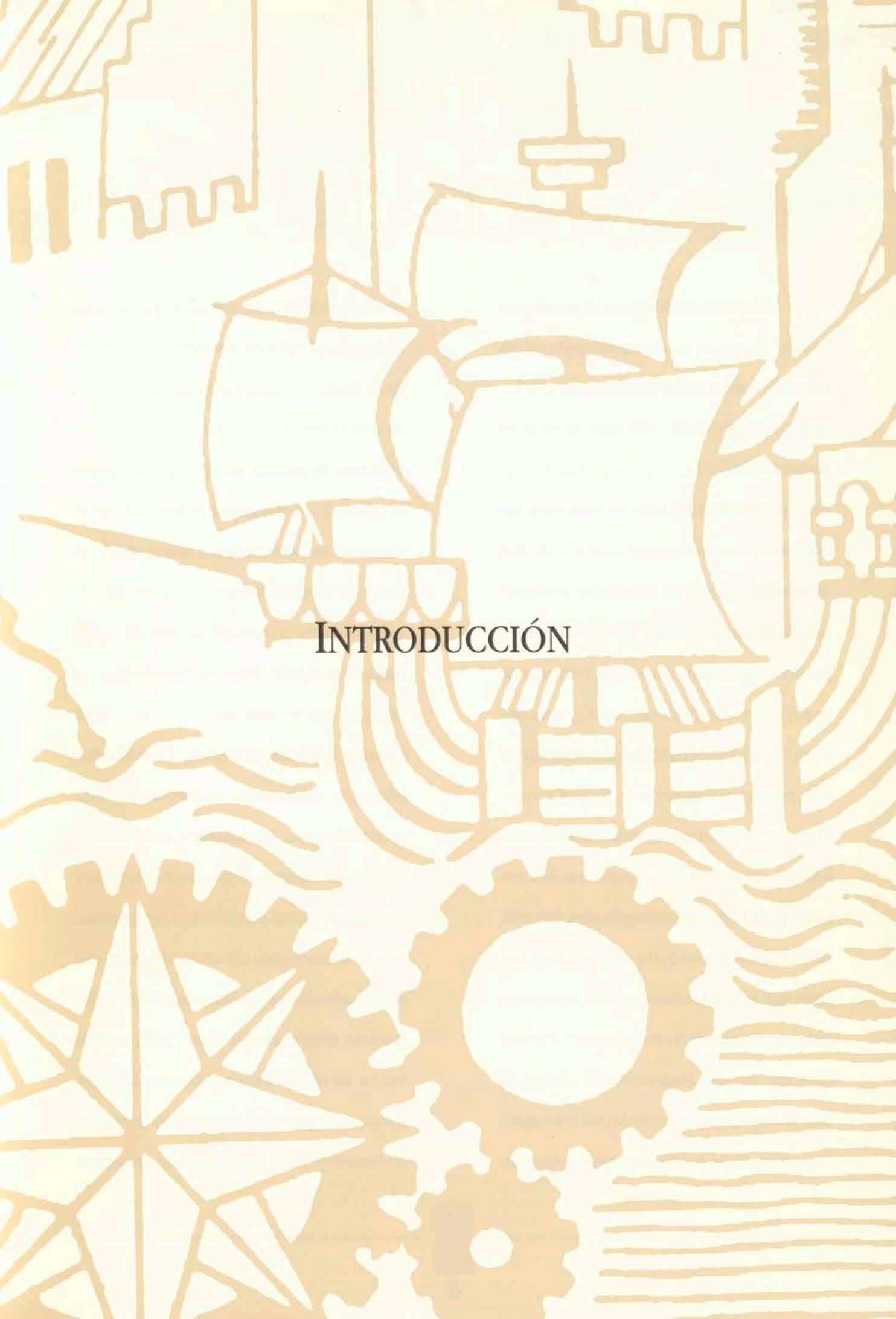


MEMORIA
DE ACTIVIDADES
1992/1993





INTRODUCCIÓN

Al editar esta Memoria, la Fundación Ramón Areces se propone, al igual que en ediciones anteriores, exponer detalladamente las actividades realizadas durante el bienio 1992/93.

Cumpliendo, una vez más, con los objetivos fundacionales y con el que fue mantenido criterio de su creador e impulsor, D. Ramón Areces, la Fundación ha puesto su principal empeño en fomentar la investigación científica y técnica y en contribuir a la formación de nuevos científicos e investigadores españoles. Así, en primer lugar, he de destacar la convocatoria y realización de dos nuevos Concursos Nacionales para la adjudicación de Ayudas a la investigación científica y técnica, que, en estas dos últimas ediciones, han comprendido proyectos relacionados con neurociencias, enfermedades cardiovasculares, inmunología, genética molecular, bioquímica y biología celular del cáncer, proce-

sos fermentativos, agricultura, medio ambiente, ciencia de materiales y ciencias de la tierra. En segundo lugar, y con el fin de contribuir al desarrollo de los recursos humanos de nuestro país, se ha continuado impulsando un programa de becas destinado a jóvenes graduados, a través del cual pudieran ampliar estudios en prestigiosas universidades y centros de investigación fuera de nuestras fronteras. En este mismo sentido, es de destacar la firma, con el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, de un convenio de cooperación que permitirá a este organismo la contratación de jóvenes científicos que pudieran incorporarse al sistema español de investigación.

Como natural complemento de estas actividades, se han llevado a cabo distintas actividades de divulgación científica, a través de un amplio calendario de simposios, jornadas de trabajo y cursos internacionales para postgraduados, con



participación de relevantes especialistas españoles y de otras nacionalidades.

Además, y animados por la favorable acogida que ha tenido en otras ocasiones, se han organizado una amplia serie de actos culturales, normalmente bajo la forma de ciclos de conferencias, entre los que quiero destacar los realizados en colaboración con las Reales Academias de la Lengua, de Ciencias Morales y Políticas y de la Historia, así como las sesiones realizadas con The British Council.

Otro hecho destacable, y que ha supuesto la culminación de varios años de intenso trabajo e investigación, ha sido la inauguración por SS.MM. los Reyes, del Sistema Informatizado del Archivo General de Indias, realizado por la Fundación en colaboración con el Ministerio de Cultura e IBM España, así como la firma de un protocolo de ampliación de este proyecto, que permitirá desarrollar sus objetivos ini-

ciales e introducir diversas mejoras técnicas en el sistema.

Asimismo, hemos continuado con nuestra política de reforzar las relaciones de la Fundación con su entorno institucional, firmándose acuerdos de colaboración para la realización de proyectos concretos con entidades de muy distinta índole, lo que sin duda contribuirá a mantener la destacada posición de nuestra Fundación en el fomento y estímulo de la investigación y de la cultura en España.

Este es el apretado resumen de las actividades realizadas, a lo largo de estos dos últimos años, por la Fundación Ramón Areces, y que suponen un fiel reflejo de la voluntad expresada por su fundador de ayudar a la investigación en todos sus campos, a la cultura y a su difusión. Este era el propósito de D. Ramón Areces y este es el compromiso que hemos asumido todos los que trabajamos en la Fundación, convenci-

dos de que con esta labor estamos contribuyendo al desarrollo y al progreso de España.

No quiero terminar sin referirme a la desgraciada pérdida del Prof. D. Severo Ochoa, Presidente del Consejo Científico de la Fundación hasta su fallecimiento, el 1 de noviembre de 1993, y de quien se ha dicho que es, probablemente, el científico español de mayor relieve internacional de la segunda mitad del siglo XX, y que para nosotros ha constituido un ejemplo y un símbolo de lo que debe ser un científico. A lo largo de estos años de trabajo en común, hemos encontrado en él a la persona afable, rigurosa y comprometida con la ciencia y el estudio, de tal manera que era fácil contagiarse de su entusiasmo y esfuerzo para sacar adelante cuantos programas o proyectos científicos considerase de interés.

Finalmente quiero expresar mi agradecimiento a todas las personas que

con su trabajo y dedicación colaboran con la Fundación para hacer realidad todos estos proyectos.

Isidoro Álvarez Álvarez
Presidente del Consejo de Patronato



THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

INSTITUTIONAL REPORT



**INFORMACIÓN GENERAL
DE LA FUNDACIÓN**

La Fundación Ramón Areces tiene como objetivo fundamental el fomento y desarrollo de la investigación científica y técnica en España, así como de la educación y de la cultura en general. Fue creada por D. Ramón Areces Rodríguez el 16 de marzo de 1976, quedando clasificada como Fundación Cultural Privada, bajo el Protectorado del Ministerio de Educación y Ciencia, en virtud de Orden Ministerial de dicho Departamento de 28 de septiembre de 1976 (BOE, de 21 de octubre de 1976).

Para conseguir los fines enunciados, la Fundación Ramón Areces procede de la siguiente manera:

1. Adjudicación de Ayudas a la investigación científica y técnica. El procedimiento de adjudicación de estas Ayudas es a través de la Convocatoria de Concursos Nacionales. La Convocatoria especifica los temas sobre los que han de versar las propuestas de investigación que se presenten. En los siete Concursos Nacionales convocados hasta el presente, los temas fijados han sido los siguientes:

- Indicadores del bienestar fetal, y prevención y conducta ante la prematuridad.
- Energía solar.
- Mejora de la utilización de los recursos nacionales para la producción de proteínas.
- Investigaciones sobre Ciencias del mar.
- Agua dulce (superficial y subterránea): retención, prospección, conservación, consumo y regeneración; desalinización del agua del mar.
- Robótica.
- Fitopatología y mejora genética vegetal.
- Neurociencias.
- Enfermedades cardiovasculares.
- Inmunología.

- Genética molecular.
- Bioquímica y Biología celular del cáncer.
- Procesos fermentativos: tecnologías microbianas.
- Agricultura: control biológico de plagas.
- El medio ambiente.
- Ciencia de materiales.
- Ciencias de la tierra.

Para la selección de las propuestas de investigación adjudicatarias de las Ayudas, la Fundación nombra un Jurado compuesto por personalidades de gran relieve en el mundo científico, técnico y cultural.

2. Ayudas puntuales. Se destinan a proyectos de investigación presentados sobre grandes cuestiones de interés general, no incluidos en los temas establecidos para los Concursos Nacionales.

3. Colaboración con otras instituciones. La Fundación, colabora con otras instituciones españolas en la protección, conservación y divulgación del rico patrimonio artístico nacional y en el fomento de la investigación científica y de la cultura en general.

4. Actividades docentes y culturales. La Fundación, a lo largo de cada curso académico, desarrolla un amplio programa de actividades con contenido docente y de extensión universitaria, en general, bajo la forma de conferencias, jornadas de estudio, encuentros de especialistas y cursos de postgrado con participación de profesores e investigadores de distintas universidades.

5. Becas para la ampliación de estudios en el extranjero. La Fundación tiene un programa anual de becas para la ampliación de estudios en

universidades y centros de investigación de fuera de España, en materia de Economía (licenciados), Derecho de las Comunidades Europeas (licenciados), y de Ciencias de la Naturaleza (doctores).

6. Publicaciones. La Fundación publica de su propio fondo editorial obras de interés relevante en diversos dominios científicos y humanísticos.

La Fundación Ramón Areces tiene su sede en la calle Vitruvio, número 5. 28006 - Madrid (España). Teléfono: 563.06.96. Fax: 564.52.43



A stylized illustration in gold lines on a light background. The top half features a large eagle with its wings spread wide, flying towards the right. Below the eagle, a city skyline is depicted with various buildings, including a prominent tower with a crenellated top and a smaller building with a triangular roof. The background is filled with horizontal lines of varying lengths, suggesting a sky or a textured surface.

CONSEJO
DE PATRONATO

CONSEJO DE PATRONATO

PRESIDENTE:

D. Isidoro Álvarez Álvarez

CONSEJEROS:

D. César Álvarez Álvarez

D. José Antonio Álvarez López

D. Lucio Cebrián Alarcón

D. Florencio Lasaga Munárriz

D. Carlos Martínez Echavarría

D. Juan Manuel de Mingo y Contreras

D. Jorge Pont Sánchez

D. José Ramón Tamargo Areces



CONSEJO
CIENTÍFICO

CONSEJO CIENTÍFICO

PRESIDENTE:

Profesor Dr. D. Severo Ochoa (*)

VICEPRESIDENTE:

Profesor Dr. D. Federico Mayor Zaragoza

VOCALES:

Profesor Dr. D. Mariano Barbacid

Profesor Dr. D. José María Medina Jiménez

Profesor Dr. D. José María Segovia de Arana

Profesor Dr. D. Manuel Varela Parache

Profesor Dr. D. Julio R. Villanueva (**)

(*) Falleció el 1 de noviembre de 1993

(**) Vocal representante del Consejo Científico en el Consejo de Patronato



SECRETARÍA
GENERAL

SECRETARÍA GENERAL

SECRETARIO GENERAL:

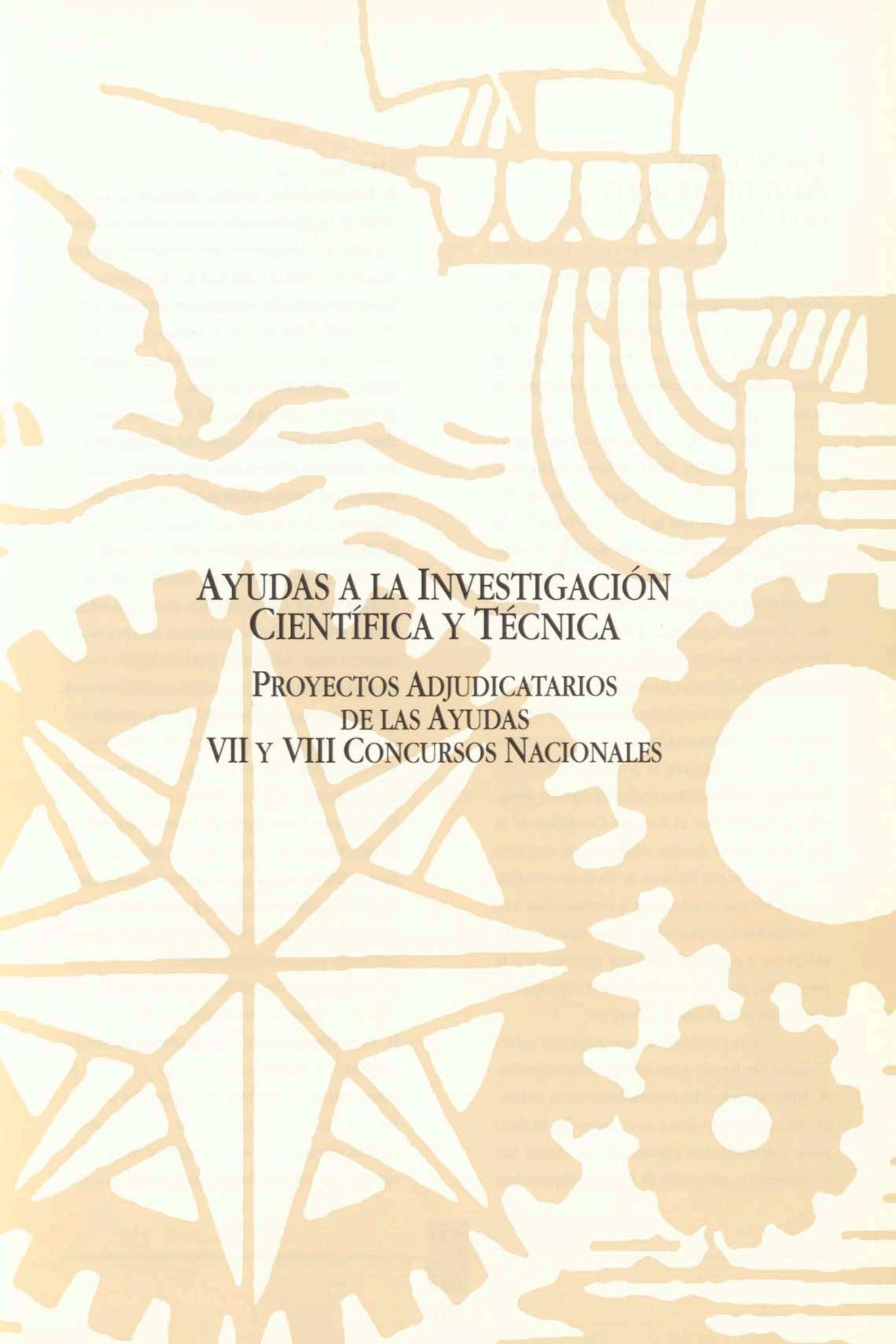
D. Juan A. González-Palomino Jiménez

ADMINISTRACIÓN:

D^a. Carmen Agüí García

RELACIONES EXTERNAS:

D^a. María Margarita de Borbón-Dos Sicilias



AYUDAS A LA INVESTIGACIÓN
CIENTÍFICA Y TÉCNICA

PROYECTOS ADJUDICATARIOS
DE LAS AYUDAS
VII Y VIII CONCURSOS NACIONALES

PROYECTOS ADJUDICATARIOS DE LAS AYUDAS.

Desde sus comienzos la Fundación Ramón Areces ha venido patrocinando la Convocatoria de Concursos Nacionales para la adjudicación de Ayudas a la investigación científica y técnica, actividad que se ha constituido en el objetivo fundamental para el fomento de la investigación en nuestro país.

En las últimas Convocatorias correspondientes a los VII y VIII Concursos Nacionales, se ha aspirado a atender de forma directa algunas de las necesidades que la investigación tiene en España, poniendo al servicio de dicho fin Ayudas suficientemente dotadas para contribuir, además, a la formación de profesionales altamente cualificados, sirviendo de estímulo a nuevos proyectos en beneficio de nuestra sociedad y, en definitiva, de la comunidad científica internacional.

Con motivo de las mencionadas Convocatorias de Ayudas a la investigación, se recibieron un elevado número de proyectos que fueron estudiados por los correspondientes Jurados designados al efecto por el Consejo Científico de la Fundación. Estos Jurados seleccionaron una serie de proyectos según las áreas de las Convocatorias, que son los que se relacionan a continuación. Los investigadores asignatarios de las Ayudas están obligados a presentar informes periódicos a la Fundación, que son estudiados por especialistas nombrados por el Consejo Científico.

Los proyectos de investigación seleccionados han tratado sobre las siguientes materias:

A. Neurociencias. El conocimiento de la fisiología del sistema nervioso a nivel molecular ha dado pasos extraordinarios gracias a la aportación que ha supuesto la aplicación de técnicas bioquímicas

y biofísicas.

B. Enfermedades cardiovasculares. Principal causa de la muerte en los países industrializados (téngase también presente que una elevada proporción de pacientes coronarios mueren súbitamente).

C. Inmunología. Se encuentra en franco progreso, con la definición de nuevas estrategias terapéuticas, y con grandes expectativas en la concepción, diseño y producción de vacunas.

D. Genética molecular. El Proyecto Genoma Humano, cuyo principal objetivo es secuenciar en los próximos años el material genético del ser humano, ha puesto una vez más de manifiesto la importancia de esta ciencia.

E. Bioquímica y Biología celular del cáncer. Los procesos de división celular han sido objeto de profundos y detenidos estudios dentro del amplio campo de la Biología celular y molecular en recientes años. Asimismo, tiene un interés excepcional el estudio de los cambios metabólicos que ocurren tras la activación oncogénica, puesto que el conocimiento de tales cambios puede ayudar decisivamente a la mejora de la quimioterapia anticancerosa.

F. Procesos fermentativos: tecnologías microbianas. Muchas sustancias de gran valor económico son productos del metabolismo microbiano. Antibióticos, aminoácidos y vitaminas son algunos de los muchos productos de los microorganismos que tienen importancia industrial.

G. Agricultura. Control biológico de plagas como alternativa al uso de plaguicidas químicos.

H. El medio ambiente. La degradación del medio ambiente, la contaminación del aire y el agua, la deforestación, la descarga de desperdicios peligrosos y la lluvia ácida, junto con la reciente tendencia a la elevación de las temperaturas de la tierra, aumenta los temores de los países industrializados

y de los que se hallan en vías de desarrollo.

I. Ciencia de materiales. El extraordinario desarrollo de la técnica en los últimos años, unido a la demanda de materiales que posean propiedades muy específicas y controladas, ha creado la necesidad de entender mejor la naturaleza y el comportamiento de los mismos.

J. Ciencias de la tierra. La Geología del subsuelo, los estudios geofísicos, la Mineralogía, la Edafología y la Paleontología en sus múltiples facetas, ofrecen campos de investigación de gran interés. De igual modo, la importancia de la Fitosociología ha crecido considerablemente en los últimos años, al ponerse de manifiesto que su desarrollo podía proporcionar las pautas necesarias para la lucha contra ciertos desastres ecológicos, e incluso, para poner en marcha rápidamente los medios necesarios para paliar sus efectos.

En los VII y VIII Concursos Nacionales para la adjudicación de Ayudas a la investigación científica y técnica, se han seleccionado 53 proyectos, a los que se ha asignado, en su conjunto, 469.434.000 pesetas.

En el acto de entrega de las Ayudas del VIII Concurso Nacional, que tuvo lugar el 8 de marzo de 1993, el profesor D. Francisco Sánchez, Director del Instituto de Astrofísica de Canarias, pronunció una conferencia sobre "El Hombre y la Evolución del Universo".

A. NEUROCIENCIAS.

A.1. MECANISMOS MOLECULARES DE REGULACIÓN DE LA PROLIFERACIÓN Y DIFERENCIACIÓN DE CÉLULAS NEURONALES: EFECTO DE HORMONAS Y ONCOGENES.

Investigadora Principal:

Ana María Aranda Iriarte.

Colaboradora Científica.

Centro de Investigación:

Instituto de Investigaciones Biomédicas.

CSIC. Madrid.

El objetivo de este proyecto es el análisis de los mecanismos moleculares por los que los oncogenes de la familia *ras* y ligandos de la superfamilia de receptores nucleares, como el ácido retinoico o las hormonas tiroideas, regulan los procesos de proliferación y diferenciación neuronal juntamente con factores de crecimiento como el factor de crecimiento nervioso (NGF). El estudio se realiza en líneas celulares tumorales que son morfológicamente indiferenciadas y proliferan en cultivo con rapidez y pueden, además, diferenciarse en cultivo tras tratamientos con distintos factores de crecimiento y agentes hormonales y no hormonales.

En la línea de células PC12, procedentes de un feocromocitoma, tanto el oncogén *ras* como el NGF inducen un fenotipo neuronal con extensión de neuritas, mientras que el ácido retinoico produce la aparición de un fenotipo cromafín similar al producido por hormonas glucocorticoides. En todos los casos estos cambios van acompañados de una inhibición de la proliferación celular. Debido a los bajos niveles de expresión del oncogén *c-erbA*, receptor de hormonas tiroideas, en estas células dichas hormonas no parecen jugar un papel significativo. Por ello, los estudios del efecto de las hormonas tiroideas sobre

proliferación celular se realizan con líneas celulares hipofisarias (GH1, GH4C1), en las que tanto estas hormonas como el ácido retinoico producen un aumento de la transcripción del gen de la hormona de crecimiento, el principal marcador de diferenciación de este tipo celular.

La diferenciación morfológica que induce el oncogén *ras* en las células PC12 parece utilizar los mismos mecanismos que se inducen en modelos en los que este oncogén produce transformación y proliferación celular. Uno de los temas desarrollados en este proyecto ha sido el estudio de la generación de segundos mensajeros que median el efecto de este oncogén. En la regulación de la proliferación celular están implicados lípidos como la fosfatidilcolina. El oncogén *ras* produce un aumento de los niveles de diacilglicerol que no proviene de la hidrólisis de fosfatidil-inositol y que es concomitante a un aumento de los niveles de fosforil-colina. Se ha demostrado que en estos procesos está implicada una fosfolipasa D específica. El hallazgo de una activación transitoria de este enzima en células normales tras estímulos mitogénicos, pero constitutiva en células transformadas por *ras*, establece las bases que pueden explicar la diferencia de comportamiento entre células normales y células transformadas.

Por otra parte los efectos tanto del NGF y *ras* como del ácido retinoico van acompañados de cambios en la expresión de diferentes genes implicados en procesos de crecimiento y diferenciación celulares. Diferentes señales que llegan a la membrana causan una rápida expresión de los denominados "genes tempranos" entre los que se encuentran además de otros factores de transcripción los oncogenes *fos* y *jun*. Se ha observado que tanto el *ras* como el NGF aumentan la transcripción de genes como *KROX-24* o *N10* en células

PC12, mientras que el ácido retinoico produce una inhibición de esta respuesta. En modelos de células hipofisarias, también la T3 es capaz de inhibir la estimulación de la expresión de c-fos, en este caso al menos a través de interferencia transcripcional con el elemento SRE/AP-1 que media la inducción por suero y diferentes mitógenos y oncogenes.

Otros de los mecanismos por los que diferentes hormonas y oncogenes pueden controlar procesos de proliferación y diferenciación celulares es a través de mecanismos autocrinos y paracrinos que regulen la secreción y/o actividad de diversos factores de crecimiento. En el modelo de células PC12 se han realizado estudios del efecto del medio condicionado por células tratadas tanto con ácido retinoico como con NGF sobre la síntesis de DNA en fibroblastos y células epiteliales. En dichos estudios se apreciaba que ambos ligandos tienen un claro efecto sobre la secreción de algún factor al medio de cultivo. En experimentos posteriores se ha demostrado que ambos producen un aumento de la expresión del gen del TGF- β 1 ("transforming growth factor"). Algo similar ocurre en las células que expresan la forma oncogénica de *ras*, así como otros ligandos de receptores con actividad tirosin kinasa como el FGF ("fibroblast growth factor") o el IGF-1 ("insulin-like growth factor-1") que también producen diferenciación neuronal con extensión de neuritas en estas células.

A. 2. ESTUDIO DE LA APORTACIÓN DEL ANÁLISIS CUALITATIVO DE LOS TRASTORNOS COGNITIVOS AL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL PRECOZ DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

Investigadora Principal:

María Jesús Benedet Álvarez.

Profesora Titular del Departamento de Psicología Básica.

Centro de Investigación:

Facultad de Psicología.

Universidad Complutense. Madrid.

En los últimos años, las técnicas de neuroimagen han demostrado que diferentes estructuras cerebrales están implicadas en los diferentes tipos de demencias. Paralelamente, la psicología cognitiva y del procesamiento de la información ha puesto de manifiesto el hecho de que, en la solución de una tarea o *test* intervienen diferentes funciones cognitivas, cada una de las cuales consta de un cierto número de componentes y subcomponentes. La neuropsicología cognitiva, al adoptar este paradigma, ha podido demostrar que cada uno de esos componentes puede estar preservado o deteriorado independientemente de los demás, de acuerdo con patrones que varían de una condición patológica a otra, en función de las estructuras cerebrales implicadas en cada caso. Debido a que, sea cual sea ese patrón, el producto final es el fracaso en la tarea, la metodología psicométrica tradicional, que se limitaba a puntuar los productos finales, no podía diferenciar los diversos patrones. En efecto, lo que permite diferenciar, desde el punto de vista del trastorno cerebral, a dos pacientes que obtienen una misma puntuación baja en un *test* psicométrico de memoria, lenguaje o pensamiento conceptual, es el análisis cualitativo de los procesos cognitivos mediante los cuales cada uno

de esos pacientes ha llegado a ese producto final. Dicho análisis refleja el patrón de componentes preservados y dañados del sistema de procesamiento de cada paciente. Y en esto consiste el campo de la neuropsicología cognitiva.

El reciente desarrollo de la neuropsicología cognitiva está permitiendo establecer diferencias sutiles y objetivamente fundadas en el modo de procesamiento de la información entre pacientes dementes y pseudodementes, por un lado, y entre grupos etiológicos de dementes, por otro.

Ya en los años 60, al realizar la autopsia de pacientes que habían sido diagnosticados como Enfermedad de Alzheimer (EA), se había empezado a poner de manifiesto que un cierto número de ellos no presentaban las características neuropatológicas propias de esa enfermedad. Sin embargo, el tema no va a despertar un interés especial hasta la llegada de las nuevas técnicas (neuropsicológicas y de neuroimagen) mencionadas antes. Se comienza entonces a estudiar a ese grupo de pacientes y se observa que presentan un conjunto de trastornos que afectan de modo prominente a las áreas de asociación frontales, lo que lleva a denominar a esta condición como "demencia del lóbulo frontal del tipo no-Alzheimer" o "demencias de tipo lóbulo frontal" (DTLF) para diferenciarlas, por un lado, de la EA, que afecta fundamentalmente a las regiones posteriores del cerebro, y por otro, de las otras demencias del lóbulo frontal (DLF) ya conocidas: la Enfermedad de Pick y la gliosis subcortical progresiva (GSP).

En los últimos años, se ha puesto de manifiesto la presencia de trastornos de las funciones ejecutivas en la EA desde su fase inicial. Debido a que, tanto los estudios patológicos como las técnicas de neuroimagen han puesto de manifiesto que los lóbulos frontales (responsables principales

de las funciones ejecutivas) no presentan en la EA una patología importante hasta las etapas más avanzadas del proceso, se plantea la cuestión de si esos déficit de las funciones ejecutivas son déficit de estas funciones *per se* o son el resultado de otros déficit cognitivos presentes.

Todo esto lleva al neuropsicólogo a plantearse una serie de cuestiones que se podrían resumir así: a) ¿Existen realmente, entre los pacientes diagnosticados con EA, dos grupos diferenciados, uno con patología anterior (DTLF) y otro con patología posterior ("verdaderos EA")? b) ¿Son cualitativamente comparables los déficit de las funciones ejecutivas observados en las primeras etapas de la EA con los déficit "frontales" observados en los pacientes con DTLF? c) En caso contrario, ¿cuáles son las características diferenciales de ambos tipos de déficit?

El presente proyecto de investigación está encaminado a buscar respuestas a estas preguntas mediante el estudio neuropsicológico de un grupo de pacientes de cada una de las dos condiciones patológicas en cuestión.

A.3. ANÁLISIS MULTIDISCIPLINAR DE LA DIFERENCIACIÓN FENOTÍPICA DE DIVERSOS TIPOS NEURONALES INDUCIDA POR CÉLULAS DE GLIA.

Investigador Principal:

Washington Buño Buceta.
Profesor de Investigación.

Centro de Investigación:

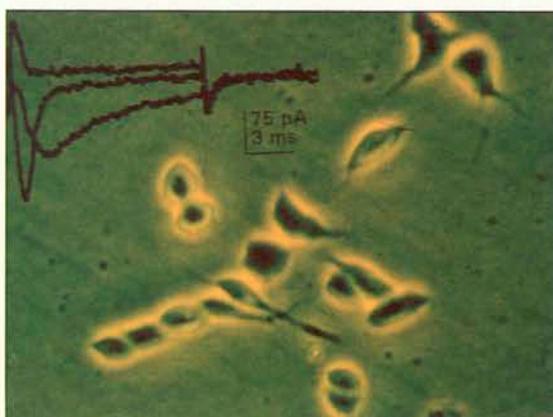
Instituto de Neurobiología Ramón y Cajal.
CSIC. Madrid.

Numerosas evidencias indican que las células neuronales y gliales actúan como una unidad funcional interactuando mutuamente mediante complejos procesos interdependientes que contro-

lan su desarrollo, diferenciación y función. El análisis de estos procesos complejos puede ser simplificado utilizando sistemas simples *in vitro*. Se ha propuesto el uso de cultivos celulares (de neuronas, células cromafines y líneas de neuroblastoma humano LAN5 y NB69) para analizar las modificaciones morfológicas, inmunocitoquímicas y fisiológicas inducidas por factores y células gliales. Estos tipos celulares han sido elegidos dado que son ejemplos: *a*) el neuroblastoma, de neuronas patológicas propuestas como fuente inagotable de células productoras de dopamina aplicables como implantes en el Síndrome Parkinsoniano que pueden ser modificadas por glia; *b*) las células cromafines, presentan una diferenciación con características neuronales en ciertas condiciones experimentales (por ej., en presencia de factores gliales) y también han sido propuestas como candidatos para implantes en el Parkinson; *c*) finalmente las neuronas como ejemplo de interacción con glia central.

Se ha completado el análisis de las corrientes totales realizadas con el método de *patch-clamp* en células individuales NB69. Estas células presentan: *a*) dos conductancias de Na^+ , una transitoria típica y otra persistente de bajo umbral, con similar sensibilidad a tetrodotoxina (un bloqueante específico de canales de Na^+); *b*) una conductancia persistente de Ca^{2+} , sensible a Bay-K8644 (bloqueante específico de canales tipo L) e insensible a ω -conotoxina (bloqueante de canales N), y, por tanto, de tipo L; *c*) una corriente de salida transportada por K^+ ; y *d*) una corriente rápida de salida que muestra un comportamiento típico de una corriente de K^+ dependiente de Ca^{2+} . En tanto que la corriente de Ca^{2+} apareció a finales de la primera semana de cultivo, las corrientes de Na^+ aparecieron a principios de la segunda semana. A partir de entonces todas las células mostraron esencialmente

idénticas características electrofisiológicas. Se ha podido, así, concluir que las células de esta línea tumoral de origen neuronal expresan las corrientes que caracterizan a las neuronas normales.



Células de neuroblastoma humano NB69 cultivadas (6 días) en medio definido. Los trazados que se muestran arriba, a la izquierda, corresponden a corrientes de Na^+ en respuesta a pulsos despolarizantes crecientes.

Se ha comenzado con la caracterización de las corrientes en células cromafines bovinas, centrándonos en las corrientes de Na^+ . Los resultados demuestran que además de una corriente de Na^+ transitoria, característica de la mayoría de las células excitables, las células cromafines presentan también una corriente persistente.

A. 4. ESTUDIO DE LA FUNCIÓN NEUROINMUNE EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

Investigador Principal:

Ramón Cacabelos García.

Profesor Titular de Fisiología.

Centro de Investigación:

Laboratorio de Neuroquímica
y Ciencias de la Conducta.

Universidad Complutense. Madrid.

La demencia senil se ha convertido en el tercer problema de salud en países desarrollados detrás de los accidentes cardiovasculares y el cán-

cer. La principal causa de demencia senil es la enfermedad de Alzheimer (EA) (50-70%), seguida de la demencia vascular (30-40%) y otras formas de demencia (10-20%). La prevalencia de EA es del 3-10% en mayores de 65 años, superando el 25% por encima de los 85 años, con una incidencia del 1-2%. Los principales objetivos de investigación a nivel internacional son: a) estudio de factores etiopatogénicos, b) marcadores diagnósticos, c) alternativas terapéuticas. Puesto que la identificación de factores etiopatogénicos es clave para desarrollar marcadores diagnósticos *ante mortem* y una terapia curativa, el objetivo de este proyecto es investigar el *rol* que la función neuroinmune cerebral desempeña en el proceso de muerte neuronal que ocurre en la EA. Los factores etiopatogénicos potencialmente relacionados con la EA son: genético, proteico, neurotóxico, infeccioso, neurometabólico, cerebrovascular, neuroquímico y neuroinmune. La hipótesis de trabajo contempla que un genotipo EA, asociado a los cromosomas 21 (15%), 14 (80%) y 19 (30-70%), es activado por factores endógenos (apoptosis, oncogenes) y/o exógenos (neurotoxinas) a partir de una determinada edad dando lugar a un fenotipo EA caracterizado por deterioro progresivo de funciones cognitivas a nivel clínico y presencia de placas neuríticas, haces neurofibrilares alterados, disrupción del citoesqueleto neuronal, y pérdida de contactos sinápticos a nivel neuropatológico. La alteración del citoesqueleto neuronal determina cambios estructurales en la membrana celular exponiéndose epitopos anómalos de membrana que son reconocidos por la neuroglía en reposo, cuya activación dispara la síntesis de interleukina-1 (IL-1), la cual inicia una cascada de eventos neuroinmunes orientados a la destrucción acelerada de las neuronas. La confirmación de esta hipótesis permite establecer: a) nuevos marcadores

ante mortem basados en el seguimiento inmunocitoquímico de factores neuroinmunes; b) desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas orientadas a bloquear la activación deletérea del sistema neuroinmune, que acelera el proceso de muerte neuronal.

Para la verificación de esta hipótesis se propone el estudio de factores inmunes (IL-1, TNF, histamina), neuropéptidos y factores tróficos en fluidos corporales y tejido cerebral de pacientes con EA precoz (EAp, de aparición antes de los 65 años), EA tardía (EAt, de aparición después de los 65 años), demencia vascular y/o multi-infarto (DV/DMI) y controles sanos de la misma edad. Estos factores se correlacionan con grado de deterioro cognitivo y evolución clínica de los pacientes, y también se evalúa si la administración de fármacos (con fines paliativos y/o sustitutivos) revierte los cambios detectados en factores inmunes.

La realización de este proyecto permite: a) obtener información sobre la función neuroinmune en el envejecimiento (grupo control) y en la demencia senil (EAp, EAt, DV/DMI); b) establecer un diagnóstico diferencial entre EAp, EAt y DV/DMI en función del grado de severidad de la disfunción neuroinmune; c) utilizar factores neuroinmunes como potenciales marcadores de EA; d) correlacionar el grado de disfunción neuroinmune con el nivel de deterioro cognitivo; y e) evaluar si determinadas estrategias terapéuticas pueden restablecer la normalidad neuroinmune para bloquear o enlentecer el proceso de muerte neuronal.

Principales conclusiones:

- En la EA existe un incremento de IL-1 sérica, que es más marcado en la EAp que en la EAt, sin cambios aparentes en los niveles periféricos de IL-1 en la DV/DMI.
- En la EA existe un aumento significativo de IL-1 β en tejido cerebral, sobre todo en aquellas

zonas donde la lesión anatomopatológica es más relevante (corteza frontal, hipocampo), aunque el incremento de IL-1 es generalizado en la mayoría de las áreas cerebrales potencialmente involucradas en procesos cognitivos, a excepción de corteza occipital y cerebelo.

– No existe una clara correlación entre los niveles periféricos de IL-1 β y el grado de deterioro cognitivo.

– En contra de lo que ocurre en condiciones fisiológicas y en algunos trastornos degenerativos, en la EA existe una disociación entre la respuesta de IL-1 β y TNF, tanto a nivel central como periférico. En condiciones normales ambas citocinas actúan sinérgicamente, mientras que en la EA se comportan antagonicamente. Por ejemplo, los niveles de TNF en suero y en corteza cerebral están dramáticamente disminuidos en la EA, sin cambios notables en la DV/DMI, en clara oposición a lo que ocurre con la IL-1.

– La histamina es un poderoso factor inmunogénico que a nivel cerebral actúa como neurotransmisor e inmunomodulador, regulando la producción de IL-1 cerebral. En la EA, tanto IL-1 como histamina se encuentran elevados, sugiriendo una alternación en los mecanismos de regulación neuroinmune a nivel central. Los niveles de histamina se encuentran elevados en tejido cerebral, suero y sangre de pacientes EA. En la DV/DMI, los niveles de histamina también están aumentados, pero en menor magnitud que en la EA.

– La administración de una terapia multifactorial (precursores colinérgicos+nootropos+antagonistas del calcio) o la administración simple de CDP-colina, un dador de colina involucrado en el metabolismo fosfolipídico cerebral, tienden a normalizar los niveles periféricos de IL-1, TNF e histamina, mejorando en paralelo la respuesta cognitiva

de los enfermos.

– Estos resultados demuestran claramente que en la EA existe una marcada disfunción neuroinmune potencialmente restaurable con fármacos que tienden a mejorar funciones cognitivas y actividad trófica cerebral.

A. 5. REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE GHRH Y SOMATOSTATINA POR ÁCIDO RETINOICO, ÁCIDOS GRASOS LIBRES Y GLUCOCORTICOIDES.

Investigador Principal:

Felipe Casanueva Freijo.

Catedrático de Medicina.

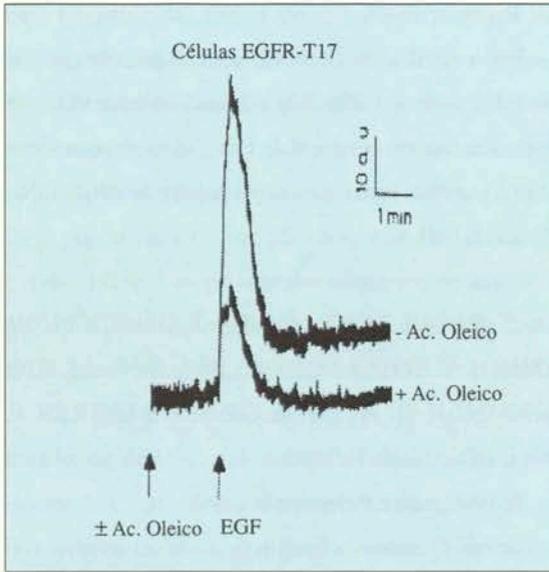
Centro de Investigación:

Facultad de Medicina.

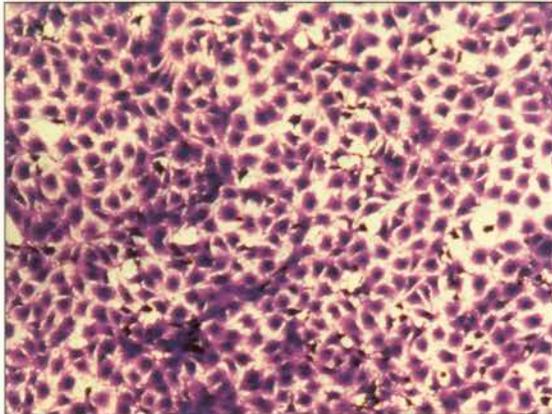
Universidad de Santiago de Compostela.

Tras el clonaje de genes que codifican GHRH (growth hormone-releasing hormone) y la somatostatina, el interés ha estado relacionado con el estudio de su regulación de la expresión génica a nivel del SNC. Sin embargo, el avance habido hasta ahora ha sido escaso pues la regulación de la expresión de los genes de GHRH y somatostatina en neuronas en cultivo se ve dificultado, principalmente en el caso del GHRH, porque su nivel de expresión es muy bajo. Por otra parte, la estructura fenotípica del SNC es difícilmente conservable con la utilización de sistema *in vitro*, lo que obliga con frecuencia, asimismo, a realizar en paralelo estudios *in vivo* al objeto de esclarecer la importancia fisiológica de los datos obtenidos *in vitro*.

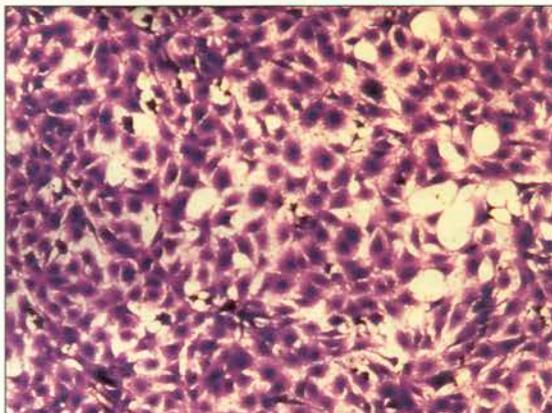
Los objetivos de este proyecto son el profundizar en el estudio de la regulación de la expresión a nivel hipotalámico de GHRH y la somatostatina. En particular se pretende estudiar el papel desempeñado por el ácido retinoico, los glucocorticoides y los ácidos grasos libres. Para ello se



En esta figura se muestra como el pretratamiento con ácido oleico $10^{-5}M$ es capaz de inhibir el incremento transitorio de calcio intracelular enviado por EGF en células EGFR-T17. A pesar de esta inhibición, la proliferación celular, inducida por EGF, no es alterada.



Células tratadas con EGF.



Ácido oleico + EGF.

realizarán una serie de estudios tanto *in vivo* (ratas) como *in vitro* (cultivos monocapa de neuronas fetales). Los estudios *in vivo* permitirán conocer el papel desempeñado por cada una de estas sustancias en la expresión de ambos genes en un contexto más fisiológico en el que se mantiene el fenotipo hipotalámico. Los estudios *in vitro* permitirán profundizar en el mecanismo a través del cual estas sustancias ejercen sus efectos.

En relación al ácido retinoico se procurará estudiar los siguientes aspectos:

- Regulación de la expresión de GHRH y somatostatina *in vivo* e *in vitro*.
- Interacción con otros factores de la familia de receptores nucleares en la transactivación de dichos genes.
- Estudios de colocalización de los receptores de ácido retinoico y ambos neuropéptidos.
- Regulación de la expresión de IGF-1 y del receptor de GH por ácido retinoico tanto a nivel central como periférico.

En relación a los glucocorticoides se propone:

- Regulación de la expresión de somatostatina y GHRH a nivel de diferentes núcleos hipotalámicos.
- Efectos ontogénicos de los glucocorticoides sobre la expresión de somatostatina y GHRH.
- Efectos periféricos de los glucocorticoides en el eje GH-IGF1.

En relación a los ácidos grasos libres se pretende:

- Investigar el papel de los ácidos grasos libres sobre la expresión de somatostatina y GHRH en neuronas en cultivo.
- Estudiar los factores de transcripción responsables de las acciones génicas de los ácidos grasos libres.
- Analizar el mecanismo de acción de los ácidos

grasos libres con particular énfasis en:

- Alteraciones a nivel de la bicapa lipídica de la membrana celular.
- Efecto de los ácidos grasos libres sobre la generación de señales iónicas tempranas.
- Efecto de los ácidos grasos libres sobre la secreción de GHRH y somatostatina.

A. 6. TRASPLANTES NEURALES EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON. BÚSQUEDA DE NUEVAS FUENTES DE TEJIDO DONANTE.

Investigador Principal:

Juan José López Lozano.

Encargado de la Unidad de Restauración y Trasplantes Neurales.

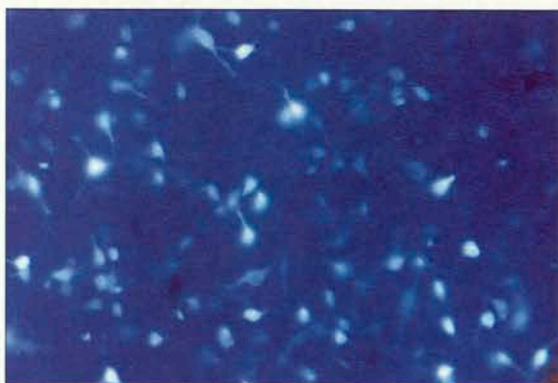
Centro de Investigación:

Laboratorio de Neurobiología.

Clínica Puerta de Hierro. Madrid.

Los trasplantes de tejido nervioso en mamíferos cuentan con una larga historia, que se inició a finales del siglo pasado, cuando, unos pocos investigadores comenzaron a concebir que su utilización podía ser una extraordinaria herramienta para el estudio del desarrollo y la regeneración nerviosa. Si bien, aquellos pioneros aportaron valiosos datos acerca de las condiciones técnicas más favorables para la supervivencia de los tejidos trasplantados, no es hasta bien entrada la década de los 70 cuando se plantea la posibilidad de que los trasplantes puedan ser utilizados para sustituir a poblaciones celulares específicas degeneradas, como es el caso de las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas, en la enfermedad de Parkinson. Los trabajos de investigadores, principalmente: Bjorklund y col., Olson y col. y Freed y col., han demostrado que los trasplantes de tejido mesencefálico fetal son capaces de sobrevivir, integrarse

anatómicamente, formar sinapsis estructuralmente normales, ser activos electrofisiológica y neuroquímicamente y restaurar algunos de los déficit motores y sensorimotors provocados en el cerebro de animales con un Parkinson experimental.



Células del mesencéfalo ventral una semana después de ser implantadas en el estriado denervado. Fluorescencia de Fast Blue.

A la vista de los resultados obtenidos en modelos animales de enfermedad de Parkinson, unido a que en más del 50% de los enfermos parkinsonianos se produce una pérdida de la eficacia de la medicación crónica utilizada, con el consiguiente deterioro físico y social del enfermo, los trasplantes neurales, tanto de mesencéfalo fetal como de médula adrenal, se han convertido en los últimos años en una importante alternativa terapéutica de esta enfermedad degenerativa. No obstante, si bien ya se reconoce que los trasplantes neurales pueden ser beneficiosos para algunos pacientes, todavía hoy no existe consenso acerca de la técnica quirúrgica más adecuada ni del tejido donante que aporte un mayor beneficio para el enfermo trasplantado.

El grupo del equipo investigador inició en 1987, el programa de trasplantes en la Clínica Puerta de Hierro de Madrid. Desde agosto de ese año hasta octubre de 1988 realizaron 20 trasplantes de médula adrenal autóloga en el núcleo caudado derecho de enfermos parkinsonianos grado

IV-V, utilizando una técnica de cirugía abierta. En términos generales se ha observado una mejoría individual variable en cada uno de los síntomas, siendo la facies, la rigidez, la cinesia y las discinesias los síntomas más favorables y la marcha y el temblor los síntomas que menos han mejorado. La L-dopa suministrada a los pacientes se ha visto reducida entre un 20% y un 60%, los agonistas dopaminérgicos han sido retirados y la medicación anticolinérgica incrementada con el fin de controlar el temblor. Con la finalidad de poder comparar los resultados obtenidos trasplantando médula adrenal y mesencéfalo fetal, en el período de octubre de 1988 a junio de 1989 se realizaron 10 trasplantes de mesencéfalo fetal bajo las mismas condiciones quirúrgicas y clínicas que las utilizadas en la serie de pacientes anterior, de manera que podremos establecer en qué grado y de qué forma el tipo de tejido implantado influye en el efecto producido por los trasplantes. Los resultados de este estudio mostraron que los enfermos experimentaron una mejoría, que se manifestaba más tarde y en grado diferente que la observada en los trasplantes de médula adrenal.

Los estudios llevados a cabo en modelos animales de la enfermedad indican que el mejor tejido para ser trasplantado es el procedente de mesencéfalo embrionario. El interés de distintos grupos en la búsqueda de tejidos alternativos potencialmente productores de dopamina, como es el caso de la médula adrenal, ha dado como resultado los recientes hallazgos de que la supervivencia y los efectos funcionales conseguidos con trasplantes de médula adrenal en roedores y monos parkinsonianos, se pueden ver aumentados con un aporte de Factor de Crecimiento Nervioso (NGF), bien en forma de infusión crónica en el área del trasplante, o, como se ha visto más

recientemente, cotrasplantando la médula adrenal junto con una fuente de NGF, como es el caso del nervio periférico.

Otras alternativas, que en la actualidad están siendo investigadas, con resultados muy interesantes en modelos animales de enfermedad de Parkinson, son los implantes de suspensiones celulares conservadas y enriquecidas por medio de diferentes técnicas como criopreservación o precul-tivo de neuronas mesencefálicas fetales, separación y enriquecimiento celular por medio de citometría de flujo y trasplantes de células genéticamente modificadas o encapsuladas, que quizá en un futuro puedan ser consideradas alternativas viables.

Mediante este proyecto, continuación de la línea de investigación precedente, se pretende:

- Buscar nuevas fuentes de material donante: células productoras de dopamina separadas y enriquecidas por medio de *Citometría de Flujo*; y analizar su comportamiento tras ser trasplantadas en animales parkinsonianos. El desarrollo de este estudio servirá para sentar las bases experimentales de una futura aplicación de esta técnica en trasplantes en enfermedades degenerativas del Sistema Nervioso.
- Aplicar en la Clínica Humana los estudios realizados en animales de investigación, llevando a cabo trasplantes de:

- *Médula adrenal cotrasplantada con nervio periférico* como fuente de factores tróficos en el núcleo caudado. En este caso, los resultados parecen ser prometedores, si se tiene en cuenta por un lado lo observado en animales [Date y col. (1990) y Kordower y col. (1990)], y sobre todo, los buenos resultados publicados recientemente [Olson y col. (1992)], acerca de un caso clínico en el que se trasplantó médula adrenal junto con una bomba de infusión crónica de NGF.

- *Mesencéfalo fetal en forma de inyecciones*

celulares estereotáxicas en el putamen. En este caso, la amplia investigación animal (Bjorklund y col.) avala su utilización y los recientes hallazgos obtenidos en enfermos parkinsonianos tras analizar los trasplantes por medio de PET (Lindvall y col., 1992), muestran la presencia en el área del trasplante de una cierta actividad dopaminérgica, que como sugieren los autores, puede provenir del propio trasplante.

A. 7. ¿ES LA CONCENTRACIÓN SÉRICA DE ALUMINIO UN FACTOR DE RIESGO DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER? ESTUDIO CASO-CONTROL EN PAMPLONA.

Investigador Principal:

José Manuel Martínez Lage.

Director del Departamento de Neurología y Neurocirugía.

Centro de Investigación:

Facultad de Medicina.

Universidad de Navarra.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es responsable de más de la mitad (50-70%) de los casos de demencia. Las cifras de prevalencia de la enfermedad oscilan entre el 5 y el 15% en las personas mayores de 65 años y pueden alcanzar el 50-60% en los grupos de edad superior a los 80 años.

Los hechos fundamentales en la etiopatogenia de la EA son el depósito de amiloide y la pérdida de sinapsis en áreas corticales específicas. El depósito de amiloide se produce bien por una hiperproducción de su proteína precursora (APP), bien por una alteración en las proteasas que intervienen en su catabolismo. Determinadas mutaciones en el gen precursor del APP pueden ser responsables de estos fenómenos en algunos casos de EA en su forma familiar. En las formas esporádicas deben existir factores ambientales que actúen

como inductores o favorecedores de estos trastornos en personas genéticamente predisuestas. El conocimiento y control de dichos factores ambientales de riesgo podría ayudar a prevenir o retrasar el desarrollo de la enfermedad.

La exposición al aluminio puede ser un factor ambiental de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. El aluminio actúa como una toxina con cierta selectividad para el sistema nervioso central: existen concentraciones elevadas de aluminio en los cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer; se ha demostrado la presencia de aluminio en las placas seniles y los ovillos neurofibrilares; la sobreexposición al aluminio (en mineros, pacientes con insuficiencia renal) induce la aparición de deterioro intelectual y depósito de amiloide en el cerebro; diversos estudios epidemiológicos han establecido una correlación entre la existencia de niveles de aluminio elevados en el agua potable y el riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer; por último, se ha demostrado que el aluminio es capaz de interferir la actividad de algunas proteasas y otras reacciones biológicas (fosforilación, metabolismo del calcio, metabolismo oxidativo) que están directamente implicados en el normal funcionamiento neuronal y sináptico.

La determinación de los niveles séricos de aluminio podría constituir un parámetro que expresara cuál es el grado de exposición global al aluminio del ambiente en un individuo. Los estudios epidemiológicos realizados hasta ahora, en relación con la exposición al aluminio presentan claras deficiencias metodológicas tanto en lo que se refiere a la selección de las muestras de población, como en la aplicación de los criterios clínicos diagnósticos válidos de enfermedad de Alzheimer.

El perfeccionamiento de las técnicas de determinación de oligoelementos como el aluminio y el refinamiento en la metodología de obtención y manejo de las muestras, con el objeto de evitar su contaminación, que se ha conseguido en los últimos años, justifican el planteamiento de un proyecto de investigación sobre los niveles séricos de aluminio.

Durante los años 1989-1992 se ha llevado a cabo un estudio epidemiológico sobre la enfermedad de Alzheimer en la ciudad de Pamplona. Sobre una muestra representativa de 2000 sujetos mayores de 70 años, se pudo examinar a 1400 personas a las que se aplicó la entrevista estructurada CAMDEX (Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly, M. Roth et al, 1988). Todas aquellas personas afectadas de demencia, o sospechosas de padecerla, fueron reconocidas por un médico neurólogo del equipo investigador, quien confirmaba o excluía el diagnóstico diferencial entre enfermedad de Alzheimer probable y otras formas de demencia en función de los criterios NINCDS-ADRDA y DSM-III-R. Se dispone, por tanto, de una muestra de población rigurosamente estudiada desde el punto de vista neuropsicológico y de la aplicación de los criterios clínicos vigentes para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer probable.

Los objetivos de este trabajo consisten en:

- Determinar y comparar los niveles de aluminio en el suero en un grupo de pacientes diagnosticados de enfermedad de Alzheimer probable y un grupo de sujetos control cognitivamente sanos. Se utilizará para ello la técnica de espectrofotometría de absorción atómica en horno de grafito.
- En el caso de que se detectaran variaciones en el nivel sérico de aluminio tanto intergrupo como

intragrupo, tratar de establecer relación entre aquellas y el grado de exposición al aluminio ambiente, determinado de forma indirecta (concentración de aluminio en el agua potable, hábitos dietéticos, consumo de fármacos y productos cosméticos).

– Si se apreciaban variaciones en los niveles de aluminio en suero en el grupo de pacientes con enfermedad de Alzheimer, se tratará de establecer una correlación tipo dosis-respuesta entre aquellos y el grado de deterioro cognitivo medido en función de las puntuaciones obtenidas en la batería neuropsicológica CAMCOG, incluida en la entrevista estructurada CAMDEX.

– Entre los mecanismos por los cuales el aluminio podría ejercer una acción neurotóxica destacan las alteraciones en el metabolismo del calcio, y la disregulación de los sistemas de protein kinasas/fosfatasa que puede interferir la actividad de determinadas proteasas tipo serina. Algunas proteasas de este tipo como la alfa-1-antiquimotripsina parecen tener un papel importante en la formación de la placa de amiloide. En consecuencia, está justificado plantear el estudio del metabolismo del calcio y la actividad de determinadas proteasas séricas en los pacientes con enfermedad de Alzheimer y su potencial relación con la presencia de aluminio en el suero.

A. 8. MECANISMOS DE REGULACIÓN DEL SISTEMA DE NEUROTRANSMISIÓN BETA-ADRENÉRGICO.

Investigador Principal:

Federico Mayor Menéndez.

Director del Instituto de Biología Molecular.

Centro de Investigación:

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa.

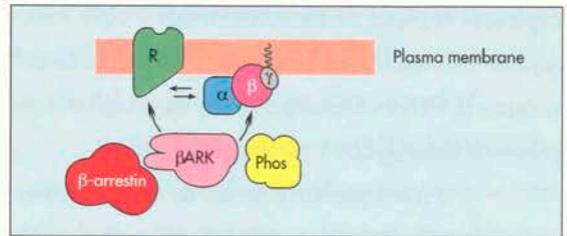
CSIC-Universidad Autónoma de Madrid.



La regulación de la expresión y funcionalidad de receptores de membrana plasmática juega un papel clave en la modulación de la sensibilidad de las células a mensajeros extracelulares, y es la base de importantes procesos fisiológicos, como la desensibilización y transmodulación de sistemas de transducción de señales. El conocimiento en profundidad de estos mecanismos de regulación es esencial para comprender el funcionamiento de los sistemas de comunicación intercelular y cómo pueden verse afectados en circunstancias patológicas, así como en el futuro diseño e investigación de compuestos farmacológicos que actúen a nivel de las proteínas reguladoras de receptores.

El receptor β -adrenérgico (BAR) es un sistema modelo para el estudio de la función y regulación de la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G. Los receptores β -adrenérgicos (de los que se conocen los subtipos β_1 , β_2 y β_3) median numerosas acciones fisiológicas de las catecolaminas adrenalina y noradrenalina, acciones que son esenciales para un correcto funcionamiento del sistema nervioso. Datos recientes indican que el sistema BAR no está formado únicamente por sus componentes clásicos (receptor, Gs y el efector adenilil ciclasa), que participan en el proceso de activación celular. La unión de agonistas β -adrenérgicos con su receptor pone en marcha, simultáneamente, una compleja red de regulación en la que participan diversas proteínas reguladoras que interaccionan con los componentes clásicos del sistema, constituyendo lo que podría llamarse el "transducisoma" β -adrenérgico. Entre las proteínas reguladoras conocidas hasta el momento se encuentran proteínas quinasas capaces de fosforilar el receptor β -adrenérgico (BAR), como la proteína quinasa dependiente de AMPc (PKA), y la especí-

fica quinasa del receptor β -adrenérgico (BARK), y proteínas desacoplantes como β -arrestina y fosducina. Las subunidades $\beta\gamma$ de las proteínas G emergen también como un punto central para las interacciones entre esas proteínas y en la regulación del sistema.



Proteínas que intervienen en la regulación del sistema de transducción β -adrenérgico: R, receptor activado; $\alpha\beta\gamma$, subunidades de la proteína G; β ARK, quinasa del receptor β -adrenérgico. Se muestran también las proteínas desacoplantes β -arrestina y fosducina (Phos).

Los mecanismos moleculares implicados en la rápida desensibilización de BAR parecen incluir cambios en la localización subcelular y en la actividad del receptor y de las distintas proteínas reguladoras, lo que conduce a la fosforilación y desacoplamiento del receptor. Por otra parte, existen cambios en la expresión y en la velocidad de degradación de BAR (y quizá de otras proteínas reguladoras) que están implicadas en la modulación a más largo plazo del sistema. El principal objetivo de este proyecto es comprender mejor este complejo entramado regulatorio que modula la función del BAR. Para ello se investigará la dinámica intracelular de BAR, BARK, β -arrestina y otras proteínas reguladoras durante el proceso de desensibilización rápida desencadenado por la activación del BAR, utilizando como sistemas experimentales células en cultivo, tejidos animales y células transfectadas que sobreexpresen formas normales o mutadas de ciertos componentes de la cascada de transducción, con la ayuda de anticuerpos específicos generados contra diversos dominios de esas proteínas. Estos estudios podrán conducir a identi-

ficar los factores que regulan la actividad y localización subcelular del BAR y de sus proteínas reguladoras. Por otra parte, se estudiará la posible regulación coordinada de la expresión de BAR, Gs, BARK y β -arrestina en células nerviosas en cultivo sometidas a diferentes estímulos. Finalmente, se explorará el papel de factores tróficos y otros mensajeros extracelulares como transmoduladores del sistema BAR en células nerviosas de receptores en procesos fisiológicos y patológicos.

En los primeros meses de trabajo se han generado ya anticuerpos policlonales contra péptidos sintéticos y proteínas de fusión sobreexpresadas en *E. coli* correspondientes a distintos dominios de BAR, BARK y β -arrestina, y se ha descrito por primera vez la asociación de la quinasa BARK con membranas microsomales, lo que sugiere nuevos e importantes papeles reguladores para esta proteína.

A. 9. REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE GENES DE NEUROTRANSMISORES.

Investigador Principal:

Pedro Suau León.

Catedrático de Bioquímica
y Biología Molecular.

Centro de Investigación:

Facultad de Ciencias.

Universidad Autónoma de Barcelona.

La expresión de los receptores de los neurotransmisores está regulada estrictamente durante la diferenciación neuronal y el desarrollo cerebral. La expresión ordenada de los receptores y sus neurotransmisores está asociada a los patrones de desarrollo del sistema nervioso central. Por otra parte, los desarreglos de los patrones habituales de expresión de los sistemas receptor/neurotransmisor han sido asociados a

diversas patologías de tipo neurológico con implicaciones afectivas o del comportamiento. Además, el tratamiento farmacológico de estas afecciones se basa en compuestos que actúan sobre los receptores de los neurotransmisores con carácter agonista o antagonista.

Actualmente este proyecto se encuentra en la fase de obtención de clones genómicos que permitan el posterior análisis de la regulación transcripcional. Se han obtenido librerías genómicas enriquecidas en las secuencias correspondientes a los receptores D1 y D2 de la dopamina. Para ello se han usado sondas de la región codificante de estos receptores, sintetizadas mediante la reacción en cadena de la polimerasa. Dentro de los objetivos del proyecto se encuentra también la obtención de sondas que permitan el aislamiento de clones genómicos de los receptores del glutamato.

B. ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.

B.1. ESTUDIO DE LA LIBERACIÓN DEL ÓXIDO NÍTRICO DERIVADO DEL ENDOTELIO EN ARTERIAS HUMANAS SANAS Y ARTERIOSCLEROSAS.

Investigador Principal:

José R. de Berrazueta Fernández.

Catedrático de Cardiología.

Centro de Investigación:

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Santander.

El óxido nítrico (NO) es la molécula identificada en 1987 por el Dr. Salvador Moncada como el factor de relajación derivado del endotelio. Posteriormente se ha comprobado que es algo más, se trata de un mediador biológico que está presente en la mayor parte de los sistemas celulares de los

organismos animales. Se han identificado con claridad dos enzimas L-Arginina: NO sintasa. Uno de ellos, el constitutivo, produce pequeñas cantidades de NO que es responsable de acciones fisiológicas principalmente en los sistemas: vascular, nervioso, renal, respiratorio, suprarrenal, etc. El otro denominado inducible, lo expresan las células del sistema retículo endotelial para ejercer sus acciones inmunitarias, pero también se expresa en situaciones patológicas como el shock endotóxico, cuando se induce en la célula muscular lisa vascular.

El presente estudio ha permitido por primera vez comprobar el comportamiento del tejido vascular humano *in vitro*.

Se han estudiado, por primera vez, anillos arteriales de pacientes diabéticos (amputación por arteriopatía diabética), sin lesiones arteriosclerosas. Se ha podido demostrar que estos pacientes tienen alterada la respuesta NO endotelio dependiente frente a las arterias sanas que se usaron como controles (de donantes de trasplantes cardíacos).

En segundo lugar, se ha comprobado en los estudios de baños de órganos, que en arterias mamarias humanas sanas (provenientes de pacientes a los que se les efectúan pontaje mamario-coronaria) se produce la inducción del segundo enzima, responsable de una dilatación arterial persistente resistente a la acción de las aminas simpáticas, pero que no se produce cuando se realiza la inducción en presencia de inhibidores de la NO sintetasa. Este estudio demuestra *in vitro*, que la vasodilatación en el shock endotóxico es debida a la sobreproducción arterial de NO.

Otras patologías estudiadas han sido arterias coronarias arteriosclerosas procedentes de corazones explantados.

Se ha iniciado también la recogida de

muestras biópsicas de pacientes que han recibido un trasplante cardíaco. La hipótesis de trabajo, es que este enzima inducible se expresa en las situaciones de rechazo. Los estudios consisten en correlacionar la función ventricular izquierda, estudio anatomopatológico y como marcadores de la actividad de la NO sintetasa inducible la determinación de nitritos, nitratos, niveles de GMPc, y la cuantificación del enzima en las muestras biópsicas.

Se han estudiado también determinadas situaciones clínicas donde creíamos que podía estar alterada esta vía enzimática. En pacientes con Diabetes Mellitus, se ha encontrado que presentan una menor cantidad de GMPc plaquetario que los controles como expresión de una menor síntesis plaquetaria de NO, lo que explicaría la tendencia a los fenómenos trombóticos que presentan estos pacientes. Se han iniciado estudios en mujeres menopáusicas frente a controles de la misma edad para ver el comportamiento de esta misma vía. También se comienzan los estudios *in vivo* durante la coronariografía, para ver el comportamiento de la relajación dependiente del NO endotelial en diferentes patologías coronarias. En clínica se ha comprobado también la respuesta del NO endotelio dependiente al esfuerzo durante la ergometría, tanto en enfermos coronarios frente a controles, como en atletas entrenados frente a controles normales. Es probable que la imposibilidad de sintetizar de forma ilimitada GMPc pueda ser uno de los determinantes de la limitación a la tolerancia al esfuerzo.

La investigación se ha extendido a estudios con animales. En este momento se están realizando estudios con trasplantes de páncreas, hígado, y xenotrasplantes de riñón (cerdo/perro).

La inflamación es, como se dice en la introducción, otro de los temas donde se ha comprobado que el NO desempeña un papel crucial

como componente del sistema inmunitario inespecífico. Se ha desarrollado un modelo animal para estudiar la enteritis por radiación y el comportamiento del NO endotelial.

Por último, el equipo investigador ha publicado, por primera vez, que los nitrovasodilatadores como la nitroglicerina (que se sabe que se transforman en NO siendo en realidad unos auténticos donadores exógenos de NO) ejercen clínicamente una acción analgésica y antiinflamatoria, lo que ha sido posteriormente confirmado por otros investigadores en estudios experimentales.

B. 2. PROBLEMAS ACTUALES EN LA CARDIOLOGÍA INTERVENCIONISTA. CRIOTERAPIA Y ATEROSCLEROSIS.

Investigador Principal:

Arturo Cortina Llosa.

Catedrático de Cardiología.

Centro de Investigación:

Hospital Universitario Covadonga.

Oviedo.

Los efectos terapéuticos de la angioplastia coronaria se ven limitados fundamentalmente por la reestenosis, que provoca un fracaso de casi un tercio de las intervenciones en un corto plazo de 3 a 6 meses.

Por ello, se planteó la utilización de un nuevo método, la aplicación del frío (crioterapia) para controlar el crecimiento de la placa de ateroma. De hecho, se partió de la idea de que con el frío intenso ($-20^{\circ}\text{C}/-30^{\circ}\text{C}$) se podía frenar el desarrollo de algunos tumores hepáticos y cerebrales, mediante la cristalización del agua citoplásmica de las células, con la consiguiente destrucción de las mismas.

El objetivo, pues, fue comprobar si el frío intenso podía inhibir el crecimiento de la placa de ateroma en un modelo de aterosclerosis experi-

mental *in vivo* inducido en el conejo *New Zealand* mediante dieta hipercolesterolémica (1%).

Se contrastaron los resultados de un grupo de animales ateroscleróticos con otro grupo de animales sin dieta, y ambos con grupos *Sham*, tratados con la sonda a temperatura ambiente. Se utilizó un Criocoagulador Leisegang LM900 con un circuito de N_2O para aplicar el frío directamente sobre la aorta abdominal previa exposición de la misma. Para estudiar la evolución de los componentes de la pared arterial, se llevó a cabo una secuencia de sacrificio de 1, 7, 15, 30 días y 4 meses tras la intervención.

El material fue estudiado macroscópicamente y mediante Microscopía Óptica y Microscopía Electrónica de Transmisión. Se realizaron estudios especiales de inmunohistoquímica con el fin de documentar la evolución de los tipos celulares y de diversos componentes de la matriz extracelular tras la aplicación de la crioterapia.

En el grupo de animales no ateroscleróticos, cabe señalar que la crioterapia produce áreas de necrosis en la Túnica Media, en las que a los 7 días se observa un intenso proceso de reparación, siendo preciso destacar una resistencia notable del endotelio, que permanece inalterado a lo largo de la evolución de la lesión.

En el grupo de animales ateroscleróticos, con niveles medios de colesterol plasmático de 2000 mg/dl, la superficie de afectación ateromatosa en la superficie de la aorta abdominal a los dos meses de iniciada la dieta fue de un $60\pm 15\%$.

No se observaron fenómenos de trombosis relevantes a lo largo del árbol coronario, si bien la afectación ateromatosa en el mismo era importante.

Siguiendo un orden cronológico, los cambios más relevantes en la pared arterial se han

agrupado en cuatro fases.

Fase I.- de 1 a 7 días.

En el primer día post-crioterapia, se aprecia una amplia zona de necrosis celular que afecta a toda la pared arterial, incluida la placa de ateroma, existiendo un importante infiltrado de leucocitos polimorfonucleares. Los estudios de inmunohistoquímica muestran una ausencia prácticamente total de macrófagos y de células musculares lisas en el área lesionada, por contraposición a las áreas no tratadas.

Fase II.- de 7 a 15 días.

Si bien aún persiste la lesión, se puede observar un inicio de regeneración por miofibroblastos en el borde de la misma. En esta fase, de carácter reparativo, aún no se observan macrófagos en cantidad apreciable.

Fase III.- de 15 a 30 días.

Se aprecia, en esta fase, una intensa proliferación por miofibroblastos, que se convierten en el tipo celular predominante de la placa de ateroma; la presencia de macrófagos de nueva colonización es ya muy considerable. Ha de suponerse que ambos acontecimientos están relacionados. No se observa ya área necrosada, y queda como huella de la aplicación del frío, una rarefacción de láminas elásticas en la Túnica Media y una colagenización intensa de la misma. Esto sugiere que la placa evoluciona ya hacia un estadio crónico.

Fase IV.- más de 30 días.

A partir de los 30 días, la regeneración de la placa de ateroma es total, existiendo, además de células musculares lisas, macrófagos de nueva colonización, cargados ambos de lípidos, constituyendo las denominadas "células espumosas". Aparecen también Linfocitos T y células plasmáticas de forma aislada, que apuntan a un problema de autoinmunidad. Por su parte, la Túnica Media pre-

senta focos con ausencia de regeneración de elásticas. Es importante subrayar que es en este período cuando se produce una mayor síntesis de matriz extracelular en la placa de ateroma, apareciendo depósitos de Laminina y de Colágeno III en los espacios intercelulares. Es posible que este incremento en la síntesis de matriz extracelular, bien a través del TGFbeta u otros factores pueda significar un mecanismo de defensa para disminuir el crecimiento celular.

En animales sacrificados en una fase más avanzada, se aprecia una mayor colagenización de la placa de ateroma y una mayor presencia de "células espumosas", con acúmulo de cristales de colesterol intracitoplásmico de forma ocasional.

Dado este tipo de evolución de la placa, cabría comparar la aterosclerosis/reestenosis al comportamiento de los procesos inflamatorios crónicos.

El modelo de la placa de ateroma tratada con frío se parece más, por tanto, al paradigma de Ross con macrófagos y proliferación del músculo liso que al modelo de Topol en el cerdo, basado en la trombosis.

En conclusión, se ha colaborado a esclarecer aspectos importantes de la aterosclerosis/reestenosis en el conejo, especialmente tras la aplicación del frío, estableciéndose unas fases evolutivas de la lesión producida sobre la placa de ateroma. Ello puede servir para aclarar algunos puntos oscuros referentes al problema de la reestenosis, si bien hay que ser conscientes de las dificultades que encierra la extrapolación de este modelo al humano.

El frío, lo mismo que otros agentes, no es capaz de controlar la posterior proliferación celular y/o desarrollo de la matriz extracelular. Aunque existen grandes dificultades para el control del ciclo celular por métodos farmacológicos, se

creo que ésta ha de ser la única vía posible para inhibir tanto la aterosclerosis como el proceso de reestenosis.

B. 3. PAPEL DE LOS RECEPTORES ADHESIVOS PLAQUETARIOS EN LA ENFERMEDAD OCLUSIVA VASCULAR. EFECTO DE LA TERAPIA ANTITROMBÓTICA EN ESTOS RECEPTORES.

Investigador Principal:

Vicente Vicente García.

Catedrático de Patología General.

Centro de Investigación:

Facultad de Medicina.

Universidad de Murcia.

El avanzado estado de realización del presente proyecto de investigación ha llevado a conseguir una serie de resultados que se resumen a continuación:

– Resultados relacionados con el efecto hemostático del DDAVP.

Desde hace unos diez años viene utilizándose un derivado sintético de la hormona anti-diurética, la 1-d-amino-8-d-arginina-vasopresina (DDAVP), como agente hemostático en patología congénita y adquirida de la hemostasia primaria. El mecanismo de acción del fármaco es desconocido. En este proyecto se investigó, entre otros aspectos, si la acción del fármaco podía relacionarse con una modificación cuantitativa o funcional de los dos mayores receptores adhesivos plaquetarios, complejos GPIb/IX o GPIIb/IIIa, que facilitara la unión a sus ligandos naturales: Factor von Willebrand (FvW) y fibrinógeno (Fg). También se propuso investigar si el FvW liberado por el DDAVP, cuya estructura multimérica contiene formas de mayor peso molecular, cambia su afinidad por sus ligandos plaquetarios. Los resultados obtenidos mues-

tran que la administración de DDAVP no modifica la expresión cuantitativa o funcional de los receptores adhesivos investigados, no pudiendo tampoco demostrar activación plaquetaria. Por otra parte, este estudio indica que el FvW purificado después de la infusión de DDAVP, rico en formas moleculares de alto peso molecular, dispone de idéntica afinidad por la GPIb/IX y GPIIb/IIIa que el FvW circulante en forma nativa.

Siguiendo la línea de investigación del efecto hemostático del DDAVP, se estudió la posible generación de taquifilaxia que puede presentarse con la administración repetida del fármaco sobre el Factor VIII (FVIII), FvW y activadores de la fibrinólisis, activador tisular del plasminógeno y activador tipo urocinasa. Al estudiar diez sujetos sanos a los que se les administró DDAVP (0,4 µg/Kg) cada 12h, se comprobó que la respuesta del FVIII y FvW fue paulatinamente disminuyendo, hecho que no sucedió para los activadores del plasminógeno. Estos datos sugieren la existencia del fenómeno de taquifilaxia para el FVIII/FvW tras la administración repetida de DDAVP, lo que puede limitar su utilidad terapéutica. Adicionalmente mostramos una nueva evidencia de que el mecanismo de regulación y control de la liberación de FvW y FVIII inducida por DDAVP es diferente de la de los activadores del plasminógeno.

– Resultados relacionados con patología molecular congénita del complejo GPIb/IX.

El Síndrome de Bernard-Soulier (SBS) corresponde a un heterogéneo cuadro hemorrágico que expresa una patología congénita del receptor adhesivo GPIb/IX. Este cuadro se venía interpretando como una disminución o ausencia del complejo glicoproteico de la membrana plaquetaria. Recientemente, el equipo investigador ha demostrado la existencia de heterogeneidad molecular, des-

cribiendo las dos primeras variantes moleculares e identificando el trastorno genético responsable de algunos cuadros tipificados como SBS. La descripción de estas anomalías no solamente dispone del interés de ampliar las formas de expresión de una patología concreta, sino que el estudio de estas variantes puede aportar detallada información de la relación estructura-función del complejo glicoproteico Ib/IX. Dado el interés por este tema, se consiguió localizar en distintas partes de nuestro país ocho familias consideradas como portadoras del SBS, y se caracterizó la anomalía molecular. Del estudio realizado se han caracterizado, con la aplicación de estudios de "binding" e inmunoblotting, y con la utilización de diferentes anticuerpos monoclonales bien caracterizados, en cuanto se conoce el epítipo de unión con la cadena alfa de la GPIb, dos nuevas variantes moleculares del SBS.

El análisis inmunológico de estas nuevas formas moleculares, descritas como variantes "Madrid" y "Oporto", ha sido presentado en detalle en reuniones internacionales.

Actualmente se está caracterizando la anomalía genética responsable de estos cuadros, habiendo identificado en una de las familias (variante Oporto) una mutación que explica los hallazgos inmunológicos encontrados. El trastorno corresponde a la mutación Asp287Val de la cadena alfa de la GPIb. Dado el interés del hallazgo, puesto que este lugar puede corresponder con el sitio de unión de alta afinidad de la trombina con la GPIb/IX, se continuó el trabajo poniendo en marcha los estudios de unión de alfa y gamma trombina a este complejo molecular. La total caracterización de este problema puede ayudar a aclarar definitivamente la relación estructura-función de la GPIb/IX en cuanto a la identificación de los lugares de unión del FvW y trombina.

– Resultados relacionados con patología molecular adquirida del complejo GPIb/IX.

La cirrosis hepática se ve frecuentemente acompañada de complicaciones hemorrágicas. A finales de los años setenta, Ordinas y cols. observaron que la aglutinación plaquetaria inducida por ristocetina era defectuosa en esta patología. Con estos datos se consideró de interés investigar si en el trastorno hemorrágico de la cirrosis hepática puede participar una anomalía cuantitativa o funcional de la GPIb/IX. Después de estudiar doce sujetos cirróticos severos, se concluyó que las plaquetas de estos enfermos tienen un número reducido del receptor adhesivo plaquetario, fruto de un estado de proteólisis exaltada presente en el plasma de sujetos cirróticos. Sin embargo, la reducción del complejo GPIb/IX no se correlaciona con la prolongación del tiempo de hemorragia o la tendencia hemorrágica.

Adicionalmente, el equipo investigador ha descrito, por primera vez, la existencia de un estado de síndrome de pseudo-Bernard-Soulier en un enfermo con severa historia hemorrágica atribuible a un defecto grave pasajero de GPIb/IX. La descripción de esta asociación abre las puertas a nuevas consideraciones terapéuticas en las complicaciones hemorrágicas de algunos enfermos cirróticos severos.

En colaboración con el grupo del Prof. Castillo del Hospital Clínico de Barcelona, se está investigando si la tendencia trombótica, que aparece en el cuadro conocido como púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), puede ser explicado por un cambio de expresión de moléculas adhesivas en la superficie plaquetaria, o bien porque el FvW circulante, al disponer de una estructura multimérica distinta al FvW nativo, cambia su afinidad por sus ligandos. Los datos que pueden alcanzarse de esta

investigación pueden ser de gran utilidad para intentar aclarar la patogénesis de la PTT.

C. INMUNOLOGÍA.

C. 1. SÍNDROME AUTOINMUNE (LUPUS-LIKE) ASOCIADO A INDUCCIÓN DE TOLERANCIA NEONATAL A ALOANTÍGENOS: ESTUDIO CITOMÉTRICO Y MOLECULAR DE LOS FENÓMENOS IMPLICADOS EN EL RECONOCIMIENTO DE ALOANTÍGENOS POR LAS CÉLULAS T AUTORREACTIVAS.

Investigador Principal:

Jesús Merino Pérez.

Médico Adjunto de la Sección de Inmunología.

Centro de Investigación:

Hospital Nacional Marqués de Valdecilla.
Santander.

La inyección de células de un ratón híbrido F_1 en un recién nacido de raza paterna produce dos fenómenos contradictorios: a) la ausencia de actividad citolítica específica contra las células alogénicas y b) un síndrome autoinmune (SAI) caracterizado por la presencia de múltiples autoAc y depósitos de Igs y complemento en diversos tejidos. Estudios previos han demostrado que los linfocitos B del donante son los únicos productores de los autoAc, para lo cual son estimulados por células T del receptor que reconocen moléculas I-A alogénicas. En este reconocimiento juegan un papel clave las células $CD4^+$ con actividad T_H2 , indicando una dicotomía en los fenómenos de inducción de tolerancia: las células $T-CD8^+$ y T_H1 se toleran, mientras las células T_H2 responden.

El interés de este modelo es doble: por un lado, las interacciones celulares involucradas en la producción del SAI están mejor caracterizadas que en otros modelos animales de autoinmunidad, y por otro lado, permite profundizar en el

estudio de la falta de tolerancia de un subtipo celular muy concreto (las células T_H2) y de sus implicaciones en la patogenia de las enfermedades autoinmunes. Sobre estos dos puntos se basan los objetivos de este proyecto, cuyo propósito es contribuir a un mejor conocimiento de la patogenia y terapéutica de las enfermedades autoinmunes.

Los objetivos que se pretenden alcanzar en el presente proyecto de investigación se han agrupado en dos subproyectos:

- Estudio molecular y celular de la colaboración anormal entre células T del huésped y células B del donante: una vez conocidas las células que juegan un papel central en el fenómeno de la autoinmunidad en este modelo, interesa profundizar en el tipo de interacción molecular entre ellas. Se pretende estudiar si una diferencia en Ag MHC de clase II modulados por el locus I-E (considerado secundario con relación al locus I-A) puede condicionar un SAI completo. En segundo lugar, se pretende conocer si el reconocimiento alogénico está restringido a alguna de las cadenas de los Ag MHC de clase II y si aloantígenos no pertenecientes al MHC son capaces de inducir este tipo de colaboración. Finalmente, interesa valorar si la reacción alogénica puede tener lugar entre células completamente alogénicas.
- Influencia de la localización y de la cinética de las diferentes poblaciones celulares en el desarrollo de tolerancia y autoinmunidad: el objetivo global de este apartado es evaluar si la ausencia de tolerancia de las células T_H2 a los aloantígenos del F_1 se debe a que estas células no llegan a los lugares diana para conseguir este efecto o lo hacen ya de forma tardía. En este sentido se pretende analizar la distribución de las células del F_1 en el neonato y la posterior inyección de las mismas en aquellos órganos (como pudiera ser el timo) en los que se demuestre una ausencia de migración de las células inyectadas.

Asimismo, se desea conocer si la inyección de células de F_1 durante la gestación logra prevenir el desarrollo de un SAI. Finalmente, se desea evaluar si la inducción de un SAI (a diferencia del fenómeno de la tolerancia neonatal) es posible en distintos momentos de la vida del animal.

Los resultados obtenidos pueden resumirse en las siguientes conclusiones:

- La diferencia aislada en Ag MHC de clase II modulados por el locus I-E se sigue de un SAI completo, de las mismas características que el observado para una diferencia en el locus I-A.
- Los aloantígenos que no pertenecen al MHC no son capaces de mediar una interacción de tipo alógeno y, por lo tanto, de desencadenar fenómenos autoinmunes.
- La colaboración alógena entre células T y B requiere la existencia de moléculas MHC de clase II semialógenas, y no completamente alógenas, sobre la célula B respondedora.
- Las células F_1 no migran en número significativo al timo de los neonatos, tanto si se administran por vía intravenosa como por vía intraperitoneal.
- La inyección intratímica de células F_1 no logra el objetivo de que un número significativo de las mismas permanezca en dicho órgano y, por lo tanto, no excluye la posibilidad de que la ausencia de tolerancia de las células T_{H2} sea secundario a que las células del F_1 no alcanzan este órgano.
- La reinyección de células de F_1 después de que el SAI se haya autolimitado provoca una reagudización del mismo, indicando un estado de alorreactividad permanente en los animales inyectados en el período neonatal.

C. 2. RECEPTORES DE ADHESIÓN Y MIGRACIÓN DEL SISTEMA INMUNE: BIOLOGÍA MOLECULAR, RELACIÓN, ESTRUCTURA-FUNCIÓN E IMPLICACIÓN EN PROCESOS PATOLÓGICOS.

Investigador Principal:

Francisco Sánchez-Madrid.

Catedrático de Inmunología.

Centro de Investigación:

Hospital de la Princesa.

Madrid.

En el presente proyecto, se han abordado diversos aspectos moleculares y funcionales de los receptores de adhesión y migración del sistema inmune y su papel en determinados procesos patológicos.

Se ha demostrado que las integrinas de la subfamilia β_1 pueden modificar y regular su afinidad por los ligandos correspondientes mediante cambios conformacionales. Dichas integrinas son susceptibles de ser reguladas en su interacción receptor-ligando de un modo reversible incluso cuando los receptores están en forma soluble. Este mecanismo regulador que es independiente del número de receptores expresados en la membrana leucocitaria, se ha puesto de manifiesto en los linfocitos activados *in vivo* que infiltran la membrana sinovial de las articulaciones de los pacientes con artritis reumatoide.

Por otra parte, se ha proseguido el estudio de biología molecular sobre los genes que codifican para las integrinas leucocitarias. Mediante la técnica de hibridación *in situ*, se han localizado los genes que codifican para las integrinas α_4 , α_v y β_6 . Todas ellas están localizadas en una región cercana del brazo largo del cromosoma 2, formando un *locus* génico.

Finalmente, se han llevado a cabo estu-

dios con el nuevo ligando identificado de la integrina LFA-1, ICAM-3. Se ha determinado su distribución celular y tisular y su función durante el proceso inicial de los contactos interleucocitarios. De este modo se ha establecido que la interacción de la LFA-1 con ICAM-3, regularía la interacción subsecuente con el ligando ICAM-1 que da lugar a una interacción intercelular más estable.

Todos estos estadios de interacción de moléculas de adhesión con sus respectivos ligandos se han estudiado durante el proceso de extravasación de neutrófilos en artropatías inflamatorias agudas y crónicas.

C. 3. ACCIÓN DE LOS GLUCOCORTICOIDES Y OTROS COMPUESTOS RELACIONADOS CON LA SUPERFAMILIA DEL RECEPTOR DE ESTEROIDES EN LA REGULACIÓN DEL RECEPTOR DE INTERLEUKINA 2.

Investigador Principal:

Augusto Silva González.

Colaborador Científico.

Centro de Investigación:

Centro de Investigaciones Biológicas.

CSIC. Madrid.

El presente estudio tiene como principal objetivo el analizar aquellos aspectos de regulación positiva que los glucocorticoides, u otros miembros de la superfamilia de los esteroides, ejercen sobre el sistema inmune.

Aunque el uso más generalizado de los corticoides es la capacidad de suprimir la respuesta inmune, los estudios del equipo investigador sobre el efecto de los glucocorticoides y otros miembros de la superfamilia, como el ácido retinoico, sobre el receptor de interleukina 2 (IL-2) y de determinados componentes celulares del sistema inmune han permitido plantear como hipótesis de

trabajo la utilización conjunta de corticoides y linfocinas para obtener una regulación positiva del sistema inmune.

Con el fin de demostrar el efecto regulador que los glucocorticoides ejercen sobre el receptor de IL-2, este equipo viene desarrollando un estudio sistemático sobre el efecto transcripcional de los glucocorticoides sobre los mRNA de la cadena α del receptor de IL-2, así como un detallado análisis de cómo se ejerce esta regulación a nivel de la región promotora del gen. Este estudio ha enseñado la compleja regulación que hay en la región promotora del gen de la cadena α del receptor y, además, ha permitido localizar e identificar la región exacta donde se localizan los elementos de respuesta para los glucocorticoides, así como los cambios conformacionales que experimenta la región promotora del gen IL-2 α tras la interacción del receptor de glucocorticoides activo con las regiones específicas presentes en el promotor. En resumen, se ha demostrado cómo, tras el tratamiento con el glucocorticoide dexametasona, se induce una región de hipersensibilidad a DNasa I y un desplazamiento de un nucleosoma en una zona alejada unos 800 pares de bases del inicio de la transcripción. En dicha zona se identifica, mediante una disección fina del promotor y utilizando técnicas de "footprinting", una secuencia de 25 pares de bases donde se localiza una secuencia de bases que se identifica con un elemento de respuesta a glucocorticoides, aunque mediante técnicas de "retardo en geles" se demuestra que dicha región del promotor presenta una baja afinidad por los receptores de glucocorticoides y sugieren la participación de otras proteínas para su estabilización.

Por otro lado, el efecto de los glucocorticoides no se observa exclusivamente a nivel del receptor de IL-2. El trabajo sobre el efecto de los

glucocorticoides sobre las células linfoides permitió observar cómo los glucocorticoides modulan la expresión del antígeno CD8 sobre células CD4 originando células linfoides doble positivas CD4/CD8. Dada la tremenda importancia que juega el antígeno CD8 en el reconocimiento antigénico así como el controvertido papel de las células CD4/CD8, muchas de ellas presentes en determinadas patologías autoinmunes, v.g. artritis reumatoide, su estudio ha permitido abrir nuevas líneas de investigación. Además, en ensayos *in vivo* sobre ratas de diferentes edades, hemos demostrado que la reducida respuesta inmunológica frente a mitógenos observada en animales jóvenes puede modularse mediante el tratamiento con glucocorticoides, al ejercer éstos una acción inhibitoria sobre la producción de óxido nítrico (NO) producido por células accesorias y macrófagos. Así, este nuevo estudio profundiza sobre la acción positiva que los corticoides pueden ejercer en la regulación del sistema inmune.

D. GENÉTICA MOLECULAR.

D.1. AISLAMIENTO, CARACTERIZACIÓN Y CLONAJE MOLECULAR DE FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN ESPECÍFICOS DE TIROIDES QUE ESTÁN BAJO CONTROL DE INSULINA Y/O IGF-1.

Investigadora Principal:

Pilar Santisteban Sanz.

Colaboradora Científica.

Centro de Investigación:

Instituto de Investigaciones Biomédicas.

CSIC. Madrid.

El tema central de este proyecto de investigación ha sido la identificación, caracterización y clonaje molecular de factores de transcripción tiroides-específicos, regulados por insulina e IGF-1.

El estudio de los factores de transcripción constituye actualmente una de las materias de mayor interés dentro del campo de la regulación hormonal de la expresión génica. Estos factores de transcripción son proteínas nucleares que se unen a secuencias concretas de DNA en los promotores de los genes que regulan. Los factores de transcripción que estamos estudiando en este trabajo pertenecen al grupo de proteínas nucleares tejido-específicas y, por tanto, las secuencias a las que dichos factores se unen son también tejido-específicas.

Los factores de transcripción tiroides-específicos identificados por el momento son: TTF-1, TTF-2 (Thyroid Transcription Factor 1 y 2) y Pax-8. Los tres se unen a los promotores de los genes específicos de tiroides tiroglobulina (Tg) y tiroperoxidasa (TPO) regulando su transcripción. Sin embargo, la unión de estos factores a ambos promotores parece ser diferencial, siendo más fuerte la unión de TTF-1 al promotor de Tg mientras que TTF-2 y Pax-8 se unen a él de forma más lábil. Lo contrario ocurre para el promotor de TPO.

Los resultados del equipo investigador han demostrado que TTF-1 y TTF-2 están regulados, aunque de forma diferente, por insulina/IGF-1 así como por Tirotropina (TSH). La unión de TTF-2 a los promotores de Tg y TPO es inducida por las anteriores hormonas y requiere síntesis de proteínas. Por el contrario, la unión de TTF-1 al DNA no requiere síntesis de proteínas. Actualmente se sabe que la fosforilación del factor TTF-1, que es una fosfoproteína, es imprescindible para que transcriba los genes de Tg y TPO. Por ello, el trabajo que se está desarrollando actualmente es demostrar que insulina/IGF-I y TSH (vía AMPc) inducen la transcripción en el tiroides, porque fosforilan el factor de transcripción TTF-1.

Dicho factor de rata ha sido clonado

resultando ser un gen "homeo-box". El gen Pax-8 de ratón también ha sido clonado y es un gen perteneciente a la familia de genes "paired-box". La importancia de estos factores de transcripción tiroides-específicos aumentó cuando se demostró que, además de unirse a los promotores de los dos genes más importantes de tiroides, eran proteínas implicadas en procesos de desarrollo y diferenciación, y, por tanto, podrían ser determinantes del fenotipo tiroideo.

Por ello, el proyecto que se está realizando actualmente, que consiste en clonar los correspondientes genes humanos, es de gran interés, ya que la no expresión o expresión incompleta de los mismos puede dar lugar a alteraciones congénitas tiroideas. Tanto la falta de síntesis de Tg como de TPO daría lugar a la no formación de hormonas tiroideas T3 y T4. Estos importantes resultados dan un enorme valor a los genes TTF-1 y Pax-8 durante el desarrollo embrionario del tiroides, ya que serían los causantes de que células germinales indiferenciadas se constituyeran en células tiroideas.

Si los factores de transcripción tiroides-específicos son los determinantes del fenotipo tiroideo, es de suponer que cualquier alteración en su expresión, durante los primeros estadios del desarrollo embrionario, conduciría a la no transcripción o transcripción incorrecta de Tg y/o TPO y por tanto a la no expresión de estos genes. Ello daría lugar a la no formación de hormonas tiroideas y por tanto sería la causa inicial de bocio e hipotiroidismo congénito.

Se ha tenido la ocasión de realizar un estudio de un hipotiroidismo congénito. A partir de la glándula (bocio congénito), se ha demostrado que la causa del hipotiroidismo era la falta de síntesis de Tg en el bocio. Esta falta de Tg era debida a los niveles indetectables de RNAm de Tg en dicha

glándula. Para que Tg se transcriba correctamente es necesario el factor de transcripción TTF-1. Por ello, se clonó en primer lugar el cDNA del factor TTF-1 humano y posteriormente se estudió su expresión en el bocio. Los datos han indicado la falta de RNAm para TTF-1, encontrándose niveles bajísimos (casi indetectables) sólo con la técnica de PCR. Esta falta de TTF-1 en el bocio que se ha estudiado, ha demostrado por primera vez la existencia de un defecto congénito de síntesis de Tg por una incorrecta transcripción del gen. Ello encaja con la hipótesis del equipo investigador de que la causa inicial de este tipo de bocios no es un defecto de Tg, sino de alguno de los factores transcripcionales tiroides-específicos de la familia "homeo o paired box".

D.2. INACTIVACIÓN DE GENES EN MAMÍFEROS. GENERACIÓN DE LÍNEAS DE RATONES CON ALTERACIONES EN EL CITOESQUELETO, A TRAVÉS DE RECOMBINACIÓN HOMÓLOGA DE GENES DE CITOQUERATINAS EN CÉLULAS ES.

Investigador Principal:

Miguel Ángel Vidal Caballero.

Colaborador Científico.

Centro de Investigación:

Centro de Investigaciones Biológicas.

CSIC. Madrid.

El desarrollo en los últimos años de procedimientos para la modificación específica del genoma de eucariotas superiores, representa la posibilidad de abordar genéticamente el problema de la función biológica de los productos génicos de mamíferos. Esta aproximación, que tanto éxito ha tenido en organismos inferiores, consiste en el estudio de los fenotipos asociados en las mutaciones obtenidas. La aplicación de estas metodologías

a células embrionarias totipotentes (células ES) permite transmitir las mutaciones obtenidas *in vitro* a animales. En la práctica, las células ES de ratón son las mejor conocidas y por ello pueden utilizarse en la generación de ratones mutantes en uno o varios productos génicos.

La obtención de mutaciones implica la integración, por recombinación homóloga, en el cromosoma de las células ES de un segmento de DNA clonado que contiene una forma alterada del gen que quiere modificarse. A continuación, los clones de células ES con la mutación deseada se utilizan para la obtención de ratones quiméricos. Si las células ES contribuyen a la línea germinal de los ratones quiméricos será posible obtener líneas transgénicas heterocigotas para la mutación.

El equipo investigador está aplicando estas metodologías a la producción de mutaciones entre las citoqueratinas, las proteínas que forman el citoesqueleto de filamentos intermedios de las células epiteliales. En particular, está utilizando genes de queratinas de epitelios estratificados, ya que se conoce que individuos con enfermedades de la piel, como la epidermolisis bullosa simplex (caracterizada por la aparición de ampollas como consecuencia de trauma físico suave) presentan mutaciones en estas queratinas. De este modo, ratones con mutaciones análogas podrían constituir modelos animales de estas enfermedades.

En la actualidad ya se han generado clones de células ES con una mutación nula en el gen de la queratina K5 con los que se está tratando de obtener ratones quiméricos. Se propone, también, desarrollar procedimientos para la generación de mutaciones puntuales que den lugar a proteínas con actividades modificadas, las cuales no sólo reflejan mejor muchas mutaciones naturales, sino que permitirían evitar fenotipos letales

asociados, a veces, a las mutaciones nulas.

E. BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA CELULAR DEL CÁNCER.

E.1. ANÁLISIS GENÉTICO Y MOLECULAR DEL PAPEL DE ALGUNOS GENES DE *DROSOPHILA* HOMÓLOGOS DE PROTO-ONCOGENES EN EL MECANISMO DE TRANSDUCCIÓN DE SEÑAL DE TORSO DURANTE EL DESARROLLO EMBRIONARIO.

Investigador Principal:

Jordi Casanova Roca.

Colaborador Científico.

Centro de Investigación:

Centro de Investigación y Desarrollo.

CSIC. Barcelona.

La coordinación entre los procesos de proliferación y de diferenciación celular es un aspecto esencial del desarrollo. Esta coordinación es posible gracias a complejos mecanismos de regulación que operan básicamente mediante la comunicación celular. La identificación de las moléculas claves para el control de la proliferación y la diferenciación celular se ha hecho a partir de enfoques muy variados. Últimamente, un nuevo tipo de enfoque se ha demostrado particularmente poderoso; el análisis genético del desarrollo ha permitido identificar toda una serie de genes cuyos productos han resultado ser algunas de las moléculas claves en estos mecanismos de control. Más importante aún, los estudios genéticos han permitido identificar cuál es la función de cada una de estas moléculas en el organismo y qué tipo de anomalías fenotípicas pueden producirse por su perturbación o funcionamiento incorrecto. La constatación de que muchos de estos genes se hallan conservados en muchos otros organismos y en concreto en el hombre refuerza la creencia de que

muchos de los mecanismos básicos que operan durante el desarrollo son de relevancia general. Esta igualdad fundamental entre los procesos básicos del desarrollo en distintas especies es lo que justifica la elección de un organismo en concreto como sistema modelo.

El sistema modelo que se pretende estudiar es el sistema terminal de *Drosophila*. Este sistema consiste en una vía de transducción de señal por la cual una señal extracelular induce en el embrión de *Drosophila* el desarrollo de sus extremos anterior y posterior. Un elemento clave en el sistema terminal es el producto del gen *torso*. El gen *torso* codifica para un receptor de membrana con actividad tirosin quinasa. Han sido identificados otros distintos genes, cuyos alelos mutantes resultan en embriones similares a los producidos por madres defectivas en el gen *torso*. Los productos de estos genes representan seguramente elementos necesarios, ya sea para la activación del receptor torso o para mediar su actividad. Varios de estos genes han sido ya identificados y han resultado ser homólogos de proto-oncogenes. La posibilidad de disponer de estos distintos elementos hacen del sistema terminal de *Drosophila* un modelo ideal para el estudio de este tipo de mecanismos de transducción de señal.

En el presente proyecto se proponen dos grandes objetivos. El primer objetivo se refiere al estudio de los mecanismos que llevan a una correcta activación del receptor torso. La proteína codificada por el gen *torso* se encuentra uniformemente distribuida por toda la superficie del embrión, aunque sólo es activa en sus dos polos. Esta activación localizada de la proteína depende de otros genes maternos, uno de los cuales podría ser un ligando extracelular generado durante la oogénesis. Entre estos genes requeridos para la activación de torso

se encuentra el gen *trunk*, que ha sido clonado recientemente. La secuencia del gen *trunk* no ha revelado hasta el momento ninguna homología con ningún otro gen conocido; por ahora, es aún poco claro el papel exacto del producto del gen *trunk* en la activación del receptor torso. En este primer apartado se pretende estudiar el papel de este gen mediante una combinación de técnicas genéticas y moleculares.

El segundo objetivo se refiere al estudio de los mecanismos por los cuales la señal generada por el receptor tirosin quinasa se transmite al núcleo, y la respuesta que en el núcleo se produce. A pesar de que algunos de los posibles segundos mensajeros hayan podido ser identificados, como es el caso del homólogo en *Drosophila* del protooncogén *raf*, otros elementos quedan aún por determinar. Se propone pues, un análisis genético para detectar mutaciones en distintos genes que puedan afectar la generación o la transmisión de esta señal.

Se espera que el resultado de estos estudios permita un mejor entendimiento del mecanismo normal por el cual una célula es capaz de integrar los estímulos que recibe para su proliferación o diferenciación, y responder adecuadamente a ellos y, también, entender en qué condiciones estos mecanismos pueden escapar de su regulación normal generando procesos como los que ocurren tras la activación oncogénica.

E.2. OBTENCIÓN DE UN BANCO DE LÍNEAS CELULARES HUMANAS: APLICABILIDAD EN LA INVESTIGACIÓN CELULAR Y MOLECULAR DEL CÁNCER.

Investigadora Principal:

Blanca Conde Guerri.

Catedrática de Ciencias Morfológicas.

Centro de Investigación:

Facultad de Medicina.

Universidad de Zaragoza.

En el origen y desarrollo de una neoplasia se conjugan multitud de factores capaces de generar una serie de alteraciones en el comportamiento de las células cancerosas. El estudio de la especial biología de estas células es el camino para conocer, no sólo los mecanismos implícitos en el fenómeno de la transformación y proliferación neoplásica, sino también para diseñar terapias eficaces en Oncología.

Los tumores humanos espontáneos presentan limitaciones como material de estudio en la investigación oncológica, básicamente condicionada por la gran diversidad de estas neoplasias y por la disponibilidad de una población celular restringida por la propia masa tumoral.

El proyecto de investigación desarrollado supera dichas limitaciones. Su objetivo es el establecimiento de líneas continuas celulares derivadas de neoplasias humanas. Material de estudio idóneo para analizar no sólo las características celulares inherentes al fenómeno de transformación neoplásica, sino para evaluar la conducta y respuesta tumoral frente a cualquier agente terapéutico, al proporcionar una población estandarizada con plena capacidad proliferativa y cuyos parámetros genotípicos y fenotípicos son conocidos y estandarizados (*stem cells* tumorales, comportamiento definido por la clasificación histopa-

tológica de la neoplasia inicial).

Evaluación posible tanto en un entorno *in vitro* (cultivos celulares), como en un entorno *in vivo* (xeroinjertos), más fiable puesto que puede reproducir el entorno tumoral original (localización anatómica, angiogénesis, modulación ejercida por el entorno fisiológico).

A partir de neoplasias originales se realizan, alternativamente, xeroinjertos en ratón atímico nude (Swiss, nu/nu) que ejerce una selección clonal sobre la población heterotrasplantada y cultivos celulares que estimulan la diferenciación de las estirpes celulares tumorales. Los criterios de caracterización de las líneas continuas obtenidas son: morfología, marcadores celulares, presencia de receptores hormonales, capacidad proliferativa, cariotipo y expresión de oncogenes.

Actualmente, se dispone de líneas continuas derivadas de gliomas y de un carcinoma pulmonar humanos. Su caracterización confirma la especial entidad y características que definen a una neoplasia, aún considerando neoplasias histopatológicamente similares, lo que permite abordar individualizadamente, pero de forma sistemática, cualquier investigación en Oncología.

E. 3. CLONACIÓN Y CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE UN NUEVO GEN IMPLICADO EN LEUCEMOGÉNESIS.

Investigador Principal:

Rogelio González Sarmiento.

Profesor Titular de Medicina.

Centro de Investigación:

Facultad de Medicina.

Universidad de Salamanca.

Las translocaciones cromosómicas suponen la rotura de, al menos, dos cromosomas diferentes, el intercambio de material genético

entre ellos y la modificación de la organización del genoma en las zonas próximas a los puntos de rotura. Como consecuencia de ello se activan o desregulan genes normalmente silentes, o aparecen nuevas unidades transcripcionales resultado de la fusión de genes localizados en las dos regiones cromosómicas implicadas en la translocación. Estos cambios dan lugar a una modificación del funcionamiento celular y contribuyen a la aparición del fenotipo tumoral. El análisis molecular de translocaciones cromosómicas recurrentes ha permitido describir nuevos genes y profundizar en el conocimiento de las bases moleculares responsables de la aparición del cáncer.

En el caso de las leucemias agudas de estirpe linfóide (LLA), la mayoría de las translocaciones recurrentes descritas hasta el momento afectan a los genes que codifican las inmunoglobulinas (Ig) y el receptor de células T (RCT). No obstante, a pesar de que algunos estudios citogenéticos sugieren que el *locus* RCT- γ podría estar afectado en translocaciones que implican al cromosoma 7, hasta el momento no se ha comprobado que ninguna de estas alteraciones implique directamente al gen RCT- γ , con excepción de un caso aislado de Ataxia-Telangiectasia en el que se ha encontrado una inversión del cromosoma 7. El hecho de que el gen RCT- γ sea el único gen de la familia de genes que se reordenan, que no se ha implicado en translocaciones cromosómicas, puede ser consecuencia de que este *locus*, aunque es el primero en reordenarse durante la ontogenia linfóide, se inactiva rápidamente excepto en una pequeña subpoblación linfóide y no sea capaz de facilitar la activación de otros genes con potencial oncogénico.

Estudios previos realizados en el laboratorio donde se lleva a cabo el presente proyecto,

utilizando sondas que reconocen diferentes regiones del gen RCT- γ , nos han permitido caracterizar por método de Southern una LLA de estirpe T en la que el *locus* RCT- γ presenta una organización que no se corresponde con ninguno de los reordenamientos descritos hasta el momento y en la que no pueden estar implicados ninguno de los exones que constituyen este gen. En consecuencia, debe pensarse que nos encontramos ante una alteración molecular que afecta al gen RCT- γ consecuencia de una alteración cromosómica.

Dado que la ausencia de estudios citogenéticos nos impiden conocer la naturaleza de esta alteración, el objetivo de este proyecto es caracterizar el fragmento genómico que se ha yuxtapuesto con la región J del gen RCT- γ para definir molecularmente la anomalía y caracterizar las unidades transcripcionales próximas a la misma.

Para ello el equipo investigador se propone, en primer lugar, generar una genoteca con DNA del paciente, con el fin de aislar el fragmento desconocido que se yuxtapone con el gen RCT- γ y aislar el fragmento recíproco de la posible translocación. Una vez aislado este fragmento se caracterizarán secuencias no repetitivas y se hibridarán con DNA de diferentes especies, con el fin de caracterizar fragmentos conservados evolutivamente. Los fragmentos así caracterizados se utilizarán como sondas para el estudio de RNA procedentes de diferentes tejidos con el fin de intentar detectar posibles transcritos. Además, se emplearán estas sondas no repetitivas para la realización de estudios de hibridación *in situ* y poder, de esta manera, determinar la región cromosómica que se ha yuxtapuesto a la región 7p15 en la que se localiza el *locus* RCT- γ . La confirmación de que la región cromosómica detectada es la correcta se

hará utilizando un panel de células somáticas que contenga diferentes cromosomas, entre el candidato obtenido por hibridación *in situ*. Paralelamente, se realizará un análisis de genotecas humanas y de ratón para caracterizar más detalladamente las regiones genómicas implicadas en esta anomalía. Finalmente, en el caso de descubrir nuevas unidades transcripcionales, se harán estudios de transfección de células NIH3T3 con los fragmentos así generados para intentar demostrar la capacidad oncogénica de esta anomalía.

E. 4. ACTIVIDAD BIOLÓGICA DEL ONCOGÉN Y PROTO-ONCOGÉN *erbA* EN CÉLULAS NERVIOSAS.

Investigador Principal:

Alberto Muñoz Terol.

Colaborador Científico.

Centro de Investigación:

Instituto de Investigaciones Biomédicas.

CSIC. Madrid.

V-*erbA* es, junto con v-*erbB*, uno de los dos oncogenes presentes en el genoma del virus de la eritroblastosis, un retrovirus que causa leucemias y sarcomas en aves. Si bien no se ha demostrado hasta ahora que v-*erbA* tenga capacidad tumorigénica por sí mismo, sí es capaz de cooperar y potenciar la acción transformante de diversos oncogenes con distintas actividades bioquímicas, como v-*erbB*, *src*, *yes*, *fps* y H-*ras*.

V-*erbA* es una forma mutada de su homólogo celular el proto-oncogén c-*erbA*, que codifica por el receptor nuclear de las hormonas tiroideas. La actividad biológica de v-*erbA* radica en el bloqueo de la diferenciación y aumento de la proliferación de los eritroblastos como resultado de la inhibición de genes específicos.

Las hormonas tiroideas, ligandos fisio-

lógicos de c-*erbA*, son uno de los reguladores más importantes del crecimiento, desarrollo, metabolismo y homeostasis en los seres superiores. En concreto, las hormonas tiroideas son esenciales para la maduración cerebral, siendo bien conocidas las múltiples alteraciones que causa su ausencia durante períodos críticos del desarrollo. Sin embargo, la gran complejidad del proceso de maduración del sistema nervioso central, con una elevada diversidad de tipos y poblaciones celulares de diferenciación asincrónica en las distintas regiones cerebrales, es la causa de que sea aún muy poco lo que se conoce sobre el mecanismo de acción a nivel molecular y celular de las hormonas tiroideas en el cerebro.

Recientemente, se ha descrito una cooperación entre las hormonas tiroideas y el factor de crecimiento nervioso (NGF) en el desarrollo postnatal de ciertas áreas del cerebro en la rata. En esta línea, los resultados previos del equipo investigador indican que c-*erbA*/hormonas tiroideas controlan la diferenciación neuronal inducida por el NGF en las células PC12 de feocromocitoma. Estos resultados sugieren una interrelación entre c-*erbA*/hormonas tiroideas y los factores neurotróficos responsables de la supervivencia y diferenciación neuronal.

Todo lo anteriormente expuesto, conjuntamente con la descrita expresión temporal y regional de distintas formas de proteínas c-*erbA* durante el desarrollo en el cerebro, permite pensar que c-*erbA* debe jugar un papel clave en este crítico proceso. El objetivo del proyecto es analizar los efectos de c-*erbA* y las hormonas tiroideas, y de v-*erbA*, sobre las células nerviosas: analizar sus respectivas acciones sobre su capacidad de proliferación y de diferenciación, e identificar genes regulados en estas células. De este modo, se

pretende profundizar en el conocimiento de la actividad biológica de este importante proto-oncogén y oncogén, en las bases moleculares de la acción de unas hormonas tan clave como son las tiroideas y en los mecanismos de regulación de la diferenciación y biología de las células nerviosas.

Estos estudios se llevarán a cabo a dos niveles: celular y molecular. Se investigarán los efectos de los genes *erbA* sobre líneas inmortales no tumorigénicas de precursores neuronales y gliales, y su posible interacción con factores neurotróficos como BDNF y NT-3, cuyos receptores son respectivamente los proto-oncogenes *trkB* y *trkC*. Además, mediante técnicas de biología molecular se intentará identificar genes regulados por *c-erbA* o *v-erbA* en estas células nerviosas y en el cerebro *in vivo*.

E. 5. FUNCIONES DE SERIN-TREONIN (PROTEIN) FOSFATASAS EN LA REGULACIÓN DE PROTOONCOGENES NUCLEARES.

Investigador Principal:

José Miguel Ortiz Melón.

Catedrático de Bioquímica
y Biología Molecular.

Centro de Investigación:

Facultad de Medicina.

Universidad de Cantabria. Santander.

Este proyecto se propone estudiar el papel que las proteína fosfatasas mayoritarias en las células desempeñan en la transformación y/o diferenciación celular, a través del estudio de la sobreexpresión de los genes que las codifican, del efecto de la pérdida de función, y de la identificación de sus potenciales *dianas* celulares.

Las señales extracelulares regulan en gran medida la proliferación y diferenciación de células animales. En la mayoría de los sistemas

estudiados, las uniones ligando-receptor que tienen lugar en la membrana celular generan cascadas de interacciones moleculares, entre proteínas reguladoras y sustratos, que dan lugar a fosforilación y/o desfosforilación en residuos específicos de las proteínas indicadas.

Mucho menos estudiadas que las proteína quinasas, las proteína fosfatasas, al producir la desfosforilación de proteínas implicadas en la proliferación celular y/o, en la transducción de la señal, regulan de manera importante ambos procesos.

Para estudiar el efecto de la sobreexpresión de los subtipos más comunes de (serina/treonina) proteína fosfatasas (PP1 y PP2A), sobre las etapas del ciclo celular se transfectarán los cDNAs de los genes correspondientes, subclonados convenientemente en vectores de expresión, y se estudiará el efecto que la sobreexpresión específica de los genes de las fosfatasas tienen sobre aspectos del ciclo celular tales como duración de la mitosis y síntesis de DNA. Paralelamente, utilizando células transformadas con oncogenes, estudiaremos el efecto de la sobreexpresión sobre el tránsito "reposo-proliferación" mediante la observación de cambios en el fenotipo transformante.

Otro modo de abordar el papel de las proteína fosfatasas sobre el ciclo celular, es el estudio de inhibidores específicos, tales como el ácido okadaico o la microcistina, que actúan *in vivo* a concentraciones nanomolares, y que permiten estudiar el efecto de la inhibición de protein fosfatasas, en ausencia de efectos laterales sobre otros procesos.

El estudio del efecto de la pérdida de función se estudiará, asimismo, mediante la generación de mutantes dominantes negativos, RNA

antisentido y eventualmente disrupción de los genes.

Otra serie de objetivos contenidos con este trabajo es analizar el papel de las proteína fosfatasas en modelos de diferenciación constituidos por líneas celulares capaces de diferenciarse *in vitro*. Entre ellas consideramos líneas de diferenciación mieloide (K562), o epiteliales intestinales, como HT29MTX9 (diferenciación mucosecretora), Caco2 (diferenciación absortiva) o PC12. La adición de inhibidores específicos o la sobreexpresión de los genes de fosfatasas transfectadas en vectores apropiados a las líneas celulares mencionadas, nos permitirá observar el efecto sobre diferentes marcadores de diferenciación.

Un objetivo de gran interés para conocer el papel de las proteína fosfatasas es la identificación de posibles sustratos o proteínas reguladoras que dirigen su localización y determinan su especificidad. Con objeto de identificar estas posibles dianas celulares, se proponen los siguientes objetivos parciales: a) la obtención de anticuerpos frente a péptidos específicos de distintos tipos de fosfatasas y/o, b) el "marcado" con epítomos no relacionados, para los que se disponen de anticuerpos monoclonales. Ello debe permitir estudiar la localización subcelular de distintas proteínas fosfatasas así como la identificación de las proteínas reguladoras y localizadoras mediante la inmunoprecipitación de complejos en células, tras marcado metabólico con isótopos radiactivos.

Candidatos especialmente interesantes a posibles sustratos de proteína fosfatasas son los protooncogenes nucleares como Fos, Jun, Myc, que forman parte de factores de transcripción y proteínas nucleares como la proteína del retinoblastoma, ciclinas, etc. La disponibilidad de construcciones de estos genes en vectores de expresión

apropiados, permite estudiar su desfosforilación en sistemas de transcripción-traducción *in vitro*.

Por último el estudio de la expresión diferencial en tejidos mediante la técnica de Northern y/o hibridación *in situ* de los subtipos de PP1 de ratón, permitirá conocer la expresión diferencial en órganos y tejidos de dichos genes así como durante el desarrollo embrionario.

E. 6. MECANISMO DE LA INHIBICIÓN DEL CRECIMIENTO CELULAR POR LA MELATONINA: ESTUDIOS CON MODELOS EXPERIMENTALES DE CÁNCER MAMARIO.

Investigadora Principal:

Sofía Ramos González.

Profesora Titular de Bioquímica y Biología Molecular.

Centro de Investigación:

Facultad de Medicina.
Universidad de Oviedo.

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en mujeres, siendo la primera causa de muerte en edades comprendidas entre 35 y 50 años. Un aspecto preocupante de este tipo de tumor es que su incidencia aumenta en países industrializados, de forma que la mujer de los años 90, tiene el doble de probabilidades de padecerlo que la mujer de los 40. En Asturias una de cada 11 mujeres lo padecerá, en algún momento de su vida.

Existen dos tipos bien diferenciados de tumores mamarios; los dependientes de estrógenos (RE+, generalmente de mejor pronóstico) y aquéllos independientes de estrógenos (RE-). Los factores hormonales tienen gran importancia en el aumento de la incidencia de este tipo de tumores, como se deduce del hecho de que desde 1960 a 1985 existe un incremento de un 131% en tumo-

res RE+ y sólo 21% en tumores RE-. Las causas de este aumento en la incidencia de este tumor son desconocidas, ya que ninguno de los factores de riesgo convencionales pueden explicar la gran incidencia de este tipo de tumores.

La melatonina es una hormona, secretada fundamentalmente por la glándula pineal, que modula patrones conductuales y funciones fisiológicas en prácticamente la totalidad de los seres vivos. En todas las especies estudiadas, incluido el hombre, los niveles circulantes de melatonina siguen un patrón circadiano con valores máximos durante la noche. Las variaciones diarias en la concentración de melatonina sérica de (10^{-11} M a 10^{-9} M) codifican señales dependientes del medio externo y actúan como sincronizadoras de numerosos ritmos biológicos endógenos. En los últimos años se ha postulado que la melatonina podría actuar como una hormona oncostática. Así parecen indicarlo los resultados de los estudios en que administrando melatonina o aumentando la función de la glándula pineal se consigue disminuir la incidencia de cáncer de mama en animales tratados con agentes carcinogénicos. *In vivo*, un aumento de la función de la glándula pineal frena o produce una regresión del desarrollo de los órganos sexuales y de las mamas. Este resultado se debe al efecto inhibitorio de la melatonina sobre el eje hipotálamo-hipofisario, que afectaría indirectamente el desarrollo mamario por una inhibición de la secreción de estrógenos. Además, se ha demostrado que la melatonina es capaz de inhibir el crecimiento de las células de epitelio mamario en cultivos de órganos así como de ciertas líneas celulares.

Por estas razones se ha postulado que la función protectora de la glándula pineal en el cáncer de mama es importante; pretendiendo algu-

nos investigadores que la creciente incidencia de este tumor en países industrializados, pudiera deberse a la energía eléctrica cuyos resultados inevitables, luz nocturna y campos electromagnéticos, causarían una drástica reducción de los niveles de melatonina producidos por la glándula pineal.

Todo lo anteriormente expuesto permite considerar a la pineal como una glándula con capacidad para ejercer acciones oncostáticas mediante la síntesis y liberación de la hormona melatonina y que esta indolamina es capaz de actuar directamente sobre la glándula mamaria. El objetivo general de este proyecto es estudiar el efecto de la melatonina como posible hormona anticancerosa, estudiando fundamentalmente sus efectos en la expresión de diferentes genes en las células epiteliales mamarias, tanto en líneas celulares como en glándulas mamarias. El equipo investigador se propone realizar este estudio en tres abordajes experimentales:

– Estudios con células de carcinoma de mama humano MCF-7.

En estas células se estudiarán los efectos de estrógenos, antiestrógenos y melatonina en la proliferación celular y se determinarán la expresión de ciertos genes cuyo comportamiento con estrógenos y antiestrógenos está bien caracterizada y se comparará con el efecto de la melatonina (como por ejemplo el gen de la ApoD o el gen de la catepsina D). Se buscarán así las condiciones adecuadas para preparación de una genoteca diferencial que contenga los genes que se expresan debido a la melatonina.

- Estudios con cultivos de mama completa de ratón.

En este sistema se plantea hacer un estudio paralelo al realizado en las células MCF-

7 pero en mama normal y tumoral. Para ello se realizarán estudios en mamas en cultivo procedentes de ratones normales o mamas procedentes de una cepa de ratón transgénico que posee el gen N-RAS bajo el promotor MTTV inducible por dexametasona. En este sistema se estudiará el efecto de la melatonina en la proliferación celular; específicamente de estroma y parénquima y en la expresión génica.

– Estudios con animales de experimentación.

Se estudiará en ratones el efecto de la función pineal en la aparición de tumores. Tomando como control las experiencias previas en ratas, se estudiará, asimismo, este efecto en la cepa de ratón transgénico que lleva el protooncogén RAS bajo el del promotor inducible MMTV. En este trabajo se compararán animales (ratas y ratones) sometidos a condiciones en las que la función pineal está aumentada con otras condiciones fisiológicas que disminuyen la función pineal.

F. PROCESOS FERMENTATIVOS: TECNOLOGÍAS MICROBIANAS.

F.1. PRODUCCIÓN MICROBIANA DE CAROTENOS Y GIBERELINAS.

Investigador Principal:

Enrique Cerdá Olmedo.

Catedrático de Genética.

Centro de Investigación:

Facultad de Biología.

Universidad de Sevilla.

Los carotenoides y las giberelinas son dos familias relacionadas de productos naturales. Necesitamos carotenoides como fuente de vitamina A, para protección contra el cáncer y para otras funciones y los obtenemos fundamentalmente de los vegetales de nuestra dieta. La industria sintetiza varios carotenoides, sobre todo el β -caroteno, para

suplementar y colorear alimentos y para otras aplicaciones en farmacia, cosmética e industria. Las giberelinas son hormonas que regulan muchos cambios en la vida de las plantas. La producción industrial, extraída del medio de cultivo del hongo *Gibberella fujikuroi*, se usa en agricultura y cervecería.

Se conocen siete grupos de agentes que estimulan la acumulación de β -caroteno en el hongo *Phycomyces blakesleeanus*. En el curso de este trabajo se ha caracterizado uno de ellos (las mutaciones en el gen *carF*) y se ha completado el estudio de los sinergismos entre todos ellos. La combinación más efectiva es estimular sexualmente dobles mutantes *carF carS*. Esa estimulación se tiene por impráctica, porque exige utilizar heterocariontes intersexuales o cultivos mixtos de sexos opuestos, que son situaciones inestables, o aplicar hormonas muy caras. El descubrimiento del equipo investigador (Fig. 1) de las primeras estirpes diploides y aneuploides de *Phycomyces* (o de cualquier Cigomiceto) ofrece una solución sencilla. Las nuevas estirpes superproductoras son disómicas para el cromosoma III, que lleva los genes responsables del sexo.



Figura 1. La estirpe silvestre de *Phycomyces blakesleeanus* tiene una coloración muy leve. Una nueva estirpe mutante y parcialmente diploide debe su fuerte color anaranjado a su riqueza en β -caroteno.

La transformación de *Phycomyces* con ADN exógeno ha conducido a resultados sorprendentes: altísima frecuencia de transformación,

mutación asociada a transformación y muy baja relación de ADN exógeno respecto del endógeno. El principal resultado práctico ha sido el aislamiento y caracterización de varios fragmentos de ADN de *Phycomyces*, que, introducidos en el mismo hongo a través de un plásmido autorreplicativo, estimulan la producción de caroteno. Estos resultados, y los del párrafo anterior, han sido objeto de sendas solicitudes de patentes mundiales.

El papel de los carotenos en *Phycomyces* ha sido investigado a través de experimentos de competición darwiniana en distintas circunstancias entre estirpes con distintos contenidos de distintos carotenos. Los resultados son sorprendentes porque desmienten la utilidad de los carotenoides para la protección contra radicales libres y radiaciones (se han utilizado peróxido de hidrógeno, rayos gamma y ultravioleta B y C y luz azul en presencia de riboflavina).

El procedimiento para la producción industrial de β -caroteno con el hongo *Blakeslea trispora*, puesto a punto por grupos de investigación USA-americanos y franceses, sólo se ha aplicado de un modo marginal, por su rentabilidad insuficiente y el uso de aditivos peligrosos. El equipo investigador ha intentado la mejora genética del hongo, que tropezaba con que sus células son siempre multinucleadas, lo que dificulta el aislamiento de mutantes. Resolvió ese problema por una extensión del método desarrollado en laboratorio por M.I.G. Roncero *et al.* para resolver un problema similar con *Phycomyces*. Se obtuvieron mutantes superproductores de β -caroteno, pero no parecen ser muy útiles: el incremento de producción no es demasiado grande (aprox. x5) y son difíciles de conservar porque no esporulan. Tampoco se obtuvieron resultados prácticos aplicando diversos compuestos químicos. Estas investigacio-

nes han proporcionado mutantes con diversas alteraciones en la síntesis de carotenoides, similares a los conocidos en otros organismos, y han demostrado que la ruta biosintética, aunque pasa por los intermediarios ya conocidos, es original por su enzimología (existencia de dos ciclasas de lycopeno muy distintas) y regulación.

Uno de los aspectos de la versatilidad química de *Gibberella* (Fig.2) es la producción de giberelinas. Se ha descubierto que las giberelinas no son productos secundarios, porque no se producen al desequilibrarse el crecimiento. Se producen solamente cuando la fuente de nitrógeno se agota antes que la de carbono.



Figura 2. Líquidos en que se cultivó *Gibberella fujikuroi* en distintas condiciones. Los colores indican la presencia de distintas sustancias químicas. Han sido objeto de estas investigaciones la fusarina, que es el compuesto amarillo, y las giberelinas, que son incoloras y se encuentran en distintas concentraciones en los cuatro medios.

El equipo investigador ha conseguido la mayor colección conocida de mutantes de *Gibberella fujikuroi* deficientes en la producción de giberelinas y los ha caracterizado desde el punto de vista químico, con ayuda del Prof. A.F. Barrero y sus colaboradores, y bioquímico, con el Dr. P.M. Bramley. Se encuentran mutantes que no producen giberelinas por pérdida de una de las primeras etapas de la síntesis, anteriores a la producción de ácido caurenico. También se encuentran mutantes que producen giberelina GA₇ (en vez de la GA₃ usual). Sorprende que no se hayan encontrado

mutantes en ninguna de las muchas reacciones químicas necesarias para convertir el ácido caurenico en GA₇.

Estas investigaciones han sido arropadas por progresos en la biología molecular de *Phycomyces* y *Gibberella* y en el estudio del desarrollo de *Phycomyces*.

F.2. BIOLOGÍA MOLECULAR DE LAS AUTOLISINAS DE *CLOSTRIDIUM ACETOBUTYLICUM* Y SU INFLUENCIA EN LA PRODUCCIÓN DE SOLVENTES.

Investigador Principal:

José Luis García López.

Investigador Científico.

Centro de Investigación:

Centro de Investigaciones Biológicas.

CSIC. Madrid.

El interés fundamental de este proyecto se centraba en el estudio a escala molecular de la influencia de las autolisinas de *Clostridium acetobutylicum* sobre el proceso de producción de solventes. Como objetivo prioritario se contemplaba la clonación de los genes autolíticos de distintas estirpes de *Clostridium acetobutylicum*, diferenciado entre las cepas que no contienen colina en su pared celular (ATCC 824) y las que sí contienen colina (NCIB 8052). La obtención de los genes que codifican para las autolisinas nos permitiría obtener mutantes y estudiar su regulación. Otro objetivo era el estudio de los fagos que infectan *C. acetobutylicum*. La caracterización de estos fagos podría aportar interesantes datos sobre las enzimas líticas de pared en esta bacteria. Por último, el desarrollo de las técnicas de la Biología Molecular en este microorganismo permitiría no sólo manipular su sistema autolítico y, por ende, la producción de solventes, sino que además abriría el cami-

no para, en el futuro, estudiar a escala molecular otros aspectos de la fisiología de esta bacteria que en gran medida se cree que puede constituir un sistema modelo del metabolismo anaerobio.

Los resultados obtenidos que a continuación se resumen han sido muy satisfactorios, no sólo por los trabajos publicados y la experiencia que se ha adquirido, sino también porque ha servido para establecer interesantes colaboraciones entre el equipo investigador y otros grupos ya establecidos en el campo.

– Clonación del gen *lyc* que codifica para la lisozima autolítica de la cepa de *C. acetobutylicum* ATCC 824.

El primer objetivo que se abordó en el proyecto fue la clonación de la autolisina de la cepa tipo de *C. acetobutylicum* (ATCC 824). Utilizando la secuencia de aminoácidos correspondiente al extremo amino-terminal de la autolisina (lisozima LYC) producida por esta cepa, se diseñaron dos oligonucleótidos degenerados que sirvieron como sondas para clonar el gen *lyc* (Croux y García, Gene 1991). La secuenciación se llevó a cabo gracias a la clonación de dos fragmentos solapantes.

– Reconstrucción del gen *lyc* y su expresión en *Escherichia coli*.

Dado que el gen se encontraba repartido en dos fragmentos, se reconstruyó el gen *lyc* mediante técnicas de ingeniería genética y se estudió su expresión en células de *Escherichia coli* (Croux y García, FEMS Microbiol. Lett. 1992). La obtención de un gen completamente funcional era imprescindible para poder llevar a cabo futuros estudios con este gen en el microorganismo homólogo.

– Construcción de autolisinas quiméricas.

– A partir del análisis de la secuencia de

aminoácidos de la autolisina de *C. acetobutylicum* se dedujo que esta proteína estaba constituida por dos posibles módulos o dominios funcionales, N- y C-terminales respectivamente, siendo el módulo N-terminal similar en secuencia al de otras lisozimas ya secuenciadas, entre ellas, la lisozima CPLI del bacteriófago Cp-I de neumococo. A partir de este hallazgo se estudió la funcionalidad de estos módulos mediante la construcción de una enzima quimérica entre la autolisina LYC de *Clostridium* y la lisozima CPLI de un fago de *Streptococcus pneumoniae*. La hipótesis de trabajo, que se ha visto confirmada por los resultados obtenidos, era que si se lograba fusionar el módulo N-terminal de lisozima de *Clostridium* con el módulo C-terminal de la lisozima CPLI, se podría obtener una enzima quimérica que fuera capaz de unirse a la colina y por ende hidrolizar las paredes de neumococo (Croux et al. Mol. Microbiol. 1993).

Estos estudios se han ampliado mediante la construcción de otra quimera obtenida mediante la fusión de la región del gen *lytA* que codifica para el dominio N-terminal de la autolisina mayoritaria de neumococo con actividad amidásica y la región del gen *lyc* que codifica para el dominio C-terminal de la muramidasa de *Clostridium*. De los datos que se están obteniendo se desprenden importantes conclusiones sobre la funcionalidad de estos dominios y están siendo preparados para su publicación.

– Obtención de un mutante de *C. acetobutylicum* ATCC 824 deficiente en autolisina.

Para lograr este objetivo se han aprendido las técnicas de transformación de *C. acetobutylicum* ATCC 824 en el laboratorio del Prof. E.T. Papoutsakis en Evanston (USA). Mediante estas técnicas se pretende conseguir un mutante

de *C. acetobutylicum* ATCC 824 deficiente en autolisina por inactivación insercional. Posteriormente se introducirá el gen *lyc* reconstruido con objeto de estudiar su funcionalidad. Dentro de esta línea de trabajo se están llevando a cabo distintos experimentos de transformación con plásmidos capaces de replicarse en *C. acetobutylicum* con objeto de poder clonar el gen *lyc* en uno de estos vectores.

– Clonación de sistema autolítico de *C. acetobutylicum* NCIB 8052.

C. acetobutylicum NCIB 8052 es una de las cepas de *Clostridium* que poseen colina en su pared. Esta propiedad determina que la autolisina de este microorganismo sea dependiente de colina como ocurre con la autolisina de neumococo y por ello se esperaba encontrar una relación estructural entre estas dos proteínas. El equipo investigador había identificado una fracción proteica presente en el medio de cultivo de esta bacteria que poseía actividad lítica de pared dependiente de colina. La proteína mayoritaria de esta fracción fue purificada y se determinó su secuencia N-terminal, lo que sirvió para construir varios oligonucleótidos que fueron posteriormente utilizados como sondas para la clonación del gen que codifica para esta proteína. Estos trabajos han permitido demostrar que su secuencia C-terminal es homóloga a la secuencia C-terminal de las enzimas líticas de pared dependientes de colina de *S. pneumoniae* y sus bacteriófagos, lo que abre una gran cantidad de interrogantes acerca de la evolución de estos genes.

Por otra parte se estudió la posibilidad de clonar otros genes de *C. acetobutylicum* NCIB 8052 que contuvieran regiones homólogas a la secuencia que codifica para el dominio de unión a colina ya que estos genes, como sucede en neumococo

coco, podrían codificar para otras proteínas del metabolismo de la pared bacteriana. Los resultados obtenidos han sido sorprendentes ya que se han clonado tres nuevos genes homólogos al inicial. La funcionalidad de estos cuatro genes homólogos presentes en la misma cepa es algo que se pretende resolver en breve.

– Influencia de la colina en proceso de fermentación de *C. acetobutylicum* NCIB 8052.

Como ya se comentó la cepa de *C. acetobutylicum* NCIB 8052 posee colina como componente de su pared celular y sus autolisinas son dependientes de este aminoalcohol. Por esta razón, otro de los objetivos del proyecto fue estudiar la influencia de la colina en el proceso de fermentación de esta cepa. La presencia de concentraciones del 1-2% de colina en el medio de cultivo provoca un encadenamiento celular debido a la inhibición del sistema autolítico. Por ello se pensó que la adición al medio de cultivo de colina podría conllevar grandes cambios en la fermentación de solventes. Los estudios llevados a cabo en el laboratorio así como los que se realizaron en colaboración con el Prof. P. Soucaille en la planta piloto del INSA de Toulouse indicaron la aparición de un fenómeno que por ahora no tiene una fácil interpretación, que consiste en que a altas concentraciones de colina se produce una parada de la fermentación en la fase acidogénica.

– Bacteriófagos de *C. acetobutylicum*.

Los bacteriófagos poseen habitualmente en sus genomas genes implicados en la lisis de la bacteria huésped que les permiten liberar la progenie fágica. Por ello, el equipo investigador se propuso adquirir experiencia en el manejo de los fagos de *C. acetobutylicum* con objeto de estudiar si contenían o no genes líticos y proceder a su clonación. En la actualidad se dispone de una colec-

ción de fagos capaces de infectar las cepas NI-4 y NI-540 las cuales contienen colina en la pared. Se ha puesto a punto, no sin ciertas dificultades, las técnicas de cultivo, detección y valoración de estos fagos habiéndose obtenido DNA de tres de ellos. Por el momento, los estudios de hibridación, realizados utilizando como sondas distintos genes líticos, no han mostrado la presencia de ningún gen homólogo.

Por otra parte, se ha observado con cierta sorpresa que todas las cepas de *Clostridium* analizadas, incluida la cepa tipo ATCC 824, producen partículas fágicas en presencia de mitomicina C, sugiriendo que estas cepas contienen en sus genomas restos de DNA fágicos. En este sentido hemos postulado que la autolisina de la cepa ATCC 824 podría ser un resto fágico, tal y como hemos demostrado recientemente en el caso del fago HB-746 de neumococo.

F. 3. CONTRIBUCIÓN AL ESTUDIO Y MEJORA DE LA FERMENTACIÓN MALOLÁCTICA: APLICACIÓN DE LA TECNOLOGÍA GENÉTICA.

Investigador Principal:

Tomás González Villa.

Catedrático de Microbiología y Parasitología.

Centro de Investigación:

Facultad de Farmacia.

Universidad de Santiago de Compostela.

Los principales resultados obtenidos en el trabajo de investigación son los siguientes:

La mayor disponibilidad de ácido L-málico en el medio extracelular, en un rango de concentraciones de 0.1% al 1%, aumenta la tasa fermentativa de este sustrato en *L. plantarum* y *L. curvatus*, no afectando su disponibilidad al crecimiento ni al poder fermentativo de ácido L-málico en ambas especies.



El incremento de la concentración de D-glucosa en el medio en un rango de concentraciones del 0.1% al 1% estimula el crecimiento de *L. plantarum* y *L. curvatus*, no afectando este sustrato al poder fermentativo del ácido L-málico en ambos microorganismos.

El ácido L-láctico presente en el medio extracelular en un rango de concentraciones del 0.02% al 0.4% no afecta al poder fermentativo de ácido L-málico en *L. plantarum* y *L. curvatus*, pero reduce la tasa fermentativa de este sustrato así como el crecimiento de ambos microorganismos.

Ensayos realizados en presencia de ácido L-málico y D-glucosa en un rango de concentraciones del 0.1% al 1% de ambos sustratos, revelaron generalmente la simultaneidad en la fermentación de ambos sustratos en *L. plantarum* y *L. curvatus*, fermentándose todo el ácido L-málico y permaneciendo concentraciones finales significativas de D-glucosa.

Los diversos medios de detección de la fermentación maloláctica evaluados revelaron eficiencias parciales con nuestras especies vnicas del género *Lactobacillus*, no lográndose definir condiciones únicas de validez para las distintas cepas estudiadas, por lo que se ha diseñado y optimizado un nuevo medio de detección de la fermentación maloláctica el cual permite la discriminación eficiente de las más representativas especies vnicas del género *Lactobacillus*.

Se ha diseñado un nuevo método de extracción de DNA de elevado peso molecular, a partir de cepas vnicas del género *Lactobacillus*, el cual ha permitido la construcción de dos librerías genómicas de la especie vnica *L. casei* 665 en *E. coli*. La búsqueda del gen maloláctico utilizando medios de detección en placa de la fermenta-

ción maloláctica reveló la virtual baja expresión o inestabilidad de los clones.

Utilizando el nuevo medio de detección se ha aislado un mutante de *L. casei* defectivo en la fermentación maloláctica, localizándose presumiblemente la mutación a nivel de transporte de ácido L-málico.

La transformación por electroporación de *L. casei* con los plásmidos pLP3537 y pLP825 ha rendido eficiencias muy bajas, del orden de 25 y 2 transformantes por microgramo de plásmido, respectivamente. Por tratamiento con EMS y posterior electroporación se han aislado dos mutantes de *L. casei* altamente transformables, localizándose la alteración a nivel de envoltura celular. Con estos mutantes se han conseguido eficiencias superiores a 1000 transformantes por microgramo de plásmido pLP825. Estos mutantes nos posibilitan el acceso a estrategias de clonación de genes en *L. casei*.

G. AGRICULTURA: CONTROL BIOLÓGICO DE PLAGAS.

G. 1. CONTROL BIOLÓGICO DE *FRANKLINIELLA OCCIDENTALIS* PERGANDE (*THYSANOPTERA*; *THRIPIDAE*) EN LAS ISLAS CANARIAS.

Investigador Principal:

Aurelio Carnero Hernández.

Jefe del Departamento de Protección Vegetal.

Centro de Investigación:

Centro de Protección Vegetal
y Tecnología Agrarias.

Gobierno de Canarias.

Como continuación de la línea de trabajo iniciada con anterioridad a la edición de esta Memoria, se han realizado a lo largo del período 1992-1993, los siguientes trabajos de investigación.

A continuación se expondrán brevemente las principales conclusiones y resultados de estas líneas de actuación:

– Estudio de la diapausa de los ácaros predadores *Amblyseius cucumeris* y *Amblyseius barkeri*: consecuencias de su utilización en programas de lucha integrada.

Las experiencias se plantearon con el objetivo de determinar si ciertas poblaciones de ácaros utilizados para control biológico como enemigos naturales de thrips y que eran importados desde el extranjero para su uso en la lucha contra la plaga en Canarias, se veían afectadas por el transporte y, por tanto, no eran utilizables en la lucha biológica. Principalmente en lo que se refería a la diapausa, o sea, la parada o detención biológica que sufren ciertos insectos al ser sometidos a condiciones no idóneas de temperatura y/o luz. Se demostró que *A. cucumeris*, por debajo de los 15°C y en la oscuridad, sufre una parada reproductiva, mientras que *A. barkeri* es capaz de mantener su actividad biológica. En lo que se refiere a la primera especie, se podría confirmar que en el transporte sufre diapausa, y explicar así su poco éxito en el control en campo.

– Creación de una unidad de cría masiva de *Orius albidipennis*.

En este período se ha obtenido una media de 7.031 huevos/mes de *O. albidipennis* en las diferentes cajas de cría. Lo que significa un buen nivel de cría del predador de *F. occidentalis*.

– Bioecología y ciclo de la vida de *Orius albidipennis* y *Orius limbatus* (Hemiptera; Anthocoridae).

Se analizaron las siguientes variables a diferentes temperaturas: sex-ratio; desarrollo larvario y tasa de supervivencia; fertilidad, fecundidad, período de pre y oviposición; longevidad de adul-

tos; y consumo de huevos.

• Sex-ratio: A $23 \pm 1^\circ\text{C}$, la proporción varía de un macho: 1.5 hembras; a 27°C es de un macho: 1.08 hembras.

• Desarrollo larvario y tasa de supervivencia: en general, a temperaturas más altas el ciclo es más largo y los rangos de variaciones más cortos.

• Fecundidad, período de pre-oviposición y oviposición, longevidad: el número total de huevos por hembra es muy similar a 20 y 27°C (50.76 y 52.48 de media/hembra respectivamente). A 23°C , sin embargo, el número casi se duplica (unos 82.00).

• Períodos de pre-oviposición y oviposición: en los experimentos en los que fueron usadas las temperaturas de 23 y 27°C , una disminución en las mismas produce una reducción en el período de pre-oviposición y oviposición.

• Longevidad: en términos generales, en las tres temperaturas seleccionadas, la longevidad de los machos es siempre más corta que la de las hembras.

• Tasa de supervivencia: a 20, 23 y 27°C el estadio más precario bajo nuestras condiciones es la fase de huevo y estadio ninfa 1. A 15°C es letal para las especies.

– Datos preliminares sobre la biología de *Orius limbatus* (Hemiptera; Anthocoridae).

Hay que destacar que los machos tienen una vida más corta que las hembras, aproximadamente la mitad. Otro hecho a destacar es la gran fecundidad, con un promedio de 82 huevos. Lo que lo hace buen candidato para el control biológico.

– Resultados preliminares sobre la suelta en campo de *Orius albidipennis* para control de *Frankliniella occidentalis*.

• Control biológico de *Frankliniella occidentalis* en fresa: a lo largo de todo el período de estudio, más de 4 meses, se puede observar que hay un buen resultado, aunque no concluyente sobre el efecto de

control de *O. albidipennis* sobre *F. occidentalis*.

• Control biológico de *F. occidentalis* en pimiento: no se puede avanzar ni plantear una discusión con visos de realidad, dado que se está iniciando el cultivo y el experimento.

G. 2. CONTROL BIOLÓGICO DE LA CAÍDA DE PLÁNTULAS ("DAMPING-OFF") DE LA REMOLACHA AZUCARERA CAUSADA POR HONGOS FILAMENTOSOS.

Investigador Principal:

Enrique Monte Vázquez.

Profesor Titular del Departamento de Microbiología y Genética.

Centro de Investigación:

Facultad de Ciencias.

Universidad de Salamanca.

La caída de plántulas de remolacha ("damping-off") es producida por una serie de hongos filamentosos que viven en el suelo o que llegan a él infectando las semillas. Se ha determinado el poder patógeno de cada uno de ellos en remolacha otoñal (Andalucía) y primaveral (Cuenca del Duero). La actuación sinérgica de *Rhizoctonia solani*, *Aphanomyces cochlioides*, *Phoma betae*, *Fusarium solani*, *F. oxysporum*, *Pythium* spp. y *Alternaria alternata* dificulta el control de esta enfermedad por antagonistas biológicos. La diversidad y enorme resistencia de los hongos responsables del "damping-off" de la remolacha hace difícil la selección de agentes de control biológico ya que no existe un antagonista "universal" sino poblaciones de microorganismos susceptibles de ser utilizados frente a cada patógeno o patógenos, en condiciones ambientales determinadas, en cada caso concreto.

Se han seleccionado 16 cepas del hongo *Trichoderma harzianum* a partir de atributos mor-

fológicos, fisiológicos y bioquímicos. Con los resultados obtenidos, más de 3.300 datos, se construyó una matriz de semejanza que, mediante análisis numérico computerizado, ha permitido establecer 3 niveles específicos dentro de *T. harzianum* que, a su vez, pueden incluir gran número de cepas.



Semillas de remolacha pildoradas industrialmente con *Trichoderma harzianum*.

La relación existente entre los tres grupos de *T. harzianum* propuestos y la actividad biológica frente a diferentes hongos patógenos de la remolacha, se demostró en el laboratorio y en ambiente controlado. Se seleccionaron 3 cepas, pertenecientes a distintos niveles específicos de *T. harzianum*, que se aplicaron en forma de pildorado manual sobre semillas de remolacha monogérmicas. Los resultados de los ensayos efectuados a nivel de campo, en la Alameda del Obispo (Córdoba), fueron satisfactorios y se procedió seguidamente a la preparación industrial, en la factoría de SES Ibérica de Zaragoza, de semillas pildoradas mecánicamente con inóculos de *T. harzianum* obtenidos en nuestro laboratorio.

Los resultados obtenidos en siete ensayos de campo en las provincias de Salamanca, Ávila, Cádiz y Córdoba, con escasez de agua, fuerte sequía, calor y frío permiten concluir que, en las peores condiciones climáticas, los pesticidas químicos no fueron mejores que el control biológico y,

en dos casos, *T. harzianum* fue casi un 20% mejor.

Se ha aplicado con éxito el control biológico desde el laboratorio hasta el campo y se está tramitando una patente industrial con los micofungicidas.



Ensayo de Control Biológico en La Alameda del Obispo (Córdoba).

H. EL MEDIO AMBIENTE.

H.I. EN GENERAL.

H. I. 1. SISTEMAS DE CONTROL DEL CRECIMIENTO VEGETAL EN LOS CANALES Y EMBALSES DEL TRASVASE TAJO-SEGURA EN LA PROVINCIA DE MURCIA.

Investigadora Principal:

Marina Aboal Sanjurjo.

Profesora Titular de Biología Vegetal.

Centro de Investigación:

Facultad de Biología.

Universidad de Murcia.

El desarrollo de organismos vegetales en los canales de riego constituye un problema común para muchas de nuestras regiones de economía basada en el sector agrícola.

Especialmente en zonas de clima benigno se pueden producir enormes crecimientos en períodos de tiempo muy breves durante la primavera y verano, que reducen la capacidad real de los canales y limitan o impiden la circulación del agua, al represarla en algunas zonas, además de plantear otros problemas adicionales como la pro-

ducción de malos olores, por descomposición de la materia orgánica y la acumulación de insectos indeseables que se protegen en la masa de algas.

El presente proyecto de investigación tiene por objeto determinar el método óptimo de control del crecimiento vegetal en el sistema de canales de Trasvase Tajo-Segura, teniendo en cuenta la relación entre la efectividad del método y su efecto sobre el medio ambiente.

En primer lugar es preciso conocer las condiciones físico-químicas y biológicas de este sistema de canales. Para ello se realizarán muestreos periódicos para medir: caudal, temperatura, irradiancia, pH, nivel del agua, oxígeno disuelto, conductividad y los principales iones y cationes. La identificación de las especies que componen la comunidad vegetal, irá seguida del estudio de sus sistemas de fijación y de la cuantificación de su crecimiento y su biomasa.

En relación con los sistemas de control, las hipótesis de trabajo que se han planteado son las siguientes:

– Estudio de la efectividad del uso de herbicidas y algicidas y comprobar su posible repercusión en cultivos agrícolas. El uso de estas sustancias tóxicas plantea diversos problemas, entre los que se pueden citar el de la difícil penetración en las masas densas de algas. Además los efectos sobre el ecosistema deben ser calibrados antes de proceder a su utilización masiva.

– Comprobación de la efectividad del uso de pinturas "antifouling" y la duración de sus efectos. Este tipo de recubrimientos basan sus efectos en la incorporación de sustancias metálicas u organometálicas algicidas, que se van liberando lentamente al medio e impiden la fijación de propágulos a la superficie tratada. Este tipo de pinturas se usan con profusión para la protección de los cascos de

los barcos y en las plataformas petrolíferas.

– Selección de la especie adecuada para realizar un control biológico. Estudio de su viabilidad, hábitos de comportamiento y metabolismo. Se pretende comparar una especie de pez autóctona (*Cyprinus carpio*) con otra foránea, la carpa de hierba china (*Ctenopharyngodon idella*). Esta carpa china se ha introducido en diversos países del mundo con magníficos resultados en el control de diferentes plagas acuáticas, especialmente en áreas cálidas de Norteamérica. Después de comprobar el comportamiento de los peces en acuario y de vigilar su estado sanitario, se procederá a la introducción en los propios canales, en zonas acotadas provistas de las pertinentes barreras que impidan escapes fortuitos de los animales. En cualquier caso, los animales que se utilizarán son triploides estériles que presentan la ventaja de su mayor voracidad y la de su imposible reproducción.

– Análisis comparativo de los tres métodos, discusión de la efectividad/repercusión ambiental y adecuación a las condiciones específicas del sistema.

H. I. 2. EMPLEO DE BACTERIAS COMO HERRAMIENTAS ANALÍTICAS EN LA DETERMINACIÓN DE METALES TÓXICOS EN MUESTRAS MEDIOAMBIENTALES.

Investigador Principal:

Javier Aller Fernández.

Profesor Titular de Química Analítica.

Centro de Investigación:

Facultad de Veterinaria.

Universidad de León.

Los metales pesados constituyen, o pueden constituir, una de las categorías de contaminación más peligrosas debido a su carácter altamente tóxico para los seres vivos. Su no-biodegradabilidad aumenta su peligrosidad, ya que al no ser des-

truidas pueden acumularse en alguna de las etapas de su ciclo ecológico.

El papel de los elementos traza en el desarrollo y evolución de ciertas enfermedades ha sido un tema de interés creciente durante muchos años. Sin embargo, este interés por su influencia ha evolucionado hacia la posibilidad de que pequeñas deficiencias (o excesos) de algunos elementos en la dieta puedan jugar algún papel en la etiología y patogénesis de ciertas enfermedades crónicas.

Un fenómeno esencial a tener en cuenta, cuando se estudian los efectos de los elementos traza sobre el medioambiente, es su especiación, es decir, las diferentes formas físico-químicas en que pueden encontrarse, puesto que no todas las especies químicas tienen la misma toxicidad ni el mismo comportamiento medioambiental. Por tanto, no es suficiente con conocer la concentración total, sino que debe elucidarse cuál es la especie o especies mayoritarias presentes en el medio estudiado, con el fin de conocer exactamente su potencial ecotóxico.

Por todo ello, se hace necesario desarrollar métodos de separación/preconcentración y de análisis, que permitan detectar y diferenciar cantidades cada vez más pequeñas de aquellas especies químicas con elevada incidencia sobre el medio ambiente.

Para la separación y preconcentración de diferentes especies físico-químicas de los elementos traza y ultratrazas se han estado aplicando con cierto éxito diferentes técnicas físico-químicas de separación. Sin embargo, la incorporación de sistemas biológicos puede ofrecer algunas ventajas relacionadas con su posible selectividad. En este sentido, se pretende aprovechar la diversidad de grupos funcionales existentes en las membranas de bacteria, para tratar de separar selectivamente

algunos elementos tóxicos (berilio, cadmio, mercurio y selenio) de muestras medioambientales. Los experimentos se han centrado inicialmente en las especies químicas siguientes, Be (II), Cd (II), Hg (II) y Se (IV), haciendo uso de las bacterias *Escherichia coli* y *Pseudomonas putida*. La capacidad de retención de las bacterias se comprobó empleándolas de varias formas: vivas, muertas-en suspensión y muertas-inmovilizadas.

Para poder llevar a cabo este trabajo es necesario estudiar, y posteriormente controlar, parámetros tales como el pH de fijación, pH de liberación, tiempo de contacto, velocidad de fijación, masa de microorganismo, influencia de otros metales, capacidad de retención y mecanismo de fijación, fundamentalmente.

El estudio de los parámetros que influyen sobre el proceso de separación/preconcentración, así como la elucidación de los grupos funcionales responsables de la fijación del metal, nos permitirá desarrollar métodos de separación muy selectivos. Estos métodos de separación, acoplados a técnicas de análisis suficientemente sensibles como la espectrometría de absorción atómica con cámara de grafito, permitirán determinar de forma selectiva y precisa las especies químicas estudiadas presentes en muestras medio-ambientales (y biológicas) en niveles de concentración inferiores a los $\mu\text{g/l}$.

H. I. 3. ANÁLISIS DEL IMPACTO AMBIENTAL DE LA EXTRACCIÓN DE TURBA EN LAS TURBERAS ASOCIADAS AL RÍO GUADIANA EN LAS ZONAS PRÓXIMAS AL DESAGÜE DEL ACUÍFERO DE LA LLANURA MANCHEGA E INTERÉS DE SU CONSERVACIÓN.

Investigadora Principal:

Irene de Bustamante Gutiérrez.
Profesora Titular de Geodinámica.

Centro de Investigación:

Facultad de Ciencias.
Universidad de Alcalá de Henares.

En la cuenca alta del río Guadiana, en la zona de descarga del embalse subterráneo de la Llanura Manchega, la escasa pendiente de la red hidrográfica y las características geológicas y climáticas, originan extensas zonas húmedas entre las que cabe destacar, por sus elevados recursos ecológicos, el Parque Nacional de Las Tablas de Daimiel, ya que constituye un lugar de descanso de numerosa avifauna en sus migraciones periódicas.

También se originan como consecuencia de la descarga del acuífero, zonas pantanosas con depósitos actuales de turba desarrollados sobre materiales terciarios carbonatados.

Las alteraciones antrópicas (sobre todo la extracción de agua subterránea) han producido cambios de querencia y trastornos en la estabilidad del ecosistema, con efectos tales como: la desaparición de especies arbóreas de ribera, la ignición de las turbas y la pérdida de calidad del agua de las lagunas por vertidos contaminantes.

La turba es un depósito cuyo origen es la acumulación de materia orgánica vegetal y su combustión posterior en un medio anaerobio. En un primer estadio de la combustión, se obtiene la turba y en estadios progresivamente más avanza-

dos, lignito, hulla y finalmente antracita.

La acumulación vegetal y su combustión se da en áreas en las que predomina un ambiente húmedo y cálido que propicie la abundancia de flora y, en este caso, en un medio sedimentario lacustre-palustre.



Vista parcial del Parque Nacional de Las Tablas de Daimiel.

Una de las propiedades de la turba, es su alto poder de retención de agua que puede llegar, según el tipo de materia originaria de la roca, hasta el 90% en volumen, característica de gran interés, en cuanto que condiciona la humedad del área en que se ha depositado. Otra propiedad importante es su fertilidad, de modo que se utiliza en el mercado, como aditivo de tierras de cultivo, fundamentalmente en jardinería.

La vegetación de estas zonas húmedas desempeña un papel vital en la fijación y concentración de las colonias de aves acuáticas. Cual-

quier alteración en estas zonas, ya sea antrópica o natural, produce cambios de querencia y trastorna la estabilidad del ecosistema. Como es sabido, las zonas húmedas han experimentado más que otros ecosistemas naturales, grandes presiones: por un lado, sus terrenos han sido desecados para la agricultura y sus recursos hídricos han sido explotados para cubrir necesidades humanas. Normalmente acciones antrópicas han sido las causantes de la desaparición de especies arbóreas en las riberas de zonas lagunares. Así la quema de vegetación para pastos de ganado y la propia incidencia del ganado sobre el terreno, han desposeído de pies arbóreos los bordes lagunares; por otro lado el vertido de sustancias contaminantes a su red hidrográfica acelera el proceso de eutrofización, dando lugar a graves perturbaciones tanto en los productores primarios de la cadena trófica (alterando la base alimenticia de la avifauna), como en la vegetación de los bordes lagunares (marjal y carrizal) lo que impide la nidificación de las aves acuáticas.



Testigo extraído por medio de una sonda manual, para el estudio de sedimentos y polen.

En función de estas propiedades apuntadas, parece conveniente que no se proceda a una explotación de estas turberas, ya que se cambiarían radicalmente las características hidrogeológicas y sistémicas de la zona, con el consiguiente deterioro ambiental, para la fauna tanto autóctona como

alóctona. Cabe apuntar que los aportes de agua de otras cuencas, pueden incidir en gran medida, en cambios medioambientales.

El objetivo de este proyecto consiste en alcanzar el conocimiento del tipo de flora origen de las turberas, así como la dinámica y evolución de las comunidades vegetales; edad de la misma; distribución actual, es decir, geometría del área ocupada por estas formaciones y, si fuera posible, definición del medio en que se han depositado; frecuencia de incendios naturales y provocados, talas y uso del terreno con posterioridad a dichas acciones (en general, acción del hombre en la zona); oscilación y evolución de los niveles de agua en las mismas y evolución de la calidad química de los aportes de agua a la zona; determinación de los cambios climáticos recientes en el entorno y evolución general del paisaje.

H. I. 4 RECUPERACIÓN DE LIGNINA Y DEPURACIÓN DE EFLUENTES DE INDUSTRIAS DE PASTAS DE CELULOSA MEDIANTE ULTRAFILTRACIÓN Y ÓSMOSIS INVERSA.

Investigador Principal:

José Coca Prados.

Catedrático de Ingeniería Química.

Centro de Investigación:

Facultad de Química.

Universidad de Oviedo.

La producción mundial de papel se eleva, en los últimos años, a cifras del orden de 180 millones de Tm/año, valores que se prevé superarán los 200 millones de Tm en el año 2000. La industria de celulosa y papel tiende cada vez más al aprovechamiento y recirculación integral de las corrientes de aguas residuales, lo cual supone el funcionamiento de las corrientes de agua internas en circuito cerrado, con una mínima des-

carga residual, reduciendo así costes de producción y evitando problemas de contaminación medioambiental.

Los tratamientos actuales (primario, secundario o vertidos al mar previa estabilización), son insuficientes para cumplir la legislación española de vertidos y los límites que la Comunidad Económica Europea exigirá a las industrias de pasta de celulosa y papel, en cuanto a la calidad de sus efluentes. Por ello, el deseo de preservación de la calidad del agua ha intensificado la necesidad de perfeccionar los métodos de tratamiento de las aguas residuales en este tipo de industria. Así, se requiere la utilización de tratamientos terciarios cuando los primarios y secundarios son insuficientes.

Se plantea, pues, una búsqueda de nuevas alternativas orientadas no sólo a la eliminación de la contaminación, sino también a una simultánea recuperación de aquellos componentes presentes en estos efluentes y que pueden presentar algún interés tanto para la propia industria como para otros procesos de fabricación.

La gran diversidad de procedimientos de fabricación de pulpa de celulosa (pastas mecánicas, semi-químicas, al sulfito, kraft, etc.), y papel, junto con otros factores como las características de la materia prima utilizada en el proceso, son orientativos de la diversidad de problemas que, en cuanto a contaminación se pueden presentar, así como de la gran variedad de métodos de tratamiento posibles.

Incluso dentro de la misma industria, no todos los efluentes presentan las mismas características. Se estima que el 95% de los problemas de contaminación radican en las etapas de lejiación y lavado de la pasta y son debidos a la composición de los agentes químicos utilizados, así como a los

elevados caudales de agua que presentan.

La etapa de blanqueo, donde se pretende eliminar los últimos restos de lignina aún presentes en la pasta, origina un efluente con elevado poder de contaminación, siendo importante el volumen de agua utilizado en esta etapa, ya que en una industria con un consumo total de agua de 200 m³/Tm de pasta producida, 100 m³/Tm corresponden a la etapa de blanqueo y, de éstos, 30 m³/Tm a la etapa de extracción alcalina, donde se elimina la mayor parte de la materia orgánica (el resto corresponde a la etapa de oxidación).

Los procesos de separación por membranas han alcanzado en la actualidad un grado de desarrollo tal, que se aplica cada vez con mayor intensidad en la industria. El uso de las técnicas de separación con membranas permite obtener aguas de distintas calidades, susceptibles de ser empleadas en puntos diversos del proceso productivo, así como la recuperación de productos de valor potencial como fuentes de productos químicos, tal como es el caso de la lignina.

Los efluentes de la etapa de blanqueo de las industrias de pasta de celulosa pueden ser depurados mediante técnicas de separación por membranas, y la reducción de DBO y DQO se verá complementada por una reducción de color que puede estar comprendida entre 80 y 95%.

La utilización de procesos con membranas ofrece numerosas ventajas:

- No precisan la adición de productos químicos.
- El consumo energético es reducido, en el caso de ultra y nanofiltración, debido a que la presión de operación es baja, inferior a 10 bar, normalmente.
- El procedimiento de operación es sencillo.
- Permite la reducción de DBO, DQO, color y materia clorada de los efluentes.
- La corriente de concentrados puede ser aprove-

chada y el efluente depurado, vertido o reutilizado en la instalación.

De todo ello se puede deducir que una técnica con membranas que permita separar una disolución (efluente) en dos corrientes, una de ellas concentrada en materia orgánica (corriente de concentrado) y otra diluida exenta de compuestos clorados y con reducido valor de la DBO, DQO y color (corriente de permeado) resulta útil para el tratamiento de estos residuos. La corriente de permeado es adecuada para su vertido al cauce receptor sin producir por ello ningún efecto o impacto medioambiental, o puede ser recirculada al proceso de producción, con la consiguiente reducción de las necesidades de agua para la industria. La cantidad de efluente recirculado ha de ser controlada y se han de efectuar operaciones de purga en el mismo para evitar efectos salinos, o de cloro, que puedan ser el origen de problemas en la instalación, por ejemplo corrosión, si contienen compuestos de cloro.

Los objetivos del proyecto de investigación son los siguientes:

- Eliminación de la contaminación producida por los efluentes de la etapa de blanqueo de una industria productora de pasta de celulosa kraft.
- Recuperación de lignina de las lejías negras para la concentración y fraccionamiento de lignina kraft en distintas fracciones para su posterior uso en la producción de materiales compuestos.

H. I. 5. UN SISTEMA PARA LA DETECCIÓN RÁPIDA DE ALGAS TÓXICAS (DINOFLAGELADOS Y CIANOFÍCEAS) EN AGUAS MARIINAS Y CONTINENTALES.

Investigador Principal:

Eduardo Costas Costas.

Profesor Titular del Departamento de Producción Animal.

Centro de Investigación:

Facultad de Veterinaria.

Universidad Complutense. Madrid.

Tanto las biotoxinas marinas de tipo paralizante (PSP) como las de tipo diarreico (DSP) producidas por dinoflagelados constituyen un grave problema sanitario y económico para la explotación y consumo de moluscos, afectando periódicamente a todo el litoral español. Las biotoxinas marinas y las especies que las producen se conocen razonablemente bien. No ocurre lo mismo con las biotoxinas producidas por cianofíceas de aguas dulces, cuyos efectos comienzan a vislumbrarse. Se han detectado en numerosos embalses de abastecimiento a ciudades, produciendo muertes de peces, aves y ganado. También aparecieron en nueve embalses de la Comunidad de Madrid durante el verano de 1991.

La determinación de microalgas productoras de biotoxinas se realiza mediante la observación microscópica directa a partir de muestras de aguas. Este método es lento y laborioso, por lo que entre las conclusiones de la 5ª Conferencia Internacional sobre Fitoplancton Tóxico celebrada en Newport figura como objetivo prioritario el desarrollo de *tests* de campo rápidos que permitan identificar especies de algas tóxicas. En este sentido, el empleo de técnicas inmunológicas para la detección de microalgas tóxicas podría abrir esperanzadoras perspectivas. Entre los objeti-

vos del proyecto destaca el desarrollar *tests* para la detección rápida de los dinoflagelados marinos y las cianofíceas de agua dulce que producen fitotoxinas. La producción de anticuerpos contra antígenos de superficie específicos de una determinada especie de microalga tóxica, es un método sencillo e infalible para su detección, al tratarse de una reacción altamente específica, que carece de la subjetividad asociada a métodos de observación directa, que se realizan de forma habitual en la actualidad. Además, la detección de organismos tóxicos mediante anticuerpos supone una gran ventaja en el ámbito de campo, al ser una prueba instantánea y de fácil visualización mediante aglutinación.

Por el momento, se ha conseguido construir anticuerpos especie-específicos contra los dinoflagelados de toxicidad paralítica (PSP) principalmente del grupo *Alexandrium*, centrándonos especialmente en las especies *Alexandrium minutum* y *Alexandrium lusitanicum* que causan problemas casi todos los años en las costas gallegas y portuguesas. Asimismo, se construyeron anticuerpos contra el dinoflagelado (PSP) *Gymnodinium catenatum*, que causó numerosos problemas de toxicidad en las costas atlántica y mediterránea. También se consiguieron anticuerpos contra el dinoflagelado diarreico (DSP) *Prorocentrum lima*.

Los anticuerpos policlonales contra una especie determinada se purifican haciéndolos reaccionar contra un elevado número de antígenos de otras especies. De este modo, todos los anticuerpos contra epítomos comunes a varias especies quedan eliminados, obteniéndose al final anticuerpos purificados que resultaron especie-específicos.

En un principio se había pensado detectar las células diana tanto por técnicas de aglutinación, como de microscopía de fluorescencia,

mediante un anticuerpo secundario conjugado con FITC. Sin embargo, la dificultad para analizar grandes cantidades de muestras mediante estos procedimientos (largos y laboriosos), llevaron a intentar algunas alternativas: entre ellas la más prometedora consistió en la detección de células diana de los anticuerpos mediante un anticuerpo secundario conjugado con FITC, que se detectaba por el pico de emisión del FITC en un espectrofluorómetro de muestra continua. Esta técnica permite analizar grandes cantidades de muestra de forma totalmente automatizada y quizás resulte la de más utilidad en el futuro. También se intentó una detección de células diana mediante un sistema de anticuerpo secundario conjugado con hierro y una posterior separación en un campo magnético.

Respecto a las cianofíceas de los embalses de abastecimiento de Madrid, tras haber completado una colección con diversas especies potencialmente tóxicas, se han construido anticuerpos para detectar dos de ellas: una de cianofícea cocoides (*Chroococcus* spp CH 01 UCM) y una filamentosas (*Oscillatoria* spp OA 01 UCM). Los anticuerpos funcionaron correctamente en ambas especies, detectándose con las mismas metodologías empleadas con los dinoflagelados marinos.

Paralelamente al desarrollo del proyecto con anticuerpos, se ha intentado otro sistema de detección usando lectinas conjugadas con FITC. Las lectinas (proteínas o glicoproteínas de naturaleza no inmune) tienen la propiedad de conjugarse de manera reversible a glúcidos, glicoproteínas y glicolípidos. Se obtuvieron excelentes resultados en la detección del dinoflagelado tóxico (PSP) *Gymnodinium catenatum* mediante una lectina procedente de *Triticum*. Uno de los problemas que presenta esta especie es que es morfológicamente semejante a un *Gymnodinium* spp no tóxico. Tras

estas primeras pruebas las lectinas parecen ser una herramienta muy interesante a la hora de construir sistemas para la detección rápida de algas tóxicas.

H. I. 6. DEFENSA DE LA BIODIVERSIDAD: FITOQUÍMICA DE ESPECIES VEGETALES EN VÍA DE EXTINCIÓN, ESTUDIO ESTRUCTURAL, BIOGENÉTICO Y FARMACOLÓGICO DE SUS COMPONENTES BIOACTIVOS.

Investigador Principal:

Antonio González González.

Director del Instituto Iberoamericano de Productos Naturales Orgánicos.

Centro de Investigación:

Instituto Universitario de Bio-Orgánica.

Universidad de La Laguna. Tenerife.

Es del dominio general que un elevado número de especies naturales desaparecen cada año. Según expertos de la ONU esta pérdida se puede establecer en torno a las 40.000 especies por año. Si continúa el aumento descontrolado de la demografía actual, durante la próxima centuria se provocaría una destrucción biótica irreversible, representando un desastre ecológico de tal magnitud que afectaría a la existencia misma del hombre. Estos cambios ecológicos son de tal gravedad que han inquietado seriamente a científicos y políticos del mundo, quienes han organizado encuentros al más alto nivel para tratar de buscar soluciones viables a este problema crucial.

Limitándose a las plantas superiores, el hombre no conoce el número aproximado de especies que viven sobre la Tierra, se propone, con mucha reserva, que puede ser en torno a las 750.000 especies, pero sólo han sido descritas unas 250.000, por lo tanto las otras 500.000 son desconocidas para el hombre. Dado el ritmo de destrucción de la biosfera, un número elevado de

plantas desaparece cada año sin llegar a ser conocidas por los botánicos, fitoquímicos o farmacólogos. Considerando que constantemente se están perdiendo posibilidades de descubrir nuevas drogas capaces de terminar, o al menos paliar, los efectos de algunas de nuestras enfermedades, pues como dicen los investigadores Bergley y Jones (*Nature*) "el descubrimiento de una planta y su estudio antes de su pérdida puede significar la vida o muerte de muchas personas". Por lo que se impone una intensificación de la investigación botánica, química y farmacológica de las plantas, sobre todo de las plantas tropicales, muy amenazadas por la deforestación, son las más variadas y ricas en sustancias bioactivas y al mismo tiempo las más desconocidas.

El interés científico por las plantas medicinales se halla desde hace varias décadas en auge, tanto en los países desarrollados como los que se hallan en vías de desarrollo. Actualmente es muy elevado el número de proyectos importantes sobre la investigación de productos naturales de las plantas, que se están desarrollando en universidades e industrias farmacéuticas, con elevado coste en personal y económico.

Desde que el mundo científico es consciente del desastre ecológico que se avecina y de los pocos recursos económicos y humanos que se destinan a contrarrestarlo, se suceden las manifestaciones para concienciar a las Instituciones públicas y privadas de la gravedad del problema, así, por ejemplo, recientemente la Sociedad Internacional de Química Ecológica, en su reunión anual, puso de manifiesto esta inquietud al aprobar, por unanimidad de sus miembros, una impresionante resolución que comienza así: "Los Productos Naturales constituyen un tesoro de inmenso valor para la Humanidad, la alarmante velocidad con

que se produce actualmente la extinción de especies está dando lugar a una rápida delación de este tesoro, con consecuencias potencialmente desastrosas...", y reclaman un urgente y sustancial incremento de la prospección química y un gran esfuerzo en el marco mundial para expandir la investigación de los productos naturales, que debería ir acompañado de una potente y permanente acción para tratar de conservar la biodiversidad de las especies.

El presente proyecto se centra en el estudio químico y farmacológico de plantas endémicas de Canarias e Iberoamérica, pertenecientes a las medicinas tradicionales de dichos países. Los primeros resultados obtenidos son los siguientes:

De las hojas de *Dunalia solanacea* (Solanaceae), recolectada en Colombia, se han aislado ocho withanolidas que son lactonas con un núcleo esteroidal; dos de ellas ya habían sido reportadas anteriormente, pero no se había hecho ningún análisis espectroscópico. Mediante técnicas de NMR mono y bidimensionales fue posible asignar todos los átomos de estos dos compuestos, lo que conjuntamente con la difracción de Rayos X permitió identificar a todas las demás sustancias nuevas. Posteriormente se ha determinado la actividad inmunosupresora de estas sustancias sobre linfocitos humanos, encontrándose niveles de inhibición entre el 70 y el 100%, por lo que parece que la actividad depende en alto grado de la cadena lateral bicíclica en C-17.

Por otro lado, de las hojas de *Deprea orinocensis* (Solanaceae) recolectada en Colombia, se han obtenido cinco nuevas withanolidas que corresponden a un nuevo esqueleto de productos naturales, que se han denominado *withajardins A, B, C, D, E*, cuya elucidación estructural se estableció por 2D NMR y difracción de Rayos X y

H REIMS. Tres de estos compuestos muestran actividad inmunodepresora en linfocitos humanos a una dosis de 10 µg/ml, pero se destaca el hecho de que la *withajardín A* es el más poderoso agente inmunopotenciador a dosis de 0.1 µg/ml; esta actividad fue demostrada también en experimentos mezclados, células CHO y JURKA, efecto en el receptor de IL-2 y en la producción de IL-2 e IL-4. Actualmente se transforma la molécula para establecer relaciones entre la estructura y la actividad.

Se ha estudiado un grupo de Celastráceas que forman parte de las medicinas tradicionales de diferentes países iberoamericanos, aislándose un elevado número de alcaloides, sesqui- y triterpenos, algunos con una alta actividad citostática y/o antibiótica *in vitro* y actividad antifeedant.

De la parte aérea de la *Perrottetia sp.* (Celastraceae), de la medicina tradicional panameña, se han obtenido, por primera vez de esta familia botánica, dos compuestos "carotenoid-like" o no isoprenoides. Este tipo de sustancias no son abundantes ni usuales en la Naturaleza; una fue identificada con el *blumenol A*, descrito previamente en la literatura química y la otra, nueva en la literatura, presentó la estructura de un *4,5-dihidroblumenol A*, determinada por un detallado estudio espectroscópico.

Del *Maytenus magellánica* (Celastraceae), especie de la medicina tradicional chilena, se ha informado previamente el aislamiento de varios sesquiterpenos de su parte aérea. En estudio de sus raíces se obtuvieron varias sustancias aisladas con anterioridad de otras especies de Celastráceas y/o de otras familias botánicas. En estudio actual destaca el aislamiento, por primera vez, de una molécula dímica, derivada de dos triterpenoides del tipo de la *pristimerina*. Hasta la fecha se conocían ocho moléculas dímeras procedentes de

las Celastráceas, todas basadas en la unión de dos unidades de *tingenona* y/o *pristimerina*, esta nueva molécula está formada por dos nuevos tipos de unidades relacionadas estructuralmente con la *pristimerina*; su estructura se estableció por vía química y espectroscópica.

H. I. 7. APLICACIÓN DE LA BIOLUMINISCENCIA EN LA DETECCIÓN Y CONTROL DE MICROORGANISMOS GENÉTICAMENTE MANIPULADOS Y LIBERADOS AL MEDIO AMBIENTE.

Investigador Principal:

Antonio José Palomares Díaz.

Catedrático de Microbiología.

Centro de Investigación:

Facultad de Farmacia.

Universidad de Sevilla.

Es indudable que los conocimientos sobre genética bacteriana en el ámbito fisiológico, bioquímico y molecular han alcanzado cotas muy elevadas. No es menos cierto que en los últimos veinte años se ha avanzado mucho en estudios de ecología bacteriana. Sin embargo, hasta fechas recientes, pocos investigadores han cruzado la división entre ambos campos y ligado estas dos especialidades.

El interés actual en el posible uso de microorganismos modificados genéticamente (GEMs, "genetically engineered microorganisms"), su liberación en el medio ambiente, y la sensibilidad pública sobre los daños potenciales que podrían derivarse de su amplio uso, ha conducido a un incremento del interés en la genética ecológica bacteriana, a partir de descubrimientos científicos de ambas disciplinas, y fundiendo objetivos de ambos cuerpos. Se han realizado un limitado número de ensayos de liberación al medio

ambiente de microorganismos manipulados genéticamente. Entre ellos se incluyen cepas de *Rhizobium*, *Pseudomonas* y baculovirus. Estos experimentos vinieron a confirmar la necesidad de disponer de métodos sensibles de monitorización para detectar el hospedador y su ADN recombinante en varios ecosistemas, para determinar la capacidad de GEMs para sobrevivir, crecer, diseminarse y competir con otros microorganismos, y valorar cualquier impacto medioambiental.



Bioluminiscencia emitida por colonias de *Escherichia coli* conteniendo el plásmido pAP2. El plásmido pAP2 contiene el gen de luciferasa de luciérnaga (*luc*) bajo el control constitutivo del promotor derecho del fago lambda. La emisión de luz es instantánea en cuanto el sustrato luciferina se pone en contacto con las colonias.

Esta necesidad ha dado lugar al desarrollo de métodos de detección empleando técnicas de biología molecular, que tienen un enorme potencial para el estudio de la ecología microbiana en general. Quizás la forma más simple de facilitar la identificación de un microorganismo particular es proveerlo de uno o más marcadores genéticos

que no estén distribuidos ampliamente en el medio ambiente natural. Además de esta característica, sería deseable que el gen marcador codificase para una proteína enzimática cuyo ensayo fuese sencillo, sensible, rápido, cuantificable, sin altos costes, y sin la utilización de sustancias indeseables. El gen de la luciferasa de luciérnaga (*luc*) cumple con estos requisitos.

El gen de la luciferasa de luciérnaga expresado constitutivamente bajo el control del promotor derecho del fago lambda, ha sido estudiado en distintas especies de bacterias gram negativas por miembros del grupo de investigación. Asimismo, también se ha expresado de forma regulada por promotores de la fijación simbiótica del nitrógeno de *Rhizobium meliloti*. En estos estudios, ha demostrado una rapidez y sensibilidad en el ensayo muy altas, así como la posibilidad de ensayo *in situ*, sin romper las membranas celulares.

Recientemente, se han clonado las luciferasas del escarabajo bioluminiscente jamaicano, *Pyrophorus plagiophtalamus*. La reacción que catalizan es idéntica a la descrita para la luciferasa de luciérnaga pero se diferencian en los colores de la luz producida. La potencialidad de este nuevo material genético, ha sugerido la posibilidad de introducir la bioluminiscencia, no sólo como marcador de bacterias de potencial liberación al medio ambiente, sino también el color de esta luminiscencia como factor diferenciador de poblaciones de microorganismos formadores de colonias.

El objetivo específico del presente estudio se puede dividir en dos apartados fundamentales: de un lado, se desarrollarán sistemas de expresión de luciferasa de insectos para el marcado de microorganismos, dado que ambos genes son eucarióticos y para su expresión en bacterias requieren unidades transcripcionales procarióticas;

y de otro, se abordará la detección y control de estos microorganismos manipulados genéticamente, incluyendo experimentos en microcosmos que determinen el estudio de supervivencia, persistencia y posible transferencia de material genético en un medio ambiente terrestre.



Bioluminiscencia emitida por una suspensión de *Rhizobium meliloti* conteniendo al gen de luciferasa de escarabajo jamaicano (lucOR) clonado bajo el control del promotor híbrido *trc*.

El desarrollo de sistemas para el marcado de microorganismos implica una selección previa de unidades transcripcionales que expresen a los genes de luciferasa. Las regiones controladoras bajo las que se colocarán los genes de luciferasa de luciérnaga y luciferasa de escarabajo incluyen el promotor derecho del fago λ , el promotor *anti-Tet* o *P1* del gen de la tetraciclina, el promotor *trc*, un híbrido de los promotores *lac* y *trp* y el promotor $\phi 10$ del fago T7. Todas estas construcciones se realizarán tanto de una forma constitutiva como de una forma inducible, lo cual facilita que la expresión del gen informador se realice bien en el medio ambiente donde se encuentre liberado el microorganismo, o bien en el laboratorio, una vez

que los microorganismos, previamente aislados, se hayan puesto bajo las específicas condiciones de inducción.

Dado que es objetivo del proyecto el marcado de diferentes microorganismos que viven en hábitats terrestres, también se encuentra incluido dentro de este apartado el desarrollo de vehículos para expresión de luciferasa en un amplio rango de bacterias. En este punto se utilizarán plásmidos pertenecientes a los grupos de incompatibilidad IncP e IncQ.

Aunque el marcado de replicones plasmídicos presenta el inconveniente de una posible transferencia de material genético de una forma horizontal en el medio ambiente, se ha tenido en cuenta esto y todas las construcciones se llevarán a cabo en plásmidos que tienen deletionados los genes de transferencia. No obstante, también es sabido que la estabilidad de los plásmidos, sobre todo en fondos genéticos que no son los autóctonos, es variable. Por ello se utilizará una estrategia que está basada en la clonación de una región que lleva las funciones de estabilización de los plásmidos de amplio rango de hospedador RK2, lo cual va a permitir mantener todas las construcciones en los fondos genéticos bacterianos sin necesidad de una presión selectiva por parte de los marcadores de antibióticos.

Por último, es objetivo dentro del primer apartado el desarrollo de transposones que lleven los genes de la luciferasa de insectos como gen marcador. La obtención de bacterias marcadas mediante este procedimiento determinará una estabilidad total del gen informador, sobre todo si el replicón donde se ha insertado el mismo es el cromosoma. Los estudios sobre localización de estos marcadores en el genoma bacteriano indicarán cual es la situación de los mismos. En principio en

este punto se tiene pensado utilizar sistemas basados en Mini-Tn5, aunque tampoco se descartan otros, como son los derivados del fago Mu y del transposón Tn5.

El segundo aspecto general del desarrollo de este proyecto de investigación incluye el estudio del destino y comportamiento de los microorganismos manipulados genéticamente y liberados al medio ambiente. Estos estudios se realizarán utilizando análisis de microcosmos, entendiendo por los mismos, ecosistemas preparados en el laboratorio que simulan a una comunidad ecológica, incluyendo las interacciones entre las distintas especies microbianas.

H. II. DEFENSA DEL MEDIO AMBIENTE. RECUPERACIÓN DEL HÁBITAT.

H. II. 1. RECUPERACIÓN DE FONDOS ARENOSOS LITORALES: PROCESOS DE COLONIZACIÓN Y AFIANZAMIENTO DE SEDIMENTOS POR ANGIOSPERMAS MARINAS.

Investigador Principal:

Carlos M. Duarte Quesada.

Investigador Científico.

Centro de Investigación:

Centro de Estudios Avanzados.

CSIC. Blanes (Gerona).

Este proyecto ha permitido evaluar el estado de las praderas de angiospermas marinas del litoral mediterráneo español, y, a la vez, modular la dinámica de su cubierta vegetal. Los resultados obtenidos en el proyecto aportan una sólida base empírica para su uso en la elaboración de planes de conservación y gestión de la zona litoral. Las principales conclusiones se resumen en los siguientes puntos:

– Acoplamiento entre la tasa de sedimentación y la elongación vertical de los haces de las angiosper-

mas marinas: el enterramiento moderado de las praderas disminuye la supervivencia de los haces pero estimula la producción de rizoma vertical y de hojas de los haces supervivientes, en cambio, los haces crecen a la tasa mínima cuando los sedimentos se erosionan. Los haces, por tanto, registran los cambios en la tasa de sedimentación de la zona donde crecen acaecidos durante su vida. Ello, junto a la posibilidad de datar los haces y por lo tanto conocer en qué momento de la vida del haz se produjeron los cambios en la tasa de sedimentación, permite usar los haces de las angiospermas marinas como trazadores de la dinámica litoral de sedimentos. El estudio realizado demuestra que, actualmente, la mayor parte de la costa del Mediterráneo español está sometida a intensos cambios en la tasa de sedimentación, los cuales están asociados al desarrollo turístico de gran escala. Así se observa que los fondos litorales de localidades como Blanes, Calpe, Altea, Villaricos o Roquetas padecen una erosión fuerte y el momento en que comenzó esta pérdida se puede correlacionar con cambios urbanísticos, como es la construcción de paseos marítimos. En cambio se han apreciado bajas tasas de erosión en el litoral del SE peninsular, lo que contribuye al excelente estado de sus



Las actuaciones del hombre en la línea de costa están ocasionando una erosión generalizada que acelera la desaparición de las praderas marinas.

poblaciones de angiospermas marinas. En el litoral de zonas protegidas legalmente, como son la reserva natural de las Illes Medes y la Isla de Tabarca, la tasa de deposición de sedimentos es elevada, lo que demuestra que la regulación de la urbanización del litoral y de la actividad de barcos arrastres y embarcaciones deportivas es necesaria para la recuperación de las praderas de angiospermas marinas.



Angiosperma marina Posidonia oceanica, es uno de los productores primarios más importantes del Mediterráneo.

– Modelos de simulación de recuperación de las praderas de angiospermas marinas: el proceso de colonización de las angiospermas marinas resulta de la tasa de formación de manchas y de la tasa de crecimiento de la planta. Este proceso se inicia con una ocupación lenta del espacio (depende de la capacidad de las semillas en producir manchas), le sigue una fase de crecimiento exponencial (las

manchas establecidas extienden sus rizomas y además la tasa de producción de manchas continúa siendo elevada) y en estados avanzados del proceso estas tasas de crecimiento rápidas revierten a otras más lentas (debido a que el espacio disponible a ocupar por la planta cada vez es más reducido). La simulación de la colonización por las plantas abarcando todo el rango de tasas de elongación y formación de manchas usadas en el modelo reveló que las escalas de tiempo necesarias para la formación de la pradera variaban entre menos de un año hasta casi cuatro siglos. Estos resultados sugieren que la recolonización por especies grandes, con crecimiento lento, es un proceso extremadamente lento. Por lo tanto, la pérdida de praderas de angiospermas marinas de gran tamaño, que puede ser un proceso rápido, comportará consecuencias para el ecosistema durante décadas o incluso siglos. Las predicciones del modelo son consistentes con los pocos trabajos de campo y experimentales de colonización de angiospermas marinas publicados, lo que confirma la utilidad del modelo para obtener estimas de las escalas de tiempo invertido en la recolonización de angiospermas marinas, y, por tanto, de su fauna asociada, a partir de simples determinaciones de las tasas de elongación de las manchas y de la formación de manchas nuevas, y permite, a su vez, evaluar la viabilidad de los proyectos de restauración de praderas. Los resultados del modelo predicen que la recolonización de las angiospermas marinas grandes, como *Posidonia oceanica* con rizomas que crecen 3 cm año^{-1} y produce $3 \cdot 10^{-4}$ manchas nuevas $\text{m}^2\text{año}^{-1}$, requeriría cerca de tres siglos. En cambio, el tiempo requerido para las angiospermas marinas de crecimiento rápido como *Cymodocea nodosa* para desarrollar una pradera, donde la tasa de formación de manchas es $4.5 \cdot 10^{-3}$ man-

chas nuevas $m^2 \text{ año}^{-1}$, creciendo a una tasa promedio de $1.5 m \text{ año}^{-1}$, se espera que sea de poco más de seis años. Las especies pequeñas tienden a tener tasas de elongación más rápidas que las especies grandes, lo que sugiere un incremento exponencial en el tiempo necesario para la recolonización cuando el tamaño de la planta aumenta. Esta idea es consistente con el contraste entre el papel de especies pioneras las especies pequeñas y de clímax las grandes, y con las observaciones que indican que las angiospermas marinas pequeñas recolonizan más rápido que las grandes después de una perturbación.

– Acoplamiento entre la dinámica de las perturbaciones y la dinámica de colonización de las angiospermas marinas: las angiospermas marinas crecen sobre fondos arenosos y por lo tanto pueden sufrir un enterramiento fuerte o la erosión masiva del sedimento, lo que puede conllevar a una importante reducción de la cubierta vegetal. Estos cambios bruscos en la tasa de sedimentación están sujetos al paso de perturbaciones atmosféricas (fuertes tormentas, huracanes) o a la migración de estructuras sedimentarias (olas de arena), entre otros, por encima de las praderas. La capacidad de las angiospermas marinas de sobrevivir el paso de la perturbación y de recolonizar la zona perturbada depende de la tasa de crecimiento de la planta y de la tasa de la formación de nuevas plantas así como de la magnitud de la perturbación. En muchas ocasiones las praderas de angiospermas marinas son perturbadas periódicamente de forma que el proceso de colonización se interrumpe impidiendo que la pradera se desarrolle totalmente. En función de la capacidad de colonización de la planta y la amplitud y frecuencia de la perturbación se observa un paisaje con praderas continuas, sedimentos desprovistos de plantas o

un paisaje con manchas de vegetación conocido también como paisaje de "piel de leopardo". En el Delta del Ebro la angiosperma marina *Cymodocea nodosa* crece sobre unas olas de arena que se desplazan por encima de ella enterrando sus haces y desenterrando sus rizomas. El acoplamiento entre la magnitud de la perturbación y las tasas de crecimiento y formación de semillas de esta angiosperma marina son suficientes para mantener en equilibrio dinámico el paisaje manchado que caracteriza aquella zona.

H. II. 2. SEGUIMIENTO DE LA COLONIZACIÓN Y RENDIMIENTO DE LOS ARRECIFES ARTIFICIALES PARA LA RECUPERACIÓN DE LOS FONDOS DE LA ZONA COSTERA DE BALEARES.

Investigadora Principal:

Isabel Moreno Castillo.

Catedrática de Biología Animal.

Centro de Investigación:

Facultad de Ciencias.

Universidad de las Islas Baleares.

En esta investigación se están estudiando los efectos en el ambiente físico, químico y biológico de la presencia de arrecifes artificiales en las aguas costeras de Baleares. Los arrecifes están situados en la Bahía de Palma, en la Isla de Mallorca, y en la Bahía de Santa Eulalia, en la de Ibiza, y su seguimiento se ha realizado durante visitas periódicas a lo largo de tres años. Se ha observado una concentración importante de necton alrededor de los módulos, aumentando tanto la biomasa como la diversidad. Las especies muestran un diferente comportamiento con respecto a los módulos, pudiéndose distinguir las residentes en los bloques propiamente dichos, las que viven dentro del área recifal y las que la visitan de modo

esporádico. Alrededor de los tres años del fondeo la comunidad se muestra más estable.



Seguimiento de la colonización y rendimiento de los arrecifes.

Los organismos bentónicos han mostrado una secuencia en la colonización de los módulos presentando variaciones en las formas de crecimiento, tanto de los animales aislados como de las colonias, en relación con la superficie libre de colonización.

Aunque los dos arrecifes estudiados siguen pautas similares, se ha comprobado que las características de la zona, el tipo de fondo y la textura de los bloques son factores muy importantes en el tipo de colonización de los módulos y en la duración del proceso.

H. II. 3. DESARROLLO DE UN SISTEMA DE EVALUACIÓN DE GENOTOXICIDAD EN PLANTAS: SU APLICACIÓN A CONTAMINANTES INDUSTRIALES.

Investigadora Principal:

Consuelo de la Torre y García-Quintana.

Profesora de Investigación.

Centro de Investigación:

Centro de Investigaciones Biológicas.

CSIC. Madrid.

El problema de la valoración de genotoxicidad de contaminantes medioambientales sigue siendo un reto acuciante en los países industrializados

o en vías de desarrollo. Este proyecto se basa en el diseño de una prueba a corto plazo, segura y eficaz, tomando como base el llamado *ensayo Allium*.

Los resultados obtenidos en este proyecto permiten generalizar este ensayo, de manera que su uso no quede restringido a sustancias genotóxicas que no fueran ciclotóxicas (caso de que existieran). El rasgo que define mejor las modificaciones del ensayo está en el empleo de concentraciones muy bajas de la sustancia problema, seguidas por el empleo de un agente anti-reparador antes de la observación de clastogénesis en la anafase mitótica. De esta manera se ha logrado detectar genotoxicidad, de forma inequívoca, para un agente bien estudiado, la hidrazida maleica. Esta sustancia es metabolizada en plantas, pero no en animales, a hidrazina, un conocido agente genotóxico activo en todas las células eucarióticas.

El empleo de este ensayo optimizado para valorar la posible genotoxicidad de metales pesados ha permitido poner de manifiesto cómo la planta ha desarrollado varios mecanismos protectores, y en distinto grado, frente a estos elementos. Así, existen variedades hipersensibles a ellos, en los que la respuesta conduce a clastogenicidad, al lado de otras variedades, o incluso individuos, que son sensibles en grado menor o totalmente resistentes. Más aún, se ha puesto en evidencia cómo la distinta capacidad de producción de fitoquelatinas (quelantes inducidos por la acumulación de metales pesados) en sólo uno, pero de ninguna manera el único, de los mecanismos implicados en dicha sensibilidad diferencial. La posible adaptación de la planta frente a sustancias "habituales" en su medio ambiente sugiere que este ensayo puede resultar "ciego" frente a ellas, imponiendo un límite a la clase de sustancias a valorar en él.

I. CIENCIA DE MATERIALES.

I. 1. ESTUDIO Y CARACTERIZACIÓN DE ALEACIONES SUPERPLÁSTICAS A BASE DE ALUMINIO Y ZINC.

Investigador Principal:

Miguel Aguilar Gutiérrez.

Investigador Científico.

Centro de Investigación:

Instituto de Ciencia de Materiales.

CSIC. Madrid.

Recientemente han hecho su aparición una nueva clase de metales que soportan unas deformaciones tan altas como las observadas para un plástico, pero sin tener la estructura de éstos. Son algo intermedio entre los plásticos y los metales. Su resistencia mecánica a temperatura ambiente es la clásica de un metal; sin embargo a temperaturas próximas a la mitad de la de fusión el metal se transforma en superplástico, llamado así por su alta plasticidad que puede resistir deformaciones en tensión de hasta el 10000 %.

La aleación zinc-aluminio fue la primera aleación superplástica estudiada y es la más utilizada en la actualidad. Después vinieron otras aleaciones basadas en aluminio, titanio, cobre, níquel y acero.

En 1976 se inició un programa de investigación en el Instituto de Investigaciones de Materiales de la Universidad Nacional Autónoma de México sobre las propiedades del zinc y sus aleaciones, con el objeto de desarrollar nuevos campos de aplicaciones para este metal, del cual México es un productor y evitar su desplazamiento por los plásticos y el aluminio. Los resultados de las investigaciones condujeron al desarrollo de la aleación zinalco. El zinalco viene a llenar el vacío existente entre los dos materiales con más aplicaciones industriales, el hierro y el aluminio. La den-

sidad del zinalco es tal que le hace un 31% más ligero que el acero, aunque pesa el doble que el aluminio. Sin embargo, su resistencia mecánica es muy semejante a un acero bajo en carbono. Por otra parte, su resistencia a la corrosión es intermedia entre el aluminio y el zinc, lo cual lo sitúa entre los metales con buena resistencia a la corrosión.

El zinalco, básicamente una aleación eutectoide de Zn y Al modificada con cobre, bajo ciertas condiciones tiene un comportamiento superplástico en un cierto rango de temperaturas, que permite moldearla, y que al enfriar a temperatura ambiente se convierte en un material tan fuerte como el acero pero un 31% más ligero que éste y con un coeficiente de expansión térmica similar al aluminio. Es decir, es una aleación con un interés industrial enorme.

El origen de la superplasticidad no está claro pero parece estar relacionado con el tamaño y forma (esférica, laminar o intermedia) de los granos que se forman. La estructura a escala atómica de esos granos tampoco está clara pero parece que son cristales casi perfectos. La relación entre la microestructura de la aleación, composición química de los granos y sobre todo la frontera de grano está relacionada con la superplasticidad.

Básicamente el zinalco tiene una microestructura compuesta por dos fases: la fase alfa, es aluminio con menos del 1% del zinc disuelto y la fase beta, es zinc con menos del 0.5% de aluminio disuelto y en ambas fases hay cierta cantidad de cobre que también se encuentra en disolución. La forma geométrica que toman estas fases depende de la trayectoria seguida durante el enfriamiento. Si se enfría rápidamente, la estructura resultante está formada por granos muy finos de fase alfa y beta, mientras que si se enfría lentamente las fases alfa y beta se disponen en forma de láminas alter-

nadas dando una estructura perlítica similar a la observada en los aceros. En ambos casos los granos o las láminas son tan finos que sólo son observables con la ayuda de técnicas de microscopía electrónica de alta resolución y de microscopía de efecto túnel (STM) que permitiría resolver atómicamente la disposición de las fronteras de fases.

En este tipo de metales, con comportamiento semejante a los plásticos y que abrirán una nueva era en la utilización de metales surge una interrogante: ¿qué hace que un metal sea superplástico? Los mecanismos normales de deformación basados en dislocaciones no permitirían la superplasticidad ya que ésta se caracteriza por no generar endurecimiento en el metal al deformarse, efecto que sí se observa en los metales normales. Los estudios sobre estos metales se iniciaron en la década de los sesenta, y la única conclusión aceptada hasta ahora es que la deformación ocurre por el deslizamiento de granos sobre granos en lugar de planos atómicos sobre planos atómicos. Desafortunadamente esta explicación no responde a las preguntas importantes tales como ¿en qué forma un arreglo de granos tan irregulares puede deslizarse uno sobre otro? o ¿qué pasa cuando se llega a una intersección triple de granos? No existe una teoría en la actualidad que explique satisfactoriamente la deformación de esta nueva generación de metales entre los que se encuentra el zinalco.

Es evidente que una comprensión de los mecanismos de superplasticidad en estas nuevas aleaciones metálicas y su relación con los métodos de preparación incidirá en el aumento de la actividad innovadora de ciertas empresas, principalmente del aluminio, ya que pueden encontrar un sustituto en muchos aspectos ventajoso.

I. 2. SÍNTESIS CERÁMICA Y ELECTROQUÍMICA DE SUPERCONDUCTORES DE ALTA TEMPERATURA. APLICACIONES ELECTROQUÍMICAS.

Investigador Principal:

Miguel Angel Alario Franco.

Catedrático de Química Inorgánica.

Centro de Investigación:

Facultad de Ciencias Químicas.

Universidad Complutense. Madrid.

En los últimos años la electroquímica y las aplicaciones electroquímicas de los superconductores de alta temperatura (SCAT) han despertado un enorme interés dadas sus numerosas e importantes aplicaciones prácticas. Avances recientes han conducido al desarrollo de nuevos métodos de preparación de SCAT y a un conocimiento más completo de la química superficial de los compuestos cupratos.

Los estudios están encaminados hacia tres objetivos principales:

- Caracterización electroquímica de SCAT obtenido por síntesis cerámica.
- Preparación de óxidos superconductores mediante oxidación y/o reducción electroquímica a temperatura ambiente en medio alcalino.
- Inserción electroquímica en SCAT.

Por lo que respecta al primero de estos apartados, la caracterización electroquímica se ha realizado mediante voltamperometría cíclica sobre electrodos preparados bien a partir de una pastilla sinterizada del material, o bien, más recientemente a partir del material mezclado con un compactante polimérico. Algunos de los compuestos caracterizados han sido La_2CuO_4 , $\text{La}_{2-x}\text{Sr}_x\text{CuO}_{4\pm\delta}$, $\text{Ca}_{0.85}\text{Sr}_{0.15}\text{CuO}_2$, $\text{Nd}_{1.85}\text{Ce}_{0.15}\text{CuO}_4$, $\text{Pr}_{2-x}\text{Ce}_x\text{CuO}_4$, $\text{Bi}_2\text{Sr}_2\text{CuO}_{6+\delta}$ y $\text{Bi}_2\text{Sr}_2\text{CaCu}_2\text{O}_{8\pm\delta}$, pudiéndose atribuir los potenciales de los picos obtenidos en

reducción y en oxidación a procesos redox intrínsecos.

Los voltamperogramas anteriores sirven de base para escoger el potencial de polarización utilizado en las experiencias realizadas por coulombimetría a potencial controlado empleando el electrodo de pastilla como electrodo de trabajo, con el fin de preparar óxidos superconductores mediante oxidación electroquímica a temperatura ambiente en medio alcalino. Así, por ejemplo, la oxidación electroquímica de La_2CuO_4 se llevó a cabo durante 9 y 18 horas en medio KOH 1N.

De este modo ha podido demostrarse que la muestra oxidada $\text{La}_2\text{CuO}_{4.04}$ tetragonal no es superconductora al igual que la correspondiente muestra litiada por vía química, mientras que la muestra oxidada durante 18 horas $\text{La}_2\text{CuO}_{4.08}$ es superconductora ($T_c \approx 40\text{K}$), pero la obtenida tras la reacción química con n-butir-Litio no lo es.

Por lo que respecta a la inserción electroquímica en SCAT, puede citarse como ejemplo el proceso de intercalación de litio en el superconductor $\text{Ba}_2\text{YCu}_3\text{O}_7$. Las experiencias se han realizado en células de tipo Swagelok, empleando como ánodo litio metálico. El electrolito empleado se ha preparado mediante disolución de LiClO_4 en carbonato de propileno, lo que permite trabajar en un amplio intervalo de potencial (1.2-4.6 V). Los estudios de carga y descarga han permitido deducir que la reacción con litio produce una solución sólida para contenidos en litio menores que 0.06 Li/fórmula. Al aumentar dicha cantidad se produce una transformación irreversible en la que al menos coexisten dos fases. La caracterización estructural realizada por difracción de Rayos X de polvo parece indicar que estas fases son los superconductores "123" y "124".

I. 3. PREPARACIÓN Y CARACTERIZACIÓN ELECTROQUÍMICA DE PELÍCULAS SUPERFICIALES DE METAL-PORFIRINAS SOBRE DIFERENTES SOPORTES METÁLICOS MEDIANTE EL SISTEMA DE LANGMUIR-BLODGETT.

Investigador Principal:

Luis Camacho Delgado.

Profesor Titular de Química Física.

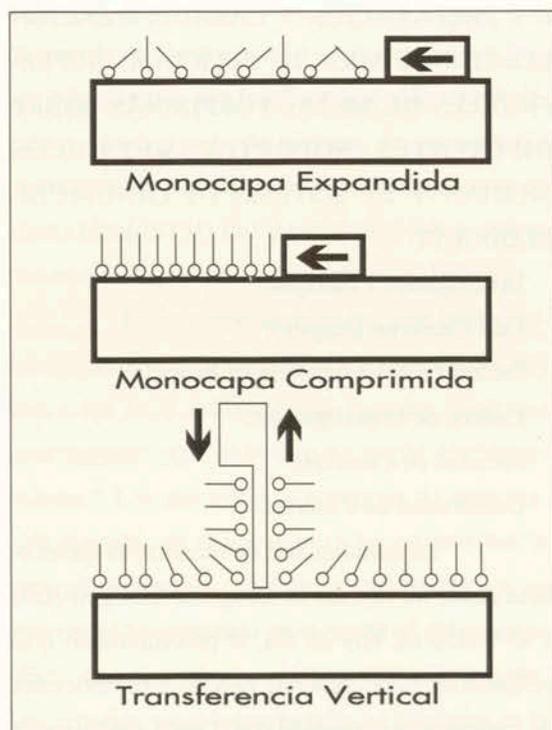
Centro de Investigación:

Facultad de Ciencias.

Universidad de Córdoba.

La transferencia de monocapas moleculares desde un sistema de Langmuir-Blodgett (LB) a un sólido es, hoy en día, el procedimiento más prometedor para construir películas superficiales de características predefinidas. Desde mediados de los años 80, este método ha sido aplicado con finalidades muy diferentes en función de los grupos activos de las moléculas utilizadas, a pesar de que aún no se conoce suficientemente el mecanismo de formación de estas monocapas.

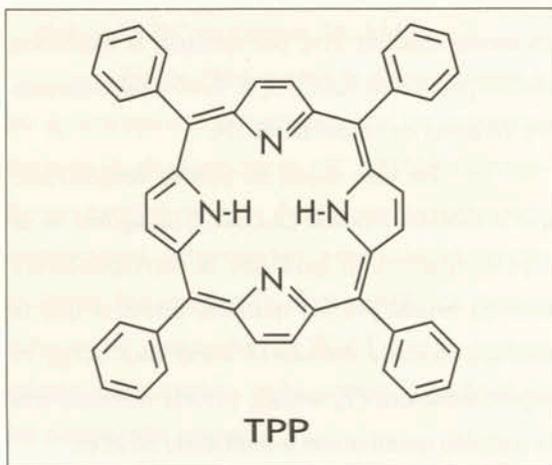
En electroquímica, la técnica de LB puede emplearse para construir electrodos modificados por multicapas moleculares. La molécula utilizada es disuelta en un disolvente apropiado, esparcida sobre la superficie de agua y comprimida, transfiriéndola a continuación al electrodo deseado (ver figura adjunta). La transferencia se efectúa tantas veces como monocapas deseen ser agregadas al electrodo. Estas monocapas pueden ser de similar o diferente composición. De este modo es posible preparar electrodos modificados donde, en principio, pueden ser controlados parámetros experimentales como, por ejemplo, la orientación y distancia entre grupos redox, imposibles de regular por otros métodos de modificación de electrodos.



En cualquier caso, son necesarios estudios previos de la estabilidad de cada sistema, de la reversibilidad frente a ciclos de presión, de la influencia de la adición de tensoactivos o de iones en la fase acuosa, de la temperatura, etc.

Las metal-porfirinas han sido de las moléculas que con más éxito se han empleado para modificar electrodos por el método de LB. La estabilidad de estos sistemas es función de los sustituyentes que posee dicha molécula. Este proyecto se centrará, principalmente, en el estudio de las tetrafenil-porfirinas (TPP) y sus derivados metálicos. Estos compuestos forman, en las películas superficiales, agregados o dominios de menos de diez moléculas, unidas probablemente por fuerzas de Van der Waals. Estos dominios están orientados con respecto a la superficie empleada para la transferencia formando pequeños ángulos de unos 13 grados. Existen diferentes estrategias para intentar conseguir configuraciones planas de la

molécula con respecto al electrodo, como son construir películas mixtas porfirina-tensoactivo, complejar el ion metálico central de la molécula con otro ligando que reduzca la magnitud de las interacciones coplanares entre los anillos, o reducir la concentración inicial de porfirina en el disolvente orgánico con el fin de minimizar la auto-asociación de la molécula.



Se pretende ensayar diferentes soportes para la inmovilización, principalmente, Pt, Au y C. Una vez preparado el electrodo, se llevará a cabo un estudio electroquímico de los grupos funcionales de la molécula, así como de la actividad catalítica en la oxidorreducción de algunos compuestos modelo. Se pretende además, llevar a cabo un estudio espectroscópico mediante FT-IR (ATR y Reflectancia Especular) de estos sistemas.

El proyecto pretende asimismo, efectuar una comparación entre el comportamiento electroquímico de los electrodos modificados por metal-porfirinas mediante el método de LB y los obtenidos mediante otros modos de modificación de electrodos (coating). Además, será estudiado el comportamiento electroquímico de estas moléculas cuando se encuentran disueltas en disolución en medio micelar. El tensoactivo Triton X-100 ha

resultado ser un buen disolvente en medio acuoso de porfirinas.

La combinación de estos datos, el contrastar los diferentes tipos de inmovilización, el conseguir una orientación homogénea de las moléculas, va a facilitar la posibilidad de esclarecer el efecto de la estructura y ordenación de las moléculas sobre la actividad catalítica de los electrodos. Asimismo, va a suministrar información al objeto de intentar analizar los mecanismos que relacionan una transferencia eléctrica con la orientación de la molécula con respecto al electrodo.

I. 4. PREPARACIÓN DE PRECURSORES CERÁMICOS DE TAMAÑO COLOIDAL. CARACTERIZACIÓN DE SUS PROPIEDADES ELÉCTRICAS Y DE ESTABILIDAD.

Investigador Principal:

Ángel Vicente Delgado Mora.

Profesor Titular de Física Aplicada.

Centro de Investigación:

Facultad de Ciencias.

Universidad de Granada.

El punto de partida es el hecho bien conocido de que el talón de Aquiles de un material cerámico standard es su propensión a la rotura, dada su sensibilidad a las más pequeñas imperfecciones en su estructura, que pueden servir como punto de inicio a las grietas. Dado que, en efecto, los defectos microscópicos tales como huecos, agregados o impurezas químicas están en las posiciones en que se originan dichas grietas, una forma de eliminar éstas sería poder partir de un polvo finísimo de alta pureza química y extremadamente homogéneo (a ser posible formado por partículas esféricas) que luego se empaqueta estrechamente por sinterización.

Este es el campo en el que la ciencia de

coloides, especialidad del grupo de investigación, puede participar dentro de la síntesis de materiales cerámicos avanzados: la preparación, caracterización y estudio de las interacciones en los precursores coloidales del material final.

Tres líneas de trabajo se incluyen en este proyecto:

- Obtención de partículas de composición química sencilla, entre las que se incluyen los óxidos de aluminio, titanio e ytrio, y los sulfuros de zinc y cadmio.
- Obtención de partículas híbridas (*composites*), en particular sulfuros mixtos de cadmio y zinc, y coloides de composición química próxima a las cerámicas superconductoras de alta temperatura.
- Síntesis de partículas recubiertas, formadas por un núcleo de polímero como el poliestireno cubierto por una capa de espesor controlable de óxido de ytrio y sulfuros de cadmio y zinc.

El método de síntesis de las partículas será en todos los casos el de precipitación desde disoluciones homogéneas, técnica basada en ideas sencillas, pero algunos de cuyos aspectos no se comprenden completamente en la actualidad, hasta el punto de que ligerísimas variaciones en las condiciones de partida (temperatura, pH, concentración de reactivos) pueden modificar sensiblemente la geometría, composición y homogeneidad del producto obtenido.

Las partículas producidas se caracterizarán mediante un conjunto de técnicas:

- Determinación de forma y tamaño mediante microscopía electrónica y scattering clásico y dinámico de luz.
- Análisis de su estructura y composición química haciendo uso de difracción de R-X y análisis elemental (EDX).
- Determinación de la superficie específica y poro-



sidad utilizando la técnica de adsorción-desorción de N_2 a 77 K, según el modelo B.E.T.

- Caracterización de la carga eléctrica superficial de las partículas mediante electroforesis de sus suspensiones en muy diversas condiciones.
- Análisis de sus propiedades de estabilidad, teórica y experimentalmente, a partir de datos de variación temporal de las propiedades ópticas de las suspensiones.

Finalmente, se intentará analizar la posible utilidad técnica de los coloides obtenidos, sinterizando el material seco a temperaturas adecuadas.

I. 5. OBTENCIÓN DE MATERIALES ULTRAFINOS MEDIANTE REACCIONES QUÍMICAS EN MICROEMULSIONES.

Investigador Principal:

Manuel Arturo López Quintela.

Catedrático de Química Física.

Centro de Investigación:

Facultad de Química.

Universidad de Santiago de Compostela.

La obtención de materiales ultrafinos constituye hoy en día uno de los retos más importantes de las nuevas tecnologías, no sólo porque la tecnología actual solicita cada vez más la miniaturización de sus componentes - lo que implica una reducción cada vez mayor de los materiales utilizados -, sino también porque al reducir el tamaño de los materiales hasta el orden de los nanómetros, las propiedades pueden cambiar drásticamente y diferir tanto de las del material masivo como de las de los átomos/moléculas que lo constituyen. Por su parte, esta reducción en tamaño lleva consigo el aumento de la relación superficie/volumen de las partículas, lo que tiene una gran importancia en todas aquellas tecnologías -catalizadores, etc.-

en los que la superficie del material desempeña un papel importante.

El proyecto de investigación que se pretende realizar trata de desarrollar, en toda su extensión un nuevo método de tipo sol-gel a temperatura ambiente, basado en la utilización de microemulsiones como "micro-reactores", para controlar el crecimiento de las partículas precursoras de los materiales a obtener. El fundamento de dicho método, -desarrollado inicialmente para la obtención de partículas de NdFeB por el equipo investigador del presente proyecto- consiste en la realización de las reacciones químicas adecuadas para la producción de los materiales que se desean obtener, en el seno de microemulsiones acuosas dispersas en compuestos orgánicos. El tamaño final de las partículas viene determinado por el tamaño de las microgotas acuosas de la microemulsión, el cual, a su vez, se puede hacer variar modificando la relación agua/surfactante utilizada para la preparación de la microemulsión.

El mecanismo de formación de las partículas tiene lugar en tres etapas: reacción, nucleación y crecimiento hasta la estabilización final. Una vez que se alcanza el tamaño máximo permitido dentro de la microestructura (microgota), la monocapa de surfactante que rodea a las partículas impide, por repulsión estérica, el acercamiento de otras partículas evitando de esta forma un posterior crecimiento de las mismas.

Siguiendo el procedimiento descrito, en el presente proyecto se pretenden obtener materiales nanoestructurados de los siguientes tipos: metales, como Fe, Ni, etc.; materiales magnéticos, como magnetita, FeNi, etc.; y superconductores de alta temperatura crítica como YBaCuO, RCeCuO, etc. Para ello, en este proyecto se estudiará en primer lugar, la estabilidad y estructura de las micro-

emulsiones en presencia de los reactivos utilizados para la producción de las partículas. A continuación se procederá a la obtención de los materiales citados y, por último, se estudiarán sus propiedades básicas (composición, estructura, tamaño de partículas, propiedades magnéticas, etc.), centrandose fundamentalmente estos estudios en aquellas propiedades -tales como efectos cuánticos de tamaño, anomalías magnéticas de baja temperatura, efectos magnetorresistivos gigantes, etc.- que puedan aparecer debido a los tamaños nanométricos de las partículas obtenidas.

I. 6. FORMACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE PELÍCULAS DE MATERIALES DE ALTA DUREZA OBTENIDOS MEDIANTE PULVERIZACIÓN CATÓDICA ASISTIDA POR MAGNETRÓN EN PLASMAS REACTIVOS.

Investigador Principal:

Fernando Mata Pérez.

Catedrático de Química Física.

Centro de Investigación:

Facultad de Ciencias.

Universidad de Valladolid.

La aleación de metales de transición con elementos como H, B, C, O, N y Si, crea una familia de estructuras conocidas como compuestos intersticiales. Tal nombre obedece a que los átomos metaloides ocupan posiciones en los centros tetraédricos u octaédricos de la red del metal de transición. Para compuestos de estequiometría MX, donde X es C, N u O, la estructura es frecuentemente la del NaCl que está compuesta de una red cúbica centrada en las caras con los lugares octaédricos ocupados por el átomo intersticial, de menor tamaño. Ejemplo de estos compuestos son TiC (carburo de titanio), ScN (nitruro de escandio), VN (nitruro de vanadio), WC (carburo de wolframio),

etc. Una característica importante es que la estequiometría de estas estructuras puede variar ampliamente por la creación de vacantes en los nodos de la red metálica o sobre los nodos intersticiales, con el resultado de que tales variaciones pueden llevar a un amplio rango de propiedades en materiales de composición y estructura nominalmente idénticas.

Los objetivos que persigue el presente proyecto son:

- Construcción de un sistema de pulverización catódica con magnetrón no-comercial, versátil en cuanto a su capacidad de modificación experimental, útil para el estudio y optimización de las condiciones físico-químicas de formación de las películas y adaptable como prototipo pre-industrial para la producción en serie de las mismas.

Este objetivo se justifica como una alternativa más interesante tanto científica como tecnológica frente a la adquisición de un costoso instrumento comercial, ya que obliga a desarrollar un "know how" propio y a dominar la tecnología implicada. Lo cual supone no sólo un ahorro económico sino la posibilidad de incorporar todas las modificaciones y variantes de la técnica en su máximo grado de optimización, llegando posteriormente al diseño de un modelo de máquina para su uso industrial *in line*.

- Construcción de cátodos magnetrón planares. Test, caracterización y optimización de los mismos en la formación de depósitos de Cu, Al, W y Ti sobre sustratos metálicos (aceros) y no-metálicos (plásticos, resinas epoxi y vidrio).

- Obtención mediante sputtering reactivo de películas de nitruros y carburos de aluminio, wolframio y titanio sobre sustratos de acero de alta velocidad. Estableciendo un método reproducible de control de las condiciones experimentales de for-

mación y estudiando los efectos de la presión parcial del gas reactivo, temperatura del sustrato y potencial de polarización del mismo.

– Caracterización físico-química de las películas obtenidas en términos de estequiometría, topografía superficial, micro-estructura, micro-dureza, conductividad eléctrica y adherencia.

– Diseño dimensionado de una cámara de vacío, dotada de sistema diferencial de bombeo, para ensamblar a la cámara principal permitiendo la alimentación continua de sustratos y constituir así un sistema pre-industrial de producción con plasma reactivo.

– Establecer colaboración con alguna empresa de la región para aplicar industrialmente la tecnología investigada y generada en el proyecto y/o la producción de películas de nuevos materiales mediante esta técnica.

I. 7. EPITAXIA DE SILURIOS EN ÁREA SELECCIONADA POR DEPOSICIÓN A PARTIR DE VAPORES METALORGÁNICOS CON UN MICROSCOPIO DE EFECTO TÚNEL.

Investigador Principal:

Rodolfo Miranda Soriano.

Catedrático de Física de la Materia Condensada.

Centro de Investigación:

Facultad de Ciencias.

Universidad Autónoma de Madrid.

La modificación local de las propiedades de una superficie sólida es, actualmente, un área de intensa actividad científica y tecnológica. El advenimiento del Microscopio de Efecto Túnel (STM) ha abierto este campo a posibilidades insospechadas. Así, en el momento actual es posible modificar las superficies a escala atómica, removiendo átomos individuales o grupos de ellos de manera controlada o depositando materiales en

lugares preseleccionados. El Microscopio de Efecto Túnel nos ha dotado de una herramienta capaz de modificar la superficie y no sólo de visualizarla.

El propósito de este proyecto es explorar las posibilidades que ofrece el STM para producir la deposición local de material en condiciones de ultra alto vacío sobre áreas preseleccionadas de la muestra. Este objetivo representaría, de conseguirse, la estructuración a escala atómica de materiales artificiales. Como sistemas concretos en que comenzar esta exploración, se han seleccionado los crecimientos de metal en metal (cobalto en cobre) y de semiconductores en semiconductores (FeSi_2 en silicio). De este modo estudiaremos un caso en que las interacciones mecánicas y químicas entre la punta metálica del microscopio y la superficie a estudiar resulta en crecimiento preferencial de cobalto a lo largo de los escalones monoatómicos del sustrato de cobre. Estos últimos pueden ser artificialmente producidos por la punta del STM como resultado del proceso de retirar átomos del sustrato de modo controlado.

En el segundo caso será investigada la posibilidad de emplear la corriente túnel que circula entre punta y muestra para, descomponiendo un gas portador del metal producir depósitos metálicos sobre un sustrato semiconductor como el silicio. El metal elegido es hierro y el gas se empleará para depositar localmente hierro sobre áreas preseleccionadas de la muestra. El propósito final, en este caso, es formar (mediante tratamientos térmicos adecuados) siliciuros de hierro semiconductores sobre las zonas elegidas. Hay que mencionar que la elección de la ventana de parámetros experimentales óptima para el crecimiento de este último material (-FeSi_2) exige un considerable trabajo simultáneo con técnicas de espectroscopía de fotoelectrones como XPS o UPS para



identificar correctamente la composición química y la estructura electrónica de estos compuestos de aplicación en el terreno de la optoelectrónica compatible con silicio.

I. 8. QUÍMICA DE INTERCALACIÓN DE ESPECIES DONADORAS DE ELECTRONES EN COMPUESTOS CON ESTRUCTURA LAMINAR DESAJUSTADA (MISFIT LAYER COMPOUNDS).

Investigador Principal:

Julián Morales Palomino.

Catedrático de Química Inorgánica.

Centro de Investigación:

Facultad de Ciencias.

Universidad de Córdoba.

En el proyecto de investigación desarrollado se ha realizado la síntesis y caracterización de diferentes calcogenuros ternarios de estequiometría $(MX)_{1+y}TX_2$ y $(MX)_{1+y}(TX_2)_2$ ($M=Sn, Pb, Bi$; $T=Ti, V, Nb, Ta$; $X=S, Se$; $0.05 < y < 0.2$). Los datos estructurales obtenidos mediante técnicas de difracción muestran claramente la incommensurabilidad a lo largo de la dirección [001] así como el carácter laminar de sus estructuras.

Las experiencias de intercalación química llevadas a cabo mediante el uso de reactivos organometálicos -n-butil litio y naftaluro de sodio- han puesto de manifiesto que los compuestos con estequiometría $(MS)_{1+y}(TS_2)_2$, caracterizados por la presencia de verdaderas interláminas de van der Waals y con una secuencia de apilamiento de las subredes $MS-TS_2-TS_2-MS-$, intercalan, a igualdad de concentración de agente intercalante, un mayor contenido de litio que los compuestos $(MS)_{1+y}TS_2$ en un periodo de tiempo igual e incluso inferior. A su vez, las variaciones observadas en la expansión de la estructura según el eje c también son superio-

res para los compuestos de estequiometría 1:2:5.

El carácter reversible del proceso de intercalación química se ha confirmado utilizando como agente oxidante I_2 disuelto en acetonitrilo.

El uso de un proceso de intercalación electroquímica de iones de metales alcalinos en este tipo de estructuras permitió la obtención de fases con un contenido en la especie huésped más fácil de controlar. En el caso del compuesto $(PbS)_{1.18}(TiS_2)_2$ se han detectado, para bajos contenidos de litio, nuevas fases metaestables que se han interpretado de acuerdo con la formación de superestructuras originadas por el ordenamiento de los iones. La complejidad de la estructura del compuesto $(BiS)_{1.14}(TiS_2)_2$, debido probablemente a la inestabilidad del estado divalente del Bi se manifiesta en los productos que se forman para bajos contenidos de ion alcalino, para los que se observan expansiones de la red difíciles de interpretar a partir de simples consideraciones geométricas.

Con la realización de estas experiencias de intercalación electroquímica se ha obtenido un conjunto de datos que ha aportado información sobre las propiedades de estos materiales como cátodos en baterías de litio.

La obtención de curvas de voltaje en circuito abierto ha permitido conocer la fuerza electromotriz de estos sistemas en equilibrio en función del grado de intercalación. A partir de estos datos se han calculado los valores de energía libre estándar de las reacciones de intercalación de cada uno de los sulfuros. Los valores medidos más altos han sido los correspondientes al compuesto $(PbS)_{1.18}(TiS_2)_2$. El valor calculado para la intercalación de un mol de litio es ligeramente inferior al descrito para el compuesto $LiTiS_2$.

Las medidas de los coeficientes de difusión del litio permiten puntualizar que el factor

geométrico de la estructura es importante en la movilidad de los iones en el interior del sólido. De hecho, los compuestos con características estructurales favorables al proceso de intercalación $-(\text{PbS})_{1.18}(\text{TiS}_2)_2$, $(\text{BiS})_{1.14}(\text{TiS}_2)_2$ y $(\text{PbS})_{1.14}(\text{NbS}_2)_2$ presentan los valores de coeficientes de difusión más altos. No obstante, el comportamiento del compuesto $(\text{SnS})_{1.20}\text{TiS}_2$, cuyos coeficientes de difusión alcanzan valores similares a los de estequiometría 1:2:5, a pesar de sus diferencias estructurales, sugiere que otros factores, como los de la naturaleza electrónica pueden tener importancia en el proceso de difusión.

La reversibilidad de la reacción de intercalación electroquímica de los iones alcalinos se examinó mediante la realización de diferentes tipos de medidas.

Los ensayos de micropolarización han tenido como objeto estudiar la polarización de la celda en zonas puntuales de la curva de O.C.V. Con ello se pretendió localizar una zona donde el voltaje sufriera escasas variaciones con el valor de corriente aplicada y su signo. Además, estos resultados pretendieron dar una idea de la difusión de las especies en regiones de la curva de voltaje en circuito abierto, donde por la existencia de sistemas de multifase no pudo aplicarse el método de cálculos de los coeficientes de difusión. En efecto, los resultados obtenidos han puesto de manifiesto la menor polarización sufrida por los compuestos de estequiometría 1:2:5 seguidos por el $(\text{SnS})_{1.20}\text{TiS}_2$, en concordancia con la tendencia observada en los coeficientes de difusión.

Una vez escogido el intervalo de ciclación, a partir de las histéresis observadas en las curvas de micropolarización, se realizaron un número elevado de ciclos en un rango de composición prefijado. En los compuestos de estequiometría

$(\text{MS})_{1+y}\text{TS}_2$, no se observaron diferencias acusadas en el comportamiento, no obstante, los sulfuros con tántalo en su composición presentaron polarizaciones más elevadas en el semiciclo de carga que los compuestos de titanio. Los compuestos $(\text{MS})_{1+y}(\text{TS}_2)_2$ mostraron, en todo momento, polarizaciones más pequeñas que los anteriores, lo que confirma la mayor reversibilidad del sistema.

Por último, las experiencias de ciclación en las que se fijaron los límites de voltaje inferior y superior permitieron observar la pérdida de capacidad de almacenamiento de energía de los sistemas en función del número de ciclos. De nuevo, los compuestos de estequiometría 1:2:5 y $(\text{SnS})_{1.20}\text{TiS}_2$ mostraron valores de capacidad más elevados que los restantes compuestos estudiados.

I. 9. FLUCTUACIONES TERMODINÁMICAS Y DISIPACIÓN EN LOS ÓXIDOS DE COBRE SUPERCONDUCTORES: ASPECTOS BÁSICOS Y APLICADOS.

Investigador Principal:

Félix Vidal Costa.

Catedrático de Física de la Materia Condensada.

Centro de Investigación:

Facultad de Física.

Universidad de Santiago de Compostela.

Las distancias entre las cargas eléctricas que constituyen los pares superconductores de los óxidos de cobre son muy pequeñas, del orden de las distancias interatómicas. Las consecuencias de esta propiedad, que parece ser común a todos los superconductores a "altas temperaturas" descubiertos hasta ahora, son importantes y variadas. Por ejemplo, debido a que el volumen coherente, dentro del cual el comportamiento de los pares está correlatado, es del orden del cubo de esas distancias, dicho volumen será también muy pequeño y



contendrá muy pocos pares: las fluctuaciones termodinámicas serán muy importantes y afectarán apreciablemente todas las propiedades superconductoras de esos materiales, especialmente cerca de la transmisión superconductor. Otra consecuencia importante está asociada al hecho de que las inhomogeneidades estructurales o composicionales afectarán, incluso a escalas espaciales muy pequeñas, del orden de las dimensiones de los pares superconductores, las propiedades de esos materiales.

En este proyecto se han estudiado experimentalmente tres aspectos de la problemática anterior:

- La resistividad eléctrica ac, hasta frecuencias de 100 kHz, en compuestos cerámicos granulares.
- La influencia de las fluctuaciones sobre la resistividad eléctrica, la susceptibilidad magnética, y el poder termoelectrico, en muestras monocristalinas y policristalinas.
- Las corrientes críticas, J_c , en muestras granulares.

Entre los resultados más innovadores e interesantes del trabajo se puede destacar la construcción y puesta a punto en el laboratorio donde se lleva a cabo la presente investigación, de un sistema de medida de corrientes críticas por inducción, sin contactos eléctricos, lo cual evita el calentamiento espurio en los contactos y que permite un aumento en la precisión de las medidas de un factor 1000 veces mejor que las técnicas convencionales. De esta forma se ha podido demostrar que J_c en muestras granulares, en ausencia de campos magnéticos externos, escala con la resistividad de contacto entre granos. Este resultado podría permitir predecir las corrientes críticas de materiales superconductores cerámicos a partir de medidas de la resistividad eléctrica de estos materiales.

J. CIENCIAS DE LA TIERRA.

J. 1. REHABILITACIÓN DE ZONAS AFECTADAS POR INCENDIOS FORESTALES (ZONAS SEMIÁRIDAS).

Investigador Principal:

David Badía Villas.

Profesor Asociado del Departamento de Agricultura.

Centro de Investigación:

Escuela Universitaria Politécnica de Huesca.
Universidad de Zaragoza.

Los incendios forestales constituyen la causa más importante de destrucción del medio natural en los países de la cuenca mediterránea. En España se estima que han ardido en la última década algo más de 500 millones de árboles, lo que supone una media de 1,6 árboles quemados cada segundo. Si se considera que cada uno de estos árboles abrasados estuvo creciendo durante unos cuarenta años, se supone que la destrucción del bosque por fuego se realiza a una velocidad 600.000 veces superior a su crecimiento natural. Con todo, lo más grave es que el suelo, que permitió el crecimiento de la vegetación, queda sin defensa alguna. Y la destrucción del suelo, irreversible a escala humana, induce un progresivo fenómeno de desertificación en la que la vegetación puede ser incapaz de regenerarse.

En este proyecto se pretenden contrastar diversas técnicas que optimicen la recuperación de la cubierta vegetal tras sufrir una drástica perturbación como es un incendio. Para ello se siguen distintas líneas de trabajo:

- Desarrollo de especies arbóreas, tales como pino carrasco (*Pinus halepensis* Mill.) y encinas [*Quercus ilex* subsp. *rotundifolia* (Lam) T. Morais]. En este caso se trata de incorporar a una zona incendiada una serie de árboles forestales inoculados

con micorrizas para contrastar su viabilidad y desarrollo con respecto a plantas no micorrizadas.



Aspecto de la zona en estudio tras el incendio. Obsérvese como la falta de cobertura vegetal y de mantillo, deja el suelo sin protección frente a la erosión.

Dentro de este mismo apartado, se tratará de introducir otras especies arbóreas tradicionalmente utilizadas como frutales tales como olivos, almendros, etc.

– Desarrollo de una cobertura vegetal herbácea en suelos afectados por incendios. En este trabajo se pretende contrastar el posible efecto beneficioso que puede suponer el aportar una mezcla de herbáceas a lo largo del primer año, después de un incendio, con el objetivo de frenar la erosión hídrica. Se analiza la influencia de la siembra en líneas y el acolchado.

– Recuperación de una cubierta vegetal arbustiva

compatible con la producción de hongos comestibles (*Terfezia claverii* Chatin). Se trata de determinar los parámetros edáficos que condicionan el desarrollo de la asociación simbiótica *Terfezia-Cistaceae* y conocer las prácticas de manejo que optimicen la producción de este hongo comestible.

– Cuantificación de la erosión hídrica laminar y la escorrentía en suelos afectados por incendios. En este apartado se trata de evaluar la capacidad que tiene el fuego de alterar la superficie edáfica a lo largo del tiempo mediante trampas de sedimentos y simulador de lluvia.

Este trabajo, como los anteriores, se efectúan sobre dos tipos de suelos, desarrollados sobre margas y sobre yesos (*Calcaric Regosol*, *Gypsic Regosol*), ampliamente distribuidos en zonas semiáridas.

– Sistemas de información geográfica aplicados a la rehabilitación de zonas afectadas por incendios. Se trata de cartografiar los diversos parámetros del medio físico y biológico de los que puede depender la rehabilitación de una zona incendiada (pendiente, vegetación, suelos, obras de ingeniería) para proporcionar diversas opciones de actuación.

J. 2. ESTUDIO FITOSOCIOLÓGICO INTEGRAL, MODELOS DE EVALUACIÓN BIOLÓGICA Y RESTAURACIÓN DE LA VEGETACIÓN EN UN TERRITORIO AMENAZADO POR PROCESOS DE DESERTIFICACIÓN. CUENCA DEL RÍO ANDARAX (ALMERÍA).

Investigadora Principal:

Blanca Díez Garretas.

Profesora Titular de Biología Vegetal.

Centro de Investigación:

Facultad de Ciencias.

Universidad de Málaga.

La destrucción del potencial biológico de la tierra, o dicho de otra forma, el deterioro y a veces destrucción de los recursos naturales, fundamentalmente, el suelo, agua y vegetación, en condiciones de tensión ecológica, conduce al proceso de desertificación tal como quedó establecido en la Conferencia de Nairobi (1977).

Esta definición implica que en las áreas sometidas al proceso de desertificación han existido y/o existen actividades inadecuadas en intensidad o en calidad.

La vertiente mediterránea de la Península Ibérica aparece en el "Mapa mundial de zonas desertificadas o en proceso de desertificación" y de forma especial la zona sur y este de la misma (provincias de Málaga, Granada y Almería).

La elección de la cuenca del río Andarax como área a estudiar, se justifica en el sentido de ser una zona incluida entre las amenazadas por procesos de desertificación, estar sometida a una remodelación del paisaje agrario por un cambio en los cultivos tradicionales (eliminación de los viñedos), una utilización particular e histórica del territorio y fuertes riesgos de erosión por incendios, torrencialidad, régimen de precipitaciones, pendientes, escasez de cubierta vegetal, etc.

Son objetivos de este proyecto:

- El análisis del medio físico desde el punto de vista geológico-geomorfológico, edáfico, bioclimático, etc.
- El estudio fitosociológico de la cuenca del río Andarax, centrado fundamentalmente en el establecimiento del estado inicial de la vegetación del territorio, y sus relaciones con las variables del medio, lo que permitirá reconocer la naturaleza, número, cualidad y calidad de las especies vegetales de la comunidad, los caracteres sinecológicos de la misma (bioclimáticos, edáficos, etc.), tipo de

serie dinámica en la que se integran, extensión del área y, en consecuencia, la mayor o menor rareza de la comunidad, su significación histórica y valor intrínseco y, finalmente, la **definición** del territorio y del paisaje con base científica.

– Evaluación biológica, balance de impactos producidos y predicción de los mismos. En este apartado se pretende, con la utilización de índices de rareza, diversidad y originalidad florística y fitocenótica, establecer el valor intrínseco del territorio y expresar, con una base cartográfica, la jerarquización de los ecosistemas presentes en el mismo.

– Evaluación del riesgo de desertificación. Es uno de los objetivos principales del proyecto, donde se pretende establecer un modelo predictivo, en el conjunto de la cuenca, que sea extrapolable a otros territorios. Averiguar qué parámetros inciden directamente en la desertificación de la misma (densidad de la cubierta vegetal, modelado de pendientes, precipitaciones estacionales, cultivos y aprovechamientos del territorio, litología, edafología, etc.) con vistas a señalar y cartografiar aquellas zonas sensibles de desertificación con expresión numérica de dicho riesgo.

– Integración de modelos de vegetación y datos con vistas a la restauración y regeneración de la vegetación del territorio, es el objetivo fundamental del proyecto. Terminados los estudios básicos, se procurará integrar todos los datos y proponer soluciones que abarquen la restauración y regeneración de la cubierta vegetal, así como indicar las recomendaciones y usos del territorio y el modelo de ordenación territorial sobre la base científica de la cuenca del río Andarax.

J. 3. APLICACIÓN DE LEGUMINOSAS DE CRECIMIENTO RÁPIDO PARA LA RECUPERACIÓN O ESTABILIZACIÓN DE SUELOS DE ZONAS ÁRIDAS O SEMIÁRIDAS.

Investigadora Principal:

Rosario de Felipe Antón.

Profesora de Investigación.

Centro de Investigación:

Centro de Ciencias Medioambientales.

CSIC. Madrid.

En una política de mejora de la calidad del suelo para aumentar la fertilidad natural y establecer una cubierta protectora contra la erosión, producida por la acción del viento o de las lluvias, las leguminosas tienen unas peculiaridades idóneas, como son la capacidad de autoabastecerse de N, tener un desarrollo rápido con un ciclo de crecimiento corto, desarrollar las raíces en profundidad y horizontalidad, lo que les permiten estar bien ancladas al suelo y traslocar los elementos esenciales desde los horizontes profundos a los superiores, facilitando su absorción por cultivos con un sistema radicular más superficial. El desarrollo de su parte aérea como planta rastrera o de tallos erguidos amplía su especificidad como protectora de horizontes superficiales del suelo contra la escorrentía o como planta fijadora de las dunas bajo la acción del viento.

Por otra parte, en zonas de repoblación forestal con suelos pobres en nitrógeno, utilizadas para fijar y mejorar la fertilidad natural del suelo, se ha demostrado que el crecimiento de leguminosas, particularmente el *Lupinus* favorece el crecimiento de los árboles aumentando el espesor de los anillos anuales, elevando la producción de madera e incrementando el contenido de nitrógeno en las hojas (Laatsch, 1963). El lupino es particularmente interesante por la cantidad de nitrógeno

que cede al suelo y por crecer en suelos pobres de pH ácido. Este procedimiento podría aplicarse a suelos desnudos como consecuencia de incendios forestales para favorecer el enraizamiento de nuevos árboles.

En el presente proyecto se dirige la atención sobre los siguientes puntos:

- Mejora de la fertilidad natural de los suelos arenosos para posteriormente introducir cultivos de interés económico.
- Favorecer la estabilidad de los suelos arenosos frente a la acción erosiva del viento o del agua.
- Determinar la capacidad de fijación simbiótica de nitrógeno por las leguminosas utilizadas.
- Mejorar la eficiencia de la simbiosis mediante el empleo de cepas específicas y de gran capacidad fijadora de N₂.
- Incrementar el contenido de nitrógeno en suelos pobres en nitrógeno en zonas de repoblación forestal mediante la siembra de *Lupinus* y leguminosas leñosas.

El objetivo principal se dirigirá a la introducción de especies pioneras, de rápido crecimiento, que recuperen en un corto plazo la cubierta vegetal y mejoren el suelo, permitiendo posteriormente la introducción y establecimiento de especies nativas. Generalmente se requerirá el empleo de una mezcla de plantas, ya que es imposible predecir el éxito de cualquier especie en medios marginales, donde la vegetación va a recibir poco o ningún mantenimiento.

Este objetivo se llevará a cabo mediante la consecución de los siguientes objetivos concretos:

- Mejora de la fertilidad natural de suelos de naturaleza arenosa o áridos destruidos por incendios forestales, mediante el establecimiento de la cubierta vegetal con el propósito de poder ser

dedicados a suelos forrajeros o bosques.

- Establecimiento de simbiosis efectivas en los suelos marginales con leguminosas autóctonas.

La consecución de estos objetivos tendrá como consecuencia el aprovechamiento de áreas marginales y abandonadas que podrán ser utilizadas bien para pastizales o reforestación.

Durante los seis meses de proyecto, han comenzado los estudios en las áreas escogidas (suelos ácidos de tipo granítico gnéisico de la Sierra de Madrid, suelos arenosos de la provincia de Toledo y bosques quemados de la provincia de Madrid), realizando una caracterización edafológica del terreno, características medioambientales y un reconocimiento de las especies vegetales autóctonas. En algunas de estas zonas se han sembrado ya leguminosas autóctonas de tipo herbáceo y leñoso y en la actualidad se está observando su adaptación.

J. 4. INVESTIGACIÓN DE LOS PROCESOS DE DETERIORO DE LOS MATERIALES PÉTREOS UTILIZADOS EN LOS MONUMENTOS DE LA COMARCA DE CASPE (ZARAGOZA).

Investigador Principal:

Josep Gisbert Aguilar.

Profesor Titular del Departamento de Geología.

Centro de Investigación:

Facultad de Ciencias.

Universidad de Zaragoza.

En Aragón existen un sinnúmero de monumentos que se encuentran en un estado de conservación precario y que urgen ser estudiadas tanto sus litologías, como sus patologías y las causas de éstas para llegar a una restauración racional y verdaderamente eficaz. Entre ellos se encuentran monumentos tan representativos de la comarca de Caspe como el Monasterio de Rueda, la Colegiata

de Caspe y el Mausoleo de Fabara que son objeto de este estudio.

Los enemigos de la conservación de nuestros monumentos han sido muchos, casi podríamos decir que demasiados.

El clima es el más pertinaz y encuentra una excelente vía de agresión en las cubiertas mal conservadas y en los defectos de construcción. No obstante, en el contexto árido del valle del Ebro, hay un agente agresor de primer orden: la subida de aguas capilares y la consiguiente cristalización de sales que provocan la desagregación de la roca. Los romanos lo sabían y protegieron sus construcciones y así, paradójicamente, el monumento más antiguo -el Mausoleo romano de Fabara- es el mejor conservado.

La guerra civil fue otra gran catástrofe para algunos edificios. La Colegiata de Caspe fue incendiada y ardió durante tres días. Los colores rojizos que salpican su piedra arenisca son la huella permanente de aquel triste recuerdo.

Finalmente la reciente industrialización supuso un nuevo ataque a nuestros testigos del pasado. La central térmica de Escatrón, en funcionamiento desde 1952, ha producido una serie de emisiones gaseosas que, directamente o interactuando con el agua de lluvia, han favorecido la degradación de los monumentos.

Los objetivos del trabajo son los siguientes:

– Determinación del tipo de roca con el que está construido el monumento.

Se incluye también la localización de las canteras de donde procede. Para ello se identificará cuidadosamente la composición de las rocas con las que está construido el edificio así como las de las posibles zonas de cantera. Por último, se señalará si las piezas de restauración pueden obte-

nerse de las canteras originales o bien de otras "sustitutas" de características semejantes.

– Interpretación de los resultados de los procesos.

Se pretende determinar el proceso o procesos más activos en el deterioro y evaluar el grado de importancia en cada uno de los materiales y/o edificios estudiados. Con este fin se buscará la correlación de los diferentes procesos que actúan sobre el material y el revestimiento y la influencia del clima, microclima y contaminación atmosférica en su desarrollo.

– Interpretación dinámica de los procesos.

Que se investigará a través del estudio *in situ*, con probetas experimentales, del deterioro sufrido en distintos intervalos de tiempo. También se estudiará en laboratorio la reacción de probetas ante distintos agentes de meteorización.

Para llevar a cabo estos objetivos se utilizará microscopía óptica y electrónica, difracción de RX, medidas objetivas del color, porosímetros, cámaras climáticas y en general la instrumentación propia de petrofísica.

Se desea conseguir dos grandes resultados. En primer lugar, obtener la historia de las agresiones al monumento y de sus efectos. En segundo lugar, dar un conjunto de recomendaciones para su mejor conservación así como para su restauración. En suma, se sentarán las bases para garantizar unas óptimas condiciones de vida a los queridos testigos del pasado.

J. 5. SEGMENTACIÓN TECTÓNICA DE FALLAS ACTIVAS EN EL SURESTE DE LA CORDILLERA BÉTICA (MURCIA, ALMERÍA Y ALICANTE): CONTRIBUCIÓN A LA DETERMINACIÓN DE RIESGOS SÍSMICOS.

Investigador Principal:

José Luis Hernández Enrile.

Catedrático de Geodinámica.

Centro de Investigación:

Departamento de Geodinámica.

Universidad Complutense. Madrid.

La actividad sísmica y las catástrofes naturales inherentes a la misma condicionan aspectos de carácter socioeconómico fundamentales en la sociedad. Ello explica el creciente interés mostrado por numerosos países europeos que se han expresado en el desarrollo de diversos proyectos de investigación internacionales que estudian este problema, fundamentalmente, en el entorno mediterráneo. En este sentido, en los últimos años se ha demostrado la importancia de las relaciones fallas-terremotos en la predicción del riesgo sísmico. En España, a pesar de ello, aún no se ha desarrollado ningún trabajo que tenga en cuenta a las fallas como elementos sismogénicos independientes y sus relaciones con el riesgo sísmico. La importancia de esta nueva visión radica principalmente en que los valores del riesgo sísmico, considerados a distinta escala hasta ahora en nuestro país, pueden verse modificados tanto en términos de intensidad o magnitud como en su localización geográfica. En este sentido, el sureste de la Cordillera Bética es un lugar idóneo para iniciar investigaciones de este tipo.

El proyecto de investigación está dirigido a la realización de un estudio tectónico detallado de una serie de fallas activas, originadoras de seísmos, situadas en el sureste de la Cordillera

Bética. Se trata concretamente de aplicar una metodología reciente como es la de realizar modelos de segmentación de zonas de falla. Estos modelos de segmentación se basan en que cada ruptura o perturbación que da origen a un terremoto dentro de la cizalla en cuestión, sólo se produce en un determinado tramo de la misma.

El objetivo principal de este proyecto radica, pues, en la definición de los tramos o segmentos de las fallas con un comportamiento propio. Una vez que los segmentos quedan definidos por una serie de barreras, se utilizarán sus características propias y comportamiento para intentar evaluar la intensidad y potencial localización de futuros terremotos sobre la zona de falla.

Con el fin de alcanzar los objetivos marcados se utilizan varios métodos de estudio:

- Delimitación detallada de los corredores tectónicos a estudiar. Se analizarán las características sísmicas, geológicas y geofísicas de las zonas de falla que se consideren adecuadas.
- Análisis de los antecedentes de sismicidad histórica e instrumental. Tratamiento estadístico de los datos y correlación geológica.
- Investigación geofísica, aplicación de métodos eléctricos y gravimétricos. La gravimetría permitirá localizar, medir e interpretar las anomalías en el valor de la gravedad "g", causadas por variaciones en la densidad de los materiales del subsuelo.
- Estudio de la paleosismicidad. Datación de los movimientos identificados en las fallas. Estudio geológico de las fallas sísmicas. Cartografía geológica detallada de las zonas de falla. Análisis estratigráfico y tectosedimentario detallado de los depósitos recientes.
- Configuración definitiva de la segmentación de las zonas de falla. Estudio de las probabilidades sísmicas y comparación de los distintos métodos

de predicción sísmica.

Los resultados de estas investigaciones aportan un nuevo y más completo reconocimiento del riesgo sísmico en la zona tratada e incluso pueden provocar cambios en la consideración que ahora se tiene, tanto de la intensidad como de la localización de ese riesgo.

J. 6. ESTUDIO INTEGRAL DEL MEDIO FÍSICO Y NATURAL DE LA COMARCA DE LA CABRERA (LEÓN).

Investigador Principal:

Ángel Penas Merino.

Catedrático de Biología Vegetal.

Centro de Investigación:

Facultad de Biología.

Universidad de León.

La comarca leonesa de La Cabrera, es uno de los territorios españoles caracterizados por estar sumida en una profunda depresión económica, comparable a otras comarcas del noroeste ibérico como son Las Urdes, Las Batuecas o fuera de nuestras fronteras, los territorios limítrofes a éstos, en la vecina Portugal.

Ello ha traído consigo un sistema de explotación territorial, en el que el hombre se ha visto obligado a buscar los medios que asegurasen su propia subsistencia y que tradicionalmente han sido, agricultura y ganadería.

Sin embargo en las últimas décadas el desarrollo de la industria pizarrera en la zona, se ha convertido en una alternativa al uso tradicional del territorio y al mismo tiempo, en un deterioro ambiental del entorno físico y natural muy apreciable que justifica en sí mismo, una imprescindible e ineludible ordenación territorial y propuestas concretas de actuación para la corrección de dicha problemática medioambiental. Este es el objetivo

primordial del presente proyecto, que en gran medida se piensa puede ser extrapolable a comarcas con semejantes situaciones, actuales o futuras.



Panorámica de la Comarca de La Cabrera (León).

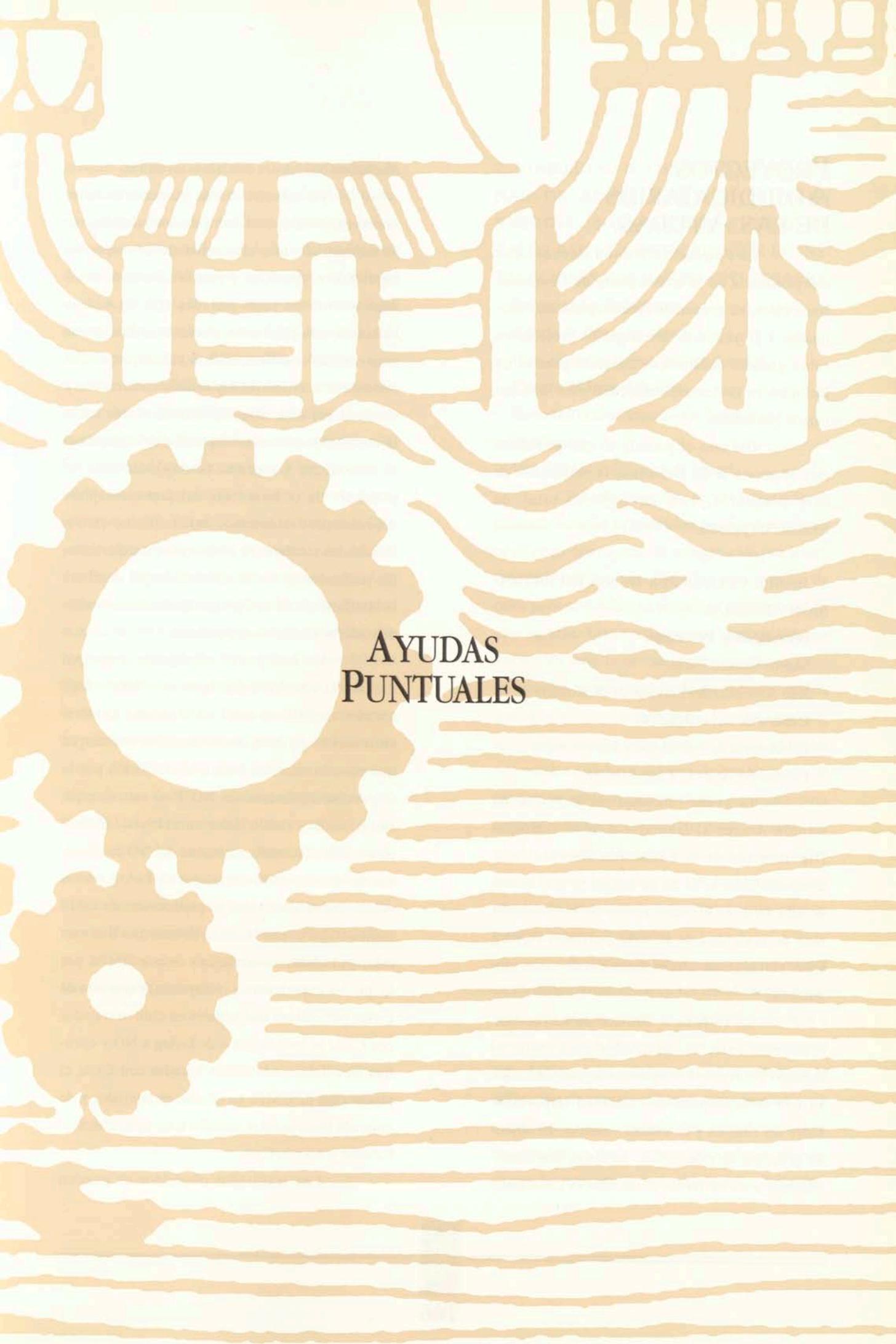
Para ello se pretende profundizar en el conocimiento del medio físico y natural de la comarca de La Cabrera (León), sin olvidarse de que en él se debe encontrar inserto el hombre, que en estos territorios se ha visto sometido siempre a una presión económica, que le ha llevado a la búsqueda, fuera de su tierra, de aquello que no lograba en la misma y que como consecuencia de ello ha traído consigo una fuerte emigración, con el consecuente envejecimiento de la población y que ha sido frenada en la última década por el contrasentido explotación pizarrera-deterioro medioambiental.

A este respecto, resulta necesario desarrollar estudios sobre la flora, las comunidades vegetales y su dinamismo, evaluando su estado de conservación y elaborando propuestas de uso, alternativas a las actuales, tales como la reforestación natural, pero para ello es imprescindible conocer en detalle la edafología, la geomorfología y climatología del territorio, así como la incidencia del deterioro ambiental, tanto sobre las poblaciones animales, con especial preferencia en los ligados al medio acuático, que precisamente por las explotaciones mineras a cielo abierto, pueden ver

altamente alterado su medio natural.

Asimismo se pretende elevar una propuesta a las Administraciones Públicas de un plan piloto de actuaciones a desarrollar en dicha comarca, que como ya se señalaba pudiese ser de utilidad para otros territorios españoles con idéntica problemática ambiental y socio-económica.

Por ello el conjunto de botánicos, zoólogos, geólogos, geomorfólogos y antropólogos que configuran el equipo de trabajo, trata de buscar la compatibilidad de usos del medio físico y natural con la preservación de los mismo y pretende establecer la normativa que lo permita, siguiendo el desarrollo científico para lograr dicho fin.



AYUDAS
PUNTUALES

PROYECTOS ADJUDICATARIOS DE LAS AYUDAS.

La Fundación Ramón Areces, con independencia de la convocatoria de Concursos Nacionales, ha concedido Ayudas puntuales destinadas a proyectos de investigación presentados sobre grandes cuestiones de interés general no incluidos en los temas establecidos para los Concursos Nacionales.

Durante el período al que se refiere esta Memoria se ha financiado la realización de seis proyectos, con un importe total de 63.820.000 pesetas.

1. BASES CELULARES DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL.

Investigador Principal:

Santos Casado Pérez.

Jefe Asociado del Servicio de Nefrología.

Centro de Investigación:

Laboratorio de Nefrología e Hipertensión.

Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

La ayuda concedida por la Fundación Ramón Areces al laboratorio de Nefrología-Hipertensión de la Fundación Jiménez Díaz durante el año 1993 ha permitido la realización de una serie de estudios acerca de los mecanismos de toxicidad de la ciclosporina A (CyA), sobre células endoteliales obtenidas de vasos sanguíneos.

La CyA es el fármaco de mayor trascendencia entre los utilizados para evitar el rechazo de órganos trasplantados. Sin embargo, su uso se acompaña de toxicidad importante sobre los riñones y el sistema vascular. El objetivo principal de este estudio se dirige fundamentalmente a encontrar las causas de esa toxicidad y

diseñar métodos para evitarla o revertirla.

Tal como se detalla en memorias anteriores, en estudios realizados en animal entero se ha encontrado una alteración de la respuesta hipotensora, diurética y natriurética endotelio-dependiente en ratas tratadas con CyA. Los hallazgos más relevantes a señalar serían: a) las ratas tratadas con CyA exhiben una respuesta disminuida ante estímulos hipotensores, diuréticos y natriuréticos endotelio-dependientes tales como la acetilcolina; b) estas respuestas se normalizan al administrar L-arginina (L-Arg), aminoácido precursor de la formación del factor relajante derivado del endotelio, óxido nítrico (NO). Resultados similares se obtuvieron en experimentos realizados en vasos aislados, lo que confirma la interferencia de la CyA con las funciones vasodilatadoras endotelio-dependiente.

En este punto, el objetivo principal durante el año 1993 fue intentar aclarar cómo afecta el tratamiento con CyA al sistema de síntesis o acción del NO, con el fin de determinar en qué paso/s concretos ocurre la afectación por la CyA sobre el sistema del NO. Para esto se utilizaron células endoteliales en cultivo. La CyA podía estar afectando al sistema del NO en diversos niveles entre la captación de L-Arg por la célula endotelial, hasta la producción de GMP cíclico (GMPc) por la célula de músculo liso vascular y el efecto vasorrelajante de este GMPc, por lo que los experimentos incluyen: a) captación de L-Arg por células endoteliales en cultivo tratados con CyA; b) metabolismo de L-Arg a NO y citrulina en células endoteliales tratadas con CyA; c) producción de GMPc en células endoteliales y de músculo liso vascular aislados o en incubación, tratados o no con CyA.

Los resultados obtenidos se pueden

resumir en : a) el tratamiento con CyA induce en la célula endotelial una mayor afinidad del transportador de la L-Arg por su sustrato ya que se observa una disminución de la Km del transportador sin variar la Vmax, en las células endoteliales tratadas con CyA. b) Paradójicamente, las células endoteliales incubadas con CyA tuvieron una mayor producción de óxido nítrico, medido como transformación de L-Arg en L-Cit o como contenido en nitritos (metabolitos generados por la degradación del NO). Sin embargo, estas mismas células endoteliales tenían una menor producción de GMPc tanto en condiciones basales como tras estimulación con bradiquina, lo que indica que la CyA puede afectar a la cadena de transmisión del NO desde su lugar de formación hasta la guanilato ciclasa soluble, enzima responsable de la actividad celular del NO, en la propia célula endotelial. No obstante el tratamiento de la célula endotelial con CyA, induce una mayor producción de GMPc en la célula lisa muscular. Estos resultados contienen la primera información original de la literatura acerca del efecto de la CyA sobre los mecanismos dependientes de NO en células endoteliales en cultivo. Es del máximo interés observar que el sentido de estos cambios agudos claramente difieren de los observados en experimentos en condiciones más crónicas realizados en animales de experimentación (presentados en memorias anteriores), y por lo tanto, abre un interesante marco para las futuras investigaciones.

2. VIABILIDAD DEL EMPLEO DE MÁQUINAS DE ABSORCIÓN QUE UTILIZAN ENERGÍA SOLAR COMO FUENTE DE CALOR PARA LA REFRIGERACIÓN DE INSTALACIONES RURALES DE TIPO AGRARIO.

Investigador Principal:

Adolfo de Francisco García.

Catedrático de Ingeniería Agroforestal.

Centro de Investigación:

Escuela Técnica Superior de Ingenieros de Montes.

Universidad Politécnica de Madrid.

En este proyecto de investigación se pretende estudiar la viabilidad técnica y económica de pequeños equipos de refrigeración por absorción que utilizan energía solar como fuente de calor para su empleo en pequeñas instalaciones de tipo agrario. Esta refrigeración, que en algunos casos sólo sería la necesaria para rebajar en algunos grados la temperatura de un recinto, tendría una indudable trascendencia en el sector agrario al aplicarse a instalaciones de gran interés entre las que pueden señalarse cámaras de conservación de productos agrarios, invernaderos o locales para explotaciones ganaderas. En estos locales, los niveles productivos se ven reducidos considerablemente cuando no se atenúan las altas temperaturas propias de los meses de mayor irradiación solar en algunos lugares de España.

Aparte de la innovación que representa esta vía de refrigeración en las instalaciones señaladas, con ella se aportarían indudables ventajas a las propias de refrigeración por vía convencional entre las que cabe señalarse: a) no se precisaría la utilización de energía eléctrica convencional y, en consecuencia, se conseguiría un considerable ahorro económico, puesto que en gran número de ocasiones la demanda de energía eléctrica lleva aso-

ciada la ejecución de una línea eléctrica convencional con la inversión económica correspondiente. b) Para lugares aislados podría ser una de las pocas vías económicamente razonables para atender pequeñas e ineludibles necesidades de refrigeración. c) Es precisamente en lugares de alto nivel de irradiación donde las necesidades de refrigeración son más ineludibles. d) En períodos en que no fuera necesaria la refrigeración, la superficie solar captadora podría ser utilizada para otros fines como calefacción, producción de agua caliente, etc. e) No provoca impacto ambiental desfavorable.

Para conseguir los objetivos señalados será preciso, en primer término, el diseño de un equipo en el que se incluirán paneles solares de concentración y, posteriormente, se ha de realizar el estudio del funcionamiento del mismo y la viabilidad de su aplicación práctica a posibles instalaciones de interés agrícola.

3. SECUENCIACIÓN DEL GENOMA DEL VIRUS *MOLLUSCUS CONTAGIOSUM*.

Investigadora Principal:

Antonia Martín-Gallardo.

Directora de la Unidad de Estructura de Cromosomas.

Centro de Investigación:

Centro Nacional de Biotecnología.

CSIC. Universidad Autónoma de Madrid.

El virus *molluscus contagiosum* (MCV) es un agente infeccioso humano que pertenece a la familia de los poxvirus y causa tumores benignos de piel. Las células epidérmicas constituyen el único sitio de replicación del virus, no produciéndose transmisión viral sistémica a partir del sitio de infección. Las lesiones individuales suelen persistir durante varios meses, o incluso años, y su

resolución depende en gran manera del sistema inmune del huésped. La infección por MCV tiene una distribución mundial y afecta especialmente a los niños, habiéndose observado asimismo una alta incidencia (15%) en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). La transmisión venérea y otras formas de contagio directo o indirecto tales como toallas de baño o tatuajes, se han implicado en la propagación de la enfermedad.

El proyecto científico financiado por la Fundación Ramón Areces tiene como objetivo determinar y analizar la secuencia de las 188 kilobases que componen el genoma de MCV. La secuenciación y el análisis del genoma de MCV resultará en la identificación de la totalidad de sus genes, cuya expresión puede analizarse en biopsias de pacientes, constituyendo así la forma más directa de elucidar la estructura y función de las diversas proteínas del virus.

El análisis molecular de MCV representa la primera etapa en la obtención de una vacuna o terapia contra la enfermedad infecciosa causada por este virus. En este sentido, subsecuentes estudios de expresión génica permitirán caracterizar con precisión los epítomos de neutralización del virus, lo que a su vez permite el desarrollo de vacunas efectivas. Alternativamente, la identificación de las secuencias involucradas en la replicación viral, así como en actividades inmunomoduladoras, puede facilitar la investigación terapéutica, como ya se ha demostrado para otros virus humanos.

La determinación de la secuencia del DNA viral permite el desarrollo de un sistema de diagnóstico clínico basado en la amplificación de secuencias específicas por medio de la reacción de la polimerasa en cadena (PCR). Este sistema es más rápido y sensible que otros basados en la detección de anticuerpos contra antígenos virales o,

como en el sistema más reciente de diagnóstico de MCV, en la detección del DNA del virus, previamente aislado del espécimen clínico, utilizando técnicas de hibridación. La aplicación de PCR puede proporcionar un método altamente específico para la detección directa de MCV en muestras clínicas.

Finalmente, la obtención de la secuencia completa del genoma de MCV facilita el estudio detallado de la epidemiología molecular del virus. La amplificación, vía múltiple PCR, de diversas regiones del genoma de MCV, en muestras clínicas aisladas de distintos pacientes, puede permitir la caracterización de variaciones genómicas que estén relacionadas con el grado de severidad de la infección. El estudio de la epidemiología y diversidad genética de MCV es de particular interés en individuos con múltiples infecciones virales, especialmente en pacientes con SIDA.

Independientemente de su interés biológico y clínico, la secuenciación del genoma del virus *molluscus contagiosum* constituye un proyecto piloto que tiene como objetivo adicional evaluar la precisión y eficiencia de la secuenciación de grandes regiones genómicas bajo nuestras condiciones experimentales. La consecución de este primer proyecto permitirá emprender en un futuro próximo trabajos de más envergadura dentro del Programa Mundial de Secuenciación del Genoma Humano.

4. ORIGEN Y DESARROLLO DE LA BIOQUÍMICA Y LA BIOLOGÍA MOLECULAR EN ESPAÑA.

Investigador Principal:

Emilio Muñoz Ruiz.

Profesor de Investigación.

Centro de Investigación:

Instituto de Estudios Sociales Avanzados.

CSIC. Madrid.

Este estudio trata de establecer de qué forma se produjo el origen en nuestro país de una comunidad científica que por los resultados de sus investigaciones se ha hecho merecedora de respeto por parte de la comunidad científica internacional, así como su desarrollo hasta los primeros años ochenta.

La descripción del marco general en el que ese origen se produce ha dado lugar a un estudio introductorio sobre la política científica española hasta los años sesenta. De este estudio se extrae la importancia en el impulso de la Bioquímica por parte del secretario general del CSIC, Jose María Albareda, quien a través de su trabajo docente desde la cátedra de Mineralogía de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Madrid facilitó la introducción al trabajo investigador a varias promociones de aspirantes a licenciados en Farmacia. A pesar de la ausencia de apoyos económicos y sociales sólidos a la ciencia tras la guerra civil, aparte de los apoyos exclusivamente de carácter personal, un grupo de investigadores del Centro de Investigaciones Biológicas del CSIC compuesto por Alberto Sols, Manuel Losada, Julio R. Villanueva y David Vázquez, por citar sólo a los más relevantes dentro del área que se estudia, logra impulsar la Bioquímica en la escasamente dotada ciencia española.

El Centro de Investigaciones Biológicas es uno de los principales núcleos originales de la

comunidad científica de bioquímicos y biólogos moleculares españoles, pero no es el único centro. Angel Santos Ruiz, único catedrático de Bioquímica español tras la guerra -en la Facultad de Farmacia de Madrid-, da lugar a un amplio grupo de científicos que se reparte entre Madrid y Barcelona primero y entre Castilla y Cataluña después. José Antonio Cabezas Fernández del Campo, Vicente Villar Palasí y Federico Mayor Zaragoza son algunos de los más influyentes formados bajo su dirección.

El grupo de Química orgánica que dirigía Manuel Lora Tamayo entre la cátedra de la Universidad de Madrid y el Instituto de Química Alonso Barba del Patronato Juan de la Cierva del CSIC tiene parte en el origen de la investigación en Bioquímica en nuestro país. Uno de sus discípulos, Angel Martín Municio, se decidiría definitivamente por la Bioquímica desde la cátedra de la Facultad de Ciencias de Madrid.

Así, en medio de escasos apoyos económicos por parte española, estos científicos regresan de su formación postdoctoral en el extranjero con la intención de crear laboratorios de investigación en Bioquímica y dirigirlos. Ello es posible al principio gracias, en el caso de casi todos los científicos de quienes se habla, a subvenciones generalmente procedentes de los EE.UU., y a los huecos que pudieron encontrar entre los laboratorios del CIB que se había inaugurado en 1956.

La creación en 1963 de la Sociedad Española de Bioquímica supondrá un gran impulso a la Bioquímica en nuestro país no sólo porque es la primera institucionalización de la Bioquímica en España. También porque el entonces reciente Nobel Severo Ochoa apoya desde la primera reunión de bioquímicos españoles, que se celebra en 1961 en Santander, a los principales científicos

españoles del momento, entonces jóvenes promesas llenas de proyectos en favor del desarrollo científico español.

Todo ello se produce en un momento de pleno desarrollo internacional de la Bioquímica y en pleno nacimiento de la Biología molecular. Los científicos españoles empiezan a establecer contactos con los investigadores más importantes del momento, con los que han trabajado o con los que podrían hacerlo sus primeros discípulos. Empiezan a publicar regularmente los resultados de sus trabajos en revistas especializadas de difusión internacional y a finales de los sesenta muchos de los científicos citados son ya catedráticos de universidad, con las consecuencias que eso tendrá en la extensión de la Bioquímica por la geografía española. El acceso a los archivos de Alberto Sols y de Severo Ochoa ha permitido descubrir estos procesos también a través de documentos hasta entonces inéditos pero muy ilustrativos del modo en que se ha producido el despegue científico español en un área de especial relevancia tanto por los resultados de las investigaciones como por su historia.

5. CONSERVACIÓN Y RECUPERACIÓN DE LAS POBLACIONES ESPAÑOLAS DE SALMÓN.

Investigador Principal:

Jose Antonio Sánchez Prado.

Profesor Titular de Genética.

Centro de Investigación:

Departamento de Biología Funcional.

Universidad de Oviedo.

Este proyecto tiene por objeto reunir a los responsables de las Administraciones Públicas con competencias sobre la gestión de las poblaciones del salmón y a grupos de investigación para evaluar la situación de dichas poblaciones y propo-

ner una serie de actuaciones encaminadas a su conservación y recuperación.

Durante estos dos años se han realizado varias reuniones de trabajo en la Universidad de Oviedo en las cuales diversos invitados, entre quienes cabe destacar a Fred M. Utter (Northwest and Alaska Fisheries Center. National Marine Fisheries Service. Seattle, EE.UU.), Etienne Prevost (École Nationale Supérieure Agronomique. Laboratoire d'Écologie Hydrobiologique. INRA. Rennes, Francia), Carlos García de Leaniz (University of Glasgow. Department of Zoology. Scotland, Reino Unido) e Isabel Bandín (Facultad de Biología. Universidad de Santiago de Compostela), pronunciaron conferencias sobre temas de interés común.

Las comisiones creadas presentaron informes sobre:

- Repoblación salmonera.
- Calidad de las aguas en los ríos salmoneros.
- Técnicas de marcaje de peces.
- Barreras y obstáculos en ríos salmoneros.

Como resultado de los debates realizados y de las recomendaciones efectuadas por las distintas comisiones se han definido unos objetivos prioritarios encaminados a obtener resultados a corto y medio plazo.

A corto plazo se pretende mejorar la infraestructura existente para rentabilizar al máximo la repoblación como medida de mantenimiento y restauración de las poblaciones naturales de salmón, a la vez que se conserva la riqueza genética y biológica que representan las poblaciones españolas para la especie *Salmo salar* en su conjunto. El plan previsto se basa fundamentalmente en los siguientes puntos:

- Adquisición y montaje de contadores en los ríos que permitan estimar el tamaño real de las poblaciones.

- Creación, para cada río, de líneas autóctonas de reproductores a partir de las cuales se efectuarán las repoblaciones.

- Adquisición de equipos de marcaje que permitan el seguimiento de los individuos repobladores añadidos al río para valorar el éxito de la repoblación efectuada.

A largo plazo los resultados que se obtengan por las actuaciones iniciadas, pueden ser utilizados para proceder a la recuperación de otros ríos que en la actualidad han perdido sus poblaciones salmoneras.

6. VALOR PRONÓSTICO DE LA RESPUESTA INMUNITARIA EN PACIENTES AFECTOS DE ENFERMEDAD NEOPLÁSICA, CON ADECUADO SOPORTE NUTRICIONAL.

Investigadora Principal:

Ana Sastre Gallego.

Jefa del Servicio de Nutrición Clínica y Dietética.

Centro de Investigación:

Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

La posibilidad de incidir significativamente en los niveles de inmunidad con dietas modificadas cualitativamente, en el aporte de determinados nutrientes, Blackboru, Cerra, Van Bruren, Alexander y otros (1986-1993), llevó a la realización del presente estudio.

En la actualidad se han evaluado 50 pacientes afectos de enfermedad neoplásica de localización digestiva y susceptible de ablación quirúrgica.

Los resultados provisionales, tras tratamiento nutricional con dieta convencional *versus* dieta problema, indican que la síntesis proteica se establece con mayor eficacia en los pacientes tratados con dieta problema en el análisis de proteí-

nas de vida corta.

La recuperación de los niveles plasmáticos de retinol es significativa para la dieta problema y se correlacionan tanto con los niveles de zinc como de proteína ligada a retinol.

Los linfocitos totales sufren un descenso significativo en ambos grupos, siendo la recuperación altamente significativa para la dieta en estudio.

Los marcadores inmunológicos no aportan datos concluyentes a favor de uno u otro tratamiento.

Los estudios de proliferación celular, sugieren mayor eficacia para la dieta en estudio, pero es necesario llevar a cabo estudios de mayor extensión en el número de pacientes y longitud en el tiempo de tratamiento, antes de establecer conclusiones definitivas. Algunos autores han señalado la posibilidad de que nutrientes con alta estimulación de síntesis proteica podrían ser, también, impulsores de crecimiento tumoral acelerado.

A stylized illustration in gold lines on a light background. The top half features a large eagle with its wings spread, flying towards the right. Below the eagle, the bottom half of the image shows a stylized city skyline with various buildings, including a prominent tower with a pointed top and a building with a triangular roof. The background is filled with horizontal lines, suggesting a sky or a textured surface.

COLABORACIÓN CON
OTRAS INSTITUCIONES

CONVENIOS DE COLABORACIÓN ENTRE LA FUNDACIÓN RAMÓN ARECES Y OTRAS INSTITUCIONES.

Durante el período que comprende esta Memoria, la Fundación Ramón Areces ha suscrito diversos Convenios de Colaboración, y prestado ayudas a otras fundaciones e instituciones, de las que destacamos las siguientes:

– CONVENIO CON LAS REALES ACADEMIAS DE LA HISTORIA Y DE CIENCIAS MORALES Y POLÍTICAS.

La Fundación Ramón Areces ha suscrito dos Convenios, conjuntamente con las Fundaciones BBV y Caja Madrid, uno con la Real Academia de la Historia y el otro con la Real Academia de Ciencias Morales y Políticas. Estos Convenios son el cauce, por el que las tres instituciones prestan su asistencia y colaboración a las Reales Academias mencionadas, mediante la financiación de sus programas de actividades culturales, publicaciones y mejoras de su infraestructura.

– CONVENIO DE COLABORACIÓN CON LA FUNDACIÓN SEVERO OCHOA.

En octubre de 1988, se firmó un Convenio entre la Fundación Ramón Areces y la Fundación para el Fomento de la Investigación en Biología Molecular (actualmente Fundación Severo Ochoa), encaminado al fomento de la investigación científica que se lleva a cabo en el Centro de Biología Molecular (CBM), del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y la Universidad Autónoma de Madrid.

Durante el bienio 92/93, se han conti-

nuado las investigaciones en el Centro de Biología Molecular, en las áreas de Virología, Biología Celular, Genética del Desarrollo y Neurobiología, publicándose un elevado número de trabajos de investigación, la gran mayoría en revistas internacionales.

Un aspecto importante en la vida científica del Centro, es el Symposium Anual, en el que diversos grupos de trabajo presentan los resultados obtenidos en el último año para exponerlos a los comentarios y críticas de otros científicos.

– CONVENIO CON EL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS.

Durante los últimos años se ha realizado en España un considerable esfuerzo en materia de formación de personal investigador, que ha permitido a un importante colectivo de postgraduados completar su especialización científica y tecnológica. La incorporación al sistema español de ciencia y tecnología de estos investigadores jóvenes, posibilita el aprovechamiento de un cualificado potencial científico, así como la rentabilidad de los fondos y medios empleados en su formación.

La integración de jóvenes científicos en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, con carácter temporal, constituye un procedimiento adecuado para evaluar su capacidad y preparación antes de su posible incorporación definitiva al sistema público de I+D.

La Fundación Ramón Areces ha suscrito un Convenio de Cooperación con el Consejo Superior de Investigaciones Científicas para la contratación de jóvenes científicos, a través del cual se desarrollará un programa con la finalidad de proveer, por parte del CSIC, la formalización de contratos de carácter anual, que podrán ser pro-

rrogados a su vencimiento por iguales períodos, hasta completar un máximo de tres años.

– CONVENIO CON EL CENTRO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS DE LA UNIVERSIDAD DE NAVARRA.

En octubre de 1990, se firmó un Convenio de Colaboración con el Centro de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Navarra, para contribuir a los trabajos de investigación que en dicho Centro se realizan.

Las investigaciones que se llevan a cabo en el Centro de Investigaciones Biomédicas se centran en los grandes problemas médicos que son objeto de atención especial en la Clínica Universitaria de Navarra. La labor científica del CIB se desarrolla, por tanto, en íntimo contacto con la clínica médica y se orienta a la solución de las necesidades reales que plantea la patología humana.

Los campos fundamentales de trabajo del CIB se agrupan en torno a las siguientes áreas: enfermedades hepáticas; fisiopatología del sistema nervioso; inmunología antiviral y oncológica y fisiopatología del sistema musculoesquelético.

– CONVENIO CON LA FUNDACIÓN RAMÓN MENÉNDEZ PIDAL.

Desde 1984, existe un Convenio de Colaboración entre la Fundación Ramón Areces y la Fundación Ramón Menéndez Pidal, tras la adquisición, por la primera de las fundaciones, del inmueble donde vivió y trabajó hasta su muerte el ilustre historiador y filólogo. A la Fundación Ramón Menéndez Pidal se concedió la ocupación y uso de este inmueble, con el fin de que le sirviera como sede y centro de trabajo. En esta casa se conserva la biblioteca y el archivo documental de D. Ramón Menéndez Pidal.

Asimismo, se ha aprobado una Ayuda destinada a los trabajos de investigación que se llevan a cabo en los denominados "Laboratorios Humanísticos", que dirige el profesor D. Diego Catalán Menéndez Pidal, a los que presta especial atención la Fundación Ramón Menéndez Pidal, habiéndose publicado diversos trabajos como fruto de su labor investigadora.

– CONVENIO CON LA FUNDACIÓN ISAAC ALBÉNIZ.

En el mes de mayo de 1991, la Fundación Ramón Areces firmó un Convenio de Colaboración con la Fundación Isaac Albéniz. Esta Fundación contempla, entre sus fines, la promoción de todo tipo de actividades culturales relacionadas con la música. A través del Convenio, la Fundación Ramón Areces patrocina Becas de estudios en la Escuela Superior de Música Reina Sofía, de la Fundación Isaac Albéniz. Estas Becas reciben el nombre de "Fundación Ramón Areces".

– CONVENIO CON LA FUNDACIÓN ENCUENTRO.

En el mes de julio de 1990, la Fundación Ramón Areces firmó un Convenio de Colaboración con la Fundación Encuentro, con el objeto de contribuir a un mejor conocimiento de la sociedad española sobre su propia realidad social, así como sobre los procesos que determinan su evolución.

Este objetivo se materializará en la elaboración de un Informe Anual en el que, entre otros aspectos, debe reflejarse la fenomenología global de la sociedad española, la valoración y jerarquización de tendencias, el análisis de la evolución e interdependencia de los cambios sectoriales, lo que permitirá ofrecer una interpretación sintética y macrosociológica del país, capaz de conec-



tar con el lenguaje común de las gentes y de influir en las definiciones de la situación.

– INFORMATIZACIÓN DEL ARCHIVO GENERAL DE INDIAS.

Bajo la presidencia de Sus Majestades los Reyes, se inauguró en Sevilla el 6 de octubre de 1992, el Sistema Informatizado del Archivo General de Indias, realizado conjuntamente por el Ministerio de Cultura, IBM España y la Fundación Ramón Areces. Mediante esta colaboración se ha llevado a cabo el diseño, desarrollo e instalación de un sistema que permite el acceso, de forma rápida, sencilla y precisa, a toda la información descriptiva existente sobre cuatro siglos de la historia de España y América, y a las imágenes digitalizadas de diez millones de páginas de manuscritos antiguos de gran valor histórico, concentradas en un sistema de almacenamiento digital en disco óptico. También se ha logrado un sistema informático capaz de gestionar las principales funciones de un Archivo Histórico, lo que servirá para su aplicación a otros fondos documentales.

El sistema está siendo utilizado con asiduidad por investigadores y archiveros, que, a tra-



Inauguración del Sistema Informatizado del Archivo General de Indias. Sevilla, 6 de octubre de 1992.

vés de 40 ordenadores personales instalados en la sala de consulta del Archivo, acceden rápidamente a

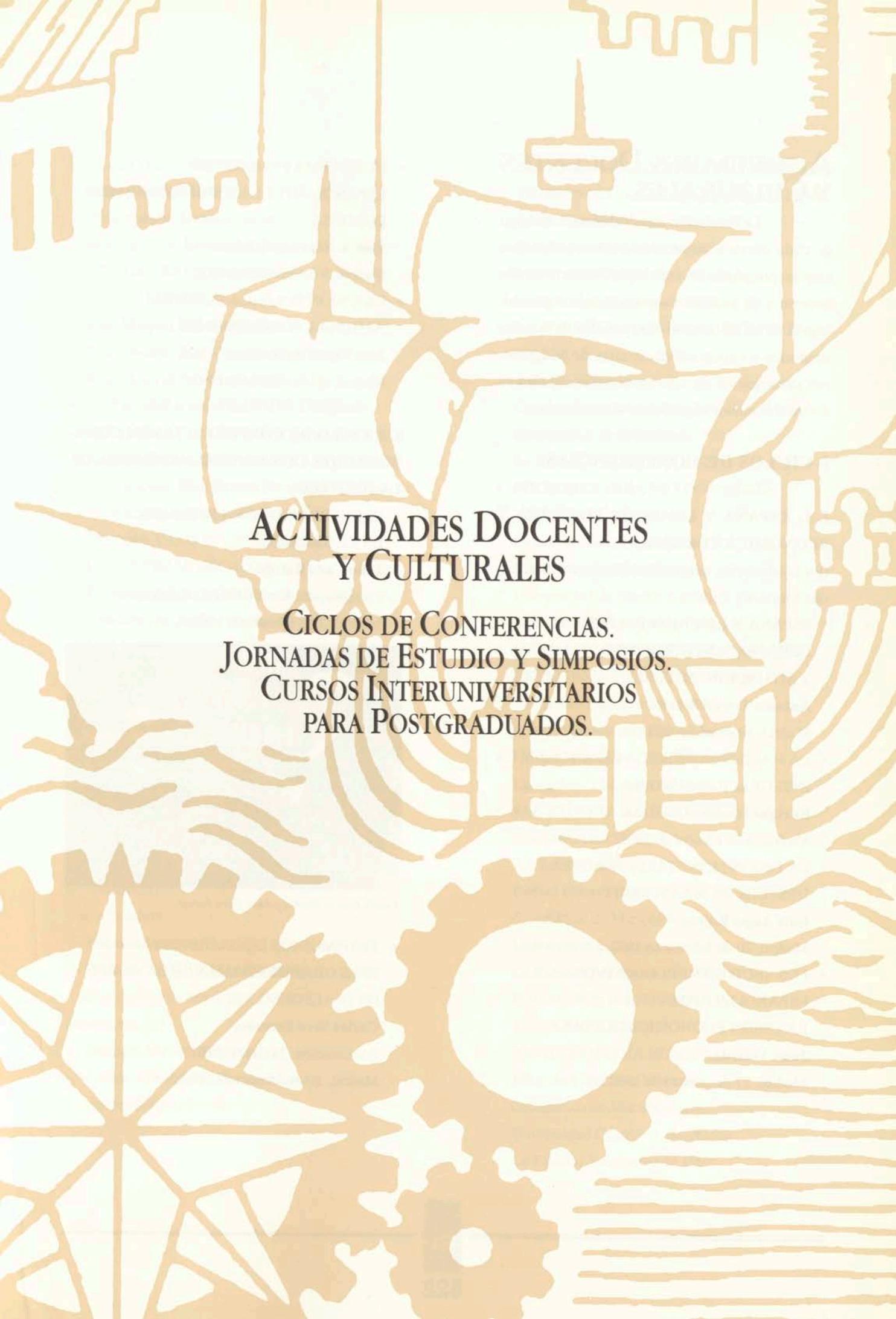
los fondos objeto de sus investigaciones. Por otra parte, como resultado de una labor de investigación pionera, se han desarrollado diversas técnicas de restauración digital, que permiten que los investigadores mejoren la legibilidad de los documentos deteriorados, y obtengan copias impresas de las imágenes mejoradas, sin recurrir a los originales, lo que contribuye a la mejor preservación de los mismos.

Con la intención de profundizar en la aplicación al Archivo de los últimos avances tecnológicos, las tres instituciones antes mencionadas firmaron el 28 de junio de 1993 un protocolo de ampliación del Proyecto inicial, que estará en vigor hasta finales de 1994. Entre los objetivos de esta ampliación se encuentran el enriquecimiento de los datos descriptivos y de las páginas digitalizadas, la normalización del lenguaje de indización, la introducción de mejoras en los sistemas de captura de imágenes y de consulta, la actualización del soporte de imágenes, la edición de colecciones especializadas en CD-ROM, así como posibilitar el acceso remoto a la información del Archivo.

El Proyecto de Informatización ha sido determinante para la concesión, al Archivo General de Indias, del prestigioso galardón, que concede la Fundación Praemium Erasmianum, instituida por el Príncipe Bernardo de Holanda.

– OTROS CONVENIOS DE COLABORACIÓN.

La Fundación Ramón Areces ha colaborado, en el período 1992/93, con otras fundaciones e instituciones, como la Fundación Carlos de Amberes, Fundación Infante de Orleans, Fundación Islas Baleares, Fundación Cotec, Fundación Kovacs, Fundación Asturiana de Estudios Hispánicos, Fundación Ortega y Gasset y la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid (Museo de D. Pío del Río Hortega).



**ACTIVIDADES DOCENTES
Y CULTURALES**

**CICLOS DE CONFERENCIAS.
JORNADAS DE ESTUDIO Y SIMPOSIOS.
CURSOS INTERUNIVERSITARIOS
PARA POSTGRADUADOS.**

ACTIVIDADES DOCENTES Y CULTURALES.

La Fundación Ramón Areces, a lo largo de cada curso académico, ha desarrollado un amplio programa de actividades con contenido docente y de extensión universitaria, en general, bajo la forma de conferencias, jornadas de estudio, simposios y cursos internacionales de postgrado, con participación de relevantes personalidades en diversos dominios científicos y humanísticos.

I. CICLOS DE CONFERENCIAS.

I. 1. ESPAÑA Y LA UNIÓN POLÍTICA Y ECONÓMICA EUROPEA.

(En colaboración con la Real Academia de Ciencias Morales y Políticas).

- ESPAÑA Y LA UNIÓN POLÍTICA EUROPEA: ANTECEDENTES Y SITUACIÓN ACTUAL
Antonio Truyol Serra.
Madrid, 30 de enero de 1992.
- LA HACIENDA PÚBLICA ESPAÑOLA Y LA INTEGRACIÓN EUROPEA
Enrique Fuentes Quintana.
Madrid, 6 de febrero de 1992.
- LA UNIÓN MONETARIA EUROPEA DESPUÉS DE MAASTRICHT
Luis Ángel Rojo.
Madrid, 20 de febrero de 1992.
- LOS SECTORES PRODUCTIVOS ESPAÑOLES ANTE LA UNIÓN ECONÓMICA EUROPEA
Juan Velarde.
Madrid, 27 de febrero de 1992.

- EL SISTEMA FINANCIERO ESPAÑOL ANTE LA UNIÓN ECONÓMICA EUROPEA

José A. Sánchez Asiaín.

Madrid, 5 de marzo de 1992.

- LA UNIÓN POLÍTICA EUROPEA: ALGUNAS CONCLUSIONES

José María de Areilza.

Madrid, 26 de marzo de 1992.

I. 2. CICLO DE CONFERENCIAS EN COLABORACIÓN CON LA REAL ACADEMIA DE LA HISTORIA.

- RECUERDOS DE UNA ESTANCIA EN EL SAHARA

Julio Caro Baroja.

Presentación: **Emilio García Gómez.**

Madrid, 3 de febrero de 1992.



Emilio García Gómez y Julio Caro Baroja.

- TESTIMONIOS DE LA HISTORIA: TRES GRANDES DAMAS EN LA CORTE DE D. ALFONSO XIII

Carlos Seco Serrano.

Presentación: **Javier Tusell.**

Madrid, 10 de febrero de 1992.

- EL ANTIGUO RÉGIMEN
Miguel Artola Gallego.
Presentación: **Gonzalo Anes.**
Madrid, 17 de febrero de 1992.
 - VELÁZQUEZ EN LA HISTORIA DE SU TIEMPO
José Manuel Pita Andrade.
Presentación: **José Cepeda Adán.**
Madrid, 24 de febrero de 1992.
 - LA PRIMERA REVOLUCIÓN LIBERAL ESPAÑOLA
Antonio Rumeu de Armas.
Presentación: **Eloy Benito Ruano.**
Madrid, 2 de marzo de 1992.
 - ESPAÑA Y LOS PROBLEMAS DE LAS ÚLTIMAS DÉCADAS
Fernando Chueca Goitia.
Presentación: **Julián Marías**
Madrid, 9 de marzo de 1992.
- I. 3. TERCER CICLO DE CONFERENCIAS DE INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN MICROBIOLOGÍA.**
(Organizado por la Sociedad Española de Microbiología. En colaboración con la Universidad Hispanoamericana de Santa María de La Rábida y la Consejería de Educación y Ciencia de la Junta de Andalucía).
- Coordinador:**
Antonio Ventosa Ucero.
Profesor Titular de Microbiología.
Universidad de Sevilla.
- Secretario:**
Joaquín Nieto Gutiérrez.
Profesor Titular de Microbiología.
Universidad de Sevilla.
- BIOLOGÍA MOLECULAR E IMPORTANCIA BIOTECNOLÓGICA DE LAS LEVADURAS
César Nombela Cano.
Catedrático de Microbiología.
Universidad Complutense. Madrid.
La Rábida, 2 de marzo de 1992.
 - LA FORMACIÓN DE MICROBIÓLOGOS EN ESPAÑA
Julio R. Villanueva.
Catedrático de Microbiología.
Universidad de Salamanca.
La Rábida, 2 de marzo de 1992.
 - MICROBIOLOGÍA DE LOS MEDIOS AMBIENTES EXTREMOS
Francisco Ruiz Berraquero.
Catedrático de Microbiología.
Universidad de Sevilla.
La Rábida, 2 de marzo de 1992.
 - INTERACCIONES HUÉSPED-PARÁSITO EN INFECCIONES BACTERIANAS
Fernando Baquero Mochales.
Jefe de Servicio de Microbiología.
Hospital Ramón y Cajal. Madrid.
La Rábida, 3 de marzo de 1992.
 - RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIBIÓTICOS: DE LA CLÍNICA AL LABORATORIO
Rafael Gómez Lus.
Catedrático de Microbiología.
Universidad de Zaragoza.
La Rábida, 3 de marzo de 1992.
 - POLÍMEROS BACTERIANOS: TECNOLOGÍA BIOLÓGICA Y BIOTECNOLOGÍA HUMANA
Ricardo Guerrero Moreno.
Catedrático de Microbiología.
Universidad Central de Barcelona.
La Rábida, 3 de marzo de 1992.

- **CONDICIONANTES Y PERSPECTIVAS DE LA INVESTIGACIÓN EN LA INDUSTRIA**

Jaime Conde Zurita.

Director General de Planificación Estratégica.
Cruzcampo, S.A. Sevilla.
La Rábida, 4 de marzo de 1992.

- **MODIFICACIÓN GENÉTICA DE MICROORGANISMOS DE INTERÉS INDUSTRIAL: PASADO, PRESENTE Y FUTURO**

Juan Francisco Martín Martín.

Catedrático de Microbiología.
Universidad de León.
La Rábida, 4 de marzo de 1992.

- **INTERACCIONES MICROBIO-PLANTA**

José Miguel Barea Navarro.

Profesor de Investigación.
CSIC. Granada.
La Rábida, 5 de marzo de 1992.

- **COLOR Y HORMONAS DE HONGOS**

Enrique Cerdá Olmedo.

Catedrático de Genética.
Universidad de Sevilla.
La Rábida, 5 de marzo de 1992.

- **ESTUDIOS MOLECULARES SOBRE PATOGENICIDAD MICROBIANA**

Ernesto García López.

Profesor de Investigación.
CSIC. Madrid.
La Rábida, 5 de marzo de 1992.

- **DEGRADACIÓN MICROBIANA DE RESIDUOS**

Alberto Ramos Cormenzana.

Catedrático de Microbiología.
Universidad de Granada
La Rábida, 5 de marzo de 1992.

- **IMPORTANCIA Y DESARROLLO ACTUAL DE LA MICROBIOLOGÍA DE LOS ALIMENTOS**

Benito Moreno García.

Catedrático de Microbiología.
Universidad de León.
La Rábida, 6 de marzo de 1992.

- **POLÍTICA CIENTÍFICA EN EL ESTADO DE LAS AUTONOMÍAS**

Antonio Pascual Acosta.

Consejero de Educación y Ciencia.
Junta de Andalucía.
La Rábida, 6 de marzo de 1992.

I. 4. EUROPEAN-AMERICAN CONFERENCE OF NEUROLOGY.

Coordinadores:

Alberto Gimeno Álava.

Jefe del Servicio de Neurología.
Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

P. Herman.

Catedrático Clínico.
Mount Sinai Medical Center.
Nueva York. EE.UU.

Concepción Riva Meana.

Médico Adjunto del Servicio de Neurología.
Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

- **TRANSPLANTATION STRATEGIES IN THE TREATMENT OF NEUROLOGICAL DISEASES**

A. Björklund.

Sección de Neurobiología.
Universitetet i Lund. Malmö. Suecia.
Madrid, 11 de marzo de 1992.



- EVALUATION OF PATIENTS WITH POSTERIOR CIRCULATION STROKE
Luis Caplan.
Catedrático y Director del Departamento de Neurología.
New England Medical Center. Boston. EE.UU.
Madrid, 11 de marzo de 1992.
- INFECTIOUS BRAIN AMYLOIDOSES
C. Gajdusek.
Jefe de Laboratorio de Estudios del Sistema Nervioso Central.
National Institutes of Health. Bethesda. EE.UU.
Nobel en Fisiología y Medicina, 1976.
Madrid, 11 de marzo de 1992.
- EEG COMPUTERIZED ANALYSIS
Alberto Gimeno Álava.
Coordinador.
Madrid, 11 de marzo de 1992.
- CAROTID AND OTHER EXTRACRANIAL ARTERIES DOPPLER: AN IMPORTANT TOOL IN STROKE PREVENTION
P. Herman.
Coordinador.
Madrid, 11 de marzo de 1992.
- PARANEOPLASTIC SYNDROMES
J. Posner.
Presidente del Departamento de Neurología.
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.
Nueva York. EE.UU.
Madrid, 11 de marzo de 1992.
- MIGRAINE: THEORY AND PRACTICE
M. Wilkinson.
Director Médico.
The City of London Migraine Clinic.
Londres. Reino Unido.
Madrid, 11 de marzo de 1992.

- OCULAR OSCILLATIONS
R. Daroff.
Director del Departamento de Neurología.
University Hospitals of Cleveland.
Cleveland. EE.UU.
Madrid, 12 de marzo de 1992.
- UPDATE OF MULTIPLE SCLEROSIS ETIOLOGY
H. Lipton.
Presidente del Departamento de Neurología.
Mount Sinai Medical Center.
Nueva York. EE.UU.
Madrid, 12 de marzo de 1992.
- SLEEP RELATED NEUROLOGICAL DISORDERS
E. Lugaresi.
P. Montagna.
Profesores.
Istituto di Clinica Neurologica.
Bologna. Italia.
Madrid, 12 de marzo de 1992.

I. 5. PRIMER CICLO DE CONFERENCIAS DE INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN BIOQUÍMICA.

(Organizado por la Sociedad Española de Bioquímica).

Coordinador:

Joan J. Guinovart Cirera.
Catedrático de Bioquímica.
Universidad de Barcelona.

- INGENIERÍA DE PROTEÍNAS: UNA NUEVA MANERA DE ANALIZARLAS, CAMBIAR SUS PROPIEDADES, U OBTENER FORMAS DISTINTAS
Francesc X. Avilés Puigvert.
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular.
Universidad Autónoma de Barcelona.
Sitges, 30 de marzo de 1992.
- BASES MOLECULARES DE LA TOXICOLOGÍA CLÍNICA
José Vicente Castell Ripoll.
Centro de Investigación Hospital La Fe.
Universidad de Valencia.
Sitges, 30 de marzo de 1992.
- PROTOZOOS PARÁSITOS. VIDAS AL BORDE DE UN ATAQUE DE... EL SISTEMA INMUNE
Antonio González Aguilar.
Instituto de Parasitología López Neyra.
CSIC. Granada.
Sitges, 30 de marzo de 1992.
- ESTUDIOS SOBRE MEMBRANAS BIOLÓGICAS: UN EJEMPLO DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS FÍSICAS
Félix M. Goñi Urcelay.
Departamento de Bioquímica.
Universidad del País Vasco.
Sitges, 30 de marzo de 1992.
- LOS BACTERIÓFAGOS COMO SISTEMAS MODELO EN BIOLOGÍA MOLECULAR
Margarita Salas Falgueras.
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa.
CSIC-Universidad Autónoma de Madrid.
Sitges, 30 de marzo de 1992.
- BIOTRANSFORMACIÓN Y BIODEGRADACIÓN
Juan Aguilar Piera.
Departamento de Ciencias Fisiológicas Humanas y de la Nutrición.
Universidad de Barcelona.
Sitges, 31 de marzo de 1992.
- EL ESTUDIO DEL CITOESQUELETO
Jesús Ávila de Grado.
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa.
CSIC-Universidad Autónoma de Madrid.
Sitges, 31 de marzo de 1992.
- EN BUSCA DEL MENSAJERO DE LA INSULINA
José M. Mato de la Paz.
Instituto de Investigaciones Biomédicas.
CSIC. Madrid.
31 de marzo de 1992.
- DE LA GENÉTICA Y LA BIOQUÍMICA O MEJOR UNA BICICLETA DE DOS RUEDAS QUE DE UNA SOLA
Francisco J. Murillo Araujo.
Departamento de Genética.
Universidad de Murcia.
Sitges, 31 de marzo de 1992.
- METABOLISMO DEL NITRÓGENO Y AZUFRE EN ORGANISMOS FOTOSINTÉTICOS
José M. Vega Piqueres.
Departamento de Bioquímica Vegetal y Biología Molecular.
Universidad de Sevilla.
Sitges, 31 de marzo de 1992.

• EL NIVEL MOLECULAR DE LA
PATOLOGÍA

Juan E. Feliú Albiñana.

Endocrinología Experimental.

Clínica Puerta de Hierro. Madrid.

Sitges, 1 de abril de 1992.

• DEL PAN Y EL VINO A LA
BIOTECNOLOGÍA: LA LARGA MARCHA
DE LA LEVADURA

Carlos Gancedo Rodríguez.

Instituto de Investigaciones Biomédicas.

CSIC. Madrid.

Sitges, 1 de abril de 1992.

• TRANSPORTE DE ELECTRONES
ENTRE PROTEÍNAS

Carlos Gómez-Moreno Calera.

Departamento de Bioquímica y Biología
Molecular y Celular.

Universidad de Zaragoza.

Sitges, 1 de abril de 1992.

• CICLO ATP/ADENOSINA Y EL
DESCUBRIMIENTO DE NUEVOS
TRANSMISORES NERVIOSOS

M^a. Teresa Miras Portugal.

Departamento de Bioquímica IV.

Universidad Complutense. Madrid.

Sitges, 1 de abril de 1992.

• DEFENSA Y DESARROLLO EN LAS
PLANTAS. GENES Y PROMOTORES

Pere Puigdomènech Rosell.

Centro de Investigación y Desarrollo.

CSIC. Barcelona.

Sitges, 1 de abril de 1992.

**I. 6. SCIENCE POLICY AND SCIENCE FUN-
DING. THE BRITISH EXPERIENCE.**

(En colaboración con The British Council).

• SCIENCE AND TECHNOLOGY POLICY
IN THE U.K.

R.F. Coleman, CB.

Presidente.

Kingston University. Londres. Reino Unido.

Madrid, 3 de noviembre de 1992.

• RESEARCH IN OUR UNIVERSITIES:
CAN IT SURVIVE?

M. Richmond ScD FRS.

Presidente.

Science and Engineering Research Council.

Swindon. Reino Unido.

Madrid, 4 de noviembre de 1992.



Sir Mark Richmond ScD FRS.

I. 7. EUROPA EN SUS ORÍGENES.

Coordinador:

Luis Suárez Fernández.

Catedrático de Historia Medieval.
Universidad Autónoma de Madrid.

- LOS ANTECEDENTES MEDIEVALES DE LA EUROPEIDAD

Luis Suárez Fernández.

Presentación: **Vicente Álvarez Palenzuela.**
Catedrático de Historia Medieval.
Universidad Autónoma de Madrid.
Madrid, 23 de noviembre de 1992.

- EL GRAN PROYECTO DE MAXIMILIANO

A. Kohler.

Catedrático de Historia.
Universität Wien. Viena. Austria.

Presentación: **Miguel Ángel Ladero.**

Catedrático de Historia Medieval.
Universidad Complutense. Madrid.
Madrid, 26 de noviembre de 1992.

- ESPAÑA EN LA EUROPA DE CARLOS V

José María Jover.

Catedrático de Historia Contemporánea.
Universidad Complutense. Madrid.
Académico de la Real Academia de la Historia.
Presentación: **Luis Suárez Fernández.**
Madrid, 3 de diciembre de 1992.

I. 8. CICLO DE CONFERENCIAS: MÚSICA DE CÁMARA. VIENA Y EL CUARTETO.

Coordinador:

José Peris Lacasa.

Catedrático de Música.
Universidad Autónoma de Madrid.

- TÉCNICA Y FORMA EN EL CUARTETO VIENÉS. I

José Peris Lacasa.

Madrid, 25 de mayo de 1993.

- VIENA ENTRE LA ÉPOCA CLÁSICA Y LA ROMÁNTICA

K. Rudolf.

Director.
Osterreichisches Historisches Institut. Austria.
Madrid, 27 de mayo de 1993.

- TÉCNICA Y FORMA EN EL CUARTETO VIENÉS. II

José Peris Lacasa.

Madrid, 28 de mayo de 1993.

- EL CUARTETO VIENÉS Y SU IMPLICACIÓN ESTÉTICA Y SOCIOLÓGICA

E. Fubini.

Catedrático de Historia de la Música.
Università di Torino. Italia.
Madrid, 31 de mayo de 1993.

Las conferencias fueron ilustradas con obras de L.v. Beethoven, J. Haydn, W.A. Mozart y F. Schubert, interpretadas por:

"Cuarteto Athenaeum Enesco" de París.

Constantin Bogdanas, violín.

Florin Szigeti, violín.

Dan Larca, viola.

Dorel Fodoreanu, violoncello.

I. 9. CUARTO CICLO DE CONFERENCIAS DE INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN MICROBIOLOGÍA.

(Organizado por la Sociedad Española de Microbiología, en colaboración con la Universidad de Salamanca).

Coordinadores:

Fernando Leal Sánchez.

Profesor Titular de Microbiología.

Universidad de Salamanca.

Julio R. Villanueva.

Catedrático de Microbiología.

Universidad de Salamanca.

- LOS MICROORGANISMOS EN LA BIOLOGÍA MOLECULAR

César Nombela.

Catedrático de Microbiología.

Universidad Complutense. Madrid.

Salamanca, 3 de mayo 1993.

- DESARROLLO E IMPACTO DE LA MICROBIOLOGÍA

Julio R. Villanueva.

Salamanca, 3 de mayo de 1993.

- LOS BACTERIÓFAGOS COMO MODELO EN LA INVESTIGACIÓN BIOLÓGICA

Margarita Salas Falgueras.

Profesora de Investigación.

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa.

CSIC-Universidad Autónoma de Madrid.

Salamanca, 3 de mayo de 1993.

- LAS COLECCIONES DE MICROORGANISMOS Y SUS APLICACIONES

Federico de Uruburu Fernández.

Catedrático de Microbiología.

Universidad de Valencia.

Salamanca, 3 de mayo de 1993.

- FUENTES Y TECNOLOGÍAS DE LA INFORMACIÓN EN MICROBIOLOGÍA

Andrés Chordi Corvo.

Catedrático de Microbiología.

Universidad de Salamanca.

Salamanca, 4 de mayo de 1993.

- AISLAMIENTO Y CARACTERIZACIÓN DE MICROORGANISMOS PRODUCTORES DE ANTIBIÓTICOS

José Luis Fernández.

Director de Farmamar. León.

Salamanca, 4 de mayo de 1993.

- IMPACTO DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR EN LAS INDUSTRIAS DE ANTIBIÓTICOS

Juan Francisco Martín.

Catedrático de Microbiología.

Universidad de León.

Salamanca, 4 de mayo de 1993.

- LOS MICROORGANISMOS EN LAS FERMENTACIONES INDUSTRIALES

Enrique Maiquez.

Director.

Centro de Investigación y Desarrollo.

Bodegas González Byass. Jerez.

Salamanca, 5 de mayo de 1993.

- UNA VISIÓN DE LA MICROBIOLOGÍA DE ALIMENTOS

Juan Antonio Ordóñez.

Profesor del Departamento de Higiene y

Microbiología de Alimentos.

Universidad Complutense. Madrid.

Salamanca, 5 de mayo de 1993.

- EL PANORAMA ACTUAL DE LA ECOLOGÍA MICROBIANA

Ricardo Guerrero Moreno.

Catedrático de Microbiología.

Universidad Central de Barcelona.

Salamanca, 6 de mayo de 1993.

- MICROBIOLOGÍA AGRÍCOLA Y FITOPATOLOGÍA
Rafael Jiménez Díaz.
Catedrático de Fitopatología.
Escuela de Ingenieros Agrónomos. Córdoba.
Salamanca, 6 de mayo de 1993.
- FOTOSÍNTESIS ANOXIGÉNICA Y OXIGÉNICA
Manuel Losada.
Catedrático de Bioquímica.
Universidad de Sevilla.
Salamanca, 6 de mayo de 1993.
- MICROBIOLOGÍA DE LOS MEDIOS AMBIENTES EXTREMOS
Francisco Ruiz Berraquero.
Catedrático de Microbiología.
Universidad de Sevilla.
Salamanca, 6 de mayo de 1993.
- EL CONTROL DE LAS ENFERMEDADES EN EL HOMBRE
Ramón Díaz.
Catedrático de Microbiología.
Universidad de Navarra. Pamplona.
Salamanca, 7 de mayo de 1993.
- EL DESARROLLO DE LAS NUEVAS VACUNAS
Luis Enjuanes.
Profesor de Investigación.
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa.
CSIC-Universidad Autónoma de Madrid.
Salamanca, 7 de mayo de 1993.
- LOS RETROVIRUS Y EL SIDA
Rafael Nájera.
Centro Nacional de Virus.
Majadahonda. Madrid.
Salamanca, 7 de mayo de 1993.

I. 10. LA MEDICINA INTERNA: PASADO Y PRESENTE.

Directores:

- Pedro Laín Entralgo.**
Académico de la Real Academia Nacional de Medicina.
- María Luisa Sánchez y Sánchez.**
Adjunta Especialista.
Hospital Universitario San Carlos. Madrid.
- EL CONOCIMIENTO GENERAL DE LA ENFERMEDAD: LA CONSTITUCIÓN DE LA PATOLOGÍA GENERAL Y ESPECIAL
Elvira Arquiola.
Catedrática de Historia de la Medicina.
Universidad Complutense. Madrid.
Madrid, 18 de octubre de 1993.
- EL PAPEL DE LA CLÍNICA EN LA CONFIGURACIÓN DE LA MEDICINA CONTEMPORÁNEA
Delfín García Guerra.
Catedrático de Historia de la Medicina.
Universidad de Oviedo.
Madrid, 18 de octubre de 1993.
- MENTALIDAD INTERNÍSTICA Y MENTALIDAD QUIRÚRGICA
Pedro Laín Entralgo.
Madrid, 18 de octubre de 1993.
- GREGORIO MARAÑÓN COMO INTERNISTA
Agustín Albarracín.
Profesor de Investigación.
Centro de Estudios Históricos.
CSIC. Madrid.
Madrid, 19 de octubre de 1993.

• PATOLOGÍA INTERNA EN LA MEDICINA
ESPAÑOLA CONTEMPORÁNEA

Luis Montiel.

Profesor Titular de Historia de la Medicina.

Universidad Complutense. Madrid.

Madrid, 19 de octubre de 1993.

• LA PERSONALIZACIÓN DE LA MEDICINA
INTERNA

S. Spinsanti.

Director Científico.

Istituto per l'Analisi dello Stato Sociale.

Roma. Italia.

Madrid, 19 de octubre de 1993.

• PEDRO PONS Y LA MEDICINA INTERNA

Francisco Bujosa.

Catedrático de Historia de la Medicina.

Universidad de las Islas Baleares.

Palma de Mallorca.

Madrid, 20 de octubre de 1993.

• JIMÉNEZ DÍAZ Y LA MEDICINA INTERNA

José Luis Peset.

Profesor de Investigación.

Centro de Estudios Históricos.

CSIC. Madrid.

Madrid, 20 de octubre de 1993.

• LA MEDICINA INTERNA. CONCEPTO
Y SITUACIÓN ACTUALES

María Luisa Sánchez y Sánchez.

Madrid, 20 de octubre de 1993.

II. JORNADAS DE ESTUDIO Y SIM- POSIOS.

II. 1. INTERNATIONAL SYMPOSIUM: WORKING TOWARDS NEW AND IMPRO- VED VACCINES.

Coordinadora:

• **María Teresa Aguado.**

Microbiology and Immunology Support
Services (MIM/CDS).

Organización Mundial de la Salud (OMS).

Ginebra. Suiza.

Madrid, 12 al 14 de febrero de 1992.

(En colaboración con la Organización Mundial de
la Salud y el Ministerio de Sanidad y Consumo).

Participantes:

• **J. Almond.**

Profesor, School of Animal and Microbial
Sciences.

University of Reading. Reino Unido.

• **R. Bernier.**

Doctor, Centers for Disease Control.

Atlanta. EE.UU.

• **P. David.**

Doctor, Unidad de Inmunopatología.

Institut Pasteur. París. Francia.

• **H.D. Engers.**

Doctor, Malaria Control. Division of Control of
Tropical Diseases (MAL/CTO).

OMS. Ginebra. Suiza.

• **J.G. Esparza.**

Jefe, Vaccine Development. Global Programme
on AIDS (VAD/GPA).

OMS. Ginebra. Suiza.

• **A. Galazka.**

Doctor, Expanded Programme on Immunization
(EPI).

OMS. Ginebra. Suiza.



- **W. Jacobs.**
Profesor de Microbiología e Inmunología.
Yeshiva University. Nueva York. EE.UU.
- **F.N. Judson.**
Director, Denver Public Health and Preventive
Medicine.
Denver. EE.UU.
- **M. Kane.**
Doctor, Microbiology and Immunology Support
Services (MIM/CDS).
OMS. Ginebra. Suiza.
- **P.H. Lambert.**
Jefe de Servicio.
Microbiology and Immunology Support
Services (MIM/CDS).
OMS. Ginebra. Suiza.
- **B. Mahy.**
Director de División.
Center for Disease Control. Georgia. EE.UU.
- **H. Makela.**
Director, División de Enfermedades Infecciosas.
Kansanterveyslaitos.
Helsinki. Finlandia.
- **José A. Melero.**
Jefe del Departamento de Biología Molecular.
Centro Nacional de Microbiología.
Majadahonda. Madrid.
- **M. Neutra.**
Director del Laboratorio de Biología Celular.
Children's Hospital. Boston. EE.UU.
- **A. Osterhaus.**
Jefe del Departamento de Inmunología.
National Instituut van Volksgezondheid en
Milieubescherming.
Bilthoven. Holanda.
- **E. Paoletti.**
Director de Investigación.
Virogenetics Corporation. Nueva York. EE.UU.
- **E.R. Moxon.**
Profesor de Pediatría.
Oxford University. Reino Unido.
- **J. Sadoff.**
Director de División.
Walter Reed Army Medical Center.
Washington. EE.UU.
- **Lluís Salleras.**
Catedrático de Medicina Preventiva y Salud
Pública.
Universidad de Barcelona.
- **F. Salmerón.**
Jefe del Departamento de Productos Biológicos.
Centro Nacional de Farmacología.
Majadahonda. Madrid.
- **P. Sansonetti.**
Jefe de Laboratorio.
Unidad de Patología Microbiana Molecular.
Institut Pasteur. París. Francia.
- **José María Segovia de Arana.**
Director.
Clínica Puerta de Hierro. Madrid.
- **R. Scott.**
Doctor, Expanded Programme on Immunization
(EPI).
OMS. Ginebra. Suiza.
- **José L. de la Torre.**
Jefe de Programas de Enfermedades Trasmisibles.
Ministerio de Sanidad y Consumo.

II. 2. EL LENGUAJE ELÉCTRICO DE LAS CÉLULAS. (SIMPOSIO EN HONOR DEL PROFESOR ERWIN NEHER, PREMIO NOBEL DE MEDICINA, 1991).

Coordinador:

- **Antonio G. García.**
Catedrático de Farmacología.
Universidad Autónoma de Madrid.
Madrid, 18 de febrero de 1992.

(En colaboración con la Universidad Autónoma de Madrid).

Participantes:

- **Carlos Belmonte.**
Catedrático de Fisiología.
Universidad de Alicante.
- **Washington Buño.**
Profesor de Investigación.
Instituto de Neurobiología Ramón y Cajal.
Madrid.



Erwin Neher, Premio Nobel de Medicina, 1991.

- **E. Neher.**
Director del Departamento de Biofísica de Membranas.
Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie.
Gotinga. Alemania.
- **Francisco J. Rubia.**
Catedrático de Fisiología.
Universidad Complutense. Madrid.
- **Pedro Sánchez García.**
Catedrático de Farmacología y Terapéutica.
Universidad Autónoma de Madrid.
- **Bernat Soria.**
Catedrático de Fisiología.
Universidad de Alicante.

II. 3. INTERNATIONAL SYMPOSIUM: HUMAN ONCOGENES. THE SECOND DECADE.

Coordinadores:

- **Juan Carlos Lacal.**
Investigador Científico.
Instituto de Investigaciones Biomédicas.
CSIC. Madrid.
- **Ángel Pellicer.**
Investigador Científico.
Departamento de Patología.
NYU Medical Center. Medical Science Building.
Nueva York. EE.UU.
- **Manuel Perucho.**
Investigador Científico.
California Institute of Biological Research.
La Jolla. EE.UU.
Madrid, 6 al 9 de abril de 1992.

(En colaboración con la Fundación Científica de la Asociación Española contra el Cáncer y el Plan Nacional I+D. (CICYT)).

Participantes:

- **S.A. Aaronson.**
Investigador Científico.
Laboratorio de Biología Celular y Molecular.
National Cancer Institute, Bethesda, EE.UU.
- **Mariano Barbacid.**
Investigador Científico.
Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research
Institute.
Princeton, EE.UU.
- **M. Beato.**
Investigador Científico.
Institut Molekularbiol und Tumorforsch.
Marburgo, Alemania.
- **R. Bravo.**
Investigador Científico.
Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research
Institute.
Princeton, EE.UU.
- **W. Cavenee.**
Investigador Científico.
Ludwig Institute for Cancer Research.
San Diego Branch, La Jolla, EE.UU.
- **P. Chambon.**
Investigador Científico.
Instituto de Química Biológica.
Estrasburgo, Francia.
- **R. Dalla Favera.**
Profesor del Departamento de Patología.
Columbia University, Nueva York, EE.UU.
- **J. Feramisco.**
Profesor del Departamento de Medicina
y Farmacología.
School of Medicine, U.C. San Diego Cancer
Center.
La Jolla, EE.UU.
- **H. Hanafusa.**
Investigador Científico.
The Rockefeller University.
Nueva York, EE.UU.
- **T. Hunter.**
Investigador Científico.
The Salk Institute.
San Diego, EE.UU.
- **C. Marshall.**
Investigador Científico.
Chester Beatty Laboratories.
Institute of Cancer Research.
Londres, Reino Unido.
- **J. Massagué.**
Investigador Científico.
Programa de Biología Celular y Genética.
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.
Nueva York, EE.UU.
- **F. McCormick.**
Investigador Científico.
Cetus Corporation, Emeryville, EE.UU.
- **R.C. Mulligan.**
Investigador Científico.
Whitehead Inst. for Biom. Research.
Cambridge, EE.UU.
- **S. Nishimura.**
Investigador Científico.
Centro Nacional de Investigación del Cáncer.
Tokyo, Japón.
- **J. Schlessinger.**
Profesor del Departamento de Farmacología.
New York University Medical Center.
EE.UU.

- **B. Vogelstein.**
Investigador Científico.
The Oncology Center.
The John Hopkins University School
of Medicine.
Baltimore. EE.UU.
- **R. Weinberg.**
Investigador Científico.
Whitehead Inst. for Biomedical Research.
Cambridge. EE.UU.
- **M. Wigler.**
Investigador Científico.
Cold Spring Harbor Laboratory,
Cold Spring Harbor.
Nueva York. EE.UU.
- **O. Witte.**
Profesor, Howard Hughes Medical Institute
Research Laboratories.
University of California. Los Angeles. EE.UU.

II. 4. INSTITUTO MUNDIAL DE LAS CIENCIAS. REUNIÓN SOBRE LA CIENCIA Y LOS PROBLEMAS DEL MUNDO.

Coordinador:

- **Antonio F. Rañada.**
Catedrático de Física Teórica.
Universidad Complutense. Madrid.
Madrid, 13 al 15 de octubre de 1992.

Participantes:

- **L. Albou.**
Francia.
- **H. Araki.**
Japón.
- **Badran.**
Francia.
- **F. di Castri.**
Francia.

- **N. Desai.**
Suiza.
- **F. Gross.**
Francia.
- **B. Hess.**
Alemania.
- **M. Kapitza.**
Rusia.
- **M. Kaplan.**
Suiza.
- **P. Lasserre.**
Francia.
- **H. Le Brass.**
Francia.
- **Lichnerowicz.**
Francia.
- **Lindzen.**
EE.UU.
- **Marton.**
Francia.
- **R. Petrov.**
Rusia.
- **E. Schatzman.**
Francia.
- **M. Sintzoff.**
Bélgica.
- **G.P. Talwar.**
La India.
- **C. Townes.**
EE.UU.

(Todos los participantes son miembros del Instituto Mundial de las Ciencias).

II. 5. INTERNATIONAL SYMPOSIUM: BIOTECHNOLOGY. THE FUTURE, TODAY.

Coordinadores:

- **Alfredo Aguilar.**
Investigador Científico.
División de Biotecnología.
Comisión de las Comunidades Europeas.
Bruselas. Bélgica.
- **José López Carrascosa.**
Investigador Científico.
Centro Nacional de Biotecnología.
CSIC-Universidad Autónoma de Madrid.
Madrid, 19 al 21 de octubre de 1992.

(En colaboración con la Comisión de las Comunidades Europeas).

Participantes:

- **C. Abad-Zapatero.**
Investigador Científico.
Abbott Laboratoires. Abbott Park. EE.UU.
- **G. Antranikian.**
Investigador Científico.
Technische Universität Hamburg-Harburg.
Hamburgo. Alemania.
- **M. Caboche.**
Investigador Científico.
Laboratorio de Biología Celular.
INRA. Versalles. Francia.
- **C. Daly.**
Investigador Científico.
National food Biotechnology Centre.
University College. Cork. Irlanda.
- **L. Hennighausen.**
Investigador Científico.
National Institutes of Health. Bethesda. EE.UU.

- **Y. Koltin.**
Investigador Científico.
Departamento de Microbiología
y Biotecnología.
Universidad de Tel-Aviv. Israel.
- **W. Neal Burnette.**
Investigador Científico.
AMGEN Center. Thousand Oaks. EE.UU.
- **F. Salamini.**
Investigador Científico.
Max-Planck-Institut für Züchtungsforschung.
Colonia. Alemania.
- **P. Slonimski.**
Investigador Científico.
Centre de Génétique Moléculaire.
Centre National de la Recherche Scientifique.
Gif Sur Yvette. Francia.
- **Smith.**
Investigador Científico.
Sir Willian Dunn School of Pathology.
University of Oxford. Reino Unido.
- **C.R. Sommerville.**
Investigador Científico.
DOE Plant Research Laboratory.
Michigan State University.
East Lansing. EE.UU.
- **F.W.S. Studier.**
Investigador Científico.
Departamento de Biología.
Brookhaven National Laboratory.
Nueva York. EE.UU.
- **V. Montagu.**
Investigador Científico.
Laboratorio de Genética.
Universiteit Gent. Bélgica.

- **G. Venema.**
Investigador Científico.
Departamento de Genética.
Rijksuniversiteit Gronigen. Haren. Holanda.
- **K. Wüthrich.**
Investigador Científico.
Institut für Molekularbiologie and Biophysik.
ETH-Hönggerberg.
Zürich. Suiza.

II. 6. SIMPOSIO INTERNACIONAL: AVANCES EN PATOGÉNESIS Y TERAPIA EN LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL SIDA.

Coordinador:

- **Eduardo Fernández-Cruz.**
Jefe del Servicio de Inmunología.
Hospital Universitario Gregorio Marañón.
Madrid.
Madrid, 29 y 30 de octubre de 1992.
(En colaboración con el Hospital Universitario Gregorio Marañón y la Consejería de Salud de la Comunidad de Madrid).

Participantes:

- **J.C. Ameisen.**
Investigador, Centro de Inmunología y de Biología Parasitaria.
Unidad Mixta INSERM.
Institut Pasteur. Lille. Francia.
- **Fernando Arenzana.**
Investigador, Unidad de Inmunología Viral.
Institut Pasteur. París. Francia.
- **Cipriano Canosa.**
Consultor OMS.
Jefe del Departamento de Pediatría.
Hospital La Fe. Valencia.

- **J. Cosín.**
Doctor, Hospital Universitario Gregorio Marañón.
Madrid.
- **J. González Lahoz.**
Investigador, Centro Nacional de Investigación Clínica y Medicina Preventiva.
Instituto de Salud Carlos III. Madrid.
- **H.C. Lane.**
Director Clínico.
National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH. Bethesda. EE.UU.
- **J.M.A. Lange.**
Director, National AIDS Therapy Evaluation.
Centre Academic Medical Centre.
Universiteit van Amsterdam. Holanda.
- **B. Larder.**
Investigador, Departamento de Ciencias Moleculares.
The Wellcome Foundation Ltd.
Beckenham. Kent. Reino Unido.
- **T.C. Merigan.**
Director, Center for AIDS Research.
University Medical Center.
Stanford. EE.UU.
- **Rafael Nájera.**
Jefe del Departamento de Investigación en Retrovirus.
Centro Nacional de Biología Celular y Retrovirus.
Instituto de Salud Carlos III. Madrid.
- **K.E. Nye.**
Profesor de Inmunología Clínica.
St. Bartholomew's Hospital Med. Coll.
University of London. Reino Unido.

- **A.J. Pinching.**
Catedrático de Inmunología.
St. Bartholomew's Hospital Med. Coll.
University of London. Reino Unido.
- **Pedro Sabando.**
Consejero de Salud.
Comunidad de Madrid.
- **J. Salk.**
Director.
Salk Institute.
N. Torrey Pines RD.
La Jolla. EE.UU.
- **José María Segovia de Arana.**
Director.
Clínica Puerta de Hierro. Madrid.

II. 7. JORNADAS IBEROAMERICANAS SOBRE MEDIO AMBIENTE Y DESARROLLO.

Madrid, 17 y 18 de noviembre de 1992.
(Organizadas por la Tribuna Americana de la Casa de América. Con los auspicios del Capítulo Español del Club de Roma).

Participantes:

- **Vicente Alberó.**
Secretario de Estado para las
Políticas de Agua y Medio Ambiente.
- **Inocencio Arias.**
Secretario de Estado para la
Cooperación Internacional e Iberoamérica.
Presidente de la Casa de América.
- **Javier Castroviejo.**
Presidente de la Asociación de
Amigos de Doñana. Sevilla.
- **Francisco Díaz-Pineda.**
Catedrático de Ecología.
Universidad Complutense. Madrid.
- **Pedro Durán Farrell.**
Presidente del Capítulo Español
del Club de Roma.
- **Filomeno Encarnación.**
Director.
Centro de Primates de Iquitos. Perú.
- **Ramón Folch.**
Consultor en Gestión Ambiental.
UNESCO.
- **A. Gentry.**
Director.
Botany Garden of Missouri. EE.UU.
- **Gonzalo Halffter.**
Director General.
Instituto de Ecología de Méjico.
Presidente del Comité MAB Mejicano. Méjico.
- **Pedro Lisboa.**
Vice-Director.
Museu Paraense Emilio Goeldi.
Belém do Pará. Brasil.
- **José Lizárraga.**
Ex-Director de la Oficina Regional
del PNUMA para América Latina.
- **Gloria López Morales.**
Coordinadora del Programa Amerindia-92.
UNESCO. París. Francia.
- **Ramón Margalef.**
Catedrático de Ecología.
Universidad de Barcelona.
- **Federico Mayor Zaragoza.**
Director General.
UNESCO. París. Francia.
- **Felipe Paolillo.**
Experto en la Conferencia de Derecho del Mar.
Naciones Unidas. Ginebra. Suiza.



- **Signey Possuelo.**
Presidente.
Fundação Nacional do Índio.
Brasilia. Brasil.
- **Julio R. Villanueva.**
Consejo Científico.
Fundación Ramón Areces.
- **D. Rojas.**
Presidente del Consejo Mundial
de Pueblos Indígenas.
Ottawa. Canadá.
- **O.T. Solbrig.**
Departamento de Biología Evolutiva.
Harvard University. Cambridge. EE.UU.
- **Manuel Toharia.**
Periodista Científico. Madrid.

II. 8. REUNIÓN INTERNACIONAL: INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES TROPICALES. NECESIDAD DE UN ESFUERZO COORDINADO MUNDIAL.

Coordinador:

- **Manuel Fresno.**
Profesor Titular de Microbiología.
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa.
CSIC-Universidad Autónoma de Madrid.
Madrid, 14 y 15 de diciembre de 1992.

(En colaboración con la Organización Mundial de la Salud).

Participantes:

- **Jorge Alvar.**
Jefe del Servicio de Parasitología.
Centro Nacional de Microbiología, Virología y
Parasitología Sanitarias. Majadahonda. Madrid.
- **K. Behbehani.**
Director Suplente de Programas.
OMS. Ginebra. Suiza.
- **Julio Casal.**
Representante español en el TDR.
- **H. Engers.**
Presidente, Comité sobre Inmunología
de la Malaria.
OMS. Ginebra. Suiza.
- **Teresa Gárate.**
Servicio de Parasitología.
Centro Nacional de Microbiología, Virología y
Parasitología Sanitarias. Majadahonda. Madrid.
- **T. Godal.**
Director, TDR.
OMS. Ginebra. Suiza.
- **F. Modabber.**
Presidente del Comité sobre Leishmaniosis.
OMS. Ginebra. Suiza.
- **A. Moncayo.**
Presidente del Comité sobre enfermedad
de Chagas.
OMS. Ginebra. Suiza.
- **Manuel Patarroyo.**
Director.
Hospital San Juan de Dios.
Bogotá. Colombia.
- **Enrique Peralta.**
Vicedirector.
Instituto de Parasitología López-Neyra.
CSIC. Granada.
- **P. de Raadt.**
Director, CTD.
OMS. Ginebra. Suiza.
- **Luis Rivas.**
Colaborador Científico.
Centro de Investigaciones Biológicas.
CSIC. Madrid.

II. 9. SIMPOSIO INTERNACIONAL: NUEVOS AVANCES EN EL TRASPLANTE RENAL.

Coordinador:

- **José Luis Rodicio Díaz.**
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.
Madrid, 25 y 26 de enero de 1993.

Participantes:

- **Jerónimo Alsina Rocasalbas.**
Servicio de Nefrología.
Hospital Príncipes de España. Barcelona.
- **Jaime Álvarez Grande.**
Servicio de Nefrología.
Hospital de Covadonga. Oviedo.
- **Amado Andrés Belmonte.**
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.
- **Jorge Andreu Bartoli.**
Servicio de Nefrología.
Hospital Clínico y Provincial. Barcelona.
- **Manuel Arias Rodríguez.**
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Santander.
- **Antonio Arnáiz Villena.**
Servicio de Inmunología.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.
- **Alberto Barrientos Guzmán.**
Servicio de Nefrología.
Hospital Clínico de San Carlos. Madrid.
- **B. Brenner.**
Harvard Medical School.
Brigham and Women's Hospital.
Boston. EE.UU.
- **Pablo Carretero González.**
Servicio de Urología.
Hospital Clínico y Provincial. Barcelona.
- **Santos Casado Pérez.**
Servicio de Nefrología.
Fundación Jiménez Díaz. Madrid.
- **Laureano Fernández Cruz.**
Servicio de Cirugía General y Digestivo I.
Hospital Clínico y Provincial. Barcelona.
- **José Manuel González Posadas.**
Hospital Universitario de Canarias.
Santa Cruz de Tenerife.
- **Marcelino González-Martín.**
Servicio de Urología.
Hospital Juan Canalejo. La Coruña.
- **Miguel González-Molina.**
Coordinador de Trasplantes.
Hospital Regional de Málaga.
- **D. Gray.**
Oxford Transplant Centre.
The Churchill Hospital, Headington.
Oxford. Reino Unido.
- **José María Griño Boira.**
Servicio de Nefrología.
Hospital Príncipes de España. Barcelona.
- **B. Haase-Kromwijk.**
Eurotransplant Foundation.
Leiden. Holanda.
- **Ildefonso Lampreabe Gaztelu.**
Servicio de Nefrología.
Hospital de Cruces-Baracaldo. Bilbao.
- **Oscar Leiva Galvis.**
Servicio de Urología.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.
- **José Lloveras Maciá.**
Servicio de Nefrología.
Hospital de la Esperanza. Barcelona.
- **Rafael Matesanz Acedo.**
Coordinador Nacional de Trasplantes. Madrid.

- **M.J. Mihatsch.**
Institut für Pathologie.
Basilea. Suiza.
- **José María Morales Cerdán.**
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.
- **Enrique Moreno González.**
Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.
- **Joaquín Ortuño Mirete.**
Servicio de Nefrología.
Area Sanitaria 4. Madrid.
- **Luis M. Pallardo Mateu.**
Servicio de Nefrología.
Hospital La Fe. Valencia.
- **Giuseppe Remuzzi.**
Laboratorios Negri Bergamo.
Bergamo. Italia.
- **Luis Rioja Sanz.**
Servicio de Urología.
Hospital Miguel Servet. Zaragoza.
- **Antonio Rodríguez-Noriega.**
Servicio de Microbiología.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.
- **Luis Sánchez Sicilia.**
Servicio de Nefrología.
Hospital La Paz. Madrid.
- **R. Shapiro.**
Departamento de Cirugía.
University of Pittsburgh. EE.UU.
- **J.P. Soulillou.**
Inserm Unité 211.
Institut de Biologie. Nantes. Francia.
- **P.I. Terasaki.**
UCLA School of Medicine.
Los Angeles. EE.UU.

- **Fernando Valderrábano Quintana.**
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario Gregorio Marañón.
Madrid.
- **Francisco Valdés Cañedo.**
Servicio de Nefrología.
Hospital Juan Canalejo. La Coruña.
- **Eduardo Vázquez Martul.**
Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital Juan Canalejo. La Coruña.

II. 10. INTERNATIONAL SYMPOSIUM: RECENT DEVELOPMENTS IN THE ASSESSMENT OF NUTRITIONAL STATUS.

Coordinadora:

- **Mercedes de Onís.**
Unidad de Nutrición.
Organización Mundial de la Salud (OMS).
Ginebra. Suiza.
Madrid, 22 al 24 de febrero de 1993.

(En colaboración con la Organización Mundial de la Salud y el Ministerio de Sanidad y Consumo).

Participantes:

- **P.B. Eveleth.**
Director Asociado.
National Institutes of Health.
Bethesda. EE.UU.
- **A. Ferro-Luzzi.**
Director de la Unidad de Nutrición Humana.
Centro Colaborador de la OMS para la Nutrición.
Istituto Nazionale della Nutrizione. Roma. Italia.
- **C. Garza.**
Director de la División de Ciencias
de la Nutrición.
Cornell University. Ithaca. EE.UU.
- **J. Haas.**
División de Ciencias de la Nutrición.
Cornell University. Ithaca. EE.UU.

- **J.P. Habicht.**
División de Ciencias de la Nutrición.
Cornell University. Ithaca. EE.UU.
- **Manuel Hernández.**
Catedrático y Director del Departamento
de Pediatría.
Universidad Autónoma de Madrid.
- **S.B. Heymsfield.**
Director del Centro de Investigación sobre la
Obesidad.
S.F. Luke's-Roosevelt Hospital.
Columbia University. Nueva York. EE.UU.
- **J. Himes.**
División de Epidemiología.
University of Minnesota.
Minneapolis. EE.UU.
- **A. Horwitz.**
Director Emérito, PAHO.
Regional Office for the Americas.
Washington. EE.UU.
- **K.N. Jeejeebhoy.**
St. Michael's Hospital.
University of Toronto. Canadá.
- **J. Karlberg.**
Departamento de Anatomía.
Universitetet i Gothenburg. Suecia.
- **M. Kramer.**
Departamento de Epidemiología y
Bioestadística.
McGill University. Montreal. Canadá.
- **R. Martorell.**
División de Ciencias de la Nutrición.
Cornell University. Ithaca. EE.UU.
- **Marcos Peña Pinto.**
Secretario General de Salud.
Ministerio de Sanidad y Consumo.
- **A. Pradilla.**
Anterior Jefe de la Unidad de Nutrición.
OMS. Ginebra. Suiza.
- **Julio R. Villanueva.**
Consejo Científico.
Fundación Ramón Areces.
- **Ana Sastre Gallego.**
Jefe del Servicio de Nutrición Clínica y
Dietética.
Hospital Ramón y Cajal. Madrid.
- **J.C. Seidell.**
Jefe de la División de Enfermedades
Cardiovasculares.
Nationaal Instituut van Volksgezondheid en
Milieubescherming.
Bilthoven. Holanda.
- **P. Sizonenko.**
Jefe de la División de la Biología
del Crecimiento y Reproducción.
Hôpital Cantonal Universitaire. Ginebra. Suiza.
- **J. Tuomilehto.**
Departamento de Epidemiología.
Kansanterveyslaitos.
Helsinki. Finlandia.
- **C. Victora.**
Universidad Federal de Pelotas.
Pelotas. Brasil.
- **R. Yip.**
Jefe. Maternal and Child Nutrition
Centers for Disease Control.
Atlanta. EE.UU.

II. 11. INTERNATIONAL WORKSHOP: ALZHEIMER'S DISEASE. PROGRESS FOR THE NEXT DECADE.

Coordinador:

- **Ramón Cacabelos.**
Profesor Titular de Fisiología.
Universidad Complutense. Madrid.
Madrid, 22 y 23 de marzo de 1993.

Participantes:

- **S. H. Ferris.**
Profesor del Departamento de Psiquiatría.
New York University Medical Center.
Nueva York. EE.UU.
- **H. Frey.**
Profesor del Departamento de Ciencia Clínica.
Tampereen Yliopisto. Tampere. Finlandia.
- **E. Giacobini.**
Profesor del Departamento de Farmacología.
Southern Illinois University School
of Medicine.
Springfield. EE.UU.
- **A. Hofman.**
Profesor del Departamento de Epidemiología
y de Bioestadística.
Faculteit der Geneeskunde en
Gezondheidswetenschappen van de Erasmus
Universiteit. Rotterdam. Holanda.
- **K. Iqbal.**
Investigador Científico.
Institute for Basic Research in Developmental
Disabilities.
State Island. EE.UU.
- **M. de Leon.**
Profesor del Departamento de Psiquiatría.
New York University Medical Center.
Nueva York. EE.UU.
- **C.L. Masters.**
Profesor del Departamento de Patología.
University of Melbourne. Parkville. Australia.
- **M. Mullan.**
Profesor del Departamento de Psiquiatría.
University of South Florida, Tampa.
Florida. EE.UU.
- **A. Nordberg.**
Investigador Científico.
Departamento de Farmacología.
Universitetet Uppsala. Suecia.
- **Alberto Portera.**
Jefe del Servicio de Neurología.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.
- **Regina Revilla.**
Ministerio de Sanidad y Consumo.
- **D.F. Swaab.**
Investigador Científico.
Nederlands Instituut voor Hersenonderzoek.
Amsterdam. Holanda.
- **M. Takeda.**
Profesor del Departamento de Neuropsiquiatría.
Universidad de Osaka. Japón.
- **R. Terry.**
Profesor del Departamento de Neurociencias.
University of California, San Diego.
La Jolla. EE.UU.
- **H.M. Wisniewski.**
Institute for Basic Research in Developmental
Disabilities.
State Island. EE.UU.

II. 12. SIMPOSIO INTERNACIONAL: BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR.

Coordinador:

- **Arturo Cortina.**
Director del Servicio de Cardiología.
Hospital Central de Asturias. Oviedo.
Oviedo, 7 y 8 de mayo de 1993.

Participantes:

- **Lina Badimon.**
Profesora de Investigación Cardiovascular.
Unidad de Trombosis y Aterogénesis.
CSIC. Barcelona.
- **M. Bristow.**
Doctor, División de Cardiología.
The Temple Hoyne Buell Heart Center.
Research Laboratories.
University of Colorado Health Sciences Center.
EE.UU.
- **G. Francis.**
Profesor de Medicina.
University of Minnesota. EE.UU.
- **M. Freeman.**
Profesor Ayudante de Medicina.
Massachusetts General Hospital.
Harvard Medical School. Boston. EE.UU.
- **Valentín Fuster.**
Profesor de Medicina.
Massachusetts General Hospital.
Boston. EE.UU.
- **José García González.**
Consejero de Sanidad.
Principado de Asturias.
- **Santiago Gascón.**
Rector.
Universidad de Oviedo.
- **H. Jacobs.**
Doctor, Massachusetts General Hospital.
Harvard Medical School. Boston. EE.UU.
- **Bernardo Nadal-Ginard.**
Jefe de Cardiología.
Children's Hospital.
Howard Hughes Medical Institute and
Harvard Medical School. Boston. EE.UU.
- **B. Perryman.**
Doctor División de Cardiología.
The Temple Hoyne Buell Heart Center.
Research Laboratories.
University of Colorado Health Sciences Center.
EE.UU.
- **Julio R. Villanueva.**
Consejo Científico.
Fundación Ramón Areces.
- **Juan Luis Rodríguez-Vigil Rubio.**
Presidente.
Principado de Asturias.
- **Pedro Sánchez Lazo.**
Catedrático de Bioquímica
y Biología Molecular.
Universidad de Oviedo.
- **M. Taubman.**
Doctor, Brookdale Center for Molecular
Biology.
Mount Sinai Hospital. Nueva York. EE.UU.
- **Carlos Vallbona.**
Profesor, Baylor College of Medicine.
Houston. EE.UU.

II. 13. INTERNATIONAL WORKSHOP: BIOTECHNOLOGICAL ASPECTS OF PLANT LIPIDS.

Coordinadores:

- **Juan Sánchez.**
Colaborador Científico.
Instituto de la Grasa.
CSIC. Sevilla.
- **J.L. Harwood.**
Profesor del Departamento de Bioquímica.
University of Wales. Cardiff. Reino Unido.
Carmona, 26 al 29 de mayo de 1993.

Participantes:

- **L. Carlos Alonso.**
Koipe, S.A. Sevilla.
- **Ramón Aparicio.**
Colaborador Científico.
Instituto de la Grasa.
CSIC. Sevilla.
- **C. Cassagne.**
Investigador Científico.
Institut de Biochemie Cellulaire et
Neurochemie.
CNRS. Burdeos. Francia.
- **Enrique Cerdá-Olmedo.**
Catedrático de Genética.
Universidad de Sevilla.
- **W.W. Christie.**
Investigador Científico.
Hannah Research Institute.
Ayr. Reino Unido.
- **F.D. Gunstone.**
Profesor del Departamento de Química.
University of St. Andrews. Londres.
Reino Unido.
- **E. Heinz.**
Profesor, Institut für Allgemeine Botanik.
Universität Hamburg. Alemania.
- **K.P. Heise.**
Profesor, Institut für Biochemie der Pflanze.
Universität Göttingen. Alemania.
- **J.G. Jaworski.**
Profesor del Departamento de Química.
Miami University. Oxford. EE.UU.
- **J. Joyard.**
Investigador Científico.
Centre d'Études Nucléaires de Grenoble.
CEA. Grenoble. Francia.
- **Manuel Mancha.**
Investigador Científico.
Instituto de la Grasa.
CSIC. Sevilla.
- **K.D. Mukherjee.**
Investigador Científico.
H.P. Kaufmann-Institut.
Münster. Alemania.
- **D.J. Murphy.**
Investigador Científico.
J.I. Centre for Plant Science Research.
Norwich. Reino Unido.
- **J.B. Ohlrogge.**
Profesor del Departamento de Botánica.
Michigan State University. East Lansing.
EE.UU.
- **M.R. Pollard.**
Investigador Científico.
Agrigenetics Co. Madison. EE.UU.
- **G. Röbbelen.**
Profesor, Institut für Pflanzenbau
und Pflanzenzüchtung.
Universität Göttingen. Alemania.
- **A.R. Slabas.**
Profesor del Departamento de Ciencias
Biológicas.
University of Durham. Reino Unido.

- **P.K. Stumpf.**
Profesor del Departamento de Bioquímica y Biofísica.
University of California. Davis. EE.UU.
- **G.A. Thompson, Jr.**
Profesor del Departamento de Botánica.
University of Texas. Austin. EE.UU.
- **W.P. Williams.**
Profesor de la División de Ciencias Biomoleculares.
King's College London. Reino Unido.

II. 14. I SIMPOSIO INTERNACIONAL: CÁNCER Y MEDIO AMBIENTE.

Coordinador:

- **Juan Manuel Ruiz Liso.**
Jefe del Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital General del INSALUD. Soria.
Soria, 10 al 12 de junio de 1993.

Participantes:

- **Félix Contreras Rubio.**
Jefe del Departamento de Anatomía Patológica.
Hospital La Paz. Madrid.
- **Hernán Cortés-Funes Robert.**
Jefe del Servicio de Oncología Clínica.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.
- **Pelayo Correa.**
Profesor, Louisiana State University.
Nueva Orleans. EE.UU.
- **Jordi Estapé.**
Presidente del Comité Técnico Nacional de la Asociación Española contra el Cáncer.
Catedrático de Oncología.
Coordinador del Programa Europa Contra el Cáncer de la Comunidad Europea.

- **Carlos A. González.**
Director.
Instituto de Investigación Epidemiológica y Clínica.
Mataró. Barcelona.
- **Gonzalo López Abente.**
Jefe del Servicio de Epidemiología del Cáncer.
Instituto de Salud Carlos III. Madrid.
- **Dionisio Martín Zanca.**
Colaborador Científico.
Instituto de Microbiología Bioquímica.
CSIC-Universidad de Salamanca.
- **Leandro Medrano Soria.**
Asesor Científico.
Subdirección General de Investigación.
Instituto de Salud Carlos III. Madrid.
- **Nubia Muñoz.**
Jefe de Unidad.
Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer.
OMS. Lyon. Francia.
- **E. Riboli.**
Profesor, Programa de Nutrición y Cáncer.
Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer.
OMS. Lyon. Francia.
- **Julio R. Villanueva.**
Consejo Científico.
Fundación Ramón Areces.
- **José Miguel Sanz Anquela.**
Jefe de Sección.
Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital General del INSALUD. Soria.
- **B. Terrachini.**
Profesor, Istituto di Anatomía e Istología Patológica.
Turín. Italia.

- **Julio Torrado.**
Jefe de Sección.
Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital Nuestra Señora de Aránzazu.
San Sebastián.
- **Valentín del Villar Sordo.**
Catedrático de Patología.
Universidad de Valladolid.

II. 15. FIRST INTERNATIONAL SYMPOSIUM: SELECTIVE SYNTHESIS MEDIATED BY ORGANOMETALLIC COMPOUNDS.

Coordinadores:

- **José Barluenga.**
Catedrático de Química Orgánica.
Universidad de Oviedo.
- **Víctor Riera.**
Catedrático de Química Inorgánica.
Universidad de Oviedo.
Oviedo, 14 al 16 de julio de 1993.

(En colaboración con la Universidad de Oviedo).

Participantes:

- **J.M. Basset.**
Director.
Institut de Recherche sur la Catalyse.
CNRS. Lyon. Francia.
- **Ernesto Carmona.**
Profesor del Departamento de Química Inorgánica.
Universidad de Sevilla.
- **Antonio Echavarren.**
Profesor del Departamento de Química.
Universidad Autónoma de Madrid.
- **José Elguero.**
Investigador Científico.
Instituto de Química Médica.
CSIC. Madrid.

- **G. Erker.**
Profesor, Organisches Chemisches Institut.
Westfälischen Wilhelms Universität.
Münster. Alemania.
- **Pablo Espinet.**
Profesor del Departamento de Química Inorgánica.
Universidad de Valladolid.
- **M.A. Esteruelas.**
Profesor del Departamento de Química Inorgánica
Universidad de Zaragoza.
- **M.L.H. Green.**
Profesor del Laboratorio de Química Inorgánica.
University of Oxford. Reino Unido.
- **Daniel Miguel.**
Profesor del Departamento de Química Organometálica.
Universidad de Oviedo.
- **Marcial Moreno Mañas.**
Profesor del Departamento de Química.
Universidad Autónoma de Barcelona.
- **Josep M. Moretó.**
Profesor del Departamento de Química Orgánica Biológica.
Centro de Investigación y Desarrollo.
CSIC. Barcelona.
- **Antonio Otero.**
Profesor del Departamento de Química.
Universidad de Castilla-La Mancha.
Ciudad Real.
- **G.W. Parshall.**
Director de Ciencia Química.
DuPont Central Science and Engineering Laboratories.
Wilmington. EE.UU.

- **M.T. Reetz.**
Director.
Max-Planck-Institut für Kholenforschung.
Mülheim/Ruhr. Alemania.
- **Pascual Royo.**
Profesor del Departamento de Química
Inorgánica.
Universidad de Alcalá de Henares.
- **José María Saa.**
Profesor del Departamento de Química.
Universidad de las Islas Baleares.
Palma de Mallorca.
- **K.P.C. Vollhardt.**
Profesor del Departamento de Química.
University of California. Berkeley. EE.UU.

II. 16. SIMPOSIO INTERNACIONAL: PERSPECTIVAS ACTUALES DE LA GENÉTICA HUMANA.

Coordinador:

- **José Antonio Abrisqueta Zarrabe.**
Jefe del Departamento de Investigaciones
Biológicas.
CSIC. Madrid.
Madrid, 25 al 27 de octubre de 1993.

Participantes:

- **Vitalino Aller Racimo.**
Investigador en Genética Humana.
Centro de Investigaciones Biológicas.
CSIC. Madrid.
- **Ramón Cacabelos.**
Director.
Instituto para Enfermedades del Sistema
Nervioso Central.
La Coruña.
- **Ángel Carracedo.**
Catedrático de Medicina Legal.
Universidad de Santiago de Compostela.

- **Francisco Javier Elizari.**
Director.
Instituto Superior de Ciencias Morales. Madrid.
- **Xavier Estivill.**
Jefe del Departamento de Genética Humana.
Instituto de Investigación Oncológica.
Hospital Duran i Reynals. Barcelona.
- **Emilio García.**
Investigador Científico.
Lawrence Livermore National Laboratory.
Human Genome Center. Livermore. EE.UU.
- **Antonia Martín Gallardo.**
Investigadora Científica.
Centro Nacional de Biotecnología.
CSIC-Universidad Autónoma de Madrid.
- **Jorge J. Yunis.**
Profesor de Microbiología e Inmunología.
Jefferson Medical College of Thomas
Jefferson University.
Filadelfia. EE.UU.

II. 17. SIMPOSIO NACIONAL: LOS ESTUDIOS HUMANÍSTICOS Y LA FORMACIÓN COMPLETA DE LA PERSONA.

Coordinador:

- **Víctor García Hoz.**
Académico de número de la Real
Academia de Ciencias Morales y Políticas.
Madrid, 11 y 12 de noviembre de 1993.

Participantes:

- **José Antonio Alcázar Cano.**
Profesor de Latín.
Colegio Aitana. Alicante.
- **José Ramón Ayllón Vega.**
Profesor de Filosofía.
Colegio Peñalba. Valladolid.

- **Antonio Bernal Guerrero.**
Profesor Titular de Pedagogía Sistemática.
Universidad de Sevilla.
- **Ángeles Galino Carrillo.**
Académica de la Real Academia de
Ciencias Morales y Políticas.
- **José Antonio Ibáñez-Martín Mellado.**
Catedrático de Filosofía de la Educación.
Universidad Complutense. Madrid.
Premio Nacional de Ensayo.
- **Luis Inclán García-Robés.**
Catedrático de Latín.
Instituto de Bachillerato. Gerona.
- **Andrés Jiménez Abad.**
Catedrático de Filosofía de Instituto
de Bachillerato.
Asesor de la Dirección General de
Educación del Gobierno de Navarra.
- **José Antonio Jiménez López.**
Catedrático de Historia Contemporánea.
Instituto de Bachillerato. Granada.
- **José Lasso de la Vega y Sánchez.**
Catedrático de Filología Griega.
Universidad Complutense. Madrid.
Premio Nacional de Literatura.
- **Alfonso López Quintás.**
Catedrático de Estética.
Universidad Complutense. Madrid.
Académico de número de la Real
Academia de Ciencias Morales y Políticas.
- **José Luis Martos Navarro.**
Colaborador del Departamento de
Educación Personalizada.
Fomento de Centros de Enseñanza.
- **José Sancho Comins.**
Catedrático de Geografía Regional.
Universidad de Alcalá de Henares. Madrid.

- **Magdalena Velasco Kindelán.**
Profesora Agregada de Literatura.
Instituto Nacional de Bachillerato Beatriz
Galindo. Madrid.

II. 18. MESA REDONDA: LAS BIOTECNOLOGÍAS EN UN MUNDO EN DESARROLLO.

Ponente:

- **A. Sasson.**
Subdirector General.
UNESCO. París. Francia.

Moderador:

- **Julio R. Villanueva.**
Consejo Científico.
Fundación Ramón Areces.
Madrid, 24 de noviembre de 1993.

Participantes:

- **Armando Albert.**
Responsable del Programa Nacional de
Biotecnología.
Comisión Interministerial de Ciencia
y Tecnología.
Madrid.
- **Carlos Alonso.**
Profesor de Investigación.
Centro Nacional de Biotecnología.
CSIC-Universidad Autónoma de Madrid.
- **Luis Carrasco.**
Director del Departamento de Microbiología.
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa.
CSIC-Universidad Autónoma de Madrid.
- **Vicente Conejero.**
Director del Departamento de Fisiología
Vegetal.
Universidad Politécnica de Valencia.

- **Emilio Fernández Galiano.**
Profesor Emérito de Botánica.
Universidad Complutense. Madrid.
 - **Juan Antonio García.**
Subdirector.
Centro Nacional de Biotecnología.
CSIC-Universidad Autónoma de Madrid.
 - **Miguel García Guerrero.**
Director del Departamento de Bioquímica.
Universidad de Sevilla.
 - **José Luis García López.**
Investigador Científico.
Centro de Investigaciones Biológicas.
CSIC. Madrid.
 - **Tomás González Villa.**
Director del Departamento de Microbiología.
Universidad de Santiago de Compostela.
 - **Carlos Hardisson Romeu.**
Director del Departamento de Microbiología.
Universidad de Oviedo.
 - **Fernando Laborda.**
Director del Departamento de Bioquímica.
Universidad de Sevilla.
 - **José López Carrascosa.**
Profesor de Investigación.
Centro Nacional de Biotecnología.
CSIC-Universidad Autónoma de Madrid.
 - **Manuel Carlos López-López.**
Investigador Científico.
Instituto de Parasitología López-Neyra.
Granada.
 - **Juan Francisco Martín.**
Director del Departamento de Microbiología.
Universidad de León.
 - **Ángel Martínez.**
Investigador Científico.
Centro de Investigaciones Biológicas.
CSIC. Madrid.
 - **César Nombela Cano.**
Director del Departamento de Microbiología.
Universidad Complutense. Madrid.
 - **Antonio Palomares.**
Catedrático de Microbiología.
Universidad de Sevilla.
 - **Manuel Patarroyo.**
Director.
Hospital San Juan de Dios.
Bogotá. Colombia.
 - **Rafael Pérez Mellado.**
Profesor de Microbiología.
Centro Nacional de Biotecnología.
CSIC-Universidad Autónoma de Madrid.
- II. 19. SIMPOSIO INTERNACIONAL: ENVEJECIMIENTO DEL CEREBRO.**
- Coordinador:**
- **Fernando Reinoso.**
Catedrático de Anatomía y Neurología.
Universidad Autónoma de Madrid.
Madrid, 1 al 3 de diciembre de 1993.
- Participantes:**
- **C. Bancher.**
Departamento de Neurología.
Institut für Klinische Neurobiologie Boltzmann.
Viena. Austria.
 - **H. Braak.**
Departamento de Anatomía.
J.W. Goethe-Universität.
Frankfurt. Alemania.
 - **Bernardo Castellano López.**
Departamento de Biología Celular
y Fisiológica.
Universidad Autónoma de Barcelona.
 - **Isabel Correas Hornero.**
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa.
Universidad Autónoma de Madrid.

- **P. Delaère.**
Departamento de Biología.
Rhone-Paulenc. París. Francia.
- **K. Fuxe.**
Departamento de Neurociencias.
Karolinska Institutet.
Estocolmo. Suecia.
- **David García Muñoz.**
Departamento de Ciencias Neurológicas
Clínicas.
University of Western Ontario. Canadá.
- **Pilar Gómez Ramos.**
Departamento de Morfología.
Universidad Autónoma de Madrid.
- **Berta González de Mingo.**
Departamento de Biología Celular y Fisiología.
Universidad Autónoma de Barcelona.
- **Ricardo Insausti Serrano.**
Departamento de Anatomía.
Universidad de Navarra. Pamplona.
- **K.S. Kosik.**
Departamento de Neurología.
University of Harvard.
Boston. EE.UU.
- **J. Miklossy.**
División de Neuropatología.
Université de Lausanne. Suiza.
- **M. Asunción Morán.**
Departamento de Morfología.
Universidad Autónoma de Madrid.
- **Julio R. Villanueva.**
Consejo Científico.
Fundación Ramón Areces.
- **T. Saitoh.**
Departamento de Neurociencias.
University of California.
San Diego. EE.UU.

- **Georgina Satrústegui.**
Departamento de Biología Molecular.
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa.
CSIC-Universidad Autónoma de Madrid.
- **G.W. Van Hoesen.**
Departamento de Anatomía y Neurología.
University of Iowa. EE.UU.

II. 20. SYMPOSIUM ON METABOLIC REGULATION IN HONOR OF ALBERTO SOLS.

Organizadores:

- **Federico Mayor Zaragoza.**
- **Julio R. Villanueva.**
Consejo Científico.
Fundación Ramón Areces.

Coordinador:

- **Carlos Gancedo.**
Presidente de la Sociedad Española de
Bioquímica y Biología Molecular.
Madrid, 13 al 15 de diciembre de 1993.

Participantes:

- **Juan Aguilar.**
Catedrático de Bioquímica.
Universidad de Barcelona.
- **Juan José Aragón.**
Catedrático de Bioquímica.
Instituto de Investigaciones Biomédicas.
CSIC. Madrid.
- **Joaquín Ariño.**
Catedrático de Bioquímica
y Biología Molecular.
Universidad Autónoma de Barcelona.
- **Lisardo Bosca.**
Colaborador Científico.
Instituto de Bioquímica.
CSIC-Universidad Complutense. Madrid.

- **José V. Castell.**
Jefe de Sección.
Unidad de Hepatología Experimental.
Hospital Universitario La Fe. Valencia.
- **T.G. Cooper.**
Profesor del Departamento de Microbiología
e Inmunología.
University of Tennessee Memphis.
Tennessee. EE.UU.
- **Juan E. Feliú.**
Jefe de Sección de Endocrinología
Experimental.
Hospital Puerta de Hierro. Madrid.
- **D.G. Fraenkel.**
Profesor del Departamento de Microbiología y
Genética Molecular.
Harvard Medical School. Boston. EE.UU.
- **Juana M. Gancedo.**
Profesora de Investigación.
Instituto de Investigaciones Biomédicas.
CSIC. Madrid.
- **Santiago Grisolia.**
Investigador.
Instituto de Investigaciones Citológicas.
Valencia.
- **Joan J. Guinovart.**
Catedrático de Bioquímica.
Universidad de Barcelona.
- **R.W. Hanson.**
Profesor del Departamento de Bioquímica.
Case Western Reserve University.
Cleveland. Ohio. EE.UU.
- **Fausto G. Hegardt.**
Catedrático de Bioquímica.
Universidad de Barcelona.
- **José M. Mato.**
Profesor de Investigación.
Instituto de Investigaciones Biomédicas.
CSIC. Madrid.
- **Federico Mayor Menéndez.**
Profesor Titular.
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa.
CSIC-Universidad Autónoma de Madrid.
- **José María Medina.**
Catedrático de Bioquímica y Biología
Molecular.
Universidad de Salamanca.
- **María Teresa Miras.**
Catedrática de Bioquímica y Biología
Molecular.
Universidad Complutense. Madrid.
- **Fernando Moreno.**
Catedrático de Biología Funcional.
Universidad de Oviedo.
- **C.B. Newgard.**
Profesor de Bioquímica y Medicina Interna.
Southwestern Medical Center.
University of Texas.
Dallas. Tejas. EE.UU.
- **José María Segovia de Arana**
Catedrático Emérito.
Universidad Autónoma de Madrid.
- **G. Semenza.**
Investigador, Departamento de Bioquímica.
Eitge. Technische Hochschule.
Zurich. Suiza.
- **José M. Siverio.**
Profesor Titular de Bioquímica y
Biología Molecular.
Universidad de la Laguna. Tenerife.
- **W. Stalmans.**
Profesor, Katholieke Universiteit Leuven.
Lovaina. Bélgica.

- **José M. Vega.**
Catedrático de Bioquímica Vegetal y
Biología Molecular.
Universidad de Sevilla.

III. CURSOS INTERNACIONALES PARA POSTGRADUADOS.

(Reconocidos como Cursos de Doctorado).

III. 1. VIII CURSO INTERNACIONAL: BIOQUÍMICA PERINATAL. ASPECTOS BÁSICOS.

Coordinador:

- **Emilio Herrera.**
Catedrático de Bioquímica
y Biología Molecular.
Universidad de Alcalá de Henares.
Madrid, 2 al 6 de marzo de 1992.

Participantes:

- **Eduardo Arilla.**
Catedrático de Bioquímica y
Biología Molecular.
Universidad de Alcalá de Henares.
- **José M. Cuezva.**
Profesor Titular de Bioquímica y
Biología Molecular.
Universidad Autónoma de Madrid
- **G. Desoye.**
Profesor del Departamento de Obstetricia
y Ginecología.
Universität Graz. Austria.
- **Fernando Escrivá.**
Profesor Titular de Bioquímica.
Universidad Complutense. Madrid.
- **José Estrela.**
Profesor Titular de Fisiología.
Universidad de Valencia.
- **Pedro de la Fuente.**
Catedrático de Obstetricia y Ginecología.
Universidad Complutense. Madrid.
- **Magdalena Gianotti.**
Catedrática de Escuela Universitaria del Área
de Bioquímica y Biología Molecular.
Universidad de las Islas Baleares.
Palma de Mallorca.
- **José Manuel Hernández-García.**
Profesor Titular de Obstetricia y Ginecología.
Universidad Complutense. Madrid.
- **M. Hod.**
Profesor del Departamento de Obstetricia
y Ginecología.
Universidad de Tel-Aviv. Israel
- **K. Holemans.**
Profesor del Departamento de Ginecología.
Universit  Ziekenhuizen de Leuven.
Lovaina. Bélgica.
- **A. Jackson.**
Profesor del Departamento
de Nutrición Humana.
University of Southampton. Reino Unido.
- **A. Ktorza.**
Profesor del CNRS-URA.
Laboratorio de Fisiopatología de la Nutrición.
Universit  de Paris. Francia.
- **Miguel Angel Lasunción.**
Profesor Titular de Bioquímica y Biología
Molecular.
Universidad de Alcalá de Henares.
- **Dolores López.**
Profesora Titular de Bioquímica
y Biología Molecular.
Universidad de Barcelona.

- **José María Medina.**
Catedrático de Bioquímica
y Biología Molecular.
Universidad de Salamanca.
- **Ana María Pascual-Leone.**
Investigadora.
Instituto de Bioquímica.
CSIC-Universidad Complutense. Madrid.
- **Marçal Pastor Anglada.**
Profesor Titular de Bioquímica
y Biología Molecular.
Universidad de Barcelona.
- **José Quero.**
Profesor Titular de Pediatría.
Universidad Autónoma de Madrid.
- **Francisca Serra.**
Catedrática de Escuela Universitaria
del Area de Bioquímica y Biología Molecular.
Universidad de las Islas Baleares.
Palma de Mallorca.
- **María Angeles Serrano.**
Profesora Titular de Bioquímica
y Biología Molecular.
Universidad de Salamanca.
- **K. Snell.**
Profesor de Ciencias Biológicas.
University of Surrey. Reino Unido.
- **Francesc Villarroya.**
Profesor Titular de Bioquímica
y Biología Molecular.
Universidad de Barcelona.
- **José Viña.**
Catedrático de Fisiología.
Universidad de Valencia.
- **Juan Viña.**
Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular.
Universidad de Valencia.

- **Antonio Zorzano.**
Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular.
Universidad de Barcelona.

III. 2. BIOLOGÍA Y NUEVAS PERSPECTIVAS CLÍNICAS EN EL CÁNCER DE MAMA.

Coordinador:

- **José Antonio Usandizaga.**
Catedrático de Obstetricia y
Ginecología.
Universidad Autónoma de Madrid.

Participantes:

- **Melchor Álvarez de Mon.**
Catedrático de Medicina Interna
e Inmunología Clínica.
Universidad de Alcalá de Henares.
- **Nieves Asuncuné.**
Directora del Programa de Prevención del
Cáncer de Mama.
Servicio Navarro de Salud. Pamplona.
- **Antonio M. Ballesta.**
Jefe del Servicio de Bioquímica Clínica.
Hospital Clínico y Provincial de Barcelona.
- **Emilio Barbera.**
Catedrático de Patología.
Universidad de Valencia.
- **Francisco Calero.**
Jefe del Servicio de Oncología Ginecológica.
Hospital La Paz. Madrid.
Madrid, 4 al 6 de mayo de 1992.
- **Félix Contreras.**
Profesor Titular de Anatomía Patológica.
Universidad Autónoma de Madrid.
- **Alfredo Die Goyanes.**
Jefe del Servicio de Cirugía Oncológica.
Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

- **Manuel Escudero.**
Catedrático y Director del Departamento de Obstetricia y Ginecología.
Universidad Complutense. Madrid.
- **Pedro de la Fuente.**
Catedrático de Obstetricia y Ginecología.
Universidad Complutense. Madrid.
- **Luis García Sancho.**
Catedrático de Cirugía.
Universidad Autónoma de Madrid.
- **Manuel González Barón.**
Profesor Titular de Medicina.
Universidad Autónoma de Madrid.
- **Antonio González.**
Profesor Titular de Obstetricia y Ginecología.
Universidad Autónoma de Madrid.
- **Antonio Hernández Alcántara.**
Profesor Titular de Obstetricia y Ginecología.
Universidad Autónoma de Madrid.
- **Alfonso Herruzo.**
Jefe del Departamento de Obstetricia y Ginecología.
Hospital Virgen de las Nieves. Granada.
- **Juan Manuel Inocente.**
Jefe de Sección de Patología Mamaria.
Hospital La Paz. Madrid.
- **Eduardo Lanzós.**
Jefe del Servicio de Radioterapia.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.
- **Ana Lluch.**
Profesora Titular y Coordinadora de la Unidad de Patología Mamaria del Servicio de Oncología Médica.
Universidad de Valencia.
- **Dionisio Martín Zanca.**
Colaborador Científico.
Instituto de Microbiología Bioquímica.
CSIC-Universidad de Salamanca.
- **Rafael Molina.**
Jefe de Sección de Bioquímica Clínica.
Hospital Clínico y Provincial de Barcelona.
- **Juan Ordás.**
Profesor Titular de Obstetricia y Ginecología.
Universidad Autónoma de Madrid.
- **Francisco J. Rodríguez Escudero.**
Profesor Titular de Obstetricia y Ginecología.
Universidad del País Vasco.
- **Álvaro Ruibal.**
Jefe del Servicio de Medicina Nuclear.
Hospital Central de Asturias.
- **Eugenio Santos.**
Investigador Científico.
Laboratorio de Biología Celular y Molecular.
National Cancer Institute. Bethesda. EE.UU.
- **N. G. Testa.**
Investigadora Científica.
Paterson Institute for Cancer Research.
Christie Hospital. Manchester. Reino Unido.

III. 3. VI CURSO SOBRE BIOTECNOLOGÍA BÁSICA: VIRUS, BACTERIAS Y PLANTAS EN BIOTECNOLOGÍA.

Coordinador:

- **Rafael Pérez Mellado.**
Investigador Científico.
Centro Nacional de Biotecnología.
CSIC-Universidad Autónoma de Madrid.
Madrid, 11 al 13 de mayo de 1992.

Participantes:

- **Jorge Alemany.**
Doctor, Pharma Mar, S.A. Madrid.
- **José María Almendral.**
Profesor Titular del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular.
Universidad Autónoma de Madrid.

- **Pilar Carbonero**
Catedrática de Bioquímica y Biología Molecular.
Centro Nacional de Biotecnología.
CSIC-Universidad Autónoma de Madrid.
- **Luis Enjuanes.**
Investigador Científico.
Centro Nacional de Biotecnología.
CSIC-Universidad Autónoma de Madrid.
- **W. Gilbert.**
Catedrático de Laboratorios Biológicos.
Harvard University. Cambridge. EE.UU.
Premio Nobel de Química, 1980.



Walter Gilbert, Premio Nobel de Química, 1980.

- **José Luis Jorcano.**
Jefe del Departamento de Biología
Molecular y Celular.
CIEMAT. Madrid.
- **José Antonio Martínez-Izquierdo.**
Colaborador Científico.
Instituto de Biología.
CSIC. Barcelona.

- **K. Murray.**
Catedrático, Instituto de Biología Celular
y Molecular.
University of Edinburgh. Reino Unido.
- **Juan Ortín Montón.**
Profesor de Investigación.
Centro Nacional de Biotecnología.
CSIC-Universidad Autónoma de Madrid.
- **Javier Paz-Ares.**
Colaborador Científico.
Centro de Investigaciones Biológicas.
CSIC. Madrid.
- **José Antonio Pintor Toro.**
Investigador Científico.
Instituto de Recursos Naturales y Agrobiología.
CSIC. Sevilla.
- **José Fco. Rodríguez.**
Colaborador Científico.
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa.
CSIC-Universidad Autónoma de Madrid.
- **G. Venema.**
Profesor del Departamento de Genética.
Centrum van Biologische Wetenschappen.
Haren. Holanda.

III. 4. AVANCES EN CIRUGÍA.

Coordinadores:

- **Hipólito Durán Sacristán.**
Catedrático de Patología Quirúrgica.
Profesor Emérito de la Universidad
Complutense. Madrid.
- **José Antonio Rodríguez Montes.**
Profesor Titular de Cirugía.
Universidad Autónoma de Madrid.
Madrid, 25 al 28 de mayo de 1992.

Participantes:

- **José Luis Balibrea Cantero.**
Catedrático de Patología Quirúrgica.
Universidad Complutense. Madrid.
- **R. Calne.**
Catedrático de Cirugía.
Addenbrooke's Hospital.
University of Cambridge. Clinical School.
Cambridge. Reino Unido.
- **Diego Figuera Aymerich.**
Catedrático de Patología Quirúrgica.
Profesor Emérito de la Universidad
Autónoma de Madrid.
- **Luis García-Sancho Martín.**
Catedrático de Cirugía.
Universidad Autónoma de Madrid.
- **Domenico Marrano.**
Director, Istituto di 1ª Clinica Chirurgica
Generale e Terapia Chirurgica.
Università di Bologna. Bolonia Italia.
- **K. Messmer.**
Director, Institut für Chirurgische Forschung
Klinikum Groshadem.
Ludwig-Maximilians-Universität München.
Alemania.
- **A. Shafik.**
Catedrático y Presidente del Departamento
de Cirugía.
Universidad de El Cairo. Egipto.
- **C.J.H. Van de Velde.**
Catedrático de Oncología Quirúrgica.
Academisch Ziekenhuis Leiden. Holanda.

**III. 5. IV CURSO SOBRE FUNDAMENTOS
MOLECULARES DEL SISTEMA ENDOCRINO.
IMPLICACIONES FISIOPATO-
LÓGICAS: PAPEL DE LAS HORMONAS Y
FACTORES DE CRECIMIENTO SOBRE
LOS PROCESOS DE PROLIFERACIÓN Y
DIFERENCIACIÓN CELULARES.**

Coordinador:

- **Enrique Blázquez Fernández.**
Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular.
Universidad Complutense. Madrid.
Madrid, 15 al 17 de junio de 1992.

Participantes:

- **Ana Aranda.**
Investigadora Científica.
Instituto de Investigaciones Biomédicas.
CSIC. Madrid.
- **Ana Bassols.**
Profesora Titular de Bioquímica.
Universidad Autónoma de Barcelona.
- **Manuel Benito.**
Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular.
Universidad Complutense. Madrid.
- **Trinidad Caldés.**
Adjunta del Servicio de Análisis Clínicos.
Hospital Clínico San Carlos. Madrid.
- **José Luis Castrillo.**
Colaborador Científico.
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa.
CSIC-Universidad Autónoma de Madrid.
- **P. Charnay.**
Jefe de Investigación.
Laboratorio de Genética Molecular.
École Normale Supérieure. París. Francia.

- **Predestinación García Ruiz.**
Profesora Titular de Bioquímica y Biología Molecular.
Universidad Autónoma de Madrid.
 - **Pablo Gil Loyzaga.**
Profesor Titular del Departamento de Ciencias Morfológicas.
Universidad Complutense. Madrid.
 - **Eleuterio Hernández.**
Profesor Visitante del Departamento de Bioquímica.
Universidad Complutense. Madrid.
 - **Guillermo Jiménez Gallego.**
Investigador Científico.
Centro de Investigaciones Biológicas.
CSIC. Madrid.
 - **Dionisio Martín Zanca.**
Colaborador Científico.
Instituto de Microbiología y Bioquímica.
CSIC-Universidad de Salamanca.
 - **Sergio Moreno.**
Colaborador Científico.
CSIC. Madrid.
 - **Jorge Moscat.**
Investigador Científico.
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa.
CSIC-Universidad Autónoma de Madrid.
 - **Manuel Nieto.**
Profesor de Investigación.
Instituto de Neurobiología Ramón y Cajal.
CSIC. Madrid.
 - **Flora de Pablo.**
Investigadora Científica.
Centro de Investigaciones Biológicas.
CSIC. Madrid.
 - **Rosario Perona.**
Titulada Superior.
Instituto de Investigaciones Biomédicas.
CSIC. Madrid.
 - **Juan Represa.**
Catedrático de Anatomía.
Universidad de Valladolid.
 - **Pilar Santisteban.**
Colaboradora Científica.
Instituto de Investigaciones Biomédicas.
CSIC. Madrid.
 - **Isabel Varela.**
Colaboradora Científica.
Instituto de Investigaciones Biomédicas.
CSIC. Madrid.
 - **B. Vennström.**
Director del Departamento de Biología Molecular.
Karolinska Institutet. Estocolmo. Suecia.
 - **Antonio Zorzano.**
Catedrático del Departamento de Bioquímica y Fisiología.
Universidad de Barcelona.
- III. 6. CARACTERIZACIÓN Y APLICACIONES DE LOS MATERIALES POLIMÉRICOS.**
- Coordinador:**
- **Issa A. Katime Amashta.**
Catedrático de Química Física.
Grupo de Nuevos Materiales.
Universidad del País Vasco. Bilbao.
Lejona (Vizcaya), 1 al 4 de diciembre de 1992.
- Participantes:**
- **Francisco Armijo.**
Profesor Asociado.
Universidad Complutense. Madrid.

- **Antonio Bello Antón.**
Profesor de Investigación.
CSIC. Madrid.
- **Agustín Campos Muñoz.**
Catedrático de Química Física.
Universidad de Valencia.
- **Carlos Cesteros Iturbe.**
Profesor Titular de Química Física.
Universidad del País Vasco.
- **Juan E. Figueruelo.**
Catedrático de Química Física.
Universidad de Valencia.
- **José M. Gómez Fatou.**
Profesor de Investigación.
CSIC. Madrid.
- **María A. Gómez Rodríguez.**
Colaboradora Científica.
CSIC. Madrid.
- **Esther Lete Expósito.**
Profesora Titular de Química Orgánica.
Universidad del País Vasco.
- **Carlos Marco Rocha.**
Profesor de Investigación.
CSIC. Madrid.
- **José R. Quintana Angulo.**
Unión Española de Explosivos.
- **Álvaro Ramírez García.**
Catedrático de Ingeniería Química.
Universidad Industrial de Santander.
Bucaramanga. Colombia.
- **Antonio Roig Muntaner.**
Catedrático de Química Física.
Universidad de las Islas Baleares.
Palma de Mallorca.
- **Germán Sánchez.**
Catedrático de Química.
Universidad Central. Caracas. Venezuela.

- **Julio San Román del Barrio.**
Profesor de Investigación.
CSIC. Madrid.
- **Vicente Soria Sanchís.**
Profesor Titular de Química Física.
Universidad de Valencia.

III. 7. II CURSO SOBRE NUTRICIÓN: ASPECTOS BÁSICOS Y CLÍNICOS.

Coordinadores:

- **Juan R. Viña.**
Catedrático de Bioquímica.
Universidad de Valencia.
- **José Viña.**
Catedrático de Fisiología.
Universidad de Valencia.
Valencia, 8 al 11 de marzo de 1992.

Participantes:

- **M. J. Birnbaum.**
Profesor Asociado del Departamento de
Fisiología Celular y Molecular.
Harvard Medical School. EE.UU.
- **María Dolores Carbonell.**
Jefa de la Sección de Nutrición Clínica
y Dietética.
Hospital Universitario La Fe. Valencia.
- **Rafael Carmena.**
Jefe del Servicio de Endocrinología, Nutrición
y Metabolismo.
Hospital Clínico. Valencia.
- **José V. Castell.**
Profesor Titular y Jefe del Laboratorio de
Cultivos Celulares.
Hospital Universitario La Fe. Valencia.
- **Mónica de la Fuente.**
Catedrática de Fisiología.
Universidad Complutense. Madrid.

- **Emilio Herrera.**
Catedrático de Bioquímica.
Jefe de Servicio del Hospital Ramón y Cajal.
Madrid.
- **Alberto Machado.**
Catedrático de Bioquímica.
Universidad de Sevilla.
- **José Mataix.**
Catedrático y Director del Instituto de Nutrición.
Universidad de Granada.
- **José M. Mato.**
Presidente.
CSIC. Madrid.
- **Jaime Miquel.**
Profesor de la Universidad de Alicante.
Consultor NASA-AMES Research Center.
Mountain View. California. EE.UU.
- **Ana Navarro.**
Profesora Titular de Bioquímica.
Universidad de Cádiz.
- **Manuel Palacín.**
Profesor Titular de Bioquímica.
Universidad de Barcelona.
- **G. Poli.**
Profesor del Departamento de
Medicina y Oncología Experimental.
Università di Torino. Italia.
- **N. Raiha.**
Profesor de Pediatría.
Universitetet i Lund. Malmö. Suecia.
- **Joan Rodés.**
Jefe del Servicio de Hepatología.
Hospital Clínico. Barcelona.
- **Ana Sastre.**
Jefa de la Unidad de Nutrición Clínica y Dietética.
Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

- **Simó Schwartz.**
Director de la Unidad de Investigación
Metabólica, Servicio de Bioquímica.
Hospital General Vall d'Hebron. Barcelona.
- **Máximo Vento.**
Profesor Titular de Pediatría.
Universidad de Alicante.
- **D.H. Williamson.**
Director del Laboratorio de Investigación
Metabólica.
Oxford University. Reino Unido.

III. 8. IX CURSO SOBRE BIOQUÍMICA PERINATAL: ASPECTOS PATOLÓGICOS.

Coordinador:

- **Emilio Herrera.**
Catedrático de Bioquímica y
Biología Molecular.
Universidad de Alcalá de Henares.
Madrid, 22 al 26 de marzo de 1993.

Participantes:

- **Manuel Benito.**
Departamento de Bioquímica
y Biología Molecular.
Universidad Complutense. Madrid.
- **Bartolomé Bonet.**
Profesor Asociado del Departamento
de Pediatría.
Universidad Autónoma de Madrid.
- **José María Cuezva.**
Profesor Titular de Bioquímica
y Biología Molecular.
Universidad Autónoma de Madrid.
- **Fernando Escrivá.**
Profesor Titular de Bioquímica
y Biología Molecular.
Universidad Complutense. Madrid.

- **Pedro de la Fuente.**
Catedrático de Obstetricia y Ginecología.
Universidad Complutense. Madrid.
- **M^a Victoria García García.**
Profesora Titular de Bioquímica
y Biología Molecular.
Universidad de Salamanca.
- **Francisco García Palmer.**
Profesor Titular de Bioquímica
y Biología Molecular.
Universidad de las Islas Baleares.
Palma de Mallorca.
- **José Manuel Hernández García.**
Profesor Titular de Obstetricia y Ginecología.
Universidad Complutense. Madrid.
- **C. Kühl.**
Novo Nordisk A/S, Health Care Group.
Bagsvaerd. Dinamarca.
- **J.M. Land.**
Profesor de Química Patológica.
The National Hospital for Neurology
and Neurosurgery.
University of London. Reino Unido.
- **Miguel Angel Lasunción.**
Profesor Titular de Bioquímica
y Biología Molecular.
Universidad de Alcalá de Henares.
- **Alberto de Leiva.**
Catedrático de Medicina Interna
(Endocrinología).
Universidad Autónoma de Barcelona.
- **Dolores López Tejero.**
Profesora Titular de Bioquímica
y Biología Molecular.
Universidad de Barcelona.
- **Antonia Martín Hidalgo.**
Adjunta del Departamento de Investigación.
Hospital Ramón y Cajal. Madrid.
- **José María Medina.**
Catedrático de Bioquímica
y Biología Molecular.
Universidad de Salamanca.
- **B. Metzger.**
Profesor de Endocrinología y Metabolismo.
Northwestern University Medical School.
Chicago. EE.UU.
- **Manuel Palacín Prieto.**
Profesor Titular de Bioquímica
y Biología Molecular.
Universidad de Barcelona.
- **Ana María Pascual Leone.**
Investigadora del Instituto de Bioquímica.
CSIC-Universidad Complutense.
Madrid.
- **Marçal Pastor Anglada.**
Profesor Titular de Bioquímica
y Biología Molecular.
Universidad de Barcelona.
- **B. Portha.**
Profesor de Fisiología.
Université D. Diderot.
París. Francia.
- **Guillermo Sáez.**
Profesor Titular de Bioquímica
y Biología Molecular.
Universidad de Valencia.
- **E. Shafrir.**
Profesor de Bioquímica.
Organización Médica Hadassah.
Jerusalén. Israel.
- **José Viña.**
Catedrático de Fisiología.
Universidad de Valencia.
- **Juan R. Viña.**
Catedrático de Bioquímica.
Universidad de Valencia.

III. 9. TRANSMISIÓN NERVIOSA PURI- NÉRGICA.

Coordinadora:

- **M^a Teresa Miras Portugal.**
Catedrática de Bioquímica
y Biología Molecular.
Universidad Complutense. Madrid.
Madrid, 19 al 21 de abril de 1993.

Participantes:

- **Fernando Ainz.**
Catedrático de Fisiología.
Universidad del País Vasco.
- **G. Burnstock.**
Catedrático del Departamento de Anatomía
y Desarrollo Biológico.
University College London. Reino Unido.
- **Enrique Castro.**
Doctor, Departamento de Bioquímica.
Universidad Complutense. Madrid.
- **Valentín Ceña.**
Profesor Titular de Farmacología.
Instituto de Neurociencias.
Universidad de Alicante.
- **Ana Cubero.**
Profesora Titular de Bioquímica.
Universidad de Castilla-La Mancha.
- **Rafael Franco.**
Profesor Titular de Bioquímica.
Universidad de Barcelona.
- **B. Fredholm.**
Catedrático del Departamento de Farmacología.
Karolinska Institutet. Estocolmo. Suecia.
- **Jesús Hernández.**
Profesor Titular de Farmacología.
Universidad de Murcia.
- **S. Jarvis.**
Catedrático del Laboratorio de Biología.
University of Kent. Reino Unido.
- **O. Krishtal.**
Catedrático, Instituto de Fisiología Bogomoletz.
Academia Ucraniana de Ciencias. Kiev.
Ucrania.
- **José Miguel López Novoa.**
Catedrático de Fisiología.
Universidad de Salamanca.
- **José María Palacios.**
Profesor de Investigación.
Laboratorios Almirall. Barcelona.
- **Jesús Pintor.**
Doctor, Departamento de Bioquímica.
Universidad Complutense. Madrid.
- **A. Ribeiro.**
Catedrático del Departamento de Farmacología.
Instituto Gulbenkian de Ciencia.
Oeiras. Portugal.
- **Pedro Rotllán.**
Profesor Titular de Bioquímica.
Universidad de La Laguna. Tenerife.
- **Carlos Solsona.**
Profesor Titular de Biología Celular.
Universidad de Barcelona.
- **Magdalena Torres.**
Profesora Titular de Bioquímica.
Universidad Complutense. Madrid.
- **H. Zimmermann.**
Catedrático, Zoologisches Institut.
Johann Wolfgang Goethe-Universität.
Frankfurt. Alemania.

III. 10. VII CURSO SOBRE BIOTECNOLOGÍA BÁSICA: APLICACIONES INDUSTRIALES Y CLÍNICAS DE LA BIOTECNOLOGÍA.

Coordinador:

- **Rafael Pérez Mellado.**
Investigador Científico.
Centro Nacional de Biotecnología.
CSIC-Universidad Autónoma de Madrid.
Madrid, 3 al 5 de mayo de 1993.

Participantes:

- **Raquel Aires-Barros.**
Doctora, Departamento de Ingeniería Química.
Instituto Superior Técnico. Lisboa. Portugal.
- **Jesús Ávila de Grado.**
Profesor de Investigación.
Centro de Biotecnología Molecular
Severo Ochoa.
CSIC-Universidad Autónoma de Madrid.
- **José Berenguer Carlos.**
Profesor Titular de Bioquímica y
Biología Molecular.
Universidad Autónoma de Madrid.
- **Mariano Esteban.**
Profesor de Investigación.
Centro Nacional de Biotecnología.
CSIC-Universidad Autónoma de Madrid.
- **José López Carrascosa.**
Profesor de Investigación.
Centro Nacional de Biotecnología.
CSIC-Universidad Autónoma de Madrid.
- **K. Luyben.**
Profesor del Departamento de Ingeniería
Bioquímica.
Technische Universiteit van Delft. Holanda.

- **Carlos Martínez Alonso.**
Profesor de Investigación.
Centro Nacional de Biotecnología.
CSIC-Universidad Autónoma de Madrid.
- **Miguel Angel Peñalva Soto.**
Investigador Científico.
Centro de Investigaciones Biológicas.
CSIC. Madrid.
- **Agustín Pérez-Aranda.**
Director de Investigación y Desarrollo.
Antibióticos Farma, S.A. Madrid.
- **A. Pühler.**
Profesor de Genética.
Universität Bielefeld. Alemania.
- **Francisco del Rey.**
Catedrático de Microbiología.
Universidad de Salamanca.
- **María Isabel Rodríguez Llopis.**
Doctora, Gaiker. Bilbao.
- **Carles Solà Ferrando.**
Profesor de la Unidad de Ingeniería Química.
Universidad Autónoma de Barcelona.

III. 11. SISTEMAS SEMICONDUCTORES CUÁNTICOS.

Coordinador:

- **Federico García Moliner.**
Instituto de Ciencia de Materiales.
CSIC. Madrid.
Madrid, 17 al 20 de mayo de 1993.

Participantes:

- **Gaspar Armelles.**
Centro Nacional de Microelectrónica.
CSIC. Madrid.
- **M. Cardona.**
Max Planck Institut für Festkörperforschung.
Stuttgart. Alemania.

- **G. Döhler.**
Departamento de Física.
Universität Erlangen-Nürnberg.
Alemania.
- **L.M. Falicov.**
Departamento de Física.
University of California. Berkeley. EE.UU.
- **M. Kriechbaum.**
Departamento de Física.
Universität Graz. Austria.
- **Carlos Tejedor.**
Departamento de Física de la Materia
Condensada.
Universidad Autónoma de Madrid.
- **Víctor Ramón Velasco.**
Instituto de Ciencias de Materiales.
CSIC. Madrid.
- **C. Weisbuch.**
Laboratorio Central de Investigación.
Thomson-CSF. Francia.



Federico García Moliner.

III. 12. BASES CELULARES DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.

Coordinador:

- **Juan Tamargo.**
Catedrático de Farmacología.
Universidad Complutense. Madrid.
Madrid, 2 y 3 de junio de 1993.

Participantes:

- **Lina Badimón.**
Profesora de Investigación.
Unidad de Trombosis y Arteriosclerosis.
Centro de Investigación y Desarrollo.
CSIC. Barcelona.
- **P. Bennett.**
Profesor de Farmacología y Medicina.
Director, Stahlman Cardiovascular
Research Program.
Vanderbilt University School of Medicine.
Nashville. EE.UU.
- **O.E. Brodde.**
Catedrático de Bioquímica.
Universitätsklinikum. Essen. Alemania.
- **Javier Díez.**
Departamento de Medicina Interna.
Centro de Investigaciones Biomédicas.
Universidad de Navarra. Pamplona.
- **L. Hondeghem.**
Catedrático de Farmacología.
Hondeghem Pharmaceutical Consulting N.V.
Oostende. Bélgica.
- **Vicente Lahera.**
Profesor Titular de Fisiología.
Universidad Complutense. Madrid.
- **José López Barneo.**
Catedrático de Fisiología.
Universidad de Sevilla.

- **José Miguel López-Novoa.**
Catedrático de Fisiología.
Universidad de Salamanca.
- **José Luis López-Sendón.**
Profesor Asociado.
Unidad Coronaria. Hospital La Paz. Madrid.
- **Jesús Marín.**
Catedrático de Farmacología.
Universidad Autónoma de Madrid.
- **J. Mironneau.**
Catedrático de Fisiología.
Laboratoire de Physiologie Cellulaire et
Pharmacologie Moléculaire. Burdeos. Francia.
- **J.A. Ribeiro.**
Director del Departamento de Farmacología.
Instituto Gulbenkian de Ciencia. Oeiras. Portugal.
- **Mercedes Salaices.**
Profesora Titular de Farmacología.
Universidad Autónoma de Madrid.
- **José Sánchez-Chapula.**
Investigador Titular.
Centro Universitario de Investigaciones
Biomédicas.
Universidad de Colima. Méjico.
- **B. Schölkens.**
Director de Investigación Cardiovascular.
Hoechst Aktiengesellschaft. Frankfurt. Alemania.
- **W. Stühmer.**
Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie.
Institut Karl-Friedrich-Bonhoeffer. Gotinga.
Alemania.
- **W. Trautwein.**
Catedrático de Fisiología.
Universität des Saarlandes. Homburg/Saar.
Alemania.

- **T. Unger.**
Catedrático de Farmacología.
Experimentelle Hypertonieforschung
Ruprecht-Karls-Universität. Heidelberg.
Alemania.
- **Carmen Valenzuela.**
Colaboradora Científica.
Instituto de Farmacología y Toxicología.
CSIC-Universidad Complutense. Madrid.
- **A.H. Weston.**
Catedrático de Farmacología.
Smooth Muscle Research Group.
University of Manchester. Reino Unido.

III. 13. RECEPTORES PARA NEUROTRANSMISORES. *FOCUS* RECEPTORES DE DOPAMINA.

Coordinadores:

- **Jesús A. García Sevilla.**
Catedrático de Farmacología.
Universidad de las Islas Baleares.
Palma de Mallorca.
- **José M. Palacios.**
Director de Investigación y Desarrollo.
Laboratorios Almirall. Barcelona.
- **Angel Pazos.**
Catedrático de Farmacología.
Universidad de Cantabria. Santander.
Santander, 7 al 11 de junio de 1993.

Participantes:

- **Albert Badía.**
Catedrático de Farmacología.
Universidad Autónoma de Barcelona.
- **Miguel Casas.**
Profesor Titular de Psiquiatría.
Universidad de Santiago de Compostela.

- **Valentín Ceña.**
Profesor Titular de Farmacología.
Universidad de Alicante.
- **M.L. Dubocovich.**
Catedrática de Farmacología.
Northwestern University Medical School.
Chicago, Illinois. EE.UU.
- **Jesús Flórez.**
Catedrático de Farmacología.
Universidad de Cantabria. Santander.
- **Javier Garzón.**
Investigador Científico.
Instituto de Neurobiología Ramón y Cajal.
CSIC. Madrid.
- **Mario Herrera-Marschitz.**
Profesor de Farmacología.
Karolinska Institutet. Estocolmo. Suecia.
- **María A. Hurlé.**
Profesora Titular de Farmacología.
Universidad de Cantabria. Santander.
- **J.W. Kebabian.**
Vice-Presidente de Investigación.
Research Biochemicals Incorporated.
Natick, Massachusetts. EE.UU.
- **Federico Mayor Menéndez.**
Profesor Titular de Bioquímica
y Biología Molecular.
CSIC-Universidad Autónoma de Madrid.
- **José María Medina.**
Consejo Científico.
Fundación Ramón Areces.
- **Guadalupe Mengod.**
Investigadora Asociada.
Centro de Investigación y Desarrollo.
CSIC. Barcelona.
- **Julio Pascual.**
Profesor Asociado del Servicio de Neurología.
Universidad de Cantabria. Santander.

- **Fernando Picatoste.**
Profesor Titular de Bioquímica
y Biología Molecular.
Universidad Autónoma de Barcelona.
- **P. Sokoloff.**
Catedrático de Farmacología.
Unité de Neurobiologie et Pharmacologie de
l'INSERM Centre Paul Broca. París. Francia.

III. 14. II CURSO SOBRE PATOLOGÍA MOLECULAR. NUEVAS PERSPECTIVAS EN ONCOLOGÍA.

Coordinadores:

- **José Antonio Lozano Teruel.**
Departamento de Bioquímica y
Biología Molecular.
Universidad de Murcia.
- **Vicente Vicente García.**
Hospital General Universitario.
Universidad de Murcia.
Murcia, 17 y 18 de junio de 1993.

Participantes:

- **Pedro Aparicio Alonso.**
Departamento de Bioquímica y
Biología Molecular.
Universidad de Murcia.
- **R. Clift.**
Fred Hutchinson Cancer Research Center.
Clinical Research Division. Seattle. EE.UU.
- **José María Fernández Rañada.**
Servicio de Hematología.
Hospital de la Princesa. Madrid.
- **José Carlos García-Borrón Martínez.**
Departamento de Bioquímica
y Biología Molecular.
Universidad de Murcia.

- **G. Ghanem.**
Laboratorio de Oncología
y Cirugía Experimental.
Université Libre de Bruxelles. Bélgica.
- **Rogelio González Sarmiento.**
Servicio de Biología Molecular.
Facultad de Medicina. Salamanca.
- **Alberto Grañena.**
Escuela de Hematología.
Hospital Clínico y Provincial. Barcelona.
- **D. Liénard.**
Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie (CPO).
Lausana. Suiza.
- **Jorge Martín Pérez.**
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa.
CSIC-Universidad Autónoma de Madrid.
- **Dionisio Martín Zanca.**
Instituto de Microbiología Bioquímica.
CSIC-Universidad de Salamanca.
- **José María Moraleda.**
Departamento de Medicina.
Servicio de Hematología.
Hospital General Universitario. Murcia.
- **Francisco Ortuño.**
Servicio de Hematología.
Hospital General Universitario. Murcia.
- **Rafael Peñafiel García.**
Departamento de Bioquímica
y Biología Molecular.
Universidad de Murcia.
- **Félix Prieto.**
Unidad de Genética y Diagnóstico Prenatal.
Hospital Universitario La Fe. Valencia.
- **K. Sikora.**
Departamento de Oncología.
Hammersmith Hospital. Londres. Reino Unido.

- **Francisco Solano Muñoz.**
Departamento de Bioquímica
y Biología Molecular.
Universidad de Murcia.
- **Alvaro Urbano Ispizua.**
Servicio de Hematología.
Hospital Clínico y Provincial. Barcelona.

III. 15. PROTEIN PHOSPHORYLATION IN SIGNAL TRANSDUCTION AND CELL PRO- LIFERATION.

Coordinadores:

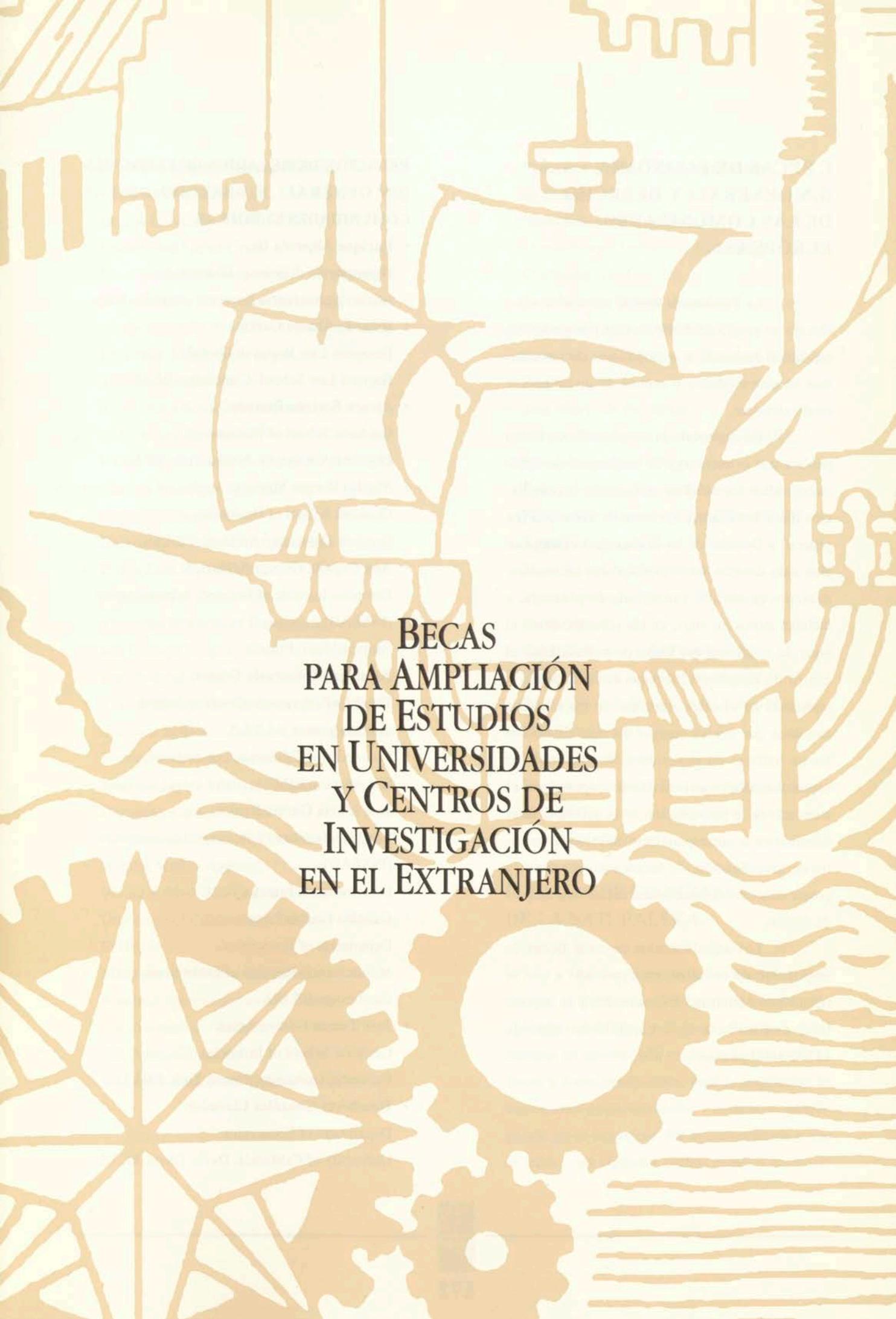
- **Jorge Martín-Pérez.**
Instituto de Investigaciones Biomédicas.
CSIC. Madrid.
- **José Miguel Ortiz Melón.**
Departamento de Biología Molecular.
Universidad de Cantabria. Santander.
- **T. Thomson.**
Centro de Estudios Avanzados.
CSIC-Universidad de Cantabria. Santander.
Laredo, 1 al 4 de septiembre de 1993.

(En colaboración con la Universidad de Cantabria-
Cursos de Verano, Programa Stride CEE y la
Dirección General de Investigación Científica y
Técnica (DIGICYT)).

Participantes:

- **Joaquín Ariño.**
Profesor Titular de Bioquímica.
Universidad Autónoma de Barcelona.
- **Jesús Ávila.**
Investigador Científico.
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa.
CSIC-Universidad Autónoma de Madrid.
- **P. Cohen.**
Catedrático de Bioquímica.
University of Dundee. Scotland. Reino Unido.

- **Juan Pedro García Ballesta.**
Investigador Científico.
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa.
CSIC-Universidad Autónoma de Madrid.
- **Antonio García de Herreros.**
Investigador Científico.
Instituto Municipal de Investigación Médica.
Barcelona.
- **D. Glover.**
Catedrático de Bioquímica.
University of Dundee.
Scotland. Reino Unido.
- **B.A. Hemmings.**
Group Leader.
Friedrich Miescher Institute.
Basilea. Suiza.
- **T. Hunter.**
Catedrático de Biología Molecular.
The Salk Institute for Biological Sciences.
San Diego. EE.UU.
- **M. Karin.**
Profesor del Departamento de Farmacología.
University of California at San Diego.
San Diego. EE.UU.
- **N.J. Lamb.**
Profesor de Investigación.
Centre National de la Recherche Scientifique.
Institut National de la Santé et de la Recherche
Médicale.
Montpellier. Francia.
- **Dionisio Martín Zanca.**
Colaborador Científico.
Instituto de Microbiología y Bioquímica.
CSIC-Universidad de Salamanca.
- **J. Massagué.**
Catedrático y Director de Programas Genéticos.
Cell Biology and Genetics Program.
Howard Hughes Medical Institute.
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.
Nueva York. EE.UU.
- **J. Pouyssegur.**
Profesor de Investigación.
Centre de Biochimie-CNRS.
Parc Valrose. Niza. Francia.
- **P. Russell.**
The Scripps Research Institute.
La Jolla. California. EE.UU.
- **G. Thomas.**
Group Leader.
Friedrich Miescher Institute.
Basilea. Suiza.
- **N.K. Tonks.**
Profesor Asociado.
Cold Spring Harbor Laboratory.
Cold Spring Harbor. Nueva York. EE.UU.
- **A. Ullrich.**
Catedrático y Presidente.
Max-Planck-Institut für Biochemie.
Martinsried. Alemania.
- **Isabel Varela-Nieto.**
Colaboradora Científica.
Instituto de Investigaciones Biomédicas.
CSIC. Madrid.
- **Antonio Villalobo.**
Colaborador Científico.
Instituto de Investigaciones Biomédicas.
CSIC. Madrid.

The background features a stylized, golden-brown line drawing of a three-masted sailing ship on the left, with a large gear and a sun-like circle on the right. The overall style is reminiscent of a woodcut or linocut print.

**BECAS
PARA AMPLIACIÓN
DE ESTUDIOS
EN UNIVERSIDADES
Y CENTROS DE
INVESTIGACIÓN
EN EL EXTRANJERO**

I. BECAS DE ECONOMÍA (EN GENERAL) Y DERECHO DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS.

La Fundación Ramón Areces ha establecido un programa de Becas para postgraduados españoles destinado a la ampliación de sus estudios en universidades y centros de investigación en el extranjero.

La convocatoria de estas Becas, hecha pública por primera vez en noviembre de 1986, circunscribe los estudios susceptibles de ampliación fuera de España a los temas de Economía (en general) y Derecho de las Comunidades Europeas. Han sido dotadas con 1.600 dólares mensuales, duración de un año susceptible de prórroga, e incluían gastos de viaje, de ida y vuelta, desde el lugar de residencia del titular de la Beca hasta el centro de estudios y el pago de inscripción o matrícula en el centro del que se tratase. Los requisitos que debían cumplir los candidatos eran los de hallarse en posesión de la nacionalidad española, título universitario español en el momento de la presentación de la solicitud, estar admitido en la correspondiente universidad o centro de investigación, de reconocido prestigio, y poseer conocimiento suficiente del idioma del país de destino.

Los adjudicatarios de estas Becas de ampliación de estudios, en el período a que se refiere esta Memoria, han sido 26, y el importe total destinado a este capítulo ha sido de 137.430.000 pesetas.

RELACIÓN DE BECARIOS DE ECONOMÍA (EN GENERAL) Y DERECHO DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS.

- **Enrique Alberola Ila.**
Dipartimento di Scienze Economiche.
Istituto Universitario Europeo. Florencia. Italia.
- **Ricardo Alonso García.**
European Law Research Center.
Harvard Law School. Cambridge. EE.UU.
- **Álvaro Bertrán Damián.**
Graduate School of Business.
Columbia University. Nueva York. EE.UU.
- **Nicolás Borges Marcos.**
Graduate School of Business.
Stanford University. Stanford. EE.UU.
- **Ana Capella Gómez-Acebo.**
European Institute of Business Administration
(INSEAD).
Fontainebleau. Francia.
- **Juan José Cotorruelo Gómez.**
The John E. Anderson Graduate School
of Management at UCLA.
University of California, Los Angeles.
Los Angeles. EE.UU.
- **José María García Benito.**
European Institute of Business Administration
(INSEAD).
Fontainebleau. Francia.
- **Cristina García López.**
Department of Economics.
Massachusetts Institute of Technology.
Cambridge. EE.UU.
- **José Tomás Gómez Arias.**
Graduate School of Business.
Columbia University. Nueva York. EE.UU.
- **Humberto González Llavador.**
Department of Economics.
University of California, Davis. Davis. EE.UU.



- **Francisco Miguel González Piñeiro.**
Department of Economics.
Boston University. Boston. EE.UU.
- **Daniel José López Cruz.**
Sloan School of Management.
Massachusetts Institute of Technology.
Cambridge. EE.UU.
- **Fernando Maldonado López.**
The Graduate School.
The London School of Economics
and Political Science.
University of London. Londres. Reino Unido.
- **Aurora Manrique García.**
Nuffield College.
University of Oxford. Oxford. Reino Unido.
- **Pedro Luis Marín Uribe.**
Department of Economics.
The London School of Economics
and Political Science.
University of London. Londres. Reino Unido.
- **Teresa Blanca Martín-Retortillo Rubio.**
Graduate School of Business Administration.
Harvard University. Boston. EE.UU.
- **Eugenio Javier Miravete Marín.**
Department of Economics.
Northwestern University. Evanston. EE.UU.
- **Natalia Muñoz Agustín.**
Walter A. Haas School of Business.
University of California, at Berkeley. Berkeley.
EE.UU.
- **Montserrat Nebrera González.**
Scuola di Specializzazione in Diritto
Amministrativo e Scienza
dell'Amministrazione.
Università degli Studi. Bolonia. Italia.
- **Francisco Javier Oficialdegui Alonso
de Celada.**
Sloan School of Management.
Massachusetts Institute of Technology.
Cambridge. EE.UU.
- **José Antonio Ortega Osona.**
Department of Demography.
University of California, at Berkeley. Berkeley.
EE.UU.
- **José María de Paz Arias.**
Harvard Law School. Cambridge. EE.UU.
- **Jaime Requeijo Gutiérrez.**
Kellogg Graduate School of Management.
Northwestern University. Evanston. EE.UU.
- **Ángel Serrat Tubert.**
Sloan School of Management.
Massachusetts Institute of Technology.
Cambridge. EE.UU.
- **Pablo Tramazaygues Pamiés.**
Walter A. Haas School of Business.
University of California, at Berkeley. Berkeley.
EE.UU.
- **Miguel Zurita Goñi.**
European Institute of Business Administration
(INSEAD).
Fontainebleau. Francia.

II. BECAS DE CIENCIAS DE LA NATURALEZA.

En cumplimiento de los fines de la Fundación, el Consejo de Patronato ha considerado oportuno contribuir a la formación de capital humano en nuestro país, mediante la concesión de Becas a doctores españoles, para la ampliación de sus estudios en universidades y centros de investigación en el extranjero. En la convocatoria a que se refiere esta Memoria, dichos estudios habían de

referirse a temas científicos relacionados con Bio-
medicina y Química.

Han tenido una dotación de 2.000 dólares mensuales y duración de un año, prorrogable por un segundo año. Los requisitos que debían cumplir los candidatos eran los de hallarse en posesión de la nacionalidad española, título de doctor por una universidad española o extranjera en el momento de la presentación de la solicitud, estar admitido en una universidad o centro de investigación fuera de España, y tener conocimiento suficiente de inglés o del idioma del país de destino. La Fundación se ha hecho igualmente cargo de los gastos de viaje de ida y vuelta, desde el lugar de residencia habitual del candidato hasta el centro de estudios. Asimismo, ha cubierto los gastos de enfermedad del becario mediante el establecimiento de una póliza de seguro.

Los adjudicatarios de estas Becas de ampliación de estudios, durante el período a que se refiere esta Memoria, han sido 28 y el importe total destinado a estas Becas ha sido de 101.695.000 pesetas.

RELACIÓN DE BECARIOS DE CIENCIAS DE LA NATURALEZA.

- **José Manuel Amarilla Álvarez.**
Laboratoire d'Ionique et d'Électrochimie
des Solides de Grenoble.
Institut National Polytechnique de Grenoble.
Grenoble. Francia.
- **Jorge Barquinero Máñez.**
Clinical Research Division.
Fred Hutchinson Cancer Research Center.
University of Washington School of Medicine.
Seattle. EE.UU.
- **María del Carmen Caelles Franch.**
Department of Pharmacology.
School of Medicine.
University of California, San Diego. La Jolla.
EE.UU.
- **María Domínguez Castellano.**
Zoologisches Institut.
Universität Zürich. Zurich. Suiza.
- **María Rosario Gil García.**
Department of Human Genetics.
Eccles Institute of Human Genetics.
University of Utah. Salt Lake City. EE.UU.
- **Joaquín Goyache Goñi.**
Department of Veterinary, Microbiology
and Pathology.
Washington State University. Pullman. EE.UU.
- **Ángel Iglesias Díaz.**
Department of Medicine.
Vicent T. Lombardi Cancer Research Center.
Georgetown University Medical Center.
Washington. EE.UU.
- **Betty Lin Ling.**
Department of Chemistry.
Stanford University. Stanford. EE.UU.
- **José Ramón de Lucas Iglesias.**
Department of Molecular Biology
and Biotechnology.
University of Sheffield. Sheffield. Reino Unido.
- **Vicente Martínez Perea.**
Department of Medicine.
Center of Ulcer Research and Education.
UCLA School of Medicine.
University of California, Los Angeles.
Los Angeles. EE.UU.
- **Ángela María Martínez Valverde.**
Growth Regulation Laboratory.
Imperial Cancer Research Fund. Londres.
Reino Unido.

- **Vicenta Soledad Martínez Zorzano.**
Epithelial Cell Biology Laboratory.
Imperial Cancer Research Fund. Londres.
Reino Unido.
- **Ramón Merino Pérez.**
Department of Pathology.
University of Michigan Medical School.
Ann Arbor. EE.UU.
- **Consuelo Modesto Caballero.**
Department of Rheumatology and Immunology.
Hospital for Sick Children. Toronto. Canadá.
- **Ángeles Sonia Olmeda García.**
Department of Tropical Public Health.
Harvard School of Public Health. Boston.
EE.UU.
- **Julián Panés Díaz.**
Department of Physiology.
School of Medicine in Shreveport.
Louisiana State University. Shreveport. EE.UU.
- **Beatriz de Pascual-Teresa Fernández.**
Department of Chemistry and Biochemistry.
University of California, Los Angeles.
Los Angeles. EE.UU.
- **María Teresa Pérez García.**
Department of Cardiology.
School of Medicine.
Johns Hopkins University. Baltimore. EE.UU.
- **Isabel Pérez Otaño.**
Laboratory of Integrative Biology.
National Institute of Environmental Health
Sciences.
National Institutes of Health.
Research Triangle Park. EE.UU.
- **María Jesús Pérez Pérez.**
Rega Institute.
Universiteit Leuven. Lovaina. Bélgica.
- **Francisco Fernando Pérez Pla.**
School of Physical Sciences and Engineering.
King's College.
University of London. Londres. Reino Unido.
- **Rafael Pulido Murillo.**
Division of Tumor Immunology.
Dana-Farber Cancer Institute. Boston. EE.UU.
- **Juan José Rubio Coque.**
Laboratory of Cellular and Molecular Biology.
National Cancer Institute.
National Institutes of Health. Bethesda. EE.UU.
- **Juan Ruiz Echeverría.**
Division of Gastroenterology-Hepatology.
School of Medicine.
University of Connecticut Health Center.
Farmington. EE.UU.
- **Juan José Sastre Belloch.**
Unité INSERM 99.
Hôpital Henri Mondor. Créteil. Francia.
- **María Henar Valdivieso Montero.**
Department of Molecular Biology.
Scripps Research Institute. La Jolla. EE.UU.
- **Ángel Vidal Gómez.**
Department of Chemistry and Biochemistry.
University of California, Los Angeles.
Los Angeles. EE.UU.
- **Marina Villegas Gracia.**
Laboratoire de Céramique.
École Polytechnique Fédérale de Lausanne.
Lausana. Suiza.



ÍNDICE DE PUBLICACIONES
(1992/1993)

ÍNDICE DE PUBLICACIONES (1992/1993).

CICLO DE CONFERENCIAS DE LA REAL
ACADEMIA ESPAÑOLA PRONUNCIADAS
EN LA FUNDACIÓN RAMÓN ARECES.
Fundación Ramón Areces, Madrid, 1992.

LOS LUGARES COLOMBINOS Y SU ENTORNO.
Diego Ropero-Regidor, director.
Patronato Quinto Centenario. Huelva.
Sociedad Estatal Quinto Centenario.
Fundación Ramón Areces, Madrid, 1992.

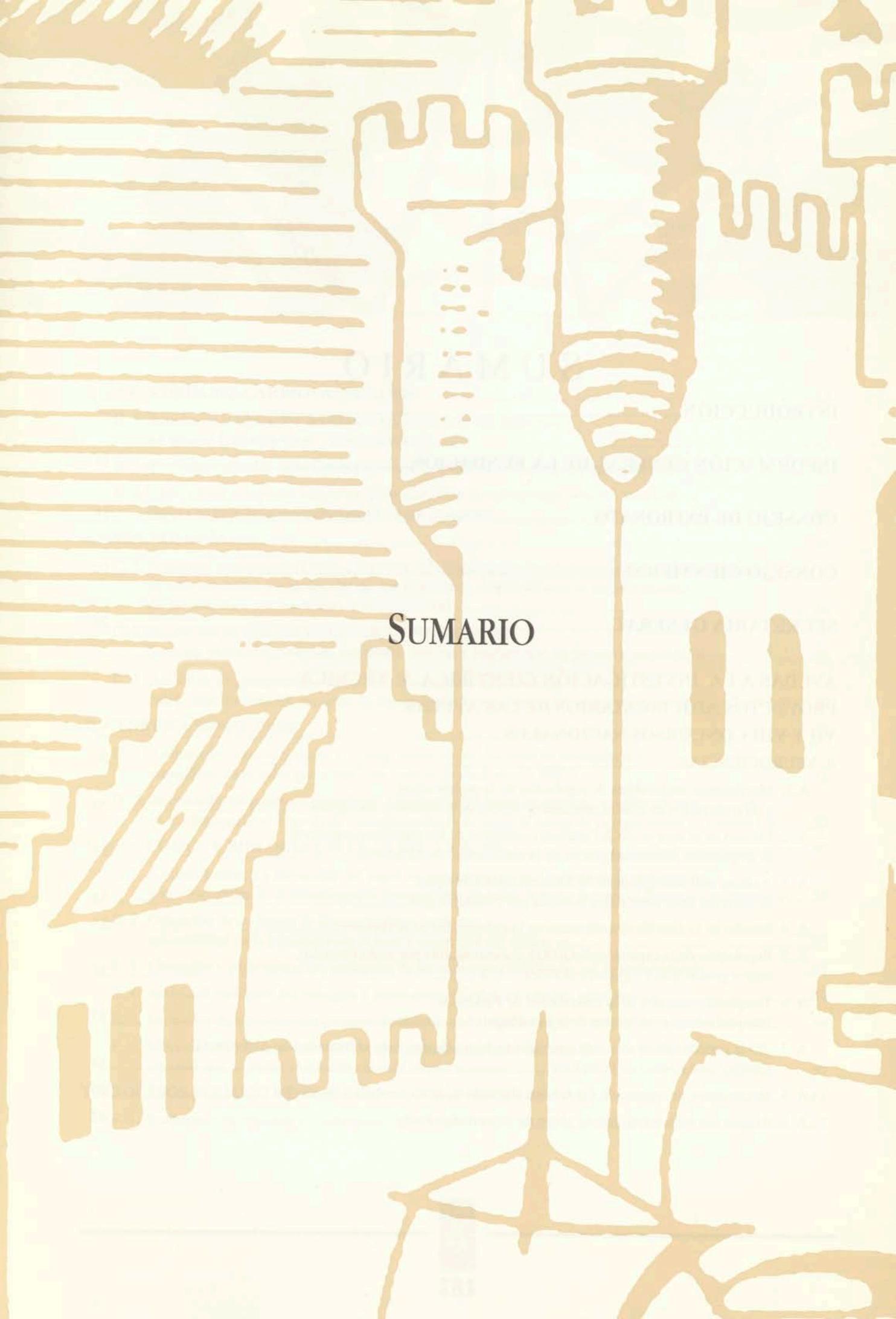
AVANCES EN ENDOCRINOLOGÍA CELULAR
Y MOLECULAR.
Felipe F. Casanueva, C. Diéguez, eds.
Fundación Ramón Areces, Madrid, 1992.

PEPTIDOS REGULADORES
GASTROINTESTINALES Y RECEPCIÓN Y
TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES GENERADAS
POR HORMONAS POLIPEPTÍDICAS,
TIROIDEAS Y ESTEROIDEAS.
Enrique Blázquez, Jorge Tamarit, eds.
Fundación Ramón Areces, Madrid, 1992.

*MONUMENTA ECCLESIAE TOLETANAE HIS-
TORICA. LAS RENTAS DEL REY. SOCIEDAD
Y FISCO EN EL REINO CASTELLANO DEL
SIGLO XIII (2 TOMOS).*
Francisco J. Hernández.
Fundación Ramón Areces, Madrid, 1993.

CICLO DE CONFERENCIAS DE LA REAL
ACADEMIA DE LA HISTORIA PRONUNCIADAS
EN LA FUNDACIÓN RAMÓN ARECES.
Fundación Ramón Areces, Madrid, 1993.



The background features a complex, abstract pattern of orange and yellow lines and shapes. On the left, there are several horizontal, slightly wavy lines. In the center, a vertical line runs down the page, with a series of small, vertical, rectangular shapes along its left side. To the right of this vertical line, there are several larger, irregular shapes, including a large, rounded, teardrop-like shape at the top right and a large, irregular shape at the bottom right. The overall style is reminiscent of a technical drawing or a stylized architectural plan.

SUMARIO

SUMARIO

| | |
|--|----|
| INTRODUCCIÓN | 5 |
| INFORMACIÓN GENERAL DE LA FUNDACIÓN | 11 |
| CONSEJO DE PATRONATO | 15 |
| CONSEJO CIENTÍFICO | 19 |
| SECRETARÍA GENERAL | 23 |
| AYUDAS A LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA. PROYECTOS ADJUDICATARIOS DE LAS AYUDAS. VII Y VIII CONCURSOS NACIONALES | 27 |
| A. NEUROCIENCIAS | 30 |
| A.1. Mecanismos moleculares de regulación de la proliferación y diferenciación de células neuronales: efecto de hormonas y oncogenes..... | 30 |
| A. 2. Estudio de la aportación del análisis cualitativo de los trastornos cognitivos al diagnóstico diferencial precoz de la enfermedad de Alzheimer..... | 31 |
| A. 3. Análisis multidisciplinar de la diferenciación fenotípica de diversos tipos neuronales inducida por células de glia..... | 32 |
| A. 4. Estudio de la función neuroinmune en la enfermedad de Alzheimer..... | 33 |
| A. 5. Regulación de la expresión de GHRH y somatostatina por ácido retinoico, ácidos grasos libres y glucocorticoides | 35 |
| A. 6. Trasplantes neurales en la enfermedad de Parkinson. Búsqueda de nuevas fuentes de tejido donante | 37 |
| A. 7. ¿Es la concentración sérica de aluminio un factor de riesgo de enfermedad de Alzheimer? Estudio caso-control en Pamplona | 39 |
| A. 8. Mecanismos de regulación del sistema de neurotransmisión beta-adrenérgico..... | 40 |
| A. 9. Regulación de la expresión de genes de neurotransmisores | 42 |

| | |
|--|----|
| B. ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES | 42 |
| B. 1. Estudio de la liberación del óxido nítrico derivado del endotelio en arterias humanas sanas y arteriosclerosas..... | 42 |
| B. 2. Problemas actuales en la Cardiología intervencionista. Crioterapia y aterosclerosis | 44 |
| B. 3. Papel de los receptores adhesivos plaquetarios en la enfermedad oclusiva vascular. Efecto de la terapia antitrombótica en estos receptores | 46 |
| C. INMUNOLOGÍA | 48 |
| C. 1. Síndrome autoinmune (Lupus-Like) asociado a inducción de tolerancia neonatal a aloantígenos: estudio citométrico y molecular de los fenómenos implicados en el reconocimiento de aloantígenos por las células T autorreactivas | 48 |
| C. 2. Receptores de adhesión y migración del sistema inmune: Biología molecular, relación, estructura-función e implicación en procesos patológicos | 49 |
| C. 3. Acción de los glucocorticoides y otros compuestos relacionados con la superfamilia del receptor de esteroides en la regulación del receptor de interleukina 2 | 50 |
| D. GENÉTICA MOLECULAR | 51 |
| D. 1. Aislamiento, caracterización y clonaje molecular de factores de transcripción específicos de tiroides que están bajo control de insulina y/o IGF-1..... | 51 |
| D. 2. Inactivación de genes en mamíferos. Generación de líneas de ratones con alteraciones en el citoesqueleto, a través de recombinación homóloga de genes de citoqueratinas en células ES..... | 52 |
| E. BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA CELULAR DEL CÁNCER | 53 |
| E. 1. Análisis genético y molecular del papel de algunos genes de <i>Drosophila</i> homólogos de proto-oncogenes en el mecanismo de transducción de señal de torso durante el desarrollo embrionario | 53 |
| E. 2. Obtención de un banco de líneas celulares humanas: aplicabilidad en la investigación celular y molecular del cáncer | 55 |
| E. 3. Clonación y caracterización molecular de un nuevo gen implicado en leucemogénesis..... | 55 |
| E. 4. Actividad biológica del oncogén y proto-oncogén <i>erbA</i> en células nerviosas..... | 57 |
| E. 5. Funciones de serin-treonin (protein) fosfatasas en la regulación de protooncogenes nucleares..... | 58 |
| E. 6. Mecanismo de la inhibición del crecimiento celular por la melatonina: estudios con modelos experimentales de cáncer mamario..... | 59 |
| F. PROCESOS FERMENTATIVOS: TECNOLOGÍAS MICROBIANAS | 61 |
| F. 1. Producción microbiana de carotenos y giberelinas | 61 |

| | |
|--|----|
| F. 2. Biología molecular de las autolisinas de <i>Clostridium acetobutylicum</i> y su influencia en la producción de solventes | 63 |
| F. 3. Contribución al estudio y mejora de la fermentación maloláctica: aplicación de la tecnología genética | 65 |
| G. AGRICULTURA: CONTROL BIOLÓGICO DE PLAGAS | 66 |
| G. 1. Control biológico de <i>Frankliniella occidentalis pergande</i> (Thysanoptera; Thripidae) en las islas Canarias | 66 |
| G. 2. Control biológico de la caída de plántulas (“Damping-Off”) de la remolacha azucarera causada por hongos filamentosos | 68 |
| H. EL MEDIO AMBIENTE | 69 |
| H. I. En general..... | 69 |
| H. I. 1. Sistemas de control del crecimiento vegetal en los canales y embalses del trasvase Tajo-Segura en la provincia de Murcia | 69 |
| H. I. 2. Empleo de bacterias como herramientas analíticas en la determinación de metales tóxicos en muestras medioambientales | 70 |
| H. I. 3. Análisis del impacto ambiental de la extracción de turba en las turberas asociadas al río Guadiana en las zonas próximas al desagüe del acuífero de la llanura manchega e interés de su conservación..... | 71 |
| H. I. 4. Recuperación de lignina y depuración de efluentes de industrias de pastas de celulosa mediante ultrafiltración y ósmosis inversa | 73 |
| H. I. 5. Un sistema para la detección rápida de algas tóxicas (dinoflagelados y cianofíceas) en aguas marinas y continentales | 75 |
| H. I. 6. Defensa de la biodiversidad: Fitoquímica de especies vegetales en vía de extinción, estudio estructural, biogénético y farmacológico de sus componentes bioactivos | 76 |
| H. I. 7. Aplicación de la bioluminiscencia en la detección y control de microorganismos genéticamente manipulados y liberados al medio ambiente | 78 |
| H. II. Defensa del medio ambiente. Recuperación del hábitat..... | 81 |
| H. II. 1. Recuperación de fondos arenosos litorales: procesos de colonización y afianzamiento de sedimentos por angiospermas marinas..... | 81 |
| H. II. 2. Seguimiento de la colonización y rendimiento de los arrecifes artificiales para la recuperación de los fondos de la zona costera de Baleares | 83 |
| H. II. 3. Desarrollo de un sistema de evaluación de genotoxicidad en plantas: su aplicación a contaminantes industriales..... | 84 |
| I. CIENCIA DE MATERIALES | 85 |
| I. 1. Estudio y caracterización de aleaciones superplásticas a base de aluminio y zinc | 85 |
| I. 2. Síntesis cerámica y electroquímica de superconductores de alta temperatura. Aplicaciones electroquímicas..... | 86 |
| I. 3. Preparación y caracterización electroquímica de películas superficiales de metal-porfirinas sobre diferentes soportes metálicos mediante el sistema de Langmuir-Blodgett..... | 87 |
| I. 4. Preparación de precursores cerámicos de tamaño coloidal. Caracterización de sus propiedades eléctricas y de estabilidad | 89 |
| I. 5. Obtención de materiales ultrafinos mediante reacciones químicas en microemulsiones..... | 90 |
| I. 6. Formación y caracterización de películas de materiales de alta dureza obtenidos mediante pulverización catódica asistida por magnetrón en plasmas reactivos..... | 91 |

| | |
|--|------------|
| I. 7. Epitaxia de siluros en área seleccionada por deposición a partir de vapores metalorgánicos con un microscopio de efecto túnel | 92 |
| I. 8. Química de intercalación de especies donadoras de electrones en compuestos con estructura laminar desajustada (Misfit Layer Compounds) | 93 |
| I. 9. Fluctuaciones termodinámicas y disipación en los óxidos de cobre superconductores: aspectos básicos y aplicados..... | 94 |
| J. CIENCIAS DE LA TIERRA | 95 |
| J. 1. Rehabilitación de zonas afectadas por incendios forestales (zonas semiáridas)..... | 95 |
| J. 2. Estudio fitosociológico integral, modelos de evaluación biológica y restauración de la vegetación en un territorio amenazado por procesos de desertificación. Cuenca del río Andarax (Almería) | 96 |
| J. 3. Aplicación de leguminosas de crecimiento rápido para la recuperación o estabilización de suelos de zonas áridas o semiáridas..... | 98 |
| J. 4. Investigación de los procesos de deterioro de los materiales pétreos utilizados en los monumentos de la comarca de Caspe (Zaragoza)..... | 99 |
| J. 5. Segmentación tectónica de fallas activas en el sureste de la cordillera Bética (Murcia, Almería y Alicante): contribución a la determinación de riesgos sísmicos | 100 |
| J. 6. Estudio integral del medio físico y natural de la comarca de La Cabrera (León)..... | 101 |
| AYUDAS PUNTUALES | 105 |
| PROYECTOS ADJUDICATARIOS DE LAS AYUDAS | 106 |
| 1. Bases celulares de la hipertensión arterial | 106 |
| 2. Viabilidad del empleo de máquinas de absorción que utilizan energía solar como fuente de calor para la refrigeración de instalaciones rurales de tipo agrario | 107 |
| 3. Secuenciación del genoma del virus <i>molluscus contagiosum</i> | 108 |
| 4. Origen y desarrollo de la Bioquímica y la Biología molecular en España..... | 109 |
| 5. Conservación y recuperación de las poblaciones españolas de salmón | 110 |
| 6. Valor pronóstico de la respuesta inmunitaria en pacientes afectos de enfermedad neoplásica, con adecuado soporte nutricional | 111 |
| COLABORACIÓN CON OTRAS INSTITUCIONES | 115 |
| ACTIVIDADES DOCENTES Y CULTURALES..... | 121 |
| I. CICLOS DE CONFERENCIAS | 122 |
| I. 1. España y la Unión Política y Económica Europea..... | 122 |
| I. 2. Ciclo de conferencias en colaboración con la Real Academia de la Historia..... | 122 |
| I. 3. Tercer ciclo de conferencias de Iniciación a la investigación en Microbiología..... | 123 |
| I. 4. European-American conference of Neurology | 124 |
| I. 5. Primer ciclo de conferencias de Iniciación a la investigación en Bioquímica | 125 |
| I. 6. Science policy and science funding. The British experience | 127 |

| | |
|--|------------|
| I. 7. Europa en sus orígenes | 128 |
| I. 8. Ciclo de conferencias: Música de Cámara. Viena y el Cuarteto | 128 |
| I. 9. Cuarto ciclo de conferencias de Iniciación a la investigación en Microbiología | 129 |
| I. 10. La Medicina Interna: pasado y presente | 130 |
| II. JORNADAS DE ESTUDIOS Y SIMPOSIOS | 131 |
| II. 1. International Symposium: Working towards new and improved vaccines | 131 |
| II. 2. El lenguaje eléctrico de las células. (Simposio en honor del Profesor Erwin Neher, premio Nobel de Medicina, 1991)..... | 133 |
| II. 3. International Symposium: Human oncogenes. The second decade | 133 |
| II. 4. Instituto Mundial de las Ciencias. Reunión sobre la ciencia y los problemas del mundo..... | 135 |
| II. 5. International Symposium: Biotechnology. The future, today | 136 |
| II. 6. Simposio internacional: Avances en patogénesis y terapia en la infección por el virus del Sida | 137 |
| II. 7. Jornadas iberoamericanas sobre medio ambiente y desarrollo..... | 138 |
| II. 8. Reunión internacional: Investigación en enfermedades tropicales. Necesidad de un esfuerzo coordinado mundial | 139 |
| II. 9. Simposio internacional: Nuevos avances en el trasplante renal | 140 |
| II. 10. International Symposium: Recent developments in the assessment of nutritional status | 141 |
| II. 11. International workshop: Alzheimer's disease. Progress for the next decade | 143 |
| II. 12. Simposio internacional: Biología celular y molecular del sistema cardiovascular | 144 |
| II. 13. International workshop: Biotechnological aspects of plant lipids..... | 145 |
| II. 14. I Simposio internacional: Cáncer y medio ambiente..... | 146 |
| II. 15. First international symposium: Selective synthesis mediated by organometallic compounds..... | 147 |
| II. 16. Simposio internacional: Perspectivas actuales de la Genética humana..... | 148 |
| II. 17. Simposio nacional: Los estudios humanísticos y la formación completa de la persona | 148 |
| II. 18. Mesa redonda: Las biotecnologías en un mundo en desarrollo..... | 149 |
| II. 19. Simposio internacional: Envejecimiento del cerebro | 150 |
| II. 20. Symposium on Metabolic regulation in honor of Alberto Sols..... | 151 |
| III. CURSOS INTERNACIONALES PARA POSTGRADUADOS | 153 |
| III. 1. VIII curso internacional: Bioquímica perinatal. Aspectos básicos | 153 |
| III. 2. Biología y nuevas perspectivas clínicas en el cáncer de mama | 154 |
| III. 3. VI curso sobre Biotecnología básica: virus, bacterias y plantas en Biotecnología | 155 |
| III. 4. Avances en Cirugía | 156 |
| III. 5. IV curso sobre Fundamentos moleculares del sistema endocrino. Implicaciones fisiopatológicas: papel de las hormonas y factores de crecimiento sobre los procesos de proliferación y diferenciación celulares | 157 |
| III. 6. Caracterización y aplicaciones de los materiales poliméricos | 158 |
| III. 7. II curso sobre Nutrición: aspectos básicos y clínicos..... | 159 |



| | |
|--|-----|
| III. 8. IX curso sobre Bioquímica perinatal: aspectos patológicos..... | 160 |
| III. 9. Transmisión nerviosa purinérgica | 162 |
| III. 10. VII curso sobre Biotecnología básica: aplicaciones industriales y clínicas de la Biotecnología..... | 163 |
| III. 11. Sistemas semiconductores cuánticos..... | 163 |
| III. 12. Bases celulares de las enfermedades cardiovasculares | 164 |
| III. 13. Receptores para neurotransmisores. <i>Focus</i> receptores de dopamina | 165 |
| III. 14. II curso sobre Patología molecular. Nuevas perspectivas en Oncología..... | 166 |
| III. 15. Protein phosphorylation in signal transduction and cell proliferation | 167 |

**BECAS PARA AMPLIACIÓN DE ESTUDIOS EN UNIVERSIDADES
Y CENTROS DE INVESTIGACIÓN EN EL EXTRANJERO**171

**I. BECAS DE ECONOMÍA (EN GENERAL) Y DERECHO
DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS.....**172

II. BECAS DE CIENCIAS DE LA NATURALEZA.....173

ÍNDICE DE PUBLICACIONES (1992 / 1993)177

FUNDACION RAMON ARECES

