



REAL ACADEMIA DE FARMACIA DE GALICIA

Discurso de Ingreso como
Académico de Número

MOLÉCULAS, METALES Y MEDICINA: ENTRE LO BELLO Y LO ÚTIL

Doctor D. José Luis Mascareñas Cid

Discurso de Contestación por el Académico de Número

Doctor D. Franco Fernández González



Santiago de Compostela,
3 de Julio de 2023

© José Luis Mascareñas Cid y Real Academia de Farmacia de Galicia

Imprime y edita: NINO-Centro de Impresión Digital.
Rosalía de Castro, 58.
Santiago de Compostela.

Maquetación: Miguel A. Suárez.

ISBN: 978-84-126973-4-6.

Depósito legal: C 1049-2023.

*“Wherever the art of medicine is loved,
there is also a love of humanity.”*
Hippocrates

*“Medicine is not only a science; it is also an art.
It does not consist of compounding pills and plasters;
it deals with the very processes of life, which must be
understood before they may be guided.”*
Paracelsus

ÍNDICE

PRÓLOGO	7
1. Retrato do Prof. Díaz-Fierros Viiqueira.....	7
2. Introducción e agradecimientos	11
3. Sobre átomos y moléculas	17
4. ¿Y los metales?	21
5. Complejos metálicos como catalizadores	25
6. Complejos metálicos como agentes terapéuticos	29
7. Agentes anticáncer basados en rutenio.....	35
DISCURSO DE CONTESTACIÓN.....	41
Introducción.....	41
Sobre el nuevo académico.....	43
Sobre su discurso	53
Querido José Luis	61

PRÓLOGO

Excmo. Sr. Presidente da Real Academia de Farmacia de Galicia, Sras. y Sres. Académicos, Autoridades, Queridos amigos,

Boas tardes, e moitas gracias por asistir a este acto. Vou comenzar facendo un breve retrato do meu predecesor na Medalla nº 5, tal como demanda a Academia para os novos ingresos.

1. Retrato do Prof. Díaz-Fierros Viqueira

“Aínda que a ciencia e a técnica foron os artífices de conquistas impresionantes, das cales o ser humano pode sentirse orgulloso, nos ámbitos do medio ambiente e da saúde atópase unha ampla marxe para o desconhecido. Despois de todo, a vida segue a ser ese misterio que desde os clásicos gregos nos asombra e nos admira, o tempo que ese punto de encontro privilexiado onde o ser humano e a natureza se falan.”



Francisco Díaz-Fierros Viqueira

Con estas fermosas verbas, concluía o discurso de ingreso na Real Academia de Farmacia de Galicia pronunciado polo **Prof. Francisco Díaz-Fierros Viqueira** en novembro do ano 2000.

Difícilmente se pode expresar dunha forma máis sucinta e elegante esta dialéctica tan actual entre o avance científico e tecnolóxico, e os posibles danos colaterais que se poden producir no ecosistema e no entorno natural. Poucas persoas poden facer estas reflexións con máis lexitimidade que o Prof. Díaz-Fierros, pois estamos a falar dun referente nacional e internacional en ciencias medioambientais e do solo, e en temas relacionados co cambio climático.

O Prof. Díaz-Fierros tamén destaca pola súa faceta humanística e cultural, tendo demostrado ao longo dos anos unha implicación decidida na defensa da cultura e da tradición galegas en diferentes foros institucionais e sociais. Así por exemplo, no pasado Dia das Letras Galegas, foi un dos poñentes da Real Academia Galega no tributo a Francisco Fernández del Riego.

Eu síntome moi identificado coas inquietudes científicas e sociais do Profesor Díaz-Fierros, e co seu amor pola terra e cultura galegas. Por todo isto, para min representa unha enorme honra e unha gran satisfacción poder sucedelo na Medalla nº 5 da Real Academia de Farmacia de Galicia.

Aínda que podería parecer que procedemos de ámbitos científicos moi distantes, a Química Orgánica e a Edafoloxía son disciplinas amigas e ben conectadas. De feito, moitos estudos no campo da edafoloxía deben incluír necesariamente

análises da materia orgánica, e o uso de tecnoloxías químicas de distinto tipo. De outro xeito, para un químico resultan moi atractivas as investigacións asociadas a campos de interese da Edafoloxía, como son por exemplo a síntese de herbicidas ou de fertilizantes nitroxenados. En relación con isto último, cabe lembrar que unha das contribucións históricas máis importantes da Química foi precisamente o desenvolvemento dun proceso catalítico para xerar amonio a partir do nitróxeno do aire, proceso coñecido como Haber-Bosch, e que foi decisivo para producir fertilizantes e así poder alimentar a poboación mundial.

O Prof. Díaz-Fierros, natural de Vilagarcía de Arousa, acadou o grado de doutor en Farmacia pola Universidade de Santiago en 1967. Logo exerceu de Profesor Adxunto de Edafoloxía nesta Universidade ata 1987, que foi cando gañou a cátedra de Edafoloxía e Química Agrícola. No ano 2012, a ditadura da idade obrigouno a pasar a reserva, probablemente en contra da súa vontade, sendo nomeado profesor emérito, e logo ad-honorem, posicións dende as que seguiu contribuíndo de forma salientable ó avance científico e social do noso entorno.

Ademais de na Universidade de Santiago, o Prof. Díaz-Fierros impartiu a súa sabedoría en moitas outras Universidades de prestixio como o son a Menéndez Pelayo, ou as de Madrid e Barcelona.

Ten sido un investigador moi activo en moitas disciplinas relacionadas co medio ambiente e as ciencias do solo, con estudos que abranguen dende temas de cambio climático ata

problemas agrarios, de incendios ou de calidade da auga, entre outros moitos. Esta actividade investigadora tense plasmado en máis de 200 traballo en revistas nacionais e uns 120 en internacionais, e máis de 17 libros e 84 capítulos de libro.

Foi director ou codirector de 27 teses de doutoramento e investigador principal duns 40 proxectos científicos.

O seu prestixio científico e social levou a que fora seleccionado para numerosas responsabilidades e liderados, como por exemplo: Presidente da Sociedade Galega de Historia Natural (1975-1980), Vicepresidente do Seminario de Estudos Galegos (1980-), ou Vicepresidente do Consello da Cultura Galega (2002-2016). Tamén é membro Numerario da Real Academia Galega dende 2002, ou do Comité Científico Estatal de Parques Naturales (2005-2012).

Por suposto ten recibido numerosos premios. Algunas dos máis recentes son o premio da Crítica de Galicia (investigación) en 1997, o premio de “Pensamento e Cultura Científica” en 2008, o “Lois Peña Novo” en 2016, ou o de farmacéutico exemplar no ano 2018; e así podería seguir.

En conclusión, o Prof. Díaz-Fierros é unha referencia no ámbito da edafoloxía, pero ademais é un científico inquieto e comprometido co coñecemento, coa cultura e co avance da sociedade, polo que me produce moita satisfacción que se me dese esta oportunidade de facer un breve eloxio da súa figura.

2. Introdución e agradecementos

Dende a miña perspectiva, humanismo, ciencia, e coñecemento deben ser elementos esenciais no *argumentario* dunha academia científica. No caso da Real Academia de Farmacia de Galicia, estes aspectos vense ademais complementados pola necesaria e importantísima vertente aplicada que teñen as ciencias farmacéuticas no ámbito da saúde.

Cando un titulado en Química coma miñ recibe a invitación a formar parte da Real Academia de Farmacia de Galicia, o primeiro que se produce é un pouco de desconcerto, en tanto que a oferta ven dende un campo científico supostamente distinto o do teu ámbito natural. Pero rapidamente esta sensación muda en satisfacción, non so pola honra que supón formar parte da Academia, senón tamén pola mensaxe implícita de que ao final, a **Química** e a **Farmacia**, non son máis que dúas ramas dunha mesma árbore; e que afortunadamente, na ciencia moderna, as fronteiras entre disciplinas están cada vez menos marcadas.

Isto tamén o pensaba Modesto Seara Vázquez, un personaxe senlleiro, profesor de Dereito internacional, medalla Castelao da Xunta de Galicia en 2011, e coñecido por ser o fundador do sistema de Universidades Estatais de Oaxaca, un dos estados máis empobrecidos de México, e que Modesto converteu nun verxel de coñecemento.

As Universidades fundadas por Modesto buscaban unha formación integral do alumno tanto a nivel humanístico como tecnolóxico. Así, por exemplo, no curso inicial de Farmacia ou de Química, os alumnos tiñan unha materia de historia do pensamento filosófico.



Figura 1. Modesto Seara recibiu a medalla Castelao en 2011. A dereita na inauguración dunha praza co seu nome en Allariz.

Modesto era de Allariz coma min, amigo do meu pai e da miña familia, e digo era, por que faleceu fai seis meses, a idade de 91 anos. Traballou ata o fin dos seus días, coma un xardineiro que segue plantando sementes áinda que xa sabe que non as poderá ver medrar. Foi un investigador destacado no ámbito do dereito, pero sobre todo era un renacentista, un entusiasta da cultura e do saber, moi en liña coa filosofía vital do profesor Díaz-Fierros, **un humanista e un científico**.

El fuxía dos que andan maquinando para enfrentar o que clasicamente se coñece como **ciencias e letras**. Eu penso que esta é unha dicotomía absurda, e me atrevo a dicir que as veces ata interesada, e que non ten ningún sentido, sobre todo

no ámbito de institucións como a Universidade. ¿Que interesa máis, saber por que cae a pedra, ou saber por que a lanzaron? Pois interesan ambas, claro.

Que sirvan estas miñas verbas como recordo e pequeno tributo a Modesto, e invito a todo o mundo a afondar no personaxe.

Que me teñan invitado a formar parte desta prestixiosa Academia representa unha gran honra, e por iso estou moi agradecido. Gracias especiais os que presentachedes a proposta e pensastes en min para tan ilustre encomenda, sobre todo a Carmen Álvarez Lorenzo, Ángel Concheiro e Manuel Puga. Tamén teño que agradecer ó Prof. Franco Fernández a súa xenerosidade por aceptar, de novo, dar resposta a este discurso de ingreso.

Supoño que o que se me teña seleccionado para formar parte da Academia terá algo que ver co traballo que temos desenvolvido no grupo de investigación ao longo dos anos. Traballo guiado por unha filosofía onde a creación de novos conceptos e ideas e a contribución á ciencia na fronteira do coñecemento, deben primar sobre a mera producción e acumulación de artigos e publicacións. Teño que dicir que se puiden acadar algúns logros, estes non son meus, senón dun equipo no que xa hai varias xeracións de discípulos. Estou moi orgulloso de todos eles. Quero agradecer especialmente o apoio dos meus colaboradores más sénioreos: Eugenio Vázquez, Fernández López, Moisés Gulías e María Tomás, e por suposto agradezo a Adrián Jiménez toda a labor de apoio

loxístico. Tampouco me quero esquecer dos meus mentores, os Profs. Mourinho e Castedo como directores da tese, e os Profs. Wender e Verdine nos meus estudos posdoutorais.



Figura 2. Foto do grupo, incluíndo estudantes de TFG e TFM, en 2022.

Estou moi de acordo coa frase de W.B. Yeats "A educación non consiste en encher un depósito, senón en acender unha chama". Iso foi o que sempre tratei de facer cos meus discípulos, prender chamas e contaxiar motivación e paixón.

Pensando en si me podo atribuír algúin mérito adicional, é posible que a miña aportación máis relevante teña que ver coa teima de que dende o *Finis Terrae* tamén podemos competir na "Champions" da ciencia. Esta idea é a que sempre tratei de inculcar no meu entorno, e tamén no CiQUS, o centro que veño co-dirixindo dende fai case unha década con Dolores Pérez-Meirás. Tanto Dolores coma min estamos moi orgullosos do progreso logrado en tan poucos anos. Ter acadado 12 proxectos do *European Research Council* era algo

impensable cando comezamos. Isto foi posible polo esforzo e xenerosidade de tódolos membros do centro, pero penso que tamén por que conseguimos crear unha atmosfera e un **ambiente** axeitado para facer ciencia de nivel.

Os que me coñecen saben que me gusta falar de **ambiente** e de **referentes**, como dous dos elementos esencias para o avance científico e cultural. Non é casualidade que na Grecia clásica brillaran na mesma época Sócrates, Platón e Aristóteles, ou que na Florencia renacentista coincidiran Michelangelo, Leonardo ou Rafael, ou que no século de ouro viviran no mesmo barrio de Madrid, Cervantes, Lope, Quevedo e Góngora. O ambiente contaxiaba, había un caldo de cultivo idóneo para fomentar a arte e a ciencia, e, por suposto, moitos referentes de quen aprender. Ambiente e referentes.

Por último, e falando de ambientes, teño que dicir que tiven a sorte de criarme nun entorno familiar moi motivador, onde a cultura, a honestidade e o desexo de aprender e descubrir sempre foron unha guía para mim e para os meus irmáns, fundamentalmente gracias ó exemplo do meu pai. Estes valores son os que a miña muller Belén e máis eu tamén tratamos de transmitir ós nosos fillos, Pablo, Sofía e Alicia, dos que me sinto moi orgulloso. Sen eles, esta viaxe polo mundo da ciencia e da investigación non tería sido posible.

3. Sobre átomos y moléculas

Una de las actividades que hacemos con frecuencia en el CiQUS, y que nos produce una enorme satisfacción, son las jornadas de visitas escolares. Recibimos cada año más de 500 alumnos de secundaria y bachillerato de toda Galicia. Esto representa un esfuerzo extra para nuestro equipo técnico y de gestión, y para los miembros del centro, pero lo hacemos con mucho entusiasmo y dedicación, y es una actividad muy satisfactoria.

Cuando tengo que dar yo la bienvenida al grupo, suelo comenzar con esta pregunta: **¿qué creéis que hacemos en este centro de investigación?** Es muy interesante escuchar las respuestas. Dependiendo de la edad, las contestaciones pueden ser sorprendentes, y en todo caso son muy variadas y entretenidas, con respuestas que van desde curar el cáncer o crear robots microscópicos o pastillas inteligentes, hasta fabricar explosivos y venenos.

Después de escuchar estas respuestas les digo: «pues mirad, lo que hacemos aquí, fundamentalmente, es curiosear, inventar, descubrir, crear y por supuesto, divertirnos, etc.» Es entonces cuando me miran con cara de desconfianza, no muy convencidos y bastante descolocados. Para liarlos aún más, lo siguiente que indico es que nosotros realmente lo que somos es **artistas**.

De la misma forma que un pintor como Dalí combina materiales y colores de forma inteligente para crear obras de arte pictóricas, o que un músico como Mozart es capaz de crear obras excepcionales como “La Flauta Mágica” combinando notas musicales, nosotros también nos dedicamos a combinar piezas para crear obras de arte. También somos artistas. Pero en lugar de colores, o notas, lo que nosotros combinamos son átomos. **Los átomos son nuestras piezas del Lego**, que cuando las juntamos adecuadamente, nos permiten construir moléculas, algunas sencillas como el agua o el oxígeno, y otras más complicadas como el ADN, moléculas que además de su relevancia funcional, son muy bellas desde el punto de vista estético.

De hecho, átomos y moléculas han fascinado a artistas y escritores a lo largo de la historia. Por ejemplo, a Juan Ramón Jiménez, que en su poema Espacio dedica versos muy sentidos a la belleza del átomo; o a Dalí, que, desde el descubrimiento de Watson y Crick de la doble hélice, estuvo obsesionado con el ADN, al que le dedicó muchas obras.

Como digo, nuestras piezas del Lego son los átomos, átomos que pertenecen a los elementos de la **tabla periódica**. Nuestro gran poder como químicos está aquí, y en la posibilidad de combinar estos átomos de forma inteligente para crear moléculas con determinadas propiedades. Prestemos atención al más sencillo de todos, el hidrógeno. No deja de resultar asombroso que en la combinación de dos átomos de hidrógeno para formar la molécula de hidrógeno pueda estar una de nuestras grandes esperanzas para resolver el problema de la energía.

Además del hidrógeno, hay otros elementos que son esenciales para construir la gran mayoría de las moléculas; los más relevantes son el C, el N y el O. Así, combinando un átomo de O y dos de H formamos las moléculas de agua. En un vaso con 18 mL de agua lo que hay son 10^{23} moléculas de agua. Combinando el N y el H podemos construir el amoniaco, o con un C y 4 H generamos el metano. Estas son moléculas muy sencillas, pero de enorme utilidad, y también con una estructura muy atractiva desde el punto de vista estético, sobre todo por su simetría. Obviamente, cada molécula de estas tiene una dimensión de nanómetros.

Si seguimos haciendo combinaciones, ya podemos construir moléculas más complejas desde el punto de vista estructural, con nuevas funciones, y algunas pueden llegar a ser fármacos, como el ibuprofeno.

4. ¿Y los metales?

Volvamos a la tabla periódica, ya que al final aquí está todo. Fíjémonos ahora en otros elementos que están en el centro, y que se les suele denominar **metales de transición**. Algunos de estos metales, como el oro, la plata o el platino, se les considera metales preciosos, y como todo el mundo sabe, han despertado un enorme interés para la sociedad desde tiempos históricos debido a sus propiedades físicas.

The image shows a standard periodic table of elements. The transition metals, which are located in the central column of the table, are highlighted with a yellow background. This includes the elements Scandium (Sc), Titanium (Ti), Vanadium (V), Chromium (Cr), Manganese (Mn), Iron (Fe), Cobalt (Co), Nickel (Ni), Copper (Cu), Zinc (Zn), Technetium (Tc), Ruthenium (Ru), Rhodium (Rh), Palladium (Pd), Silver (Ag), Cadmium (Cd), Rhenium (Re), Osmium (Os), Iridium (Ir), Platinum (Pt), Gold (Au), and Hafnium (Hf). The rest of the elements are colored in a standard color scheme: green for hydrogen (H), pink for the alkali metals (Li, Na, K, Rb, Cs, Fr), orange for the alkaline earth metals (Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra), blue for the p-block elements (B, C, N, O, F, Ne, Al, Si, P, S, Cl, Ar, Ga, Ge, As, Se, Br, Kr, In, Sn, Sb, Te, I, Xe, Ti, Pb, Bi, Po, At, Rn, Nh, Fl, Mc, Lv, Ts, Og), and grey for the lanthanides (La, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu, Ac, Th, Pa, U, Np, Pu, Am, Cm, Bk, Cf, Es, Fm, Md, No, Lr).

Figura 3. Tabla periódica de los elementos, donde se resaltan los metales de transición.

Es importante señalar que, aunque en la tabla periódica estos metales aparecen de forma aislada, en la gran mayoría de los casos estos átomos no están solos, sino unidos a otros grupos que se les llama **ligandos**, formando complejos metálicos con

distintas geometrías moleculares. Por ejemplo, en la figura se representa una geometría octaédrica, con el metal en el centro, y en cada vértice del octaedro tenemos un ligando. El conjunto, de nuevo, es estéticamente muy lucido, pero de nuevo más interesante, es que dependiendo de los ligandos el mismo metal puede tener propiedades distintas.

Así, por ejemplo, el **cobalto**, dependiendo de con quien esté coordinado, puede generar complejos con distintos colores. Considerando que hay muchos metales e infinitos ligandos, podemos hacer miles de combinaciones, y cada una con sus características. A un metal le pasa más o menos lo mismo que a un actor o una actriz, una misma persona, dependiendo del papel que va a interpretar, utilizará distintas configuraciones y vestidos.

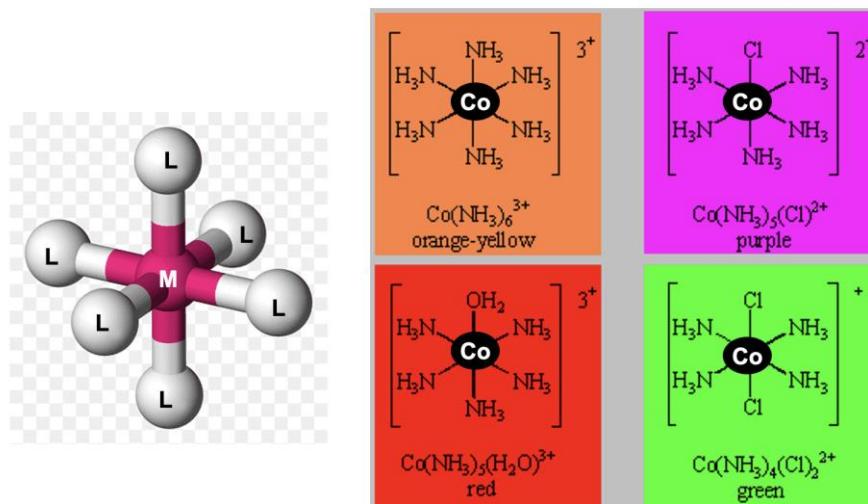


Figura 4. Geometría octaédrica de un complejo metálico y diferentes colores de complejos de cobalto.

Muchos metales son fundamentales para la vida; como, por ejemplo, el hierro. Sin él las células no podrían respirar, pues es un componente esencial de la proteína que se encarga de transportar el oxígeno, la **hemoglobina**. La hemoglobina es una metaloproteína compuesta por aminoácidos y por un cofactor que se llama grupo hemo, coordinado al hierro, que es donde se une el oxígeno para su transporte. De nuevo estamos ante una estructura molecular, funcionalmente indispensable y estéticamente bella. En este caso, el papel del metal es de **transportador**.

5. Complejos metálicos como catalizadores

Pero los metales de transición también pueden usarse para otras muchas funciones, por ejemplo, como **catalizadores**, imitando a los enzimas naturales. Precisamente, debido a esa capacidad que tienen los metales para unirse a ligandos, pueden facilitar reacciones químicas que de otra forma serían muy difíciles. Por ejemplo, si queremos unir dos moléculas, el metal ejerce de centro de reunión y facilita una unión química que de otra forma sería muy difícil. Esta capacidad para promover reacciones químicas se ha utilizado para muchos procesos de gran utilidad, por ejemplo, en la preparación de fármacos.

En la figura 5 se representa el uso de catalizadores basados en **paladio** para la síntesis de un fármaco anticáncer llamado *imatinib*.¹

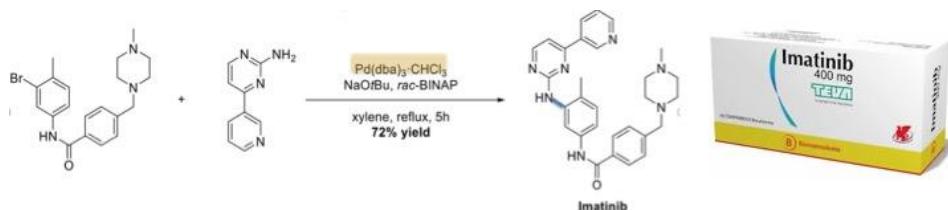


Figura 5. Catálisis metálica en la etapa clave para la preparación sintética del antitumoral *imatinib* (Novartis).

¹ I. R. Radford. *Curr. Opin. Investig. Drug* 2002, 492.

Hace ya unos años, nos preguntamos en el grupo de investigación si estos catalizadores metálicos podrían funcionar en el mismo medio en el que trabajan los enzimas, por ejemplo, en células vivas. ¿Por qué sería esto relevante? Pues porque así estaríamos en disposición de generar reactividad química artificial en sistemas biológicos e incluso en seres vivos. Dispondríamos de nuevas herramientas moleculares para interferir y manipular la biología de forma controlada, y crearíamos nuevas oportunidades para descubrir fármacos.

Obviamente, esto no es sencillo, y presenta numerosos retos. Uno de ellos tiene que ver con que el catalizador y los sustratos sean capaces de encontrarse dentro de las células. Démonos cuenta de que las células son lugares hiperpoblados, con millones de moléculas que pueden interferir en dicho contacto entre el metal y el sustrato.

El objetivo era complicado, pero al mismo tiempo representaba un reto muy atractivo. En este contexto, en torno al año 2012, hicimos el siguiente experimento. **DAPI** es una molécula que se sabe que interacciona con el ADN insertándose en su surco menor como una loncha de queso dentro de un sándwich. Además, la molécula es fluorescente, y por eso ‘colorea’ el ADN de los núcleos de las células. Decidimos comprobar que pasaba si modificábamos molecularmente DAPI introduciendo grupos que bloquean dicha interacción con el ADN. Pues bien, como era de esperar, ahora la fluorescencia ya no se veía en el núcleo de las células, que es donde está el ADN, sino en el citoplasma (Figura 6). El grupo bloqueante utilizado lo habíamos

diseñado para poder eliminarlo mediante una reacción inducida por un catalizador metálico, en concreto de rutenio. Por ello la pregunta era, ¿será capaz este catalizador de encontrarse en la célula con DAPI bloqueado y regenerar el DAPI activo?

Pues eureka, el experimento funcionaba. Aunque la eficiencia del proceso era baja, demostramos que era posible llevar a cabo esta reacción química artificial inducida por un catalizador de rutenio dentro de una célula de mamífero, célula que se mantenía viva durante el proceso.

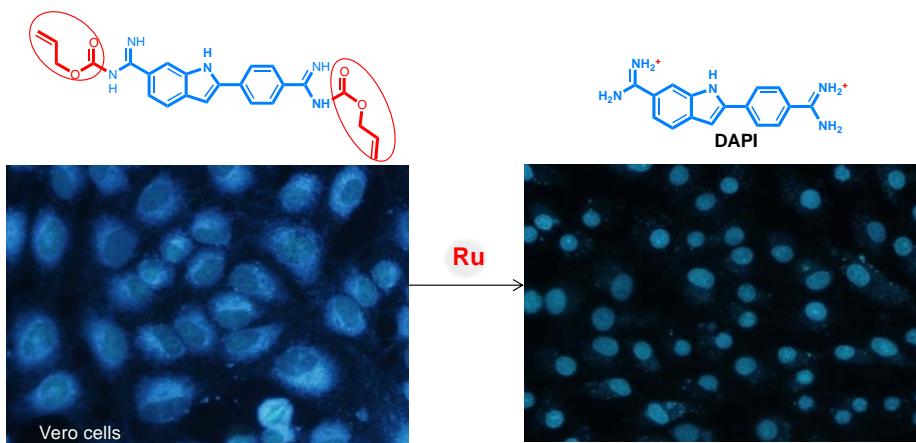


Figura 6. Generación de **DAPI** dentro de una célula viva usando catálisis de rutenio a partir de un precursor que tiene grupos bloqueantes (marcados en rojo).

Este descubrimiento, que hicimos hace unos años, representaba uno de los primeros ejemplos publicados en este campo científico emergente dedicado a la **catálisis artificial**

en células vivas.² Es previsible que se puedan derivar aplicaciones prácticas en el campo de la biomedicina. Una de las más atractivas consistiría en la generación localizada de fármacos activos a partir de sustancias inertes. Esto podría conseguirse, por ejemplo, situando nuestros catalizadores en tumores, de tal forma que un tratamiento posterior del paciente con un pro-fármaco anticáncer pudiera permitir su activación selectiva en la zona tumoral, sin generar respuestas secundarias.

² M. Sánchez, C. Penas, M. E. Vázquez, J. L. Mascareñas, Metal-catalyzed uncaging of DNA-binding agents in living cells, *Chem. Science*. 2014, 5, 1901; Para una revisión reciente: P Destito, C Vidal, F. López, J. L. Mascareñas, Transition Metal-Promoted Reactions in Aqueous Media and Biological Settings, *Chem. Eur. J.* 2021, 27, 4789

6. Complejos metálicos como agentes terapéuticos

Así pues, los metales, sobre todo los metales de transición, y sus correspondientes complejos, pueden dar mucho juego a nivel de propiedades, y como hemos visto pueden funcionar como **transportadores moleculares** o como **catalizadores**. Una pregunta que se ha formulado con frecuencia es si algunos de estos compuestos con metales, y que son tan versátiles desde el punto de vista estructural, también podrían utilizarse como fármacos.

A lo largo de la historia ha habido muchos intentos de utilizar metales para distintos tratamientos médicos. Ya en el antiguo Egipto al oro se le atribuían propiedades mágico-medicinales. Por ejemplo, se creía que el consumo de agua que había sido almacenada en vasijas de oro podía mejorar la salud y la longevidad. También se usaban materiales de oro para aliviar el dolor y la inflamación de las articulaciones y los músculos. Obviamente, muchos de estos usos no tenían ninguna base científica o médica.

Sin embargo, en la primera mitad del siglo XX se empieza a confirmar que algunas sales y complejos de oro sí eran efectivos para enfermedades como la artritis. De hecho, hay algún compuesto químico con oro que está comercializado como fármaco; es el caso de la Auranofina (Ridaura), que se usa en el tratamiento de la artritis reumatoide y que también se

ha reformulado como antibiótico. Aparentemente funciona como un agente inhibidor de enzimas responsables de regular el estado de oxidación de las células.³

Además de compuestos con oro, se han investigado otros metales de transición a nivel terapéutico.⁴ Sin embargo, los avances han sido escasos, en gran parte porque durante muchos años se postulaba que los compuestos metálicos no podrían usarse nunca en medicina debido a su alta **toxicidad**.

Establecer este tipo de dogmas o postulados en ciencia es peligroso, pues puede impedir y retrasar nuevos hallazgos y descubrimientos. Por ejemplo, la idea de usar el ARN como fármaco estuvo durante años casi completamente abandonada, pues mucha gente asumía que era una molécula muy inestable, inmunogénica, y además demasiado grande y cargada como para que pudiera transportarse *in vivo*.

Menos mal que hubo gente como Katalin Kariko que desafiaron el dogma, y gracias a ellos tenemos las vacunas anticovid, y una nueva tecnología basada en el uso del ARNm que ha despertado enormes expectativas.

La ciencia necesita investigadores audaces como Kariko, y también científicos que no estén solo obsesionados por la utilidad inmediata, sino por saber más, entender y crear, y así seguir llenando la bolsa del conocimiento. Si esta bolsa está llena, tendremos muchas más opciones de buscar soluciones

³ R. T. Mertens, S. Gukathasan, A. S. Arojojoye, C. Olelewe, and S. G. Awuah *Chem. Rev.* **2023**, 123, 6612

⁴ J. Karges, R. W. Stokes, and S. M. Cohen, *Trends Chem.* **2021**, 3, 523.

en ella cuando tengamos un nuevo problema de salud, como lo ha sido el CoViD.

La curiosidad y la búsqueda de nuevo conocimiento es lo que realmente motivaba a **Barnett Rosenberg**, un biofísico americano contratado por la Michigan State University a principio de los años 60.

Rosenberg estaba interesado en estudiar los efectos que los campos eléctricos podrían tener sobre la división y la proliferación celular. Él postulaba que los campos eléctricos debieran interferir con los cromosomas, debido a que estos son especies cargadas. Para comprobarlo, ideó un procedimiento experimental para someter a la bacteria *E. coli* a la acción de un campo eléctrico, usando electrodos de platino; y efectivamente observó que había un efecto muy notable sobre la división celular. Las bacterias se alargaban, y dejaban de proliferar.

Sin embargo, cuando realizaron experimentos control, en el que no se conectaba la corriente eléctrica, comprobaron que había un efecto similar, y también se detenía la proliferación celular. Seguramente Rosenberg se llevó un disgusto, pues este resultado contradecía su hipótesis, pero enseguida se dio cuenta que era muy interesante, y decidió estudiar porqué se producía este efecto biológico.

Y así, después de 2 años de intenso trabajo, su grupo demostró que realmente la actividad antiproliferativa se debía a un compuesto químico que se generaba *in situ* mediante reacción entre el cloruro de amonio que había en el medio y

los electrodos de platino del sistema. Este compuesto es el famoso **cisplatino** (Figura 7), un complejo metálico de geometría plano-cuadrada en el que el platino está coordinado a dos cloros y a dos grupos amino.

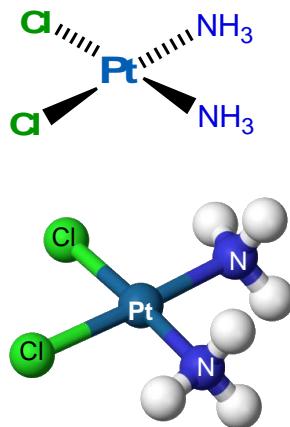
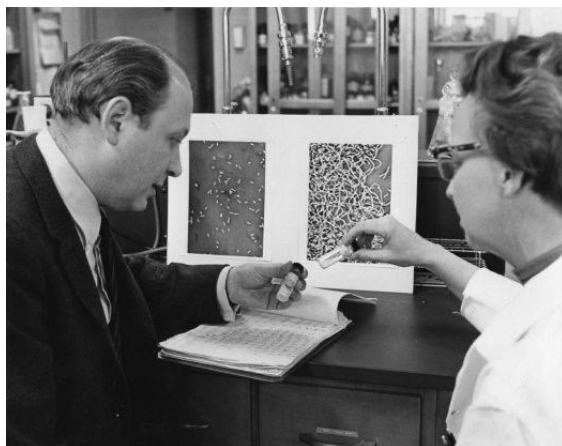


Figura 7. Barnett Rosenberg y su colega Loretta Van Camp, observando las fotografías de las bacterias, y estructuras del cisplatino.

El trabajo se publicó en *Nature* en 1965,⁵ un artículo cuyo último párrafo es muy curioso y poco habitual, pues consiste en una serie de preguntas llenas de intriga: ¿Cuál es el mecanismo de acción de estos iones metálicos? ¿Dónde está el lugar de acción en la célula bacteriana? ¿Pueden estos iones metálicos inhibir la división celular en otras bacterias, y en células humanas?

Claro, Rosenberg enseguida se dio cuenta de que, si fuera capaz de inhibir la proliferación de células humanas, el compuesto podría quizás utilizarse en cáncer. Sin embargo, la

⁵ B. Rosenberg, L. Van Camp and T. Krigas, *Nature* 1965, 205, 698.

comunidad médica era escéptica, pues como se comentó anteriormente, se consideraba que los metales de transición como el platino eran muy tóxicos. Pero Rosenberg era de los que no se dejaban vencer, y en 1968, en un trabajo en colaboración con biólogos, demostró que el cisplatino inhibía por completo, en ratones, el desarrollo del tumor sólido Sarcoma-180.⁶ A partir de aquí se inició una colaboración con el Instituto Nacional del Cáncer que permitió demostrar que el cisplatino era particularmente efectivo contra el cáncer testicular y de ovario, enfermedades consideradas terminales y que no respondían a terapias anteriores. Además, los efectos secundarios del tratamiento se podían paliar parcialmente con el truco de hidratar abundantemente al paciente.

Rosenberg no solo descubrió el cisplatino, sino que su laboratorio también estuvo detrás de varios derivados de segunda generación que se desarrollaron posteriormente con el fin de obtener agentes menos tóxicos. Se trabajaba con la hipótesis de que reemplazando los ligandos cloro del cisplatino por otros como un dicarboxilato, el compuesto podría ser más estable y por lo tanto con una farmacocinética más favorable. Esto resultó ser correcto para el **carboplatino**, que recibió la aprobación de la FDA en 1989 y es ahora junto con el **oxalilplatino** (2002) uno de los fármacos más usados en la quimioterapia del cáncer, sobre todo de ovario o de colon.

⁶ B. Rosenberg, L. Van Camp and J. Trosko, *Nature* **1969**, 222, 385.

Barnett Rosenberg murió en 2009; su descubrimiento, basado en la curiosidad y en la tenacidad, ha salvado millones de vidas.

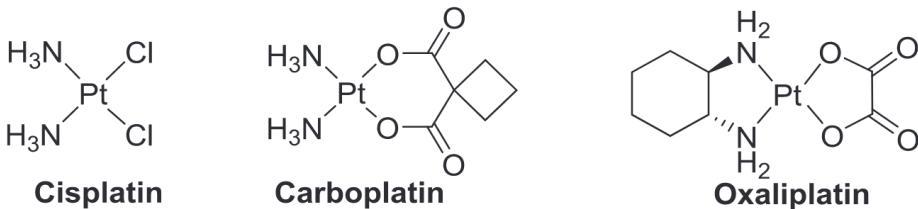


Figura 8. Compuestos de platino que han recibido aprobación clínica para el tratamiento del cáncer.

¿Y cómo funcionan estos fármacos basados en platino? Pues aunque no hay todavía una respuesta definitiva, se acepta que el cisplatino penetra en las células atravesando la membrana, y alcanza el núcleo, donde actúa a nivel del ADN, coordinándose a los átomos de nitrógeno de dos guaninas vecinas (Figura 9). Esto genera un plegamiento en el ADN que impide la reparación de la lesión, y a la larga induce el suicidio o apoptosis celular.

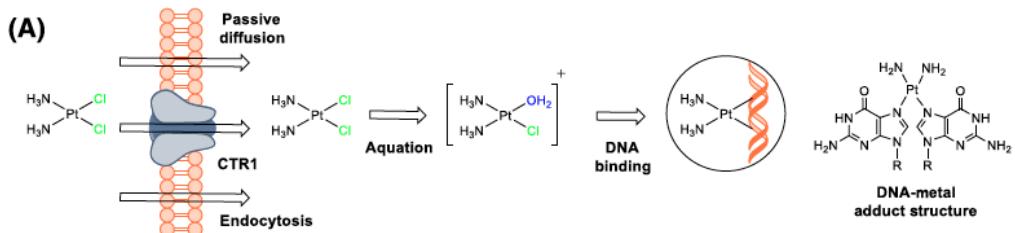


Figura 9. Después de penetrar en las células, el compuesto experimenta una reacción de intercambio por agua, y el complejo resultante reacciona con los nitrógenos de dos guaninas vecinas.

7. Agentes anticáncer basados en rutenio

El cisplatino y sus derivados son bastante reactivos, y por lo tanto, poco selectivos, y de ahí vienen parte de las respuestas tóxicas no deseables de la quimioterapia. Por ello muchos científicos han tratado de desarrollar alternativas basadas en otros complejos metálicos. Una de las razones por las que el cisplatino presentan efectos secundarios tiene que ver con su tamaño molecular. Son sustancias muy pequeñas, con lo que pueden acceder a muchos sitios, e interaccionar con muchas secuencias del ADN; son poco selectivos.

En este contexto, hace ya unos años, en nuestro grupo pensamos que si hiciéramos compuestos del mismo tipo, pero de mayor tamaño, igual podríamos discriminar mejor unas dianas de otras. Y en concreto nos llamó la atención este compuesto de rutenio con un ligando terpiridina, otro bipiridina y un cloro (Figura 10, izquierda), que es relativamente voluminoso debido a sus ligandos, y estéticamente atractivo. Según un artículo publicado en 1995, el compuesto no presenta toxicidad, pero, sí interacciona con el ADN, aunque no se daban detalles. El tema nos pareció intrigante, y por ello decidimos estudiar la reactividad de este complejo con el ADN.

Y, de hecho, pudimos comprobar que efectivamente este compuesto químico de rutenio era capaz de unirse al ADN, a través de las guaninas, pero solo de aquellas que están en zonas accesibles, por ejemplo, en las posiciones terminales de

la doble hélice, o en zonas laterales de unas estructuras de ADN llamadas quadruplex como esta que corresponde al oncogen MYC (Figura 10, derecha), y que juegan un papel muy relevante en el control de la expresión génica.

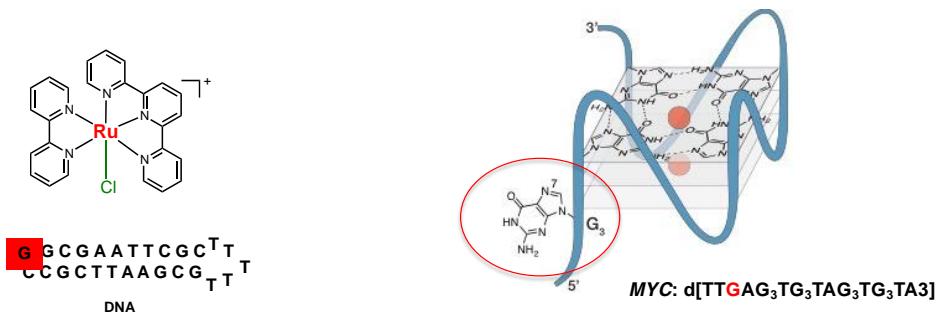


Figura 10. Estructura del complejo de rutenio, y guaninas a las que se une (en rojo).

Esta selectividad deriva de un tamaño molecular relativamente grande. También observamos que la unión a este ADN quadruplex de MYC provoca un cambio en su estructura, por lo que asumimos que podría tener algún efecto biológico. Y efectivamente comprobamos que se alteraba la expresión de este gen MYC, pero en lugar de disminuir, que era lo que se pretendía, lo que había era un ligero aumento.⁷

Obviamente, esto fue un poco decepcionante, pues nadie quiere aumentar la expresión de oncogenes, pues son genes responsables de promover el cáncer. Por esto, la parte biológica del proyecto pasó a un segundo plano, hasta que pudimos entrar en contacto con el Dr. Bruno Sáinz de Madrid, biólogo celular, y experto en células madre de cáncer. Bruno explicó

⁷ J. Rodríguez, J. Mosquera, J. R. Couceiro, M. E. Vázquez and J. L. Mascareñas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15615.

que estas células son una minoría en la población del tumor, pero muy difíciles de eliminar, y en la mayoría de los cánceres son las responsables de las recidivas y la resistencia a la quimioterapia. También me dijo que estas células suelen tener niveles bajos de MYC y que podría ser útil aumentarlo; así que le proporcioné un poco de compuesto y realizó diferentes ensayos.

Unos meses después me envió un mensaje con fotos en las que se observaba que este complejo de rutenio era capaz de disminuir la población de células madre de cáncer *in vitro*, en cultivos celulares, lo cual era un tanto sorprendente. Entonces lo que hizo Bruno fue implantar en ratones células madre de cáncer de páncreas, parte de las cuales se habían tratado con nuestro compuesto. La buena noticia, es que, en los ratones con células tratadas, el tumor apenas crecía, mientras que en los demás sí (Figura 11). Esos resultados iniciales llevaron a patentar los descubrimientos,⁸ y a iniciar una investigación ya más seria para profundizar en el asunto.

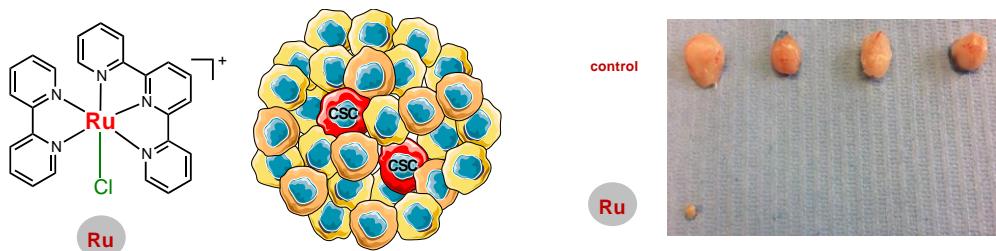


Figura 11. De izquierda a derecha, estructura del complejo de rutenio, representación de las células madre de cáncer, y resultados del crecimiento de tumores implantados en ratones, según hayan sido o no tratados con el complejo de rutenio.

⁸ Complejos de Rutenio para el tratamiento del cáncer, ES2594499A1 (2017).

En general, los resultados de los estudios posteriores han sido buenos y Bruno ha comprobado que realmente este compuesto también puede actuar cuando se inyecta de forma intravenosa a ratones provistos de tumores humanos implantados, tanto de páncreas, como de colon o incluso osteosarcomas, deteniendo el crecimiento del tumor.

Un aspecto curioso, es que los estudios sobre el mecanismo de acción que hemos hecho indican que su actividad no se debe a un efecto sobre el oncogén MYC, como pensábamos al principio, sino a la inhibición de la expresión de genes clave en el funcionamiento de las mitocondrias de estas células.

En resumen, aunque este proyecto se inició por mera curiosidad, aquí estamos ahora, tratando de averiguar si podemos dar el siguiente paso y comenzar los ensayos clínicos.

La historia de este complejo de rutenio creo que sirve para ilustrar de nuevo la idea de que en ciencia no es solo importante aquello que busca una aplicación inmediata. También es esencial proteger e incentivar la creación y la búsqueda de nuevo conocimiento. Las aplicaciones, en su caso, llegarán, y de forma muchas veces inesperada, y podrán tener una influencia determinante en el progreso social.

Alguien decía que **más importante que conocer lo útil, es lo útil de conocer.**

Ya Kennedy, en un discurso a la academia de ciencias americana a principio de los 60 destacaba la relevancia de la

investigación científica fundamental para el futuro de la nación:

“The range and depth of scientific achievement represented in this room constitutes the seedbed of our Nation's future”.

En la misma línea hablaba Obama en 2013, también en la academia:

“And what I want to communicate to all of you is, is that as long as I'm President, we're going to continue to be committed to investing in the promising ideas that are generated from you and your institutions, because they lead to innovative products, they help boost our economy, but also because that's who we are”.

Me resulta especialmente atractiva esta otra afirmación de Obama en su discurso:

“We don't want our kids just to be consumers of the amazing things that science generates; we want them to be producers as well. We've got to make sure that we're supporting that next generation of dreamers and risk-takers — because if we are, things will be good”.

Es fundamental que nuestros jóvenes sean actores del progreso, y no meros receptores. El Premio Nobel de Economía de 2018, Paul Romer, decía que hay dos tipos de optimismo. El complaciente, que es el de un niño esperando regalos, y el condicional, el de un niño que está pensando en construir una casa en un árbol: *“si consigo algo de madera y clavos y*

persuado a otros niños para que ayuden a hacer el trabajo, podemos terminar algo realmente genial”.

Es en esta mentalidad optimista y creadora, aderezada con conocimiento y cultura, donde creo que puede radicar el éxito de la sociedad del futuro.

Pedro Miguel Echenique, suele afirmar que la sociedad del siglo XXI tiene que fundarse en el conocimiento, en qué se va a basar si no, ¿en la ignorancia? También afirma que solo una sociedad científicamente formada será más culta y libre para tomar decisiones relevantes para su futuro.

En este contexto es interesante recordar lo que escribía Arturo Pérez Reverte, en su famosa y preciosa CARTA A MARÍA: *“Tienes catorce años y preguntas cosas para las que no tengo respuesta. Yo sólo puedo escribirte que no hay varitas mágicas, ni abrete sésamos. Ésos son cuentos chinos. De lo que sí estoy seguro es de que no hay mejor vacuna que el conocimiento. Me refiero a la cultura, en el sentido amplio y generoso del término: no soluciona casi nada, pero ayuda a comprender, a asumir, sin caer en el embrutecimiento, o en la resignación”.*

Ciencia y cultura, o como co-titula nuestro admirado y añorado amigo, fallecido hace poco, Manuel Sánchez-Salorio, en su libro “Lecciones del sábado”, ese intento de mantenerse al mismo tiempo tranquilo y excitado.

He dicho

DISCURSO DE CONTESTACIÓN

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Farmacia de Galicia, Dignísimas Autoridades, Ilustrísimos miembros de esta Academia, Señoras y Señores

Introducción

Me cabe hoy el honor y el placer de responder en nombre de esta Academia al discurso de ingreso pronunciado por el **Ilmo. Prof. D. José Luis Mascareñas Cid**. Tengo por cierto que en mi elección han concurrido las circunstancias de nuestro común origen, ya que ambos estudiamos la misma carrera, **Ciencias Químicas**, en la que obtuvimos la Licenciatura y el Doctorado, y ambos nos inclinamos hacia la misma gran rama de la **Química** de entre las que esta disciplina se nos presenta, más que nada por motivos de conveniencia académica, como dividida: la **Química Orgánica**.

Conocí al **Prof. Mascareñas** hace unos 38 años cuando, siendo el un joven licenciado iniciándose en su tesis doctoral, con asiento en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química, y quien les habla el Catedrático y director del correspondiente Departamento en la Facultad de Farmacia, vino a pedirme el poder utilizar un equipo de

cromatografía de gases del que nosotros disponíamos. Naturalmente, el permiso le fue concedido y durante algún tiempo fue frecuente ver al joven Mascareñas deambular por nuestro laboratorio. Es cierto que, salvo ese primer encuentro, no tuve por entonces mayor interacción con él, pero sí me enteré de lo asombrados que estaban mis doctorandos de lo bien que se manejaba Mascareñas con un tipo de instrumento con el que, al parecer, nunca había tenido contacto.

A partir de 1986, la unificación de ambos Departamentos propició mayores encuentros entre las personas de uno y otro origen y ello sin duda condujo a un mayor conocimiento mutuo y, en mi caso, la posibilidad de ir descubriendo detalles de los logros de J. L. Mascareñas, en los ámbitos científico y académico, antes de que su fulgurante carrera profesional le hiciese merecedor del público y general reconocimiento como personaje notable.

Sobre el nuevo académico

En efecto, tenemos hoy ante nosotros un ejemplo óptimo del resultado a que puede conducir la conjunción de inteligencia, constancia y trabajo intenso y bien realizado, en un ambiente que todos hemos vivido, el de una Universidad española de mediano tamaño durante los últimos 36 años. Permítaseme, en consecuencia, un sucinto bosquejo biográfico.

Esquemáticamente, diremos que este alaricano de 61 años obtiene la Licenciatura en Química en 1984 y presenta en el año 1988 su Tesis Doctoral, realizada bajo la dirección de los Profesores Luis Castedo y Antonio Mouríño, de la **USC**. Su formación científica se abre a nuevos horizontes a través de estancias postdoctorales en dos prestigiosas universidades americanas: **Stanford** y **Harvard**. En la primera (2 años con el **Prof. Paul A. Wender**) se inicia en el desarrollo de **catalizadores metálicos** aplicados a **procesos sintéticos** en **Química Orgánica**. En la segunda (6 meses como **investigador asociado**, con el **Prof. Greg A. Verdine**), en el ámbito de lo que en España se ha venido en denominar **Química Biológica**,¹ estudiando, desde el punto de vista químico, algo tan esencialmente biológico como son las **interacciones proteínas-ADN**.

¹ En realidad, **Biología Química**, si hemos de traducir correctamente el nombre de la disciplina en otros idiomas europeos: inglés (**Chemical Biology**), francés (**Biologie Chimique**), alemán (**Chemische Biologie**).

Esta segunda estancia es más corta, pues por entonces ya ha tenido su primer nombramiento académico que le liga a la **USC** como Profesor Ayudante (1991), y tiene que compaginar dicha estancia con sus obligaciones docentes. Dentro del escalafón académico, la vinculación estable con la **USC** le llega al ser nombrado **Profesor Titular de Química Orgánica** (1993). Su pasión por la apertura a nuevos horizontes científicos le llevan a realizar una ulterior estancia de 6 meses en **Harvard** (1995).

Su carrera académica dentro de la **USC** alcanza la plenitud al ser nombrado **Catedrático de Química Orgánica** (2005). Cabe mencionar aquí, que también ha sido **Profesor visitante** por períodos de dos meses en dos prestigiosísimas instituciones de enseñanza superior: la **Universidad de Cambridge** (UK, 2009, a invitación del **Prof. Chris Abell**) y el **MIT** (USA, 2013, a invitación de la **Prof. Alice Ting**).

Claramente, fue el conjunto de sus primeras estancias americanas lo que le inspiró el desarrollo de sus propias líneas de investigación. No puede decirse, sin embargo, que sus comienzos fuesen fáciles. En alguna alusión a su independencia funcional, el mismo ha mencionado que hasta 1998 no dispuso de una campana de laboratorio propia,² ni de una infraestructura mínima con que iniciar proyectos de cierto riesgo.

² Para los no familiarizados con el ambiente de los que nos dedicamos a la Química, cabe explicar que la campana de laboratorio supone la unidad mínima de “espacio vital” para realizar investigación. A escala mundial, se podrían contar jugosas anécdotas de luchas por conseguir campanas de laboratorio entre grupos de investigación que comparten otras facilidades, pero baste decir que cuando un renombrado químico orgánico va a ser fichado por alguna Universidad, uno de los puntos de negociación, tan importante como su sueldo, suele ser el del número de campanas de las que podrá disponer.

Pero volvamos a las líneas de investigación por las que ha transcurrido el devenir científico del **Prof. Mascareñas**. Aunque en su disertación ha aludido a algunos de sus logros, así como al contexto en que se han producido, permítaseme glosar sucintamente las coordenadas conceptuales en las que se encuadran.

Como hemos aludido antes, el **Prof. Mascareñas** se inició y cultivó como investigador independiente en dos campos de la Química aparentemente muy dispares: la **Catálisis química** (con el desarrollo de **catalizadores metálicos** aplicados a procesos de síntesis de **moléculas orgánicas**) y la “**Química Biológica**” (con el estudio de las interacciones entre **ácidos nucleicos** y **xenomoléculas**). En ambos obtuvo, desde el principio, notables resultados.

Así, su trabajo en **Catálisis** condujo al descubrimiento de numerosas cicloadiciones de ciclopropanos catalizadas por metales, siendo pionero en el descubrimiento de **reacciones de cicloadición catalizadas por platino y oro**. La metodología desarrollada, la aplicó luego a la síntesis total de determinados agentes antitumorales. Posteriormente descubriría otras muchas cicloadiciones catalizadas por oro: procesos [4+2], versiones asimétricas o reacciones en tandem. También ha sido uno de los pioneros mundiales en combinar **reacciones de activación C-H con procesos de cicloadición**. Además, todo este trabajo en metodología sintética ha estado acompañado por estudios mecanísticos, que han aportado nuevas contribuciones conceptuales a la **Química organometálica**. De hecho, su grupo es considerado una referencia internacional en el campo

de la **catálisis con metales de transición**, especialmente en el desarrollo de **tecnologías de cicloadición**.

En el campo de la “**Química Biológica**” el **Prof. Mascareñas** comenzó a trabajar con un estudiante (1998) en un proyecto de diseño de **moléculas sintéticas capaces de interaccionar con genes**, cuando nadie en España (y pocos en Europa) se dedicaba a en este tipo de temas. Tras dos años de trabajo, se obtuvieron resultados que se publicaron en dos influyentes artículos en *Angew. Chem. Int. Ed. (2000 y 2001)*. En el primero, se presentó una de las primeras aplicaciones en **Química biosupramolecular** de conmutadores que responden a luz, tema hoy en día, de gran actualidad; en el segundo, una nueva estrategia para el reconocimiento de **ADN**. Es importante reseñar que estos eran esencialmente los primeros artículos publicados desde España sobre temas fronterizos entre **la química sintética y la biológica**, en una revista de máxima difusión mundial. Estas publicaciones le permitieron conseguir nuevos proyectos, consolidando esta línea de investigación y generando nuevos resultados, principalmente en el ámbito de la **Química biosupramolecular**, con los que ha mantenido en los años siguientes un nivel muy competitivo de innovación y creatividad.

Pues bien, la capacidad investigadora, creatividad y visión interdisciplinar del **Prof. Mascareñas** alcanzan su máxima expresión en la conjunción de las dos anteriores líneas de investigación, mediante el desarrollo de un programa de **Química bioorgánica** orientado al desarrollo de herramientas sintéticas capaces de actuar a nivel biológico. Su

objetivo es diseñar **catalizadores metálicos no naturales** capaces de actuar en los **entornos biológicos típicos de las enzimas**, es decir, en el **seno de células vivas**. Se trata de un enfoque rompedor, en la frontera entre la **Química sintética** y la **Biología celular**, con enormes potencialidades tanto industriales como terapéuticas, que en su día mereció la concesión de una importante **Advanced Grant** por parte del **European Research Council (ERC, 2014)** y, más recientemente, de una **Proof-of-Concept Grant** por parte del mismo organismo (**ERC, 2020**). De hecho, el trabajo del grupo que dirige el **Prof. Mascareñas** le ha permitido situarse entre los tres más importantes a nivel mundial en este campo.

En cuanto al volumen y calidad de su investigación científica podríamos citar esquemáticamente, siguiendo la metodología al uso:

- **44** Tesis doctorales dirigidas (otras **12** en curso).
- Mas de **200** artículos científicos publicados en revistas **JCR** (Journal of Citation Reports). De ellos, **160** en los últimos 15 años, prácticamente todos en revistas del máximo prestigio internacional, como ***Nature Commun.*** (3), ***J. Am. Chem. Soc.*** (23), ***Angew. Chem. Int. Ed.*** (27), ***Chem. Sci.*** (16), ***ACS Catal.*** (7), ***ACS nano.*** (2), ...
- **18** capítulos de libros.
- **24** solicitudes de patente, de ellas **6** concedidas, y de éstas una ya licenciada y dos en fase de valorización para un uso biomédico.

- Mas de **8 M€** de financiación para sus proyectos en convocatorias competitivas (desde la **XdG** o del **MEC**, al **ERC** de la UE y **Fundación La Caixa**) en los 10 últimos años.
- Mas de **140** Intervenciones como Conferenciante invitado en los más prestigiosos Congresos e Instituciones internacionales, tomando también parte activa en la organización de diversos conferencias científicas nacionales e internacionales. Recientemente ha sido nombrado Presidente de la **SCS Bürgenstock Conference 2025**, probablemente el congreso de química de mayor prestigio internacional (siendo el tercer español en 60 años de su historia).
- Mencionaremos también, que es Socio fundador de una empresa “spin off” de la **USC: MD Use Innovations SL**.

Podríamos seguir aportando más datos numéricos interesantes, pero los omito en aras de la necesaria brevedad y porque, como los anteriores, se quedarían en poco tiempo desfasados.

Otros rasgos destacables del CV del **Prof. Mascareñas** son los premios, reconocimientos, nombramientos y galardones diversos con los que ha sido distinguido por parte de publicaciones, asociaciones científicas, fundaciones y otros colectivos:

Premio de **Química Orgánica Janssen Cilag** de la **RSEQ** (2009).

Insignia de Oro de la **USC** (2013).

Distinción como **Galego do ano**, del Grupo Correo Gallego (2014).

Medalla de Oro de la **RSEQ** (máximo galardón en Química en España, 2015).

Perfil personal resaltado en la revista *Angew. Chem. Int. Ed.* (2015).

Representante español en la **División de Q. Orgánica** de la **Eur. Chem. Soc.** (EuChemS, 2016).

Miembro de la **European Academy of Sciences (EurASc)**, 2017).

Premio de la **Crítica de Galicia** (modalidad de investigación; 2018).

Medalla Antonio Casares, en reconocimiento a una trayectoria científica de excelencia (**RAGC**; 2019).

Vicepresidente de la Real Sociedad Española de Química (**RSEQ**, 2021).

Con todo, mención aparte merecen otros interesantes frutos de la labor del **Prof. Mascareñas**, que constituyen para él motivo de especial satisfacción.

A) Labor formadora de su grupo de investigación.

- Sin duda, su más preciado logro. El **Prof. Mascareñas** ha resultado ser un exitoso mentor como lo demuestra

la trayectoria y evolución profesional de anteriores miembros de su grupo. A este respecto, cabe destacar:

- **Muchos** miembros de su equipo obtuvieron o se encuentran disfrutando de diversas becas y ayudas del tipo *Juan de la Cierva* (10), *Ramón y Cajal* (9), *Marie Curie* (8), *ERC Starting Grant* (2) y/o han recibido prestigiosos premios de diversas instituciones: *RSEQ Premio a Jóvenes investigadores* (4) y a la Mejor Tesis Doctoral en Química Biológica (3), Premios Lilly a la Mejor Tesis Doctoral (8) así como distinciones, *Thimie Chemistry Award* (1), *Human Frontier Science Program Career Development Award* (1), *IUPAC-Solvay International Award for Young Chemists* (1), *SusChem Predoc Mestrelab Award for the best paper published by a doctoral student* (1), etc.
- **18 estudiantes egresados del grupo han desarrollado carreras académicas** y se han establecido como profesores en diversas instituciones superiores: 10 en España y 8 en otros países (Argentina, Alemania, USA, India, Chile, Reino Unido).
- **Otros** disfrutan actualmente de puestos postdoctorales en diversos centros de investigación de España (4) o del extranjero (3; Portugal y Reino Unido).
- **Otros** ocupan posiciones relevantes en diversas empresas, principalmente del ámbito químico-farmacéutico, o puestos de gestión en universidades o empresas de difusión-divulgación científica.

B) Creación del Grupo especializado de “Química biológica” en el seno de la RSEQ.

- Como consecuencia de su actividad pionera en "**Química Biológica**", fue seleccionado por la **RSEQ** en 2012 para fundar y lanzar el "**Grupo de Química Biológica**", del que fue su primer presidente, hasta 2017. Este grupo es ahora uno de los grupos especializados más grandes de la **RSEQ**, con cerca de 300 miembros, lo cual es significativo si se considera que la comunidad internacional en este campo es más bien pequeña.

C) Dirección científica del CiQUS (Centro singular de investigación en Química Biológica y Materiales Moleculares de la Universidad de Santiago).

- Desde que el **Prof. Mascareñas** se hizo cargo de la misma (2014) y como resultado del modelo de autoexigencia y rendición de cuentas impuesto al mismo, el centro (con un total de 180 miembros y 18 grupos de investigación) ha duplicado el índice de impacto medio de sus publicaciones (actualmente en torno a 7,5) y triplicado la captación de fondos competitivos, pasando de disponer 1 a 11 Proyectos financiados por el **ERC**. Hoy en día, el **CiQUS** es una prestigiosa y renombrada institución de investigación de referencia internacional en el campo de la **Química**, que atrae a jóvenes investigadores de talento que desean iniciar una carrera independiente.

Finalmente, no quisiera terminar este esquemático paseo por el CV del Prof. Mascareñas sin mencionar su implicación en labores de **divulgación** y **difusión** de la Ciencia en Galicia, como lo demuestra el haber gestionado la venida de 4 Premios Nobel para intervenir en el **Programa ConCiencia**, o haber sido el padrino de la investidura como ***Doctor honoris causa*** de la USC del también Premio Nobel, Ben Feringa.

Sobre su discurso

Al comienzo de su discurso de entrada en esta Real Academia, el **Prof. Mascareñas** nos transmite una protocolaria semblanza de su antecesor en la posesión de la medalla nº 5 como académico numerario, nuestro querido colega el **Prof. Francisco Díaz-Fierros Viqueira**. De él menciona, aparte de sus logros científico-académicos, su vena humanística, que reivindica como constituyente fundamental de todos los intelectuales bien formados, científicos incluidos. Y cuando, unas líneas más adelante, hace alusión al singular personaje Prof. Modesto Seara Vázquez, alaricano como él, y vuelve a resaltar la necesidad de una apropiada formación básica interdisciplinar que no olvide los aspectos humanísticos, nuestro nuevo académico nos está mostrando sus sentimientos y pulsiones sobre el tema. Bienvenido al club de los que así pensamos.

Como es habitual, el **Prof. Mascareñas** no puede dejar de agradecer a quienes desde diversos ámbitos (familiar, académico, profesional, social) han contribuido de una u otra forma a su éxito profesional y a su llegada a esta Academia. Naturalmente, estas son manifestaciones de su más estricta intimidad, que no me corresponde comentar a mí.

Sí en cambio me detendré un poco en glosar el resto de su discurso para resaltar, no sólo las interesantes ideas directrices contenidas en el mismo, sino sobre todo la fructificación de conceptos y evocaciones que llega a suscitar en un oyente

receptivo, poniendo como muestra, sin duda incompleta, las suscitadas en quien les habla.

Pudiera parecer sorprendente que la primera manifestación que hace sea la reivindicación de su trabajo como un “divertimento”. Pero claro, no es un divertimento cualquiera; es la manifestación más prístina de la pura curiosidad intelectual por conocer cosas nuevas, por expandir los límites del saber. Es responderse a numerosas preguntas del tipo: ¿Qué pasaría si ...?

En nuestra Ciencia, la Química, existen diversos dogmas. Algunos tan establecidos (como la estructuración de la materia en individualidades a las que denominamos **átomos** o el número de Avogadro) que no reparamos en ellos. Pero hay un dogma implícito en todo nuestro trabajo, para mi fundamental aunque pocas veces se enuncia de una manera explícita: Que “las propiedades de cualquier material o sustancia, dependen de su estructura química”. El corolario que se deduce es que necesitamos **conocer** la estructura química para poder **explicar** sus propiedades (sean estas físicas, químicas, biológicas). De hecho, el saber químico acumulado nos permite **intuir**, **estimar** o, en su caso, **predecir** el comportamiento de cualquiera material o sustancia química que imaginemos. Hace unos cuarenta y ocho años, en un documento oficial necesario para determinada promoción en mi carrera académica,³ escribí una frase que puede considerarse la extrapolación final de dicho corolario: “La Química alcanzará su plenitud cuando para cada necesidad los químicos seamos capaz de **diseñar** la estructura

³ Franco Fernández: *Memoria de la oposición a Profesor Agregado de Universidad*. 1975.

que cumpla con el objetivo deseado” (sea éste una resistencia mecánica, la resistencia a la degradación corrosiva, el olor de una fragancia, el color de un tinte o un pigmento de pintura, la actividad de un medicamento para curar o aliviar una enfermedad, la resolución de un problema de contaminación ambiental, etc., etc.).

Esos diseños pueden ser muy diversos, dependiendo fundamentalmente del tipo de fuerzas (**enlaces**) que mantienen unidas a los átomos en cada material: el **enlace metálico** (en las aleaciones, en los semiconductores sin los cuales no sería posible la actual circuitería electrónica), el **enlace iónico** (en las sales, en los materiales cerámicos) y el **enlace covalente** y las **fuerzas de Van de Waals** (en las **micromoléculas**, tales como la gran mayoría de los fármacos, y en las **macromoléculas**, tanto las artificiales: plásticos, como las de naturaleza biológica: proteínas, ácidos nucleicos).

Pero **diseñar** una estructura, no implica disponer materialmente de ella, bien porque no exista en la naturaleza, o bien porque se encuentre en cantidades minúsculas, inapropiadas para un uso deseable. De ahí la importancia de la “**Síntesis química**”, entendida en el caso de las sustancias moleculares como la construcción de moléculas complejas a partir de otras más sencillas. Es como la construcción de un gran edificio a partir de materiales fácilmente asequibles. Este es el aspecto arquitectónico, artístico, de la actividad a la que, con el desarrollo de nuevas rutas sintéticas, el **Prof. Mascareñas** nos ha recordado que se dedica.

Si retomamos el símil arquitectónico, el que una gran obra se pueda construir no implica que siempre se logre hacerla en un tiempo apropiado. Es el eterno dilema entre lo materialmente posible *vs.* el tiempo necesario para lograrlo. A nivel químico, las trasformaciones sólo se pueden producir cuando son termodinámicamente posibles; otra cosa es que se produzcan a una velocidad apropiada, baja, o casi nula. Para estos últimos casos, es donde entran en juego los **catalizadores**, esa especie de “*varitas mágicas*” que aceleran las reacciones químicas, y permiten acometer los correspondientes procesos productivos en condiciones de un mayor rendimiento material, menores costes en materias primas, menor consumo energético y/o mayor sostenibilidad ambiental.

De la búsqueda y desarrollo de catalizadores también nos ha hablado en su discurso el **Prof. Mascareñas**. La mayoría de los catalizadores se basan en los metales, no tanto como materiales metálicos, como en forma catiónica, formando parte de **complejos** en los que se **ligan** a entidades neutras y/o aniónicas, los famosos **ligandos**, algunas inorgánicas, muy sencillas, pero también orgánicas, que ya tienen en sí mismas una cierta estructura molecular. Si tenemos en cuenta la variabilidad en la naturaleza del metal, en el número y naturaleza de los ligandos, en su geometría alrededor del catión metálico central, se entiende que la actividad catalítica de estos complejos metálicos pueda tener un número casi ilimitado de posibilidades de las que el nuevo académico nos ha mostrado algunos notables ejemplos, que van desde los biocatalizadores que la propia naturaleza aprovecha para gestionar procesos bioquímicos fundamentales, caso del

transporte de oxígeno por la **hemoglobina**, hasta el uso de catalizadores en procesos de síntesis química convencional aplicables, por ejemplo, en procesos químicos de obtención sostenible de fármacos tan interesantes, como el **imatinib**.

A continuación, nos ilustra el **Prof. Mascareñas** sobre determinados complejos metálicos en cuyo descubrimiento su grupo de investigación ha sido pionero, y que constituyen el trasfondo sobre el que se asienta una de líneas más actual, novedosa, rupturista y motivadora de su investigación: la **catálisis artificial en el seno de células vivas**. Esta línea implica explorar hasta dónde se pueden crear nuevas funcionalidades en células y organismos, mediante una **reactividad inventada por el hombre**, es decir, no programada por la evolución. En otras palabras, escudriñar, forzándolos, los límites de la naturaleza. Sus magistrales explicaciones no necesitan de glosas adicionales y nos excusan de ulteriores comentarios, salvo el de resaltar que se trata de una ventana abierta a nuevas modalidades de tratamientos quimio-terapéuticos impensables hasta el momento.

Otros aspectos interesantes sobre los que nos ha ilustrado el nuevo académico es sobre la utilidad que ya tienen determinados complejos metálicos como agentes terapéuticos. De sus palabras, me interesa destacar aquí sus comentarios sobre el contexto de ambiente intelectual en el que se han desarrollado: el de ir en contra de **dogmas negativos preestablecidos**, en este caso el de que la alta toxicidad de los metales de transición impediría su uso como fármacos. A este respecto, permítaseme recordar aquí una divertida, aunque no sé si suficientemente conocida, anécdota.

En la sesión de la Académie des Sciences de Paris, celebrada el 18 de febrero de 1895, y como fruto de la discusión que siguió a una ponencia presentada por el Catedrático de Mecánica Aplicada de la Universidad de Toulouse, se aprobó **por unanimidad** una resolución que decía lo siguiente: *"El vuelo de máquinas más pesadas que el aire mediante el uso de fuerzas mecánicas es completamente impracticable"*. Menos mal que los hermanos Wright, en Carolina del Norte, no debieron tener noticia de dicha resolución o, si la tuvieron, no le hicieron caso, y en 1903 demostraron factualmente que sí era posible el vuelo sostenido y controlado con este tipo de aparatos.

Al igual que en esta clásica anécdota, tanto la alusión a Katalin Karikó por el uso de los ARNm en la producción de vacunas como el proceso de descubrimiento de los *cis*-platinos por el biofísico Barnett Rosenberg que nos describe el **Prof. Mascareñas**, ponen de manifiesto el peligro que puede suponer para el avance científico-tecnológico el establecimiento de ciertos prejuicios que llegan a tenerse como dogmas. Más aún, sin la capacidad de mantener la mente despierta, dando prioridad a la curiosidad por aumentar el conocimiento, aun después de verificar como erróneas sus propias hipótesis iniciales que mostró Rosenberg, concluyendo que en su experimento la inhibición de la proliferación celular no era debida a la intervención de un fenómeno físico (establecimiento de un campo eléctrico) sino a la aparición de una nueva especie química, no hubiera sido posible el descubrimiento del *cis*-platino ni el subsiguiente desarrollo de los actuales antitumorales de platino, mediante la modulación

estructural que tan magistralmente se nos ha descrito en el discurso de nuestro nuevo académico.

La capacidad de mantener la mente despierta y la curiosidad por comprender los fenómenos, tantas veces inesperados, que surgen ante nuestros ojos, son fundamentales para expandir las fronteras del conocimiento y conducir finalmente a descubrimientos útiles. Esta es otra de las ideas-fuerza que siempre trata de transmitir el **Prof. Mascareñas**, y que aquí nos ha puesto en evidencia con el relato sobre el descubrimiento de complejos de rutenio, que su grupo está investigando como potenciales agentes terapéuticos, activos frente a determinados tipos de cáncer. A ello podríamos añadir la necesidad de reformular hipótesis iniciales cuando éstas se muestran total o parcialmente erróneas o la de colaborar con científicos de otros campos, en **investigaciones interdisciplinares**, aunque sobre esto último, ante una audiencia familiarizada con el **desarrollo farmacéutico**, no creo que tenga necesidad de insistir.

La investigación totalmente libre (como paradigma de la satisfacción de la mera curiosidad del investigador, **investigación fundamental**) *vs.* la investigación dirigida (como paradigma de la necesidad de abordar problemas concretos, **investigación aplicada**) alimenta un debate de permanente actualidad, que a veces se torna particularmente intenso cuando se aborda el tema de su financiación. La realidad, en mi opinión, es que ambas son necesarias, pues ambas con frecuencia se necesitan y se interalimentan, especialmente cuando al frente de las mismas se encuentra una

persona con mente abierta e inquisitiva, como es el caso que nos ocupa de nuestro nuevo académico, quien, al final de su discurso, nos regala con una selección muy personal de pensamientos de notables personajes de la política, la economía, la cultura en general, que abundan en estas ideas.

Querido José Luis:

Es significativo que termines con tales reflexiones tu discurso de ingreso en la **Real Academia de Farmacia de Galicia**, cuyo lema “**Fons artis sanandi**” acabas de aceptar como propio y prometido cumplirlo. Sin duda el aumento del saber científico, que con tu innata curiosidad siempre has perseguido, es el mejor caldo de cultivo para que se produzcan los avances científico-tecnológicos de los que manará esa **fuente del arte de sanar** que todos necesitamos.

Esta **Real Academia**, al congratularse de tu ingreso en la misma y darte la bienvenida en su seno, te desea que los logros de tu trabajo continúen reportando avances significativos en el conocimiento científico que la alimenten y cuenta, al mismo tiempo, con tu implicación en sus trabajos y objetivos.

He dicho.