

DISCURSO DE CONTESTACIÓN

POR EL

Ilmo. Sr. D. CARLOS GÓMEZ-MORENO CALERA

Excelentísimo Sr. Presidente,
Excelentísimos e Ilustrísimos Señores Académicos
Señoras y Señores.

Hoy la Academia de Ciencias Exactas, Físicas, Químicas y Naturales de Zaragoza celebra un día importante. Recibe entre sus miembros al Dr Miguel Pocoví Mieras, un ilustre profesor del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular que ha realizado, durante los últimos 26 años una espléndida labor investigadora y docente en la Universidad de Zaragoza. Él me ha pedido que sea yo el encargado de dictar el discurso de contestación a lo que he accedido con sumo placer y orgullo. Porque si hay en el mundo profesional que me rodea alguien a quien admiro por su labor científica realizada, por el esfuerzo y sacrificio callado con el que lo ha llevado a cabo y por su carrera siempre ascendente, ese es el Profesor Pocoví. Yo diría que esas son las características principales del trabajo realizado por el nuevo miembro de la Academia: esfuerzo, sacrificio, modestia y colaboración.

Yo he sabido por él lo que ha supuesto, siendo hijo de una modesta familia de un pequeño pueblo de la entonces tranquila, primitiva, cálida y adorable isla de Mallorca, desarrollar su carrera. De sus estudios llevados a cabo en la escuela del pueblo y posteriormente los estudios de bachillerato como estudiante “libre” teniendo que pasar los exámenes en Institutos de Madrid, durante los años que su familia residió en Guadalajara y luego en el de Enseñanza Media de Palma. Más adelante, en vista de la capacidad que había mostrado para los estudios, decide desplazarse a Barcelona para realizar los estudios de la Licenciatura en Ciencias Químicas, estudios que finaliza en el año 1972. Estoy seguro de que para su familia ha sido una enorme satisfacción que el entonces joven y entusiasta estudiante haya llegado a ser profesor de la Universidad de Zaragoza. Lo mismo que supongo que sus padres estarían tremendamente orgullosos si nos pudieran acompañar en estos momentos en los que celebramos que Miguel Pocoví haya desarrollado la importante carrera que hoy celebramos al pasar a formar parte de la Real Academia de Ciencias de Zaragoza, pero desgraciadamente su padre falleció en los pasados días de la Semana Santa.

Antes de incorporarse a la Universidad de Zaragoza el Prof. Pocoví fue, durante tres años, profesor de clases prácticas en la Facultad de Ciencias de Palma de Mallorca, que entonces era de reciente creación y pertenecía a la Universidad de Barcelona. En el año 1978 el Profesor Enrique Meléndez, profesor de la Facultad de Ciencias y miembro de esta Academia, a quien el nuevo académico electo se encuentra muy ligado y agradecido, le comenta que se ha incorporado a la Universidad de Zaragoza el Profesor Francisco Grande Covián, recién venido de Estados Unidos donde había desarrollado una interesante y fructífera labor en la investigación dentro del campo de la Nutrición Humana. Le concierta una entrevista con él en la que le comenta que le gustaría incorporarse a la Universidad de Zaragoza para realizar una estancia postdoctoral. El Profesor Grande, que estaba necesitado de personas jóvenes y entusiastas que quisieran ayudarlo a iniciar la andadura de la puesta en marcha del Departamento de Bioquímica de esta Universidad, le anima a que así lo haga y en Septiembre de ese mismo año, 1978, se incorpora como Profesor Adjunto Interino, siendo Rector de la Universidad el Prof. Narciso Murillo y Decano de la Facultad de Ciencia el Prof. Francisco Cano.

El Profesor Grande, al que todos lo tenemos en nuestra mente y en nuestro corazón por su sabiduría y humanidad que supo comunicar, durante los años que estuvo entre nosotros, vino a Zaragoza como Catedrático extraordinario, también de la mano del Prof. Menéndez en 1976 procedente de la Universidad de Minnesota en Estados Unidos. Su labor investigadora había sido muy brillante ya que contribuyó de manera notable a conocer el metabolismo lipídico en humanos. En concreto, sus estudios demostraron que la relación entre el contenido de la grasa de la dieta y la concentración plasmática de colesterol viene determinada por una ecuación lineal. Ésta es la conocida ecuación de Keys, Anderson y Grande que indica que el paso de una dieta a otra produce un cambio en la concentración de colesterol en la sangre que es una función lineal de la cantidad de ácidos grasos saturados o poliinsaturados contenidos en la dieta. Es interesante señalar que en esta fórmula no aparecen los ácidos grasos monoinsaturados ya que dichos investigadores demostraron que este efecto era próximo a cero.

El comienzo de la actividad investigadora del Dr Pocoví estuvo centrada en el estudio de un enzima del metabolismo del glucógeno en músculo. Su director de Tesis fue el Prof. Francisco García Blanco, que había estado en el laboratorio del premio Nobel Jacques Monod. Era la época del descubrimiento de los enzimas alostéricos y el Dr García Blanco se propuso utilizar el enzima Fosforilasa b del músculo de conejo como modelo. Los estudios que se podían hacer en aquella época en el laboratorio de Palma eran de tipo físico-químico para lo cual se utilizaba el equipamiento que el entonces decano de la facultad había conseguido pero que no estaba en condiciones de utilizar debido a sus ocupaciones en tareas administrativas. El enzima Fosforilasa b de conejo tenía la ventaja

de que podía ser producida y purificada en cantidades de hasta 1 gr, lo que para los que trabajaban en aquella época con enzimas era todo un lujo, debido a que se encuentra en una alta proporción en ese tejido y a que su purificación por cristalización, un procedimiento inusual, tenía un rendimiento muy alto. Así llevaron a cabo un estudio minucioso de la propiedades hidrodinámicas de la Fosforilasa b demostrando que se producían cambios conformacionales en el enzima que no correspondían a diferencias en el estado de agregación. Dichos cambios estaban asociados a mecanismos de activación/inhibición del enzima, como se sabe ahora que ocurre en enzimas alostéricos.

Posteriormente, durante el período postdoctoral y ya en la Universidad de Zaragoza, se interesó de la mano del Prof. Grande Covián por las lipoproteínas plasmáticas que tanto interés despiertan en estos momentos debido a la repercusión que sus niveles en sangre tienen sobre la salud. Su interés se centró en determinados aspectos del metabolismo de las lipoproteínas, en concreto, el papel del enzima lecitín-colesterol acil transferasa, esencial en el proceso de transformación que sufren las lipoproteínas a lo largo de su vida en el torrente sanguíneo. Desarrollaron un método que les permitía medir la velocidad de esterificación del colesterol mediante la técnica de la cromatografía de gases, entonces disponible en el laboratorio del sótano de esta Facultad, que fue el sitio en el que se instaló el Profesor Grande a su llegada a la Facultad.

Ésta es la etapa en la que yo conocí al Profesor Pocoví cuando me incorporé a este Departamento de Bioquímica hace ya 20 años. Los investigadores jóvenes que formaban parte de su grupo eran médicos del Departamento de Ginecología y Obstetricia y los estudios que se llevaban a cabo intentaban establecer si existían correlaciones entre determinado hábitos alimenticios o higiénicos y los niveles de colesterol en las embarazadas o en el feto. Así tengo un recuerdo entrañable de Juan Ramón y Cajal, Manuel Romero y Lola Jiménez. Ellos eran unos de los pocos miembros del Departamento de entonces y con ellos compartimos muchas agradables horas en el sótano.

En el año 1986 se produce un hecho que tuvo gran trascendencia en la evolución de la carrera investigadora del Profesor Pocoví y que denota cómo el azar repercute en la vida de las personas y, al mismo tiempo cómo las mentes despiertas captan los momentos importantes y pueden aprovecharlos para llevar a cabo hechos trascendentes. El Dr. José M^a Ordovás, que había realizado la Tesis Doctoral en Zaragoza, bajo la dirección del Prof. Grande Covián y que se había trasladado a la Universidad de Tafts en Boston, Estados Unidos, publica un trabajo en el New England Journal of Medicine en donde se relacionan determinados rasgos genéticos analizables con el riesgo de sufrir enfermedades coronarias prematuras. Dichos estudios tienen una repercusión enorme no sólo en los ambientes científicos de todo el mundo, sino también en la sociedad y, en especial, la americana, tan sensibilizada frente esta enfermedad que es la responsable de la muerte de

un mayor número de personas, sobre todo a partir de una determinada edad. Los estudios de Ordovás indicaban que, mediante un sencillo estudio genético, se podía conocer si un determinado individuo tiene un riesgo mayor o menor de sufrir un episodio cardiovascular. Dichos estudios se dieron a conocer en los medios de comunicación de mayor impacto en el mundo como es el New York Times, Washington Post, cadenas de televisión, revistas, etc. Los Drs Ordovás y Pocoví deciden abordar estudios de poblaciones para analizar la contribución genética en la variabilidad del colesterol plasmático. En 1986, todavía en los sótanos de la Facultad y en colaboración con otro elemento esencial en el desarrollo de la carrera investigadora del Dr. Pocoví, el Dr. Fernando Civeira, colaborador entusiasta y esencial que siempre ha estado muy unido al nuevo académico, comienzan a obtener muestras de DNA. A partir de entonces se producen las visitas de ambos a Boston para aprender las técnicas de Biología Molecular necesarias para realizar dicho trabajo. Durante los meses de verano el Dr Pocoví cruzaba el océano para aprender técnicas que no conocía. Su equipo de investigación comenzaba a obtener resultados que tenían una gran repercusión en el mundo médico ya que encontraba aspectos genéticos interesantísimos para conocer el desarrollo de enfermedades humanas tales como la hipercolesterolemia familiar. Llegan a elaborar un mapa de mutaciones para las distintas comunidades autónomas de España y durante esta época publican sus resultados en revistas del máximo prestigio dentro de la Medicina como es la revista Lancet, el American Journal of Human Genetics, Nucleic Acid Research, etc. El grupo del Dr Pocoví es pionero en España en la aplicación de técnicas de Biología Molecular en el estudio de las dislipemias y en la interacción genes-dieta-fármacos. Todos estos hechos han provocado que sus trabajos se utilicen como referencia en los ambientes médicos de tal manera que es requerido en todos los congresos y cursos de doctorado de temas en los que se aborden las enfermedades desde un punto de vista molecular, es decir, los aspectos modernos de la Medicina. Por eso y por su carácter bueno afable y sencillo, acepta acudir a todos los rincones de España para impartir clases, formar parte de tribunales de tesis, congresos y actividades en el mundo de la Medicina.

Por otra parte y recientemente, el Profesor Pocoví y sus colaboradores han caracterizado diferentes mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa asociadas a la enfermedad de Gaucher y han establecido la relación entre esta enfermedad y las dislipemias. Han descrito 19 nuevas mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa y han demostrado que existe una asociación de este gen con los niveles bajos de colesterol en HDL. Su grupo es el de referencia para el estudio de los marcadores de la gravedad y respuesta de los pacientes al tratamiento enzimático sustitutivo.

Recientemente, con el patrocinio de la Fundación de Hipercolesterolemia Familiar y Laboratorios Lacer S.A. y, en colaboración con MedPlant Genetics han desarrollado

un biochip de DNA que ya ha sido patentado y está a punto de comercializarse y que resultará especialmente útil para el diagnóstico de la hipercolesterolemia familiar. Será el primer biochip desarrollado y comercializado completamente en España. De la relevancia social que tienen este trabajo da una idea el hecho de que el pasado verano la revista americana Newsweek dedicó media página de un artículo dedicado a la descripción de las enfermedades cardiovasculares y los medios que la Medicina proporciona hoy día para combatirla, al Dr Pocoví y al biochip desarrollado por su grupo.

En el discurso que nos ha leído el Dr Pocoví hemos oído que el colesterol es una molécula pequeña de naturaleza esteroídica que se encuentra entre el bien y el mal, ya que, por un lado es esencial para la vida y, por otro, es la responsable de muchas y muy graves enfermedades. De entre el universo de moléculas conocidas por la humanidad, el colesterol puede que sea, junto al DNA, la aspirina, la cocaína y algunas pocas más, una de las más conocidas, al mismo tiempo que, como hemos escuchado, es la molécula más premiada de toda la Historia. Por la misma razón ha sido el objeto de la publicación de innumerables artículos científicos en revistas científicas así como en la prensa popular. La razón es que, a pesar de que esta molécula es esencial para constituir las numerosas membranas que existen en todas las células del cuerpo humano, así como para sintetizar diferentes hormonas, vitaminas y ácidos biliares, la acumulación de altos niveles de colesterol en plasma puede tener consecuencias muy serias y nocivas para la salud. Por eso es una práctica médica rutinaria el realizar controles periódicos de los niveles de dicha molécula para regular éstos, especialmente en personas que han sobrepasado la edad de los 50 años.

Debemos mencionar a dos investigadores que han sido especialmente relevantes en el estudio del colesterol durante los últimos años, al mismo tiempo que debemos hacerlo por la repercusión que sus aportaciones han tenido en el desarrollo del trabajo del Dr Pocoví. Me refiero a los Drs Joseph Goldstein y Michael Brown de la University of Texas Southwestern Medical Center in Dallas. En el año 1985 recibieron el Premio Nobel de Fisiología y Medicina al aclarar la causa de la enfermedad que ha sido objeto preferente de los estudios del Dr Pocoví, la hipercolesterolemia familiar al mismo tiempo que descubrieron el receptor de las lipoproteínas de baja densidad, LDL. Sus trabajos explicaron el mecanismo mediante el cual el colesterol se acumula en la sangre dando lugar a la alteración de las arterias que se conoce como aterosclerosis y que, como hemos visto, es la responsable de una enorme proporción de episodios cardiovasculares en las sociedades avanzadas. Sus trabajos han tenido no sólo repercusión académica, sino también práctica ya que han sido la base para el uso de los medicamentos denominados “estatinas” que son inhibidores de una de las enzimas implicadas en la síntesis del colesterol interno, lo que reduce de manera muy significativa los niveles de colesterol en el suero y que constituyen uno de los fármacos de mayor éxito de toda la historia.

Querría citar, por último, una extensión del trabajo de Goldstein y Brown que nos parece muy significativa por la posibilidad de que ayude en el futuro a diseñar procedimientos que palien las enfermedades a que nos estamos refiriendo como consecuencia de los altos niveles de colesterol en sangre. Investigadores también de la Universidad de Texas en Dallas en colaboración con los Drs Goldstein y Bown han resuelto la estructura del receptor de la LDL, que es la proteína presente en las membranas del hígado y que se une al colesterol arrastrándolo al interior de la célula donde se metaboliza para dar lugar a una hormona, o bien dirigirse a la membrana, formar vitamina D o cualquier otro producto. El conocer la forma que tiene el receptor de la LDL ayudará a los científicos a comprender cómo se absorbe el colesterol desde la sangre. También servirá para desarrollar tratamientos para aquellos individuos cuyos receptores para las LDL estén mutados con la consiguiente disminución en su capacidad para absorber el colesterol.

Una tercera vía experimental que podría resultar de gran ayuda para el tratamiento de la enfermedad de la hipercolesterolemia familiar y en el que el trabajo del Dr Pocoví también ha incidido de manera importante, es el descubrimiento de una mutación en una de las proteínas presentes en las famosas partículas de las que ya hemos hablado en varias ocasiones como son las LDL. Al ser las LDL unos agregados macromoleculares que contienen un elevado número de lípidos de varios tipos, incluyendo el colesterol, contienen también proteínas. Una mutación en éstas proteínas estudiada por el grupo del Dr Pocoví provoca que sean reconocidas y absorbidas más rápidamente por las células del hígado que las proteínas “normales” de las LDL. Resulta extraordinariamente interesante que un grupo americano haya descrito recientemente un tratamiento de la hipercolesterolemia familiar, que por los primeros resultados parece ser muy eficaz, mediante la inyección a individuos enfermos de la proteína mutada producida mediante procedimientos de ingeniería genética como proteína recombinante.

Estas son algunas de las interesantes aportaciones del Dr Pocoví en el campo del metabolismo de los lípidos que han llevado a que esta Academia de Ciencias de Zaragoza le haya propuesto como miembro de número. Por todos estos éxitos y los que espera que continúe cosechando la Academia le felicita y yo, en su nombre aquí se lo comunico y le deseo los mejores éxitos profesionales y personales que una persona de la extraordinaria valía de Miguel Pocoví se merece.

He dicho