

TEMES I NOTÍCIES D'ACTUALITAT

INGRESO DEL PROF. S. MONCADA A LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA DISCURSO DE CONTESTACIÓN POR EL PROF. F.G. VALDECASAS

Molt Honorable Sr. President, Señoras y Señores

La Real Academia de Medicina de Cataluña me ha conferido el alto honor, inmerecido, de dar la Bienvenida a su Seno al Prof. Salvador Moncada. Nada más agradable para mí y al mismo tiempo nada más difícil. Acabamos de oír su brillante discurso y no sabemos que admirar más, si la ingente labor científica realizada, merecedora de los más altos galardones o la cadencia armoniosa de su dicción en el elegante y correcto discurso pronunciado. Si lo primero le otorga el mérito fundamental por lo que hoy le prestamos homenaje en la Real Academia de Cataluña, lo segundo lo hace especialmente grato a nuestra sensibilidad unido a su patronímico, Moncada, de tan antigua como señorial raigambre catalana.

En efecto el Prof. Moncada es hispano de la gran familia de la Hispanidad que florece a una y otra orilla de la inmensidad atlántica. Por eso el Prof. Moncada se nos muestra especialmente "simpático" dicho con la verdadera acepción etimológica de la palabra: del griego "sym" (juntos) y "Pathos" (sentir). Pero más aún que eso, el Prof. Moncada es un paradigma a imitar por nuestras juventudes, para extraer las verdaderas calidades que yacen en ese fondo apasionado que nos caracteriza.

Nacido en Tegucigalpa y por lo tanto hondureño de nación, para un observador superficial su vida científica parece haber sido tocada por la varita mágica del Hada Fortuna. Los avatares políticos

de sus padres le llevan en su extrema juventud a una nueva Patria de la misma estirpe: El Salvador. Allí estudia la Enseñanza Secundaria y se doctora en Medicina y Cirugía. Su primera vocación pediátrica se quiebra ante el espectáculo del primer experimento. Tiene en la Universidad de El Salvador profesores excelentes que luchan contra la vulgaridad del ambiente, ese ambiente hispano contra el que también luchó nuestro Ramón y Cajal. Entre ellos, un destacado profesor español, el Prof. Sánchez García.

En estos momentos no hay que figurarse su desorientación. Todos los hispanos la hemos vivido. Mirar hacia otros horizontes parecía, y lo era, la única salvación. Otro hispano de la Península, y por más señas cordobés, se la ofreció en bandeja. El mismo nos lo cuenta: Conocí al Prof. Molina en un viaje a la Universidad de Guatemala y se ofreció a recomendarme al Prof. John Vane, amigo de su juventud, para que trabajara bajo su dirección.

Rememorando el viejo adagio atribuido a Julio César, Salvador Moncada podría decir en verdad orgulloso "Veni, Vide, Vince". Júzguese sino.

En 1971 llega S. Moncada a los Laboratorios de la Fundación Wellcome que dirige Vane y este le propone que investigue la acción inhibitoria de la Aspirina y otros antiinflamatorios no esteroides (AINE) sobre las acciones inducidas por el ácido araquidónico (Prostaglandinas) en

los tejidos de bioensayo (recto de pollo, tiras de estómago de rata, etc.) El problema era importante pues Vane sospechaba que éste era el mecanismo por el cual estas drogas actuaban como antiinflamatorias. Moncada confirma tan rápidamente la presunción de Vane que ya en el mismo año 1971 aparece el trabajo correspondiente en la revista Nature (Ferreira, Moncada y Vane) confirmando plenamente el supuesto mecanismo de acción. Con ello Moncada apenas llegado a Inglaterra incorpora su nombre en posición destacada a unos descubrimientos importantísimos que llevarían a la otorgación del premio Nobel a J.R. Vane años después (1982).

A partir de este momento el prestigio científico de S. Moncada queda consagrado. Su nombre aparece desde entonces como uno más de los autores en los trabajos de conjunto publicados sobre el tema: al lado del de J.R. Vane (Pharmacological Reviews, Texto de Goodman y Gilman etc.) siendo además dicho tema motivo de su Doctoral Thesis en la Universidad de Londres en 1974. En el año siguiente, tras una breve estancia en su patria, es nombrado Section Leader del grupo de investigación especial para Prostaglandinas en los mismos Laboratorios de la Wellcome Foundation puesto ya directivo en el que el éxito le sigue acompañando. Descubierta e identificado el Tromboxano A (TXA) por Samuelson y col. generado la partir de los endoperóxidos, Moncada toma a su cargo descubrir el mecanismo de acción y pronto encuentra la existencia de un enzima específico en los microsomas plaquetarios que produce esta transformación, la Tromboxano Sintetasa (Nature 1976 en colaboración con Samuelson y col.), vía metabólica que esclarecía el importantísimos mecanismos fisiológicos.

No terminan aquí sus sensacionales

aportaciones a la saga de las Prostaglandinas. Pronto descubriría un nueva sustancia producto de la transformación del ácido araquidónico. Trabajando, en este caso con los microsomas de la pared vascular, observa que los endoperóxidos desaparecen sin generar la RCS (rabbit contractil substance) ni ninguna otra prostaglandina constrictora sino un factor vasodilatador. Era un proceso enzimático pues no aparecía tras hervir el tejido. Se trataba de un nuevo producto de efecto vasodilatador y antiagregante al que se le dio el nombre de Prostaglandina X. Más tarde al conocer su estructura y precisar sus acciones se la llamó Prostaciclina (1976). La repercusión fisiológica de estos hallazgos era sensacional. Lo que pudiéramos llamar las riendas araquidónicas gobernaban en las plaquetas un mecanismo proagregante y vasoconstrictor y en los endotelios otro completamente contrario. Su trascendencia patogénica y farmacológica puede imaginarse.

Aún haría S. Moncada en este capítulo otro descubrimiento trascendente y de más alcance terapéutico si cabe. Ya hemos visto que la acción de la Aspirina inhibiendo la acción vasoconstrictora y proinflamatoria del ácido araquidónico, ya nombrada, se debía a la inhibición de la ciclo-oxigenasa, el enzima que generaba los endoperóxidos. Moncada demuestra (1978) el paradójico efecto de que dosis bajas de aspirina son más activas en producir aumento del tiempo de sangría que las dosis altas habitualmente utilizadas en Terapéutica. Pues bien la ciclo-oxigenasa que da lugar al Tromboxano en las plaquetas es más sensible y de efectos más duraderos que la que produce la Prostaciclina en los endotelios. Esto se debe a que la aspirina es uno de los pocos antiinflamatorios que acetila la serina en posición 530 de la ciclooxigenasa inutilizándola de forma

permanente, ya que las plaquetas no pueden reponerla por no tener capacidad de sintetizar proteínas a sintetizarla. En adición a esto, se vio más tarde que la ciclo-oxigenasa de los focos inflamatorios (COX 2) no era constitutiva sino inducida y también más sensible a los AINE ofreciendo una posibilidad terapéutica libre de efectos secundarios.

Toda esta fecunda vida científica repercute en su prestigio y categoría académica. En 1977 es nombrado Head of Department en los mismos laboratorios Wellcome y en 1985 Director of the Therapeutic Research Division de la misma entidad y más tarde (1986) Director of Research (U.K.).

En los años ochenta Moncada inicia un nuevo camino de investigación relacionado con los endotelios, aunque completamente distinto. En 1980 Furchgott y col. publicaron un trabajo que demostraba que el endotelio vascular era necesario para la acción de ciertos vasodilatadores (v.gr. acetilcolina) por producir una substancia específica que fue llamada Endothelium Derived Relaxing Factor o simplemente EDRF. Excusado es decir la impresión que este descubrimiento producía en nuestro homenajeado. La naturaleza de esta sustancia era muy enigmática. Moncada decidió incorporarse a este nuevo campo de trabajo (1985). Como en anteriores ocasiones el éxito acompañó rápidamente a Salvador Moncada, no sin realizar meticulosos y prolongados experimentos. Pero ya en 1987 pudo publicar en la revista Nature la identificación segura del EDRF con una sorprendente substancia química, el Oxido Nítrico (NO), un gas a la temperatura del cuerpo. De un golpe se explicaba la vieja historia de los Nitritos como agentes terapéuticos óptimos en la Angina de Pecho y otros procesos isquémicos así como otros procesos fisiológicos.

El óxido nítrico como mediador metabólico resultó ser de lo más interesante. Numerosos investigadores fueron atraídos por el tema. Lo primero que había que averiguar es como se formaba. Se pensó que podría ser a partir de los iones NO₃⁻ (nitrato) o NO₂⁻ (nitrito) o aún del NH₄⁺ pero se fracasó. De trabajos ya existentes Moncada pensó que podría derivarse del aminoácido L-Arginina por un sistema enzimático, lo que confirmó rápidamente, añadiendo así un nuevo descubrimiento a su largo historial. El sistema enzimático responsable se llamó NO-sintetasa.

Otro descubrimiento trascendente fue la demostración de que la inhibición de la NO-sintetasa por el análogo de la L-arginina, N-monometilarginina (NMMA) producía vasoconstricción coronaria en corazones aislados perfundidos. Ello demostraba que el mecanismo vasodilatador del NO era un mecanismo fisiológico de acción continuada. Esta sugerencia fue confirmada meses más tarde al demostrar que la NMMA actuaba como fuerte hipertensor en conejos anestesiados, hipertensión que se anulaba inyectando L-arginina por vía intravenosa.

Muy interesante resultaba además, tanto desde el punto de vista fisiológico como patológico la interrelación entre las acciones del NO y la Prostaciclina. El primero actúa por aumentar la concentración de GMP-cíclico mientras que la Prostaciclina lo hace por aumentar el AMP-cíclico. Los efectos no son idénticos: El GMP-c producido por el NO es un antiagregante y antiadhesivo, mientras que el AMP-c producido por la Prostaciclina es muy antiagregante y poco antiadhesivo.

Todos estos hechos han despertado un interés clínico extraordinario plasmado en numerosos trabajos en los que se relacionan trastorno patológicos de la

circulación con alteraciones del mecanismo regulador NO-prostaciclina y también posibles aportaciones terapéuticas resolutorias de estados hipertensivos. Añádase a todo esto el papel tan importante que se va descubriendo del NO en la fisiología del SN en el que Moncada está tomando parte muy importante.

Sin embargo, con todos estos descubrimientos el Prof. Salvador Moncada no siente aún satisfecha su pasión por la Ciencia. Su juventud le incita a nuevas aventuras científicas. Ninguna se podría imaginar más importante que la que comienza en estos momentos: se trata del "CRUCIFORM PROJECT" que bajo su dirección y en unión de otros destacados investigadores y clínicos del Reino Unido ha de funcionar en el seno del University College of London (UCL). El proyecto ya está en estado avanzado de ejecución hasta el punto de que comenzará a funcionar el próximo año de 1997. ¿Y que es el CRUCIFORM PROJECT? No podemos por menos de dedicarle unas breves palabras.

El curioso nombre le viene del magnífico e histórico edificio donde va a estar ubicado. Según sus promotores, el Cruciform Project va a representar una "nueva senda de aproximación al conocimiento de la investigación y la enseñanza. Alcanzar la excelencia en ambos aspectos se logrará por los caminos de las finalidades prácticas: descubrimiento de nuevos fármacos, desarrollo de nuevos métodos de cuidado a los enfermos e integración de la investigación con la enseñanza de nuevas generaciones de clínicos".

No se puede pensar proyecto más ambicioso. No puedo por menos que traer a mi pensamiento las ideas de S. Ramón y Cajal acerca del "ambiente científico" que él quería crear en España. Moncada comprende también que la proyección del Mensaje Humano ha-

cia el futuro no puede ser obra de individualidades aisladas por geniales que éstas sean. La colectividad de intelectos en discusiones intelectivas son mucho más fecundas. Creo que nadie podrá poner en duda que esa separación que hoy existe entre materias clínicas y materias fundamentales en la mayor parte de las facultades de medicina (sobre todo en las europeas) es un lastre para el progreso. ¡Y aún hay quien las quiere aislar del todo haciendo que el nuevo futuro médico las estudie por separado!

S. Moncada continúa su concepto del nuevo proyecto diciendo: "Nuestra meta es crear un *ambiente* (environment) en el que se combinen las mejores cualidades de las sendas académica e industrial para producir soluciones que desafíen todos los problemas de la enfermedad humana".

Muy interesante resulta al estudiar el Cruciform Project el sentido altamente pragmático y no ilusorio de su orientación, secundado por los claustros del UCL y las personalidades relevantes que están colaborando con Moncada, tales como Ken Powell; Head of Biology en la Fundación Wellcome, Patrick Vallance; desde 1995 Fellowship del Royal College of Physicians y Prof. del mismo, John Martin; desde 1990 professor of Cardiovascular Science at the UCL y, por último John Garthwaited, Professor of Physiology at the University of Liverpool, descubridor del papel de NO como mensajero químico en el cerebro.

Sr. President, Sres. Académicos, Ruego deis por aceptada esta torpe contestación a la brillante memoria presentada por el Profesor Moncada e impongáis a tan ilustre científico las insignias de haber recibido el más alto honor que la Academia de Medicina de Catalunya otorga: Académico de Honor.