UN REGAL DEL MONTGÓ A LA MEDICINA. “50 aniversari: el Montgó i el descobriment de l'antibiòtic fosfomicina el 1969”.

Dr. Pedro Romero Pérez

Institut d'Estudis Comarcals de la Marina Alta

RESUM

L'esdeveniment motiu d'aquest article és un fet important que el pas del temps ha sumit en l'oblit. Açò és el que va ocórrer en descobrir-se l'únic antibiòtic alacantí conegut: la fosfomicina.

Tot va començar a la Marina Alta el 18 d'abril de 1966, dia en què el metge Sebastián Hernández Fernández, membre de l'equip de la Compañía Española de Penicilina y Antibióticos (CEPA), que dirigia Justo Martínez Mata, va recollir per a un estudi microbiològic una mostra de terra de la vessant sud del Montgó (Xàbia). L'estudi va ser continuat a Madrid per la microbiòloga Sagrario Mochales del Val, la qual detectà una gran activitat bacteriana en la mostra i identificà la soca responsable com *Streptomyces fradiae*, i es va concloure a Rahway, NJ, EUA, el 3 d'octubre de 1969, quan un grup de catorze investigadors, entre ells tres espanyols encapçalats per David Hendlin, publicaren en la revista *Science* la troballa de la fosfomicina, com a resultat de la col·laboració entre la companyia farmacèutica estatunidenca Merck & Co., Inc. i l'espanyola CEPA.

PARAULES CLAU

Història fosfomicina. Montgó. Actinobacteris. *Streptomyces fradiae*. Científiques Espanyoles

PHOSPHOMYCIN: A GIFT FROM THE MONTGÓ TO MEDICINE

Dr. Pedro Romero Pérez

Edifici de la “Compañía Española de Penicilina y Antibioticos” (CEPA). Madrid, 1960. Fot. E. Stapley-Brown.

ABSTRACT

The event that is the subject of this article is an important fact that has been forgotten with the passing of time. This is what has happened to the discovery of the only known antibiotic from Alicante: fosfomycin.

It all began in the Marina Alta (Alicante) on April 18, 1966, when the doctor Sebastián Hernández Fernández, a member of the team of the Spanish Company of Penicillin and Antibiotics (CEPA) led by Justo Martínez Mata, collected a sample of soil from the southern slope of Mount Montgó (Jávea) for microbiological study. It was continued in Madrid by the microbiologist Sagrario Mochales del Val, who detected a high bacterial activity in the sample, and identified the strain responsible as *Streptomyces fradiae* and ended in Rahway, NJ, USA on October 3, 1969, when a group of 14 researchers including 3 Spaniards led by David Hendlin, published in the journal *Science* the finding of fosfomycin, as a result of the collaboration between the American pharmaceutical company Merck & Co., Inc. and the Spanish CEPA.

KEY WORDS

Fosfomycin history, Mount Montgó, Actinobacteria, *Streptomyces fradiae*, Spanish Scientific.



Figura 1. Vista de la vessant sud del Montgó. Fotografia J.Ivars.

Aquest article s'ha escrit amb motiu dels 50 anys del descobriment de la fosfomicina (1969-2019), una troballa que tingué lloc el 1966 després de trobar, en una mostra de terra recollida de la vessant sud del Montgó, el bacteri *Streptomyces fradiae*, que produeix aquest i altres sis antibiòtics de forma natural.

L'objecte de l'article és donar a conèixer l'oblidada història d'aquest descobriment, els metges i investigadors espanyols participants Justo Martínez Mata, Sebastián Hernández Fernández i la microbiòloga Sagrario Mochales del Val, i també les companyies farmacèutiques que el finançaren, l'estatunidenca Merck & Co., Inc. i l'espanyola CEPA.

1. LA FOSFOMICINA

Aquest antibiòtic constitueix hui “el patró or del tractament en monodosi” d'un problema molt comú com ara la infecció urinària, en concret la cistitis aguda.

La fosfomicina (àcid 1,2-epoxi-propil-fosfònic), de fórmula $C_3H_7O_4P$ i vida mitjana de 5,7 hores, és un antibiòtic natural, encara que actualment es produeix de forma sintètica. La seua estructura química és molt senzilla i no està relacionada amb cap altra família d'antibiòtics. Posseeix un pes molecular molt baix (138,059 g/mol), el més baix entre tots els antibiòtics després de la cicloserina, i és altament hidrosoluble. Combina un anell epòxid i tres àtoms de carboni amb un enllaç carbonofosfòric sense pont d'oxigen intermedi. L'activitat antibacteriana es deu a l'enllaç epoxi. La seua estructura química es mostra en la Figura 2.

Es formula per a ús humà com a *sal disòdica* per a la seua administració per via parenteral i com a *sal càlcica* o amb la incorporació de la *base orgànica tris-hidroxi-metil-aminoetà* (*trometamol* o *trometamina*), que és una sal monobàsica hidrosoluble, per a la seua administració per via oral en infeccions del tracte urinari (Prieto: 2011), (Raz: 2012), (Candel y Cantón: 2019).

Com a anàleg del fosfoenol piruvat (PEP), inhibeix de forma irreversible l'enzim citosòlic MurA (N-acetil-glucosamina enol-piruvil-transferasa), que participa en la formació de l'àcid N-acetilmuràmic del peptidoglicà de la paret cel·lular bacteriana. A més a més, disminueix la formació de proteïnes fixadores de penicil·lines (PBP). La fosfomicina és hidrosoluble, té un pes molecular baix i una fixació proteica també baixa, la qual cosa permet una elevada difusió tissular i el seu potencial ús en infeccions de qualsevol tipus i localització (Gobernado: 2003), (Candel y cols: 2019). La fosfomicina és un dels antibiòtics més usats i, sense cap mena de dubte, el més usat en el tractament de la cistitis aguda no complicada de la dona sana.

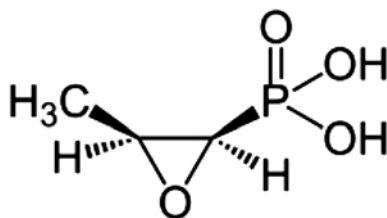


Figura 2. Estructura química de la fosfomicina (àcid (-) cis-1,2-epoxi-propil-fosfònic)

La fosfomicina, malgrat ser “*un antibiòtic amb més de 50 anys*”, cosa que és molta vida per a un antibiòtic, actualment s’ha rejuenit i és utilitzada en nombroses indicacions com ara infeccions urinàries, respiratòries, intraabdominals, obstetricoginecològiques, SNC (sistema nerviós central) i osteoarticulars. És un antibiòtic bactericida “internacional.”

Tanmateix el seu descobriment no ha merescut *a posteriori* l’atenció que potser mereixeria. De manera que, en la revisió bibliogràfica realitzada sobre fosfomicina en *Medline/PubMed* i *Google* entre més de 3500 referències mundials trobades, de les quals se n’han seleccionat 50 per a aquest estudi, solament hi ha cinc publicacions sobre la història d’aquest descobriment; les primeres i principals signades pels seus descobridors (Martínez Mata: 1974 i Mochales: 1994), una altra de (Santesmases: 2011), un article online (Prieto: 2011) i un article de premsa (Muñoz Lorente: 2018). Aquestes publicacions, tot i que ha estat de gran ajuda per a recompondre la perduda història d’aquest important descobriment, no han perviscut en el temps per a aconseguir la seua difusió, a pesar de la transcendència que va suposar aquesta troballa per a la medicina i la indústria farmacèutica espanyoles del moment i en l’actualitat.

A continuació tractaré aspectes d’interès dels actinobacteris del gènere *Streptomyces*, història del descobriment del *Streptomyces fradiae* al Montgó i la fosfomicina als EUA, seguiré amb unes consideracions finals i conclusions i acabaré amb un apèndix biogràfic i iconogràfic sobre els investigadors espanyols que dugueren a terme el descobriment.

2. ELS ACTINOBACTERIS DEL GÈNERE *STREPTOMYCES*

La mostra de terra recollida a la vessant sud del Montgó pel metge madrileny Sebastián Hernández Fernández per a un estudi bacteriològic contenia *Streptomyces*, el gènere de bacteris considerat el major productor d’antibiòtics de la natura. Aquest gènere fou descrit el 1875 per Cohn, que el va denominar *Streptothrix* (pèl enrotllat) pel seu aspecte filamentós, i el 1943 adoptà el nom actual *Streptomyces* (fong enrotllat). La seua capacitat de formar filaments i espores va fer que se’l confongués amb un fong durant molt de temps, però són bacteris micelians de l’ordre dels actinomicetals (Botas: 2013). Els *Streptomyces* són la principal font natural de metabolits secundaris bioactius d’importància mèdica com a antibiòtics, agents anticancerosos, immunosupressors, antivírics, antifúngics, insecticides, sideròfors, antiparasitaris, inhibidors d’enzims, pigments, immunomoduladors, estimuladors del creixement de plantes i animals, herbicides i molts altres en fase d’investigació.

Taula I. Tipus de metabolits bioactius produïts pels *Streptomyces* (Botas: 2013).

ANTIBIÓTICOS	ANTIPARASITARIOS
AGENTES ANTINEOPLÁSICOS	INHIBIDORES DE ENZIMAS
INMUNODEPRESORES	PIGMENTOS
ANTIVÍRICOS	INMUNOMODULADORES
ANTIFÚNGICOS	ESTIMULADORES DEL CRECIMIENTO VEGETAL Y ANIMAL
INSECTICIDAS	HERBICIDAS
SIDERÓFOROS	OTROS EN FASE DE INVESTIGACIÓN

Un total de 61% dels metabolits secundaris amb activitat coneguda produïts per microorganismes els produeixen els actinobacteris, i d'aquests un 80% els produeixen membres de *Streptomyces*. Fins ara sols s'ha descobert una petita part del potencial d'aquests bacteris, i s'estima que el gènere *Streptomyces* és capaç de produir més de 100.000 compostos amb activitat antimicrobiana, dels quals sols se'n coneix un 3%, alguns dels quals es mostren a la Figura 3, que detalla un llistat evolutiu del descobriment d'antibiòtics produïts en la seua majoria de forma natural pel gènere *Streptomyces* des de 1944 fins a 2018 (De Lima Procópio i cols: 2012), (Romero Pérez: 2019).

L'ésser humà sempre ha buscat substàncies que ajudaren a combatre els microorganismes i els efectes greus que aquests ocasionen sobre la seua salut. Els primers mètodes usats per a combatre els gèrmens foren l'ús de fongs, plantes i terra. A l'antic Egipte s'empraven trossos de pa amb molsa o un revestiment de mel sobre les ferides infectades, i aquesta darrera pràctica era la més usada perquè, com que la mel és higroscòpica, reté l'aigua de l'ambient i impedeix que els microorganismes s'adherisquen. S'han trobat rastres d'antimicrobians com la tetraciclina en restes òssies humanes provinents de Núbia, que daten entre el 350-550 d. de C., i existeixen moltes hipòtesis sobre la procedència de tal molècula. En la medicina tradicional xinesa s'ha registrat l'ús de diferents herbes amb activitat antimicrobiana, moltes de les quals són estudiades actualment a fi d'identificar-ne els components bioactius (Sanjurjo: 1997), (González i Orero: 2007), (González Núñez: 2010).

El 1939 es va iniciar l'ús del primer antibiòtic descobert, **la penicil·lina**, que permeté el tractament de malalties infeccioses en la seua majoria causades per bacteris, i començà "*el boom dels antibiòtics*", que aconseguí millorar la qualitat i quantitat de vida de moltes persones. Al final de la dècada dels 60 hi hagué un declivi en el descobriment de nous fàrmacs per part de les indústries farmacèutiques. Posteriorment s'inicià una etapa on el rebrot de noves malalties infeccioses, tant d'origen bacterià com víric, va esmicolar l'optimisme respecte a les malalties infeccions en començar a aparèixer malalties com el còlera, la febre tifoide, la SIDA i altres causades per bacteris resistents als antibiòtics.

Durant els últims anys els bacteris resistents als antibiòtics han anat apareixent amb major freqüència i fins i tot estan començant a considerar-se com part d'una pandèmia. El 2008 la Societat Americana de Malalties Infeccioses llançà un quart comunicat on mencionava que s'estava iniciant una epidèmia de microorganismes resistents, destacant *Staphylococcus aureus* resistents a la metililina (MRSA), *Mycobacterium tuberculosis* i els bacils Gram negatius com ara els *Enterobacteris*. Entre el 2014 i l'any present tant l'Organització Mundial de la Salut (OMS) com el Centre per al Control i Prevenció de Malalties (CDC) d'Atlanta han iniciat programes per a monitoritzar i prevenir una major expansió d'aquests microorganismes resistents.

En l'actualitat estem davant una greu pandèmia mundial d'origen víric que es va iniciar el 31 de desembre de 2019, o potser abans, a la ciutat xinesa de Wuhan, província de Hubei, provocada pel *coronavirus 2 de la síndrome respiratòria aguda severa SARS-CoV-2*, responsable de la malaltia denominada **Covid-19**, per a la qual no existeix encara tractament curatiu, però sí afortunadament diversos tipus de vacunes.

En la lluita contra els microbis s'utilitzen els **antimicrobians** o **antibacterians**, que són substàncies quimioterapèutiques conegudes des d'abans de la seua època d'apogeu en la dècada de 1940. Són compostos químics naturals o sintètics que tenen per fi eliminar o inhibir el creixement bacterià, i generalment són provinents de fongs i bacteris (Figura 3), així com de plantes i altres fonts naturals. També se'ls denomina "**antibiòtics**", terme que va ser usat primer per l'investigador Selman Abraham Waksman pel fet que aquestes substàncies combatien el creixement microbià. En alguns textos se'ls coneix també com "**biocides**", terme que defineix una substància natural o sintètica capaç de matar microorganismes (Botas: 2013).

Al llarg del temps s'ha descobert que els antibiòtics són part del metabolisme natural secundari de molts microorganismes i els produeixen generalment durant la fase tardana del creixement microbià o idiofase. La raó per la qual els bacteris sintetitzen antibiòtics és desconeguda, i se'n postulen diverses hipòtesis com ara la competència entre espècies, les "retallades" del metabolisme microbià, el residu metabòlic i la predació, que comença a produir antibiòtics quan hi ha falta de substrats que n'afavoreixen el creixement, o per a eliminar altres microorganismes del seu medi i alimentar-se'n, cosa que s'ha observat en espècies de bacteris del gènere *Streptomyces*.

Moltes empreses i institucions investigadores s'estan prenent molt seriosament els microorganismes productors d'antibiòtics i estan realitzant estudis a fi de trobar microorganismes amb capacitat de produir nous antibiòtics que siguin eficaços amb aquestes soques multiresistents. Dins dels grups de bacteris d'interès científic i industrial en la producció d'antimicrobians n'hi ha un que demostrat ser el major productor en quantitat i varietat de tals substàncies: els actinobacteris o actinomicets.

Els actinomicets són bacteris filamentosos Gram positius que es caracteritzen per un alt contingut de guanina i citosina en el seu material genètic, així com per tenir un complex cicle de vida. En medis sòlids es desenvolupen amb morfologies similars a



¿McG1? 2018 *S. sp myrophorea* (para cepas ESKAPE)

Vancomicina 2014 *S. fradiae* BW2-7

Platensimicina 2006 *S. platensis*

Daptomicina 2003 *S. roseosporus*

Linezolid 2000 *Sintético*

Tilosina 1988 *S. fradiae*

Dekamicina 1988 *S. fradiae* DK5

Mupirocina 1985 *Pseudomonas fluorescens*

Ribostamicina 1970 *S. ribosidificus*

Fosfomicina 1969 *S. fradiae*

Trimetoprim 1968 *Sintético*

Gentamicina 1963 *Micromonospora purpurea*

Acido Fusidico 1963 *Fusidium coccineum*

Acido Nalidixico 1962 *Sintético*

Tinidazol 1959 *Sintético*

Kanamicina 1957 *S. kanamyceticus*

Rifamicina 1957 *Amycolatopsis mediterranei*

Noviobiocina 1956 *S. niveus*

Vancomicina 1956 *S. orientalis*

Cicloserina 1955 *S. garyphalus*

Actinomicina D 1954 *S. fradiae*

Lincomicina 1952 *S. lincolnensis*

Eritromicina 1952 *Saccharopolyspora erythraea*

Virginiamicina 1952 *S. pristinaespiralis* *S. virginiae*

Isoniazida 1951 *Sintético*

Viomicina 1951 *S. vinaceus* e *S. capreolus*

Nistatina 1950 *S. noursei*

Tetraciclina 1950 *S. aureofaciens*

Fradicina 1950 *S. fradiae*

Neomicina 1949 *S. fradiae*

Cloranfenicol 1949 *S. venezuelae*

Polimixina 1947 *Bacillus polymyxa*

Nitrofurantoina 1947 *Sintético*

Cefalosporinas 1945 *S. clavuligerus*

Bacitracina 1945 *Bacillus licheniformis*

Estreptomicina 1944 *S. griseus* (Selman Abraham Waksman/Albert Schatz)

Penicilina 1941 *Penicillium chrysogenum*

Penicilina 1928 *Penicillium notatum* (Alexander Fleming)

Figura 3. Fites i dates clau en el descobriment d'alguns antibiòtics produïts la majoria de manera natural pel gènere *Streptomyces*, destaquem en roig els antibiòtics produïts per *Streptomyces fradiae*. Modificat de (De Lima Procópio i cols: 2012) i (Romero Pérez: 2019)

fongs, raó per la qual es confonen amb aquest. Aquests bacteris es troben àmpliament distribuïts, tant a la terra del sòl com a l'aigua dolça dels rius o la salada dels mars. Algunes espècies d'actinomicets com el *Streptomyces coelicolor* alliberen substàncies oloroses com la **geosmina**, del grec "aroma de la terra", responsable de fer que l'aire adquireixi una característica olor de terra mullada amb les primeres gotes de pluja. Els camells, alguns insectes i els llombrícols es veuen atrets per la seua aroma, ja que els indica la presència d'aigua. A més d'aquesta substància, els actinomicets són coneguts per produir compostos bioactius, és a dir, per tenir activitat sobre organismes biològics, siguen beneficiosos o no. El nombre de compostos bioactius descoberts en els actinomicets és d'uns 10.100, dels quals uns 8.700 són antibiòtics. Dins els actinomicets hi ha un gènere molt representatiu que és el major productor d'antibiòtics de la natura i que té un fort potencial per al descobriment de nous compostos bioactius d'alt requeriment: el gènere *Streptomyces* (Botas: 2013).

En l'espectre clínic dels *Streptomyces* cal destacar que són considerats sapròfits i, a pesar de l'important nombre d'espècies que pertanyen al gènere, rarament són patògenes i sols algunes com *S. somaliensis*, *S. sudanensis*, *S. griseus* y *S. paraguayensis* es relacionen amb malalties humanes i causes malaltia quan disminueixen les defenses de l'hoste, i el seu paper com a patògens està relacionat amb el fet de ser agents etiològics d'**actinomicetomes** o **micetomes**, una malaltia infecciosa crònica de la pell, teixit subcutani, ossos, articulacions i en algunes oacions en vísceres. Tanmateix, i tot i que no està encara ben definit el seu paper com a agents productors d'infeccions sistèmiques, com que són patògens oportunistes, cada dia existeix un creixent nombre d'aquestes infeccions reportades en la literatura científica, tals com la peritonitis, pericarditis, septicèmia, paniculitis, abscessos, limfadenitis cervical, pneumopatia nodular en subjectes seropositius al VIH, endocarditis, sobreinfecció pleural i pneumònia. En el tractament de les infeccions per actinomicets aerobis s'utilitza l'estreptomicina, en associació amb la dapsona, o el trimetoprim-sulfametoxazol. En cas d'al·lèrgia es pot usar eritromicina, gentamicina o doxiciclina (Botas: 2013), (Sola i cols: 2019).

Un dels compostos bioactius descoberts en els actinobacteris del gènere *Streptomyces* és la fosfomicina, que es va descobrir, com hem dit, a partir d'una mostra de terra del Montgó que contenia l'espècie *Streptomyces fradiae*, però més tard s'ha vist que unes altres dues espècies, el *Streptomyces viridochromogenes* i *Streptomyces wedmorensis*, també produeixen fosfomicina. Tanmateix la fosfomicina no és l'únic antibiòtic que el *Streptomyces fradiae* produeix, sinó un dels set coneguts: fosfomicina, dekamicina, actinomicina D o dactinomicina, neomicina, tilosina, fradicina i vancomicina, tot i que el que m'ocupa aquest article és estudiar com s'arribà a descobrir la fosfomicina.

3. SOBRE LA HISTÒRIA DEL DESCOBRIMENT DEL *STREPTOMYCES FRADIAE* EN UNA MOSTRA DE TERRA DEL MONTGÓ

3.1 L'ESTUDI DELS MICROBIS DEL SÒL AL MÓN I A ESPANYA

En les civilitzacions més antigues eren utilitzats emplastres de fang, llot o llim aplicats directament sobre les ferides i abscessos, ja que des de temps remots eren conegudes les propietats antibiòtiques de la terra. Encara que s'ignorava que en aqueixos llocs i fangs del sòl vivien bacteris com els *Streptomyces*, capaços de produir una gran quantitat d'antibiòtics i eren els responsables dels “poders antibiòtics de la terra.”

Després del descobriment de la **penicil·lina** per l'escocès Alexander Fleming el 1928, a partir de la contaminació accidental d'un cultiu d'estafilococs pel fong verd *Penicillium notatum*, s'inicià la cerca de nous antibiòtics i la terra semblava el lloc més apropiat per a buscar-los.

Als EUA, cap a 1940, Waksman, de la Universitat de Rutgers a Nova Jersey, començà els estudis microbiològics del sòl a fi de trobar quines eren les substàncies que antagonitzaven el desenvolupament de bacteris patògens, aïllant el primer microorganisme habitant del sòl productor d'un antibiòtic, el *Bacillus brevis*, que produïa **gramicidina** (Belloso: 2009). L'èxit de la penicil·lina estimulà Merck a finançar la investigació de Waksman, un científic que es dedicà especialment a l'estudi dels actinomicetals (*Streptomycetales*), el qual havia col·leccionat actinomicets durant trenta anys i el 1915 ja havia aïllat el “confós com a fong” *Actinomyces griseus*, que el 1943 passà a denominar-se *Streptomyces griseus*. El primer antibiòtic amb propietats anticanceroses que va descobrir d'*Actinomyces* fou l'**actinomicina D**, que no pogué utilitzar-se a causa de la seua alta toxicitat (Waksman: 1940), (Santesmases: 2011).

Selman Abraham Waksman va ser un bioquímic i microbiòleg nascut el 1888 al llogaret Nova Pryluka (Ucraïna), a 35 km al nord-oest de Vinnytsia, i a 220 km al sud-oest de Kiev. El 1910 es traslladà als Estats Units i el 1916 obtingué la nacionalitat estatunidenca. Va ensenyar a diverses universitats i es dedicà a l'estudi dels microbis del sòl, especialment dels actinomicetals (*Streptomycetales*), un grup d'Actinobacteris semblants a les molles (fongs) que comprèn la família dels microbacteris, dins dels quals es classifiquen el *Mycobacterium tuberculosis*, causant de la tuberculosi, i el *Mycobacterium leprae*, agent causal de la lepra (Fresquet: 2005).

Estudià com els microorganismes patògens, com per exemple el de la tuberculosi, eren destruïts al sòl. Investigant aquest fet va descobrir que certs microorganismes eren els responsables d'aquesta destrucció, entre ells un confós amb un fong, que denominà *Streptomyces griseus*, el qual en realitat era un bacteri filamentós.

El 1944 els cultius de *Streptomyces griseus* realitzats per un dels seus ajudants de postgrau en microbiologia, de nom Albert Schatz, donaren com a resultat una nova molècula de l'actinomicina de 1915, l'**estreptomicina**, el segon antibiòtic més útil en la història de la humanitat després de la penicil·lina. El producte podia administrar-se als humans i estava enriquit amb activitat antibiòtica *in vitro*. Waksman, Schatz i

Bugie demostraren l'eficàcia d'aquest nou producte, l'estreptomicona, sobre diversos bacteris Gram positius i negatius (Schatz i cols: 1944), entre ells el bacil tuberculós, en la caracterització bioquímica i desenvolupament clínic del qual Waksman participà (Schatz i Waksman: 1944). Aquesta versió fou impugnada per Schatz, primer autor de la publicació original de 1944 (Schatz i cols: 1944). Però els primers drets de patent foren sols per a Waksman, raó per la qual l'Acadèmica sueca atorgà el premi Nobel de Medicina i Fisiologia a Selman Abraham Waksman en solitari, el qual en la seua conferència del Nobel cità Schatz en el darrer capítol dels agraïments en el tretzè lloc. Schatz, recolzat pels seus col·legues, protestà i aconseguí que es canviaren el títol del premi Nobel. El motiu de l'adjudicació canvià de “descobriment” a “treballs preparatoris”. Des de 1991 diverses publicacions d'historiadors de la medicina com ara Milton Wainwright (Wainwright: 1991), el premi Nobel de Química el 1962 Max F. Perutz (Perutz: 2002), i Abastado el 2006 (Abastado: 2006), fan oficial la corresponsabilitat d'ambdós investigadors en el descobriment de l'estreptomicona. Tanmateix, no es pot pensar que Waksman es va apropiat el mèrit que corresponia a Schatz, ja que, una vegada la investigació farmacèutica s'ha convertit principalment en una qüestió de proves rutinàries a gran escala, queda poc de marge per a la creativitat individual. Per tant, el mèrit de qualsevol resultat exitós cal atribuir-lo a qui siga el creador o director d'un programa concret, en aquest cas a Waksman (Kingston: 2004).

A Espanya els estudis microbiològics de la terra en cerca d'antibiòtics s'iniciaren cap al 1950, uns deu anys més tard que als Estats Units, de la mà d'Antonio Gallego Fernández i Justo Martínez Mata com a investigadors principals (Prieto: 2011). Ja superada una dècada d'estudi dels microbis del sòl, un dels seus principals descobriments va ser l'aïllament del bacteri *Streptomyces fradiae* que ens ocupa, encara que el descobriment principal no arribaria fins a octubre de 1969, quan a partir d'aquesta s'identificà la **fosfomicina** (Hendlin i cols: 1969), un dels set antibiòtics que el *Streptomyces fradiae* produeix: **fosfomicina, neomicina, actinomicina D o dactinomicina, dekamicina, fradicina** un antifúngic (Swart i cols: 1950), **tilosina**, un antibiòtic macròlid utilitzat en veterinària com a promotor del creixement (Baltz y Seno: 1988), i últimament s'ha demostrat que el *Streptomyces fradiae* BW2-7 també produeix **vancomicina** (Ranjith i cols: 2014), (Romero Pérez: 2019).

La fosfomicina és un antibiòtic amb més de 50 anys que ha guanyat vigència actual pel seu paper en el tractament d'infeccions per microorganismes multirresistents (MMR), el seu bon perfil farmacològic, escassos efectes adversos i baix cost i, com ja s'ha dit i sabem, les investigacions que dugueren al seu descobriment s'iniciaren a la Marina Alta, possiblement al terme municipal de Xàbia, encara que han aparegut algunes publicacions que potser per desconeixement situen l'origen geogràfic de tal descobriment a altres llocs com Granada (Candel i cols: 2019) o Murcia (Casellas i cols: 2012).

3.2 LA LABOR DE LA COMPAÑÍA ESPAÑOLA DE PENICILINA Y ANTIBIÓTICOS (CEPA) EN MADRID: IDENTIFICACIÓ I AÏLLAMENT DEL *STREPTOMYCES FRADIAE*

La història de l'antibiòtic descobert a la terra del Montgó arrenca el 1950, quan és creat l'**Instituto de Farmacología Española (IFE)**, dirigit al principi pel Dr. Antonio Gallego Fernández, amb l'objectiu d'investigar i desenvolupar productes espanyols d'aplicació industrial, i està estretament lligada a la **Compañía Española de Penicilina y Antibioticos (CEPA)**, que va crear un grup d'investigació per a trobar nous antibiòtics eficaços format en les diferents etapes per Antonio Gallego Fernández (metge) mateix, Justo Martínez Mata (metge i farmacèutic), Sebastián Hernández Fernández (metge), Ángel Moreno Vivo (metge), Tomás Cubillo (químic) i Sagrario Mochales del Val (microbiòloga) (González Núñez: 2010), (Romero Pérez: 2019).

A Espanya la cerca d'antibiòtics a partir dels “bacteris del sòl” s'inicià a mitjan any 1950, però fins a deu anys després no s'obtingueren els primers resultats explotables. En aquesta etapa el equip de CEPA estudià unes 500.000 mostres de terra en què trobaren al voltant de 200 nous antibiòtics; alguns potencialment útils finalment serien descartats per a ús clínic (Martínez Mata: 1957).

El 1955 la Compañía Española de Penicilina y Antibioticos (**CEPA**) signà un acord de cooperació amb la companyia nord-americana **Merck & Co** per a crear el **Centro de Investigación Básica de España (CIBE)**, avui dia desaparegut, especialitzat a buscar microorganismes de fonts naturals per a descobrir nous antibiòtics (Prieto: 2011). El competent equip de CEPA havia estat treballant de valent més de deu anys sense resultats pràctics. El 1966, però, les coses canviarien per al grup que dirigia Justo Martínez Mata, ja que la tàctica emprada per a buscar nous antibiòtics donaria resultat; els membres de l'equip començaren a tenir per costum portar en el seu equipatge, cada vegada que eixien de viatge de treball o de vacances, recipients per a la recollida de mostres de terra, i poder analitzar posteriorment els microorganismes trobats.

El metge Sebastián Hernández Fernández, membre de l'equip investigador, en tornar d'un viatge a la Marina Alta, el 18 d'abril de 1966 va lliurar per a un estudi microbiològic una mostra de terra recollida vora la carretera que uneix Xàbia a Gata de Gorgos i Dénia. Immediatament se sembrà en diversos tipus de mitjans en plaques i de Petri i s'incubaren tretze dies a 28°C.

Les colònies que van créixer es resembraren en altres plaques, i se'n seleccionà una pel seu abundant creixement, i el “bon olfacte” de la microbiòloga de l'equip Sagrari Mochales del Val detectà una gran activitat en la mostra, identificà la soca responsable com *Streptomyces fradiae* i la va incubar en cultiu líquid a 28°C en agitació, amb el resultat que la producció mostrà una substància d'alta activitat antibacteriana.

A finals de juliol de 1966, després dels controls de puresa i identificació, liofilitzà la soca i l'envià a Merck & Co a Kenilworth (EUA), on el 1967 obtingué el vistiplau

per a seguir estudiant-se al *Merck Institute for Therapeutic Research-Merck Sharp & Dohme Research Laboratories*, Rahway, New Jersey, NJ, Estats Units (Prieto: 2011).

3.3. LA INVESTIGACIÓ ESTATUNIDENCA A MERCK & CO, A KENILWORTH I RAHWAY, NJ, EUA: TROBALLA D'UN NOU ANTIBIÒTIC, LA FOSFOMICINA

Durant els dos anys següents, al CEPA s'esperava amb ànsia qualsevol informació o resultat del liofilitzat enviat a Kenilworth, NJ, EUA, ja que se sospitava que podia haver-se trobat alguna cosa important. Els rumors s'alimentaren el 1967 amb la notícia de la renovació de l'acord Merck-CEPA, i des dels EUA s'informà el 1968 que s'havien trobat antibiòtics d'interès i s'iniciaven assajos clínics, cosa que significava que s'havien fet prèviament estudis microbiològics i d'experimentació animal amb gran rapidesa. En fase d'assaig clínic encara, el 3 d'octubre de 1969 Hendlin i altres deu nord-americans, juntament amb Mata, Hernández i Mochales, de l'equip espanyol de CEPA, publicaren a la revista científica *Science* l'article sobre la troballa d'un nou antibiòtic, la **fosfomicina** (Hendlin i cols: 1969).

La premsa espanyola ràpidament es va ver eco del descobriment, i el diari *ABC* edició d'Andalusia el va destacar el mateix divendres 3 d'octubre de 1969, així com el periòdic mèdic *Noticias Médicas* el 15 d'octubre de 1969 i el diari *Pueblo* el 25 de novembre de 1969 (Prieto: 2011). Tanmateix la primera notícia apareguda a la província d'Alacant no va ser fins al 20 de juliol de 1975, al diari *Información*, amb motiu del I Simposi Internacional sobre Fosfomicina que organitzà la Sociedad Española de Microbiología a Madrid. No podent callar, Antonio Gallego aprofità aquestes notícies per a exaltar la competència professional de l'equip espanyol i queixar-se de l'escàs suport oficial a la investigació científica a Espanya (Prieto: 2011).

Verificada en Merck la identificació del *Streptomyces*, es diposità a la Col·lecció Americana de Cultius Tipus (ATCC, *American Type Culture Collection*) i es comprovà la producció d'un nou antibiòtic que va ser anomenat 833A i, encara que el seu rendiment de producció era molt baix, se seguí estudiant per la seua alta potència antimicrobiana. La publicació de les seues característiques químiques a *Science* no va ser el punt final d'aquesta etapa i en Merck el 1970 es va obtenir la fosfomicina (denominada inicialment fosfonomicina) per un mètode de síntesi química a partir de butanol i trietilamines, sistema que proporcionava una fosfomicina (epòxid) molt pura en forma de sal i gran quantitat, que Merck va patentar (Prieto: 2011), (Romero Pérez: 2019).

3.4 LA PÈRDUA D'INTERÈS NORD-AMERICÀ PER LA FOSFOMICINA ORAL I EL SEU DESENVOLUPAMENT PER CEPA A ESPANYA

Els científics de Merck consideraren que el rendiment de producció de la fosfomicina era molt baix i, a més a més, per les seues característiques químiques, devia ser molt inestable, raó per la qual, en descartar-se a priori la seua administració per via oral, es va perdre l'interès i no s'interessaren pel seu desenvolupament posterior. El desinterès de Merck va ser com un poal d'aigua freda damunt l'equip de CEPA. La situació s'agreujava perquè CEPA havia estat sufragant durant més de deu anys les despeses d'un equip d'investigació que no reportava beneficis.

Però al voltant de 1970 una sèrie de circumstàncies providencials evitaren la debacle. CEPA obtingué el finançament necessari per a seguir investigant gràcies a les vendes de Productos Químicos Schering SA, filial espanyola de Schering AG Berlín (que havia estat nacionalitzada i venuda a CEPA). A més a més Antonio Gallego, que tenia una gran fe en la fosfomicina, va convèncer els directius de CEPA per a seguir investigant el producte i traslladà la investigació des de CEPA a l'Instituto de Farmacología Española (IFE), que havia estat creat el 1950 per a investigar i desenvolupar productes espanyols d'aplicació industrial.

Els investigadors nord-americans no s'havien adonat que el grup fosfònic estabilitzava la molècula, per la qual cosa es podria administrar per via oral, i les resistències que presentaven alguns gèrmens, que era l'altre motiu del desinterès dels americans, era un problema menor *in vivo* que es podia superar. Això va fer que definitivament els americans perderen pràcticament tot interès per la fosfomicina i se centraren en un nou descobriment, les *cefamicines* (*cefroxitina*), produïdes pel *Streptomyces lactamdurans* (Stapley i cols: 1972).

Finalment, a partir de 1971 en CEPA es va descobrir que l'antibiòtic es podia usar per via oral; s'iniciaren des de l'IFE els assajos clínics i el 1973 s'adequà la fàbrica d'Aranjuez (Madrid), que ja produïa els antibiòtics penicil·lina, estreptomycina i tetraciclina, de manera que començà la complexa producció de fosfomicina per fermentació, que es va comercialitzar amb el nom de FOSFOCINA® (Prieto: 2011).

Per les vicissituds citades, les expectatives inicials es veieren perjudicades considerablement, cosa que comportà incomplir alguns compromisos de subministraments, ja que CEPA tenia llicència per a distribuir a Portugal, Marroc, sud d'Europa, Japó i Sudamèrica. Aquesta situació, més la incomoditat d'Antonio Gallego -que abandonà la companyia per la falta d'inversió i investigació en CEPA-, la mort de Justo Martínez Mata, líder del grup, el 13 de setembre de 1975 i altres circumstàncies afegides desembocaren en una crisi de CEPA el 1975, i els seus interessos quedaren ràpidament dispersos entre Unión de Explosivos Río Tinto (la part industrial) i la part investigadora entre IFE (Instituto de Farmacología Española) i el CIBE (Centro de Investigación Básica de España). Aquest darrer s'integraria plenament en

Merck Sharp & Dohme (MSB, subsidiària de la nord-americana Merck & Co., Inc.) el 1985. La seua directora va ser la doctora D^a Sagrario Mochales del Val (Mucha i Conesa: 2007).

El 1989 la unió de dues empreses químiques privades, Unión de Explosivos Río Tinto i S.A. Cros, formen l'Empresa Química ERCROS, amb seu social a Barcelona. Després dels 90, amb la unió d'aquestes dues empreses, la fosfomicina ha tingut una extraordinària reactivació i la seua comercialització i ús començà a créixer per tot el món, en reconèixer-se-la com un antibiòtic d'ampli espectre, amb usos específics per a combatre infeccions hospitalàries, de les vies urinàries i genitals i amb aplicacions en veterinària. La formulació de fosfomicina trometamol oral s'usa a tots els països, fins i tot els EUA, per al tractament de la cistitis no complicada en la dona i a molts països és més popular que a Espanya (Prieto: 2011). En l'actualitat la Food and Drug Administration (FDA) està en fase d'aprovació de la seua presentació intravenosa com a sal dissòdica (Candel y Cantón: 2019), encara que està sofrint retards pel seu contingut en sal.

L'escriptor Gerardo Muñoz Lorente publicà el 26 de març de 2018 al diari *Información* un interessant article titulat *De la penicilina al antibiòtic alicantino*, on narra, de manera bastant precisa, bona part de la història de la fosfomicina, raó per la qual és un bon referent per a aquesta investigació (Muñoz Lorente: 2018).

Pel maig de 2014 l'empresa espanyola ERCROS començà a construir una nova fàbrica de fosfomicina a Aranjuez, que s'inaugurà l'abril de 2017. La seua divisió de farmàcia, successora de CEPA, produeix més de 180 tones a l'any d'aquest antibiòtic, del qual és el tercer proveïdor mundial, amb una quota de mercat del 20% (Muñoz Lorente: 2018), (Romero Pérez: 2019).

4. CONSIDERACIONS FINALS I CONCLUSIONS

La fosfomicina és un antibiòtic molt especial que es descobrí el 1969 a partir d'un bacteri filamentós anomenat *Streptomyces fradiae*, aïllat el 1966 d'una mostra de terra procedent de la vessant sud del Montgó, Xàbia (Alacant).

La terra va ser recollida de la vessant sud d'aquesta muntanya a la vora de la carretera que uneix Xàbia amb Gata de Gorgos el 18 d'abril de 1966 per Sebastián Hernández Fernández, metge de la Compañía Española de Penicilina y Antibióticos (CEPA), que, juntament amb la microbiòloga Sagrario Mochales del Val, formava part d'un equip en aqueix moment dirigit pel metge de Sanitat Nacional i farmacèutic Justo Martínez Mata.

Aquesta terra contenia el bacteri *Streptomyces fradiae*, que fou aïllat i identificat a Madrid i, a finals de juliol de 1966, després dels controls de puresa, es liofilitzà i s'envià a Merck & Co a Kenilworth, NJ (EUA). Allà el 1967 obtingué el vistiplau per a seguir estudiant-se al *Merck Institute for Therapeutic Research–Merck Sharp & Dohme Research Laboratories*, Rahway, New Jersey, NJ (EUA), on l'octubre de 1969 es descobrí la

fosfomicina, un dels set antibiòtics confirmats que produeix: neomicina, actinomicina D o dactinomicina, fosfomicina, dekamicina, tilosina, fradicina i vancomicina.

El seu descobriment constituí en el seu dia una fita significativa per a la antibioteràpia espanyola, però la seua història s'ha perdut en el temps i a penes és coneguda. S'inicià a la Marina Alta i va ser el fructífer resultat del treball d'un equip multidisciplinar de catorze investigadors, tres espanyols i onze nord-americans, integrat per metges, farmacèutics, microbiòlegs i químics, que tingué com a líder espanyol el metge i farmacèutic Justo Martínez Mata i com a líders nord-americans els doctors Daniel Hendlin i Edward O. Stapley, finançats per dues companyies farmacèutiques, l'estatunidenca Merck & Co., Inc., i l'espanyola CEPA (Compañía Española de Penicilina y Antibióticos).

En l'origen d'aquest antibiòtic, Espanya és el país, Alacant la província, la Marina Alta la comarca, Dénia o Xàbia el municipi, i el Montgó el lloc precís on es va recollir la primera mostra de terra que facilità el descobriment de la fosfomicina, en una època en què els antibiòtics eren escassos i molt necessaris a Espanya.

La història del seu descobriment ha estat fins ara una gran desconeguda pel fet que, en 50 anys, sols han aparegut cinc publicacions sobre la qüestió: Martínez Mata el 1974, Mochales el 1994, Santesmases el 2011, un article online de Prieto el 2011 i un article de premsa de Muñoz Lorente el 2018; potser l'escassa difusió de l'esdeveniment va ser el motiu pel qual la seua història siga poc coneguda. Als articles anteriorment citats se n'han d'afegir quatre personals difosos al *Canfali Marina Alta* l'octubre de 2019 amb motiu del 50è aniversari del descobriment l'octubre de 1969 (Romero Pérez 5 octubre 2019), (Romero Pérez 12 octubre 2019), (Romero Pérez 19 octubre 2019), (Romero Pérez 26 octubre 2019).

Entre les diverses especialitats mèdiques existents, la urologia és una de les que més beneficis han obtingut dels descobriments realitzats en el gènere *Streptomyces*. Molts dels fàrmacs usats en aquesta especialitat s'aïllaren d'aquests bacteris, entre ells els antibiòtics *fosfomicina*, *cefalosporinae*, àcid *clavulànic*, *clindamicina*, *tetraciclina*, *o tienamicina*, els antibiòtics antineoplàsics *adriamicina* i *mitomycina C*, emprats en instil·lació vesical en el càncer de veïxiga, la *bleomicina* en el càncer testicular i el macròlid i immunosupressor *tacrolimus*, utilitzat en el trasplantament renal.

El bacteri *Streptomyces fradiae*, a diferència d'altres, rarament és patògen, encara que ocasionalment algunes espècies d'aquest gènere poden produir un tipus d'infecció oportunista en persones debilitades anomenat micetoma o peu de Madura, que afecta la pell i els teixits subcutanis.

Una singularitat d'aquests bacteris és que una espècie d'aquests actinomicets, en particular els que viuen en la terra, produeixen la característica olor de terra mullada, que ocorre amb les primeres gotes de pluja, pel fet que alliberen geosmina, en grec "aroma de la terra", que és una substància química volàtil molt olorosa produïda pel bacteri *Streptomyces coelicolor*. L'ésser humà percep la geosmina en concentracions de

fins a una part per cada 1000 milions, cosa que la converteix en una de les molècules més oloroses que existeixen i la seua aroma és indicativa de la presència d'aigua (Botas: 2013).

El 2019 es compliren, entre altres esdeveniments, els cinquants anys de dos fets històrics transcendents: l'un per a la història de la humanitat, amb l'arribada de l'home a la Lluna en la missió Apol·lo XI el 20 de juliol de 1969 en les figures de Neil Alden Armstrong, Michael Collins i Edwin Eugene Aldrin Jr, i l'altre per a la història de la medicina, amb el descobriment del *Streptomyces fradiae* i la fosfomicina, un dels set antibiòtics coneguts que produeix aquest bacteri: **fosfomicina, neomicina, actinomicina D o dactinomicina, dekamicina, fradicina** (Swart i cols: 1950), **tilosina** (Baltz i Seno: 1988) i **vancomicina**, produïda pel *Streptomyces fradiae* BW2-7 (Ranjith i cols: 2014).

La importància que ha adquirit novament la fosfomicina en el tractament de les infeccions ha motivat que la Sociedad Española de Quimioteràpia li dedicara el número monogràfic 31 suplement d'1 de maig de 2019 en la *Revista Española de Quimioteràpia* titulat *Aspectos actuales en fosfomicina* (Revista Española de Quimioteràpia: 2019), que inclou diversos articles multidisciplinaris a càrrec de nou prestigiosos especialistes espanyols en microbiologia, farmacologia, anesthesiologia, malalties infeccioses i pediatria (Candel i cols: 2019), (Díez i cols: 2019), (Rodríguez i cols: 2019), (Veganzones i cols: 2019), (Morata i Soriano: 2019), (López i Horcajada: 2019), (Ruiz i Salavert: 2019), (Baquero-Artia i Del Rosal Rabes: 2019) i (Múñez i cols: 2019).

Actualment en ple segle XXI empreses i institucions investigadores estan posant en valor els bacteris productors d'antibiòtics i realitzen estudis encaminats a trobar nous microorganismes capaços de produir compostos que siguin eficaços amb les soques de bacteris multidrogorresistents que ens assoten. Fruit d'aquestes investigacions és el descobriment a Fermanagh Scarplands, unes terres escarpades de naturalesa alcalina dedicades a la pastura al Boho (Irlanda del Nord) que foren habitades fa 1500 anys pels druides, d'una nova espècie de *Streptomyces* denominada *Streptomyces sp. myrophorea*, que inhibeix el creixement de quatre dels sis bacteris patògens multidrogorresistents (MDR), denominats amb les sigles ESKAPE, que són prioritats de l'OMS: *Enterococcus faecium*, resistent a la vancomicina (ERV), *Staphylococcus aureus*, resistent a la meticilina (SARM), *Klebsiella pneumoniae*, resistent al carbapenem (KPRC), *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacter cloacae* (Terra i cols: 2018).

Seria interessant reestudiar les medicines tradicionals cercant nous antibiòtics i tractaments mèdics, ja que moltes investigacions demostren que part de la resposta als problemes del present podria estar en els coneixements del passat i en la Natura mateixa.

5. BIBLIOGRAFIA

- ABASTADO, P: Police épistémologique: l'enquête "streptomycine" [20th century at a glance: the streptomycin story]. *Med Sci (Paris)* 2006; 22(5):544-547. doi: 10.1051/medsci/2006225544. pmid: 16687125.
- BALTZ RH, SENO ET: Genetics of *Streptomyces fradiae* and tylosin biosynthesis. *Annu Rev Microbiol* 1988; 42: 547-574.
- BAQUERO-ARTIAO F, DEL ROSAL RABES T: Fosfomicina en el ámbito pediátrico: Evidencia y posibles aplicaciones. *Rev Esp Quimioter* 2019; 32(Suppl.1):55-61.
- BELLOSO WH: Historia de los antibióticos. *Rev Hosp Ital B Aires* 2009; 29(2):102-111.
- BOTAS MUÑOZ AM: *Regulación del metabolismo en Streptomyces: control por ArgR*. Tesis Doctoral. Universidad de León. Departamento de Biología Molecular. Área de Microbiología. INBIOTEC Instituto de Biotecnología de León, León, 2013.
- CANDEL FJ, CANTÓN R: Uso actual de la fosfomicina: del laboratorio a la práctica clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2019; 37(1):1-3.
- CANDEL FJ, MMATESANZ DAVID M, BARBERÁN LÓPEZ J: Nuevas perspectivas para la reevaluación de la fosfomicina: aplicabilidad en la práctica clínica actual. *Rev Esp Quimioter* 2019; 32 (Suppl.1):1-7.
- CASELLAS JM, QUINTEROS M, TOMÈ G, BORDA N, FARINATI A, NOTARIO R, MORETTIN A, MARQUEZ M, MIQUELARENA A, FREIJE J: Fosfomicina intravenosa ¿con qué antibacterianos se puede combinar? *La Gaceta de Infectología y Microbiología Clínica Latinoamericana* 2012; 2(2): 55-59.
- DE LIMA PROCÓPIO RE, REIS DA SILVA I, KASSAWARA MARTINS M, DE AZEVEDO JL, MAGALI DE ARAÚJO J: Antibiotics produced by *Streptomyces*. *Braz J Infect Dis* 2012; 16(5):466-471.
- Diario ABC* Edición Andalucía: Gran triunfo de la investigación española. *ABC* nº 20.616, viernes 3 de octubre de 1969, Edición de Andalucía, pág. 57, 1969.
- DÍEZ AGUILAR M, CANTÓN R: Nuevos aspectos microbiológicos de la fosfomicina. *Rev Esp Quimioter* 2019; 32(Suppl.1):8-18.
- FRESQUET FEBRER JL: *Selman Abraham Waksman (1888-1973)*. Historiadelamedicina.org (Instituto de Historia de la Ciencia y Documentación. Universidad de Valencia-CSIC). Versión impresa de <http://www.historiadelamedicina.org/waksman.html> Epónimos y biografías médicas (Diciembre, 2005): 1-10.
- GOBERNADO M: Fosfomicina. *Rev Esp Quimioterap* 2003; 16(1): 15-40.
- GONZÁLEZ J, ORERO A: La penicilina llega a España: 10 de marzo de 1944, una fecha histórica. *Rev Esp Quimioterap* 2007; 20(4):446-450.
- GONZÁLEZ NÚÑEZ J: *La Historia oculta de la Humanidad*. Edita KOS, Comunicación Científica y Sociedad S.L, Madrid 2010. info@seq.es.
- HASANI A, KARIMINIK A, ISSAZADEH K: *Streptomyces*: characteristics and their antimicrobial activities. *Int J Adv Biol Biom Res (IJABBR)* 2014; 2(1):63-75.

- HENDLIN D, STAPLEY EO, JACKSON M, WALICK H, MILLER AK, WOLF FJ, MILLER TW, CHAIET L, KAHAN FM, FOLTZ EL, WOODRUFF HB, MATA JM, HERNÁNDEZ S, MOCHALES S: Phosphonomycin, a new antibiotic produced by strains of *Streptomyces*. *Science* 1969; 166(3901):122-123.
- HOPWOOD DA: *Streptomyces in Nature and Medicine. The Antibiotic Makers*. New York: Oxford Univ. Publisher: Oxford University Press, USA 2006.
- KINGSTON W: Streptomycin, Schatz v. Waksman, and the balance of credit for discovery. *J Hist Med Allied Sci* 2004; 59(3):441-462. doi: 10.1093/jhmas/jrh091. PMID: 15270337.
- LÓPEZ MONTESINOS I, HORCAJADA JP: Fosfomicina oral e intravenosa en infecciones complicadas del tracto urinario. *Rev Esp Quimioter* 2019; 32(Suppl.1):37-44.
- MARTÍNEZ MATA J: Un nuevo método para el estudio de sustancias microbiológicamente activas. *Rev Sanid Hig Pública (Madrid)* 1957; 31(3-5):201-208.
- MARTÍNEZ MATA J: La investigación de antibióticos en la industria farmacéutica española. Historia de un descubrimiento: la fosfomicina. *Química e Industria Q e I* 1974; 1: 51-59.
- MOCHALES S: Forty years of screening programmes for antibiotics. *Microbiologia* 1994; 10(4):331-342.
- MORATA L, SORIANO A: Papel de la fosfomicina en la infección osteoarticular. *Rev Esp Quimioter* 2019; 32(Suppl.1):30-36.
- MUCHA M, CONESA JM: La pandemia de Zael. Este pueblo puede salvar a España del colesterol. En: *elmundo.es/suplementos/Magazine* nº 429, 16 diciembre 2007
- MÚÑEZ RUBIO E, RAMOS MARTÍNEZ A, FERNÁNDEZ CRUZ A: Fosfomicina en los programas PROA. *Rev Esp Quimioter* 2019; 32(Suppl.1):62-66.
- MUÑOZ LORENTE G: De la penicilina al antibiótico alicantino. *Diario Información de Alicante* pág. 12, lunes 26 de marzo 2018.
- PERUTZ MF: *I wish I'd made you angry earlier: essays on science, scientists, and humanity*. New York-Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2002: 48.
- PRIETO PRIETO J: Fosfomicina, el genuino antibiótico español. <https://seq.es> online 18 octubre 2011.
- RANJITH KUMAR M, BRINDHA PRIYADARISINI V, SRIGOPALRAM S, SENTHIL KUMAR THAMIL ARASAN, ILL SUP NOU: Studies on a marine *Streptomyces fradiae* BW2-7 producing glycopeptide antibiotic Vancomycin effective against skin pathogens. *Scholars Academic Journal of Biosciences (SAJB) Sch Acad J Biosci* 2014; 2(11): 746-761.
- RAZ R: Fosfomicin: an old-new antibiotic. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:4-7.
- Revista Española de Quimioterapia*: "Aspectos actuales en fosfomicina". *Rev Esp Quimioter* 2019; 32(suppl.1): 01-66.
- RODRÍGUEZ GASCÓN A, CANUT BLASCO A: Descifrando la farmacocinética y farmacodinámica de fosfomicina. *Rev Esp Quimioter* 2019; 32(Suppl.1):19-24.

- ROMERO PÉREZ P: Publicación en prensa local: El origen de los antibióticos. *CANFALI. Marina alta*, nº 2450, pág. 14, sábado 12 diciembre 2019.
- ROMERO PÉREZ P: 50 aniversario: El Montgó y el descubrimiento de la fosfomicina en 1969 (1). *CANFALI. Marina Alta*, nº 2440, pág. 20, sábado 5 octubre 2019.
- ROMERO PÉREZ P: 50 aniversario: El Montgó y el descubrimiento de la fosfomicina en 1969 (2). *CANFALI. Marina Alta*, nº 2441, pág. 22, sábado 12 octubre 2019.
- ROMERO PÉREZ P: 50 aniversario: El Montgó y el descubrimiento de la fosfomicina en 1969 (3). *CANFALI. Marina Alta*, nº 2442, pág. 24, sábado 19 octubre 2019.
- ROMERO PÉREZ P: 50 aniversario: El Montgó y el descubrimiento de la fosfomicina en 1969 (y 4). *CANFALI. Marina Alta*, nº 2443, pág. 18, sábado 26 octubre 2019.
- RUIZ RAMOS J, SALAVERT LLETÍ M: Fosfomicina en las infecciones producidas por gramnegativos multirresistentes. *Rev Esp Quimioter* 2019; 32(Suppl.1):45-54.
- SANJURJO M: La penicilina, pionera de la era de los antibióticos. *Educación Química* 1997; 8(2):68-74.
- SANTESMASES M^aJ: Screening antibiotics: industrial research by CEPA and Merck in the 1950s. *Dynamis* 2011; 31 (2): 407-427.
- SCHATZ A, BUGIE E, WAKSMAN SA: Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against gram-positive and gram-negative bacteria. *Proc Soc Exp Biol NY* 1944; 55: 66-69.
- SCHATZ A, WAKSMAN SA: Effect of streptomycin and other antibiotic substances upon *Mycobacterium tuberculosis* and related organisms. *Proc Soc Exp Biol NY* 1944; 57: 244-248.
- SOLA J, MUÑOZ C, GUILABERT A: Micetoma (pie de Madura): eumicetoma y actinomycetoma. *Piel* 2019; 34(6): 350-358.
- STAPLEY EO, JACKSON M, HERNÁNDEZ S, ZIMMERMAN SB, CURRIE SA, MOCHALES S, MATA JM, WOODRUFF HB, HENDLIN D: Cephamycins, a new family of beta-lactam antibiotics. I. Production by actinomycetes, including *Streptomyces lactamdurans* sp. n. *Antimicrob Agents Chemother* 1972; 2(3):122-131.
- SWART EA, ROMANO AH, WAKSMAN SA: Fradycin, an antifungal agent produced by *Streptomyces fradiae*. *Proc Soc Exper Biol Med NY* 1950; 73:376.
- TERRA L, DYSON PJ, HITCHINGS MD, THOMAS L, ABDELHAMEED A, BANAT IM, GAZZE SA, VUJAKLIJA D, FACEY PD, FRANCIS LW, QUINN GA: A novel alkaliphilic *Streptomyces* inhibits ESKAPE pathogens. *Front Microbiol* 2018; 9:2458. doi: 10.3389/fmicb.2018.02458. eCollection 2018.
- VEGANZONES J, MONTERO A, MASEDA E: Nuevas evidencias del uso de fosfomicina en la bacteriemia y endocarditis infecciosa. *Rev Esp Quimioter* 2019; 32(Suppl.1):25-29.
- WAINWRIGHT M: Streptomycin: discovery and resultant controversy. *Hist Philos Life Sci* 1991; 13(1): 97-124. PMID: 1882032.
- WAKSMAN SA: On the classification of Actinomycetes. *J Bacteriol* 1940; 39(5):549-558.

APÈNDIX

RESSENYES BIOGRÀFIQUES DELS INVESTIGADORS ESPANYOLS QUE CONTRIBUÏREN AL DESCOBRIMENT DE LA FOSFOMICINA L'ANY 1969

L'equip principal d'investigadors espanyols que aïllà la fosfomicina a partir del *Streptomyces fradiae* el componien en l'etapa inicial el director de l'IFE (Instituto de Farmacología Española), Dr. Antonio Gallego Fernández i, ja en l'etapa crucial del descobriment l'equip més destacat de CEPA estava format pel metge de Sanitat nacional, farmacèutic i director de CEPA, Dr. Justo Martínez Mata, el metge Sebastián Hernández Fernández, el metge Ángel Moreno Vivo, el químic Tomás Cubillo i la microbiòloga Sagrario Mochales del Val.

Es fan ressaltar algunes ressenyes biogràfiques que he pogut recopilar sobre la vida i obra científica de quatre dels principals protagonistes localitzats d'aquest irrepetible descobriment espanyol.

1. DR. ANTONIO GALLEGO FERNÁNDEZ

Naix i mor a Madrid (11.X.1915 – 9.II.1992). Inicià els seus estudis de medicina a la Universitat central durant el curs 1931-32, encara que no li seria expedit el títol fins a desembre de 1940, una vegada acabada la Guerra Civil. No obstant, durant la contesa ja començaria a realitzar labors mèdiques al front de Madrid per a l'exèrcit republicà, del qual arribà a ser capità mèdic. Allí, a la Ciutat universitària, veié morir alguns amics i companys mentre organitzava, en el fragor de la batalla, el rescat de llibres i revistes científics de la Biblioteca del Instituto de Fisiología de Negrín.

La seua tesi doctoral, titulada *Algunos nuevos datos sobre la histología y fisiología de la retina humana*, la va defensar el 1944 i va merèixer diversos premis. Aquests guardons, units a la seua vocació per la investigació i a una personalitat apassionada i decidida, afavoriren la seua promoció universitària: becari del Laboratorio de Fisiología del Instituto Cajal (CSIC), Professor Auxiliar en la Càtedra de Fisiologia de la Facultat de Medicina de Madrid, Ajudant de la Secció de Fisiologia de l'Instituto Cajal i Pensionat per la Junta de Relaciones Culturales del Ministeri d'Afers Estrangers dels Estats Units per a treballar com a investigador a temps complet al Rockefeller Institute for Medical Research de Nova York, on treballà juntament amb Rafael Lorente de Nó, un dels últims deixebles de Cajal, a qui sempre considerarà com un dels seus mestres.

El 1947 regressà a Espanya i s'incorporà a la seua plaça de professor auxiliar a la Càtedra de Fisiologia de la Facultat de Medicina de Madrid. El 1949 és nomenat professor adjunt de la Càtedra de Fisiologia de Madrid i l'any següent, el 1950, obtingué per oposició la càtedra de Fisiologia de la Facultat de Medicina de Cadis. El 1951 creà i fou nomenat director de l'Instituto de Farmacología Española IFE (Fundación Marqués de Urquijo). Després de sol·licitar l'excedència de la càtedra de Cadis el 1954, el 1961, de nou per oposició, obtingué la càtedra de Fisiologia de

la Facultat de Medicina de Madrid i, finalment, el 1961, és nomenat catedràtic de Fisiologia General, Química Biològica i Fisiologia Especial de la Facultat de Medicina de Madrid. Dedicà la seua vida a l'estudi de la retina, les cèl·lules horitzontals i les cèl·lules amacrines.

Després de la mort de Franco i l'arribada de la democràcia al nostre país, formà part del primer equip rector de la Universitat Complutense. Sempre es mostrà combatiu amb els plans de fucionarització docent massiva, que acabarien per consolidar-se poc temps després, i amb el que ell entenia com un model d'universitat endogàmica i no competitiva al qual podria conduir la nove Llei de Reforma Universitària de 1982 del primer govern socialista.

L'escola de Gallego, educada en una manera d'entendre la ciència i la universitat poc comuna a l'Espanya franquista, no es caracteritza únicament per l'elevat nombre de científics integrants, sinó per la seua destacada formació, qualitat científica, capacitat de lideratge de nous grups investigadors i la seua influència en universitats i institucions de caràcter científic i professional. Antonio Gallego aconseguí enviar quasi tots els seus deixebles als millor centres investigadors del món amb l'objectiu de continuar la seua formació, tot valent-se per a això de finançament privat i de beques sufragades pels mateixos països receptors.

Si Antonio Gallego exercí un paper destacat en el desenvolupament de la neurofisiologia, no és menor la seua implicació i suport a la indústria del medicament, necessitada d'investigació, capital i perfil propi per a poder competir amb les grans firmes estrangeres del sector.

En la tardor de 1948 es dicta un decret pel qual es declara d'interès nacional la fabricació de penicil·lina i s'obre un concurs per a dur-la a terme entre dues entitats espanyoles. Una de les adjudicatàries va ser l'empresa Antibióticos, S.A. i l'altra fou assignada a la Compañía Española de Penicilina y Antibióticos (**CEPA**), la direcció tècnica de la qual quedaria en mans de José Luis Mas i d'Antonio Gallego, que s'encarregarien de muntar les fàbriques que s'haurien de construir a Aranjuez i Madrid.

Sufragat per CEPA, el 1950 Antonio Gallego creà l'Instituto de Farmacología Española (**IFE**), del qual fou director, i que tingué com a objectiu primordial la cerca de nous remeis curatius de caràcter antibacterià que permeteren a CEPA treure al mercat productes diferents als fabricats i comercialitzats per l'adquisició o cessió de patents estrangeres.

El 1969, i gràcies al conveni de col·laboració de CEPA amb Merck & Co., s'obtingué la fosfonomicina o fosfomicina, el primer antibiòtic descobert i desenvolupat, almenys parcialment, a Espanya.

Creà una gran escola de fisiologia, de la qual eixiren molts catedràtics, tals com Alberto Oriol Bosch, Carlos Belmonte Martínez (catedràtic emèrit de fisiologia humana de la Universitat d'Alacant). L'inquietaren molt els temes d'educació mèdica.

Fou president de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas (1962), Fellow de l'Acadèmia de Ciències de Nova York, Medalla d'Or de l'Academia Internacional de Medicina Aeronàutica i Espacial, Premi Rodríguez Abaytúa de la Real Academia Nacional de Medicina i vicerector de la Universitat Complutense de Madrid. El 1975 ingressà com a acadèmic de número a la Real Academia Nacional de Medicina amb el discurs *Las células horizontales de la retina de los vertebrados* (Fernández-Tresguerres: 1992). Antonio Gallego traspasà el 9 de febrer de 1992 (Rodríguez Nozal: 2004).

La seua producció científica és extraordinària: abraça estudis sobre les cèl·lules horitzontals de la retina, mecanismes d'adaptació visual, programes sobre fisiologia humana, estudis sobre Cajal, sistema nerviós, insuficiència coronària, hormona del creixement i sobre la fosfomicina, en total més de vint publicacions de molt alta qualitat científica per a la seua època, de les qual en destaque tres relacionades amb el descobriment de la fosfomicina entre 1958 i 1977. (Vore Taula 1)

2. DR. JUSTO MARTÍNEZ MATA

Líder de CEPA durant el descobriment de la fosfomicina. Nascut a Burgos. No s'ha pogut esbrinar el seu lloc i data de naixement, però al Diario de Burgos núm. 8603, dissabte 21 de juny de 1919, apareix al quadre d'honor de l'institut el curs 1918-1919. Va ser metge de Sanitat nacional i farmacèutic i era el director científic de la Compañía Española de Penicilina y Antibióticos (CEPA) quan l'abril de 1966 s'iniciaren els estudis que conduirien a la fosfomicina a través de la microbiòloga Sagrario Mochales del Val -que va ser qui descobrí les propietats antibacterianes de la terra recollida al Montgó i aïllà el *Streptomyces fradiae* el juliol de 1966- i que, a l'octubre de 1969, acabarien amb la troballa als EUA d'un nou antibiòtic anomenat successivament antibiòtic **833A**, després **fosfomicina** i més tard **fosfomicina**, que es comercialitzà a Espanya amb el nom de **FOSFOCINA®**.

El 1969, la cooperació entre els investigadors nord-americans de Merck i els espanyols de CEPA donà els seus fruits i Hendlin, Stapley i col·legues entre el quals hi havia uns altres nou nord-americans i els tres espanyols Mata, Hernández i Mochales, publicaren en *Science* el descobriment de la fosfomicina, que és l'únic antibiòtic genuïnament espanyol (Hendlin i cols: 1969). Quatre anys més tard aproximadament, al gener de 1974, el Dr. Martínez Mata publicà en la revista *Química e Industria* l'article "*La investigación de antibióticos en la industria farmacéutica española. Historia de un descubrimiento: la fosfomicina*" (Martínez Mata: 1974), i el 20 de setembre de 1974 patentà als EUA "Combinaciones sinérgicas de fosfomicina y agentes bacteriostáticos" (Martínez Mata: 1974).

El Dr. Martínez Mata morí el 13 de setembre de 1975 a Madrid. Es localitzà la seua necrològica investigant sobre la seua vida, que aparegué al Diario ABC secció obituaris el 14 de setembre de 1975 (Diario ABC Madrid 14 septiembre 1975). Desconeixem la causa de la seua mort i a quina edat traspasà. Fou traslladat

al cementeri de Castelló de la Plana, on rebé sepultura (Diario ABC Madrid 14 septiembre 1975). El seu funeral va ser el 24 de setembre de 1975 a l'església parroquial de Sant Joan Crisòstom, C/ Andrés Mellado 94 (Diario ABC Madrid 23 septiembre 1975). Al districte d'Hortaleza hi ha un carrer en el seu honor, C/ Justo Martínez.

La seua producció científica entre 1945-1977 es compon de 19 publicacions mèdiques, algunes després del seu traspàs amb investigadors amb qui treballà (Martín i cols: 1976), (Martín i cols: 1977), (Rodríguez i cols: 1977), (Woodruff i cols: 1977), (Stapley i cols: 1981) (v.Taula I).

3. DR. SEBASTIÁN HERNÁNDEZ FERNÁNDEZ

Va ser el metge que recollí i portà la terra del Montgó a Madrid per al seu estudi. Era membre del grup d'investigadors de CEPA que dirigia el Dr. Mata. El 18 d'abril de 1966, en un dels seus viatges a la Marina Alta, va recollir la mostra de terra de la vessant sud del Montgó vora la carretera que uneix Xàbia amb Gata de Gorgos i la portà a Madrid. Poc més he pogut recopilar de la vida d'aquest enigmàtic mèdic fins al moment, encara que he investigat molt sobre aquesta. La seua producció científica és notable per a la seua època, amb 17 publicacions científiques entre els anys 1958-1999 (v.Taula I).

4. DRA. SAGRARIO MOCHALES DEL VAL

La microbiòloga de l'equip de CEPA i vertadera artífex de la troballa del *Streptomyces* i més tard de la fosfomicina. Va ser qui aïllà el bacteri *Streptomyces fradiae* el juliol de 1966 i, després de liofilitzar-lo, l'envià a la farmacèutica Merck & Co de New Jersey (EUA) per a completar els estudis que culminaren a l'octubre de 1969 amb la troballa d'un nou antibiòtic bactericida, que inicialment s'anomenà fosfonomicina.

Va ser directora del CIBE (Centro de Investigación Básica de España), lligat a *Merck Sharp & Dohme España (MSD España)*. És membre d'honor de la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ).

Gràcies a la seua constància com a investigadora incansable, també és l'autora del descobriment els anys 70 de la *lovastatina*, el primer fàrmac contra el colesterol, trobat a partir del fong *Aspergillus terreus*, i primera estatina del mercat, que es llançà amb el nom comercial de MEVACOR®, el naixement del qual obrí pas al següent fàrmac, el ZOCOR® (*simvastatina*), que, amb més de 66 milions d'euros en vendes el 2007, és un dels fàrmacs més venuts de Merck Sharp & Dohme en tota la seua història. Em consta que encara viu i resideix a Madrid (Mucha y Conesa: 2007). És autora o coautora de 17 publicacions sobre la fosfomicina entre 1958-1998, encara que potser en té moltes més relacionades amb altres investigacions en què va participar (v.Taula I).

Taula I. Publicacions relacionades amb el descobriment de la fosfomicina on apareixen els descobridors estatunidencs (negre) i els espanyols (roig). Fonts consultades *PubMed* i *Google*.

AUTORS	ANY	FONT	GALLEGO FERNÁNDEZ	MARTÍNEZ MATA	HERNÁNDEZ FERNÁNDEZ
Ibanez y Mata	1945	PM		•	
Martínez Mata	1957	PM		•	
Hernández y cols	1958	G	•	•	•
Martínez Mata y cols	1958	G	•	•	•
Stapley y cols	1963	PM		•	
Stapley y cols	1967	PM		•	•
Stapley y cols	1968	PM		•	•
Hendlin y cols	1969	PM		•	•
Hendlin y cols	1969	PM		•	•
Stapley y cols	1969	PM		•	•
Stapley y cols	1971	PM		•	•
Stapley y cols	1972	PM		•	•
Martínez Mata	1974	G		•	
Martínez Mata	1974	G		•	
Martín y cols	1976	G		•	•
Martín y cols	1977	G		•	•
Rodríguez y cols	1977	PM	•	•	
Woodruff y cols	1977	PM		•	•
Kahan y cols	1979	PM			•
Woodruff y cols	1979	PM			•
Stapley y cols	1981	PM		•	•
Omura y cols	1987	PM			
Zimmerman y cols	1987	PM			•
Ostlind y cols	1990	PM			•
Lam y cols	1992	PM			
Mochales	1994	PM			
Mochales	1998	PM			
NÚM. PUBLICACIONS PER AUTOR			3	19	17

MOCHALES DEL VAL	REVISTA	CIUTAT (PAÍS)
	<i>Rev Sanid</i>	Madrid (ESP)
	<i>Rev Sanid Hig Pública</i>	Madrid (ESP)
•	<i>Anales Inst Farmacol Esp</i>	Madrid (ESP)
•	<i>Anales Inst Farmacol Esp</i>	Madrid (ESP)
	<i>Antimicrob Agents Chemother</i>	Bethesda, MD (EE.UU)
	<i>Antimicrob Agents Chemother</i>	Bethesda, MD (EE.UU)
	<i>Antimicrob Agents Chemother</i>	Bethesda, MD (EE.UU)
•	<i>Science</i>	Rahway, New Jersey NJ (EE.UU)
•	<i>Antimicrob Agents Chemother</i>	Bethesda, MD (EE.UU)
•	<i>Antimicrob Agents Chemother</i>	Bethesda, MD (EE.UU)
	<i>J Antibiot (Tokyo)</i>	Bethesda, MD (EE.UU)
•	<i>Antimicrob Agents Chemother</i>	Bethesda, MD (EE.UU)
	<i>Química e Industria</i>	Madrid (ESP)
•	<i>USPTO</i> <i>United States Patent and Trademark Office</i>	Madrid (ESP) - EE.UU
•	<i>Anales Inst Farmacol Esp</i>	Madrid (ESP)
•	<i>Farmaes</i>	Madrid (ESP)
	<i>Chemotherapy</i>	Madrid (ESP)
•	<i>Chemotherapy</i>	Rahway, New Jersey NJ (EE.UU)
•	<i>J Antibiot (Tokyo)</i>	Rahway, New Jersey NJ (EE.UU)
	<i>Hindustan Antibiot Bull</i>	Rahway, New Jersey NJ (EE.UU)
	<i>J Antibiot (Tokyo)</i>	Rahway, New Jersey NJ (EE.UU)
•	<i>J Antibiot (Tokyo)</i>	Kitasato, Tokio (JP)
•	<i>J Antibiot (Tokyo)</i>	Rahway, New Jersey NJ (EE.UU)
•	<i>Res Vet Sci</i>	Rahway, New Jersey NJ (EE.UU)
•	<i>J Antibiot (Tokyo)</i>	Rahway, New Jersey NJ (EE.UU)
•	<i>Microbiología</i>	Madrid (ESP)
•	<i>Int Microbiol</i>	Madrid (ESP)
17		

5. DR. ÁNGEL MORENO VIVO I EL QUÍMIC TOMÁS CUBILLO

No he aconseguit localitzar referències sobre les seues biografies ni sobre la seua activitat científica.

** Per finalitzar vull agrair a Edward Stapley-Brown, net del Dr. E.O Stapley, l'enviament des de EEUU d'unes imatges inèdites de la “Compañía Española de Penicilina y Antibioticos” (CEPA) y dels seus investigadors i investigadores als anys seixanta, época dels estudis sobre la fosfomicina.



Personal de CEPA durant una jornada de treball. Fot. E. Stapley-Brown.



La Doctora Sagrario Mochales del Val examinant plaques de Petri i cultius. Fot. E. Stapley-Brown.



La Doctora Sagrario Mochales del Val examinant medis de cultius. Fot. E. Stapley-Brown.



La Doctora Sagrario Mochales del Val al seu laboratori. Fot. E. Stapley-Brown.



Grup d'investigadores amb els microscopis. Fot. E. Stapley-Brown.



El Dr. Edward O. Stapley i la Dra Sagrario Mochales del Val, dos dels descobridors principals de la fosfomicina junt amb el seu equip d'investigadores l'any 1960. Fot. E. Stapley-Brown.

6. BIBLIOGRAFIA

- Diario ABC* (Madrid) 14.09.1975, pág 102, fallecimiento de D. Justo Martínez Mata el 13.09.1975. Obituario. *ABC.es Hemeroteca*.
- Diario ABC* (Madrid) 23.09.1975, pág 107, funeral de D. Justo Martínez Mata el 24.09.1975. Obituario. *ABC.es Hemeroteca*.
- FERNÁNDEZ-TRESGUERRES HERNÁNDEZ JA: “Sesión Necrológica en Memoria del Excmo. Sr. D. Antonio Gallego Fernández” en *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina* 1992; 109: 405-426.
- HENDLIN D, FROST BM, THIELE E, KROPP H, VALIANT ME, PELAK B, WEISSBERGER B, CORNIN C, MILLER AK: Phosphonomycin. 3. Evaluation in vitro. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)* 1969; 9: 297-302.
- HENDLIN D, STAPLEY EO, JACKSON M, WALLICK H, MILLER AK, WOLF FJ, MILLER TW, CHAIET L, KAHAN FM, FOLTZ EL, WOODRUFF HB, MATA JM, HERNÁNDEZ S, MOCHALES S: Phosphonomycin, a new antibiotic produced by strains of *Streptomyces*. *Science* 1969; 166(3901):122-123.
- HERNÁNDEZ S, MOCHALES S, MARTÍNEZ MATA J, GALLEGO A: Un programa de investigación de nuevos antibióticos. I. Resultados del año 1957. *Anales del Instituto de Farmacología Española* 1958; 263-266.
- IBANEZ GONZALES R, MARTÍNEZ MATA J: Relación entre virulencia, actividad antigénica y aglutinabilidad en el género *Brucella*; sobre la presencia de un antígeno capsular en el *Brucella melitensis* virulento. *Rev Sanid* 1945; 19:754-767.
- KAHAN JS, KAHAN FM, GOEGELMAN R, CURRIE SA, JACKSON M, STAPLEY EO, MILLER TW, MILLER AK, DENDLIN D, MOCHALES S, HERNANDEZ S, WOODRUFF HB, BIRNBAUM J: Thienamycin, a new beta-lactam antibiotic. I. Discovery, taxonomy, isolation and physical properties. *J Antibiot (Tokyo)* 1979; 32(1):1-12.
- LAM YK, WICHMANN CF, MEINZ MS, GUARIGLIA L, GIACOBBE RA, MOCHALES S, KONG L, HONEYCUTT SS, ZINK D, BILLS GF, HUANG L, BURG RW, MONAGHAN RL, JACKSON R, REID G, MAGUIRE JJ, MCKNIGHT AT, RAGAN CI: A novel inositol mono-phosphatase inhibitor from *Memnoniella echinata*. Producing organism, fermentation, isolation, physicochemical and in vitro biological properties. *J Antibiot (Tokyo)* 1992; 45(9):1397-1403.
- MARTÍNEZ MATA J: Un nuevo método para el estudio de sustancias microbiológicamente activas. *Rev Sanid Hig Pública (Madrid)* 1957; 31(3-5):201-208.
- MARTÍNEZ MATA J, HERNÁNDEZ S, MOCHALES S, MALDONADO F, MORENO A, GALLEGO A: Un programa de investigación de nuevos antibióticos II. Aislamiento y caracterización de una xantomicina antibiótico 1561 (4). *Anales del Instituto de Farmacología Española* 1958; 267-270.
- MARTÍN L, MOCHALES S, HERNÁNDEZ S, MARTÍNEZ MATA JM: Cefoxitina. Nuevo antibiótico del grupo de las cefamicinas. I. Estudios «in vitro». *Anales del Instituto de Farmacología Española* 1976; 22: 269-279.

- MARTÍN I, MOCHALES S, HERNÁNDEZ S, MARTÍNEZ MATA J: Cefoxitina. *Farmaes* 1977; 139: 285-298.
- MARTÍNEZ MATA J: La investigación de antibióticos en la industria farmacéutica española. Historia de un descubrimiento: la fosfomicina. *Química e Industria Q e I* 1974; 1: 51-59.
- MARTÍNEZ MATA J: Patents by Inventor Justo Martinez Mata. Justo Martinez Mata has filed for patents to protect the following inventions. This listing includes patent applications that are pending as well as patents that have already been granted by the United States Patent and Trademark Office (USPTO). Synergistic combinations of phosphonomycin and bacteriostatic agents .Patent number: 3935309 Filed: September 20, 1974. Date of Patent: January 27, 1976. Assignee: Merck & Co., Inc. Inventors: David Hendlin, Justo Martinez Mata, Sagrario Mochales Del Val, Edward O. Stapley. En: <https://patents.justia.com/inventor/justo-martinez-mata>.
- MOCHALES S: Forty years of screening programmes for antibiotics. *Microbiologia* 1994; 10(4):331-342.
- MOCHALES S: Ten years of CIBE symposia, 1989-1998. *Int Microbiol* 1998; 1(4):251-254.
- MUCHA M, CONESA JM: La pandemia de Zael. Este pueblo puede salvar a España del colesterol. En: elmundo.es/suplementos/Magazine nº 429, 16 diciembre 2007.
- OMURA S, TOMODA H, KUMAGAI H, GREENSPAN MD, YODKOVITZ JB, CHEN JS, ALBERTS AW, MARTIN I, MOCHALES S, MONAGHAN RL, CHABALA JC, SCHWARTZ RE, PATCHETT AP: Potent inhibitory effect of antibiotic 1233A on cholesterol biosynthesis which specifically blocks 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A synthase. *J Antibiot (Tokyo)* 1987; 40(9):1356-1357.
- OSTLIND DA, MICKLE WG, EWANCIW DV, ANDRIULI FJ, CAMPBELL WC, HERNANDEZ S, MOCHALES S, MUNGUIRA E: Efficacy of paraherquamide against immature *Trichostrongylus colubriformis* in the gerbil (*Meriones unguiculatus*). *Res Vet Sci* 1990; 48(2):260-261.
- RODRÍGUEZ A, GALLEGO A, OLAY T, MATA JM: Bacteriological evaluation of fosfomycin in clinical studies. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl 1):247-258.
- RODRÍGUEZ NOZAL R: *Biografía de Antonio Gallego Fernández (1915-1992)*. Farmacia e Industria. Nivola Libros y Ediciones, S.L, Madrid 2004.
- STAPLEY EO, MATA JM, MILLER IM, DEMNY TC, WOODRUFF HB: Antibiotic MSD-235. I. production by *Streptomyces avidinii* and *Streptomyces lavendulae*. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)* 1963;161:20-27.
- STAPLEY EO, MILLER TW, MATA JM, HENDLIN D: L-4-oxalysine, and antimetabolic antibiotic of microbial origin. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)* 1967; 7:401-406.

- STAPLEY EO, HENDLIN D, MATA JM, HERNÁNDEZ S, MILLER AK, JACKSON M, WALICK H: Antibiotic MSD-819. I. Microbial production and biological characteristics. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)* 1968;8:249-254.
- STAPLEY EO, HENDLIN D, MATA JM, JACKSON M, WALICK H, HERNÁNDEZ S, MOCHALES S, CURRIE SA, MILLER RM: Phosphonomycin. I. Discovery and in vitro biological characterization. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)* 1969; 9:284-290.
- STAPLEY EO, HENDLIN D, JACKSON M, MILLER AK, HERNÁNDEZ S, MATA JM: Azirinomycin. I. Microbial production and biological characteristics. *J Antibiot (Tokyo)* 1971; 24(1):42-47.
- STAPLEY EO, JACKSON M, HERNÁNDEZ S, ZIMMERMAN SB, CURRIE SA, MOCHALES S, MATA JM, WOODRUFF HB, HENDLIN D: Cephamycins, a new family of beta-lactam antibiotics. I. Production by actinomycetes, including *Streptomyces lactamdurans* sp. n. *Antimicrob Agents Chemother* 1972; 2(3):122-131.
- STAPLEY EO, CASSIDY PJ, TUNAC J, MONAGHAN RL, JACKSON M, HERNÁNDEZ S, ZIMMERMAN SB, MATA JM, CURRIE SA, DAoust D, HENDLIN D: Epithienamycins—novel beta-lactams related to thienamycin. I. Production and antibacterial activity. *J Antibiot (Tokyo)* 1981; 34(6):628-636.
- WOODRUFF HB, MATA JM, HERNÁNDEZ S, MOCHALES S, RODRÍGUEZ A, STAPLEY EO, WALICK H, MILLER AK, HENDLIN D: Fosfomycin: Laboratory studies. *Chemotherapy* 1977; 23(Suppl 1):1-22.
- WOODRUFF HB, HERNÁNDEZ S, STAPLEY EO: Evolution of an antibiotic screening programme. A tribute to Justo Martínez Mata. *Hindustan Antibiot Bull* 1979; 21(3):71-84.
- ZIMMERMAN SB, SCHWARTZ CD, MONAGHAN RL, PELAK BA, WEISSBERGER B, GILFILLAN EC, MOCHALES S, HERNÁNDEZ S, CURRIE SA, TEJERA E, STAPLEY EO: Difficidin and oxydifficidin: novel broad spectrum antibacterial antibiotics produced by *Bacillus subtilis*. I. Production, taxonomy and antibacterial activity. *J Antibiot (Tokyo)* 1987; 40(12):1677-1681.