



RASC

Real Academia
Sevillana de Ciencias

Los carbohidratos en la comunicación
celular: el idioma de la vida

discurso pronunciado por el

Ilmo. Sr. D.

José Manuel García Fernández

en el acto de recepción como académico numerario

el día 25 de noviembre de 2024

y

contestación del académico numerario

Ilmo. Sr. D.

Agustín Rodríguez González-Elípe

LOS CARBOHIDRATOS EN LA COMUNICACIÓN CELULAR: EL IDIOMA DE LA VIDA

*Discurso de toma de posesión
como Académico de Número
por el Ilmo. Sr. D. José Manuel García Fernández,
el día 25 de noviembre de 2024*



Excelentísimo Señor Presidente de la Real Academia Sevillana de Ciencias, Excelentísimo Señor Presidente del Instituto de Academias de Andalucía, Ilustrísimas Autoridades,

Ilustrísimos Sres. y Sras. académicos, Queridos compañeros, amigos y familia, Señoras y Señores,

1. AGRADECIMIENTOS Y RECUERDOS

Es para mí un gran honor haber sido elegido para formar parte de esta prestigiosa institución. La oportunidad de colaborar con sus miembros y aprender de ellos en múltiples campos de la ciencia es un privilegio que valoro profundamente. Agradezco a los académicos que me propusieron y a todos aquellos que han apoyado este nombramiento. En especial, mi gratitud al Dr. Rodríguez González-Elipe por honrarme respondiendo a este discurso.

Este logro no es un viaje que uno emprenda solo; es el resultado del apoyo y contribuciones de muchas personas. Es momento de expresar mi agradecimiento a todos los que han sido parte de mi camino, permitiéndome estar aquí, recibiendo el alto honor de ser aceptado como miembro numerario de la Academia Sevillana de Ciencias.

En el ámbito académico, mi agradecimiento a todos mis profesores de la licenciatura de Química, algunos de los cuales han contribuido, y continúan contribuyendo, al prestigio de esta Institución. En cuanto a mi faceta investigadora, debo destacar especialmente a cuatro personas que han marcado decisivamente mi trayectoria. Mi director de Tesis, el Dr. José Fuentes Mota, quien sentó las bases de mi conocimiento en la química de carbohidratos y despertó mi curiosidad por estas fascinantes moléculas. Al Dr. Jacques Defaye, del Centro de Estudios Nucleares de Grenoble, en Francia, por los cinco años de rica colaboración que me brindaron una profunda comprensión de la investigación básica y su aplicación a la solución de problemas sociales. Un recuerdo muy

especial para el Dr. Yoshiyoki Suzuki, de la Universidad de Tokyo, en Japón, pediatra y neurólogo infantil, cuya influencia fue decisiva no solo en lo profesional, sino también en lo personal. Finalmente, la Dra. Carmen Ortiz, cuyo apoyo y compañerismo durante 40 años han sido invaluable. Nuestra trayectoria compartida en la ciencia y en la vida es inseparable y constituye la base de todo lo que puedo contar hoy.

A lo largo de mi carrera científica, he tenido la fortuna de estar rodeado de investigadores e investigadoras excelentes, tanto en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas como en la Universidad de Sevilla. Profesionales de primer nivel, comprometidos y talentosos. Muchísimas gracias a todos.

Dejo para el lugar de honor a mi familia. A mis padres, quienes siempre me apoyaron en todas las decisiones, incluso cuando no eran las más seguras laboralmente. A mis hermanos, con quienes he compartido alegrías y frustraciones. Y, una vez más, a Carmen, y a mis hijos, por soportar las limitaciones de tiempo que la investigación impone. Tengo la firme intención de que no ocurra lo mismo con mis nietas.

Gracias a todos por estar aquí y por ser parte de este momento tan significativo en mi vida.

2. PRÓLOGO Y RESUMEN

Podría seguir dando las gracias, gracias y gracias hasta consumir el tiempo que razonablemente debe durar este discurso, y no sería suficiente. Por ejemplo, gracias a la Academia Sevillana de Ciencias por confiar en mí ya en el año 1997, cuando me concedió el Premio a Jóvenes Investigadores de esta Real Academia, convocado de forma conjunta con la Real Maestría de Caballería de Sevilla. Pero deber obliga, y es momento de repasar, con la perspectiva que dan los años, los temas, los proyectos y los problemas que he tenido la oportunidad de abordar desde que en el año 1988 defendí mi Tesis Doctoral y empecé una aventura que continúa.

En el año 2015 se celebró el 75 aniversario del CSIC y, como Director entonces del Instituto de Investigaciones Químicas, tuve ocasión de asistir al acto institucional en la sede central de Serrano, en Madrid. En aquel entonces, el CSIC estaba adscrito al Ministerio de Economía. Recuerdo que el ministro, quizás con la complicidad inconsciente de algunos, ensalzó la investigación de excelencia, asimilándola a la parte visible de un iceberg. Su razonamiento pretendía justificar los recortes que esperaban: hay que focalizar los recursos en la parte visible de la investigación, no en la que queda por debajo de la línea de flotación. La réplica la dio un investigador insigne, el Dr. José Elguero: “La investigación de excelencia no es la punta de un iceberg, es la cima de una duna; cada grano importa. Si se elimina la arena de la base, toda ella se desmorona” (Fig. 1).

Las palabras que suceden pretenden ilustrar mi grano de arena, confiando en que ayude a que la duna sea cada vez más sólida y más alta. Me centraré en algunos de los aspectos que han sido el eje de mi actividad y que están relacionados con una de las familias de biomoléculas imprescindibles para la vida tal y como la conocemos: los carbohidratos. Más allá de las calorías, les avanzo que ustedes, todos, somos lo que

FIGURA 1
REFLEXIÓN SOBRE LA INVESTIGACIÓN DE EXCELENCIA COMO LA PUNTA
DE UN ICEBERG O COMO LA CIMA DE UNA DUNA



somos por los carbohidratos que nos caracterizan como especie y como individuos. Los carbohidratos permiten a nuestras células reconocer si otra célula es también nuestra o si es de un patógeno, si podemos estar tranquilos o si hay que defenderse, y pueden determinar incluso si un fármaco actúa donde debe o donde no debe.

3. INTRODUCCIÓN Y CONTEXTO: LA PIEDRA ROSETTA DEL LENGUAJE CELULAR

Al leer el prospecto de cualquier medicamento, es común experimentar cierta inquietud ante los posibles efectos secundarios que podría desencadenar. Es cierto que un medicamento aprobado por las agencias regulatorias y recetado por un profesional médico cuenta con niveles de seguridad garantizados. Nuestra sociedad del bienestar se ha construido, en gran medida, sobre la base del acceso a terapias cada vez más eficaces. No obstante, siempre existe un riesgo asociado. En situaciones extremas, como en el caso de los medicamentos utilizados en la quimioterapia contra el cáncer, el equilibrio entre los beneficios y los riesgos es sumamente delicado. Aquí, el especialista debe evaluar no solo si el tratamiento es el más adecuado para combatir el tipo de tumor en cuestión, sino también si el paciente podrá tolerarlo. Es crucial tener en cuenta que estos tratamientos no solo afectan a las células cancerosas, sino que también pueden impactar el tejido sano del organismo (Fig. 2).

FIGURA 2
EL RIESGO DE EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS MEDICAMENTOS



Estos desafíos relacionados con los efectos secundarios se derivan principalmente de que la mayoría de los medicamentos disponibles en la actualidad no pueden distinguir específicamente las células en las que deben actuar. En última instancia, todo se reduce a un problema de comunicación entre el fármaco y las células del cuerpo.

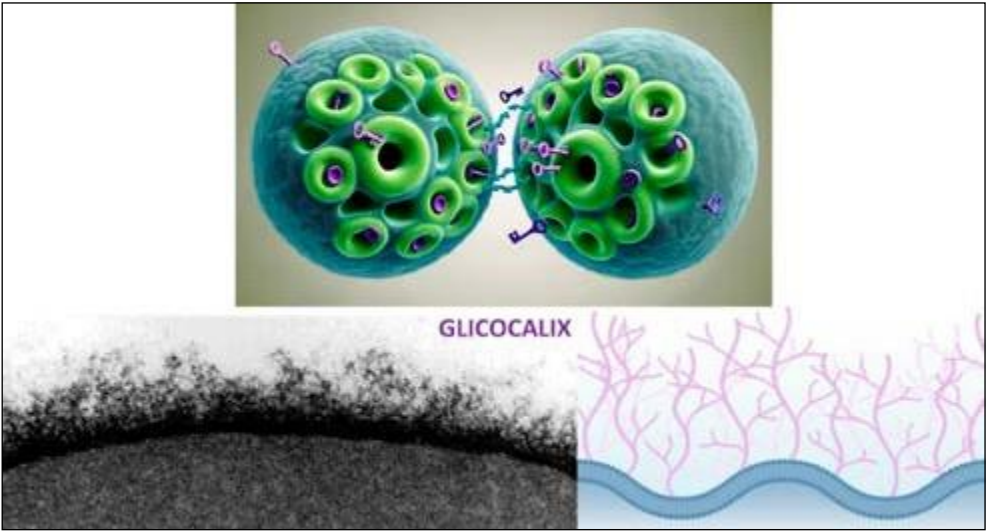
La raíz de esta falta de comunicación no reside en las células, sino en el diseño mismo del medicamento. Las células tienen una notable capacidad para interactuar y reconocerse entre sí de manera precisa. Un ejemplo claro de esto es el proceso de fecundación, que solo puede ocurrir entre gametos de individuos de la misma especie. Del mismo modo, cuando se trata de organismos invasores, la especificidad es la norma: ciertas bacterias pueden causar una infección en el sistema respiratorio, como la neumonía, mientras que otras afectarán, por ejemplo, el sistema digestivo. Este nivel de especificidad celular contrasta con la incapacidad de muchos medicamentos para distinguir entre células sanas y células anómalas, lo que contribuye a los efectos secundarios no deseados que pueden golpear nuestro organismo (Fig. 3).

Prácticamente desde que se formuló la hipótesis de la célula, se sugirió que los procesos de reconocimiento en la biología podrían estar regulados por estructuras complementarias en las membranas celulares, de manera análoga al modelo llave-cerradura propuesto para las enzimas (Lombard 2014). Sin embargo, hasta mediados del siglo XX, la naturaleza química de las moléculas involucradas en estos procesos era completamente desconocida. Durante la década de 1960, una serie de descubrimientos revelaron de manera concluyente que los azúcares eran los principales responsables de estos fenómenos de reconocimiento celular. El más significativo de estos hallazgos fue la identificación de un revestimiento glucídico en la membrana celular, compuesto por oligosacáridos unidos a proteínas o lípidos de membrana. Esto implicaba que cualquier agente externo que interactuara con la célula debía primero atravesar este revestimiento glucídico, denominado glicocáliz, el cual, además, es distintivo de cada tipo celular (Wisnovsky & Bertozzi, 2022; Fig. 4). El hallazgo transformó por completo la percepción que se tenía sobre los azúcares en la comunidad científica. Hasta entonces, los

FIGURA 3
LA COMUNICACIÓN CELULAR, SU IMPORTANCIA EN FENÓMENOS COMO LA FECUNDACIÓN O LOS PROCESOS INFECCIOSOS Y SU FALTA EN LA INTERACCIÓN CON UN FÁRMACO



FIGURA 4
ALEGORÍA DEL MODELO LLAVE-CERRADURA EN EL RECONOCIMIENTO CÉLULA-CÉLULA, IMAGEN DEL GLICOCÁLIX EN EL EXTERIOR DE LA MEMBRANA CELULAR Y REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DEL MISMO



carbohidratos habían sido considerados biomoléculas secundarias en comparación con los ácidos nucleicos y las proteínas, a los que se les asignaban las funciones más cruciales para la vida. Se pensaba que los azúcares estaban principalmente asociados con funciones estructurales, como la celulosa en las plantas o la quitina en el exoesqueleto de los insectos, o con el almacenamiento de energía, como el almidón y el glucógeno.

Desde el punto de vista químico, los azúcares son compuestos complejos y multifacéticos que pueden resultar desafiantes e incluso irritantes para los investigadores. Tomemos el ejemplo de la D-glucosa, el componente más abundante en la naturaleza, especialmente como elemento base de la celulosa en la masa forestal. Aunque es posible cristalizar la D-glucosa y obtenerla en su forma pura, al disolverla en agua nos encontramos con al menos cinco especies diferentes, y todas ellas son glucosa y pueden generar las otras cuatro de manera espontánea. Esta multiplicidad puede explicarse químicamente, pero su gestión no es sencilla. Además, los azúcares forman parte de lo que conocemos como moléculas quirales, que son inequivalentes a su imagen especular. Nosotros mismos somos quirales; por ejemplo, nuestra imagen reflejada en un espejo tendría el corazón en el lado derecho en lugar del izquierdo. Pero, mientras que en los humanos la imagen especular no existe en el mundo real, para muchos azúcares ambas formas se encuentran en la naturaleza (Fig. 5).

FIGURA 5
REPRESENTACIÓN DE LA MOLÉCULA DE D-GLUCOSA E IMAGEN ILUSTRANDO LA INEQUIVALENCIA DE UNA PERSONA Y SU REFLEXIÓN EN EL ESPEJO



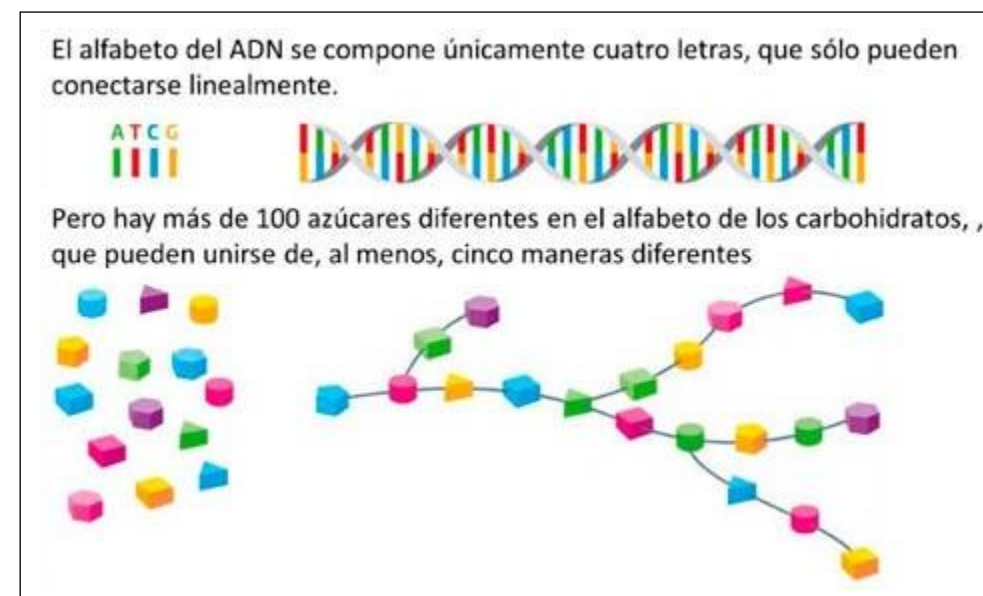
A esta complejidad se suma la variedad estructural y las formas en que dos unidades de azúcar pueden conectarse entre sí, que son innumerables. Para los químicos, esto puede representar un desafío considerable, pero para las células, y para la vida en general, representa una oportunidad única para almacenar una información sumamente diversa en un espacio reducido. Los carbohidratos son las biomoléculas que permiten el

mayor número de combinaciones posibles, lo que significa una capacidad excepcional para codificar información por unidad de masa, en comparación con las proteínas o los ácidos nucleicos. Por ejemplo, con un aminoácido o un nucleótido se puede construir un único oligómero lineal, independientemente del número de repeticiones. Sin embargo, con un simple monosacárido, si consideramos una sucesión lineal de un componente repetido cinco veces, ya existen más de 17.000 posibilidades. Esta diferencia se amplía exponencialmente si incluimos cinco monómeros diferentes, superando los 20 millones de combinaciones posibles, en comparación con las 120 para ácidos nucleicos o proteínas. Con seis unidades, ya superamos el billón (Laine 1997; Fig. 6).

Los azúcares, por lo tanto, constituyen el alfabeto ideal para encriptar el “código fuente” que determina las diferencias entre las células de todos los organismos vivos y el estado en que se encuentra cada una de esas células. A diferencia de la estructura de las proteínas, que está codificada en el genoma, la estructura de los carbohidratos depende de la expresión de un conjunto de enzimas en una ubicación específica, lo que los hace ideales para distinguir y etiquetar las singularidades que caracterizan a un organismo complejo. No todas nuestras células son iguales; varían según su ubicación y función; incluso en un mismo individuo, pueden cambiar en respuesta a factores como el embarazo o la enfermedad, aunque la información genética sea la misma.

Hasta los albores del siglo XXI, la hipótesis generalmente aceptada era que el grado de evolución de los diferentes organismos se medía por el volumen de su genoma, es decir, el número de genes. El razonamiento detrás de esta idea era lógico: los genes son

FIGURA 6
COMPARACIÓN DE LA CAPACIDAD PARA CODIFICAR INFORMACIÓN DE LOS ÁCIDOS NUCLEICOS Y DE LOS CARBOHIDRATOS



las unidades funcionales que determinan la herencia y, como son los responsables de codificar las proteínas (el proteoma), se pensaba que a más genes, más diversidad de proteínas y, por ende, mayor complejidad. Para respaldar esta teoría y trazar el mapa genético humano, se lanzó en la década de 1980 el Proyecto Genoma Humano. En febrero de 2001, este proyecto publicó sus resultados hasta la fecha, presentando una secuencia completa de aproximadamente el 90 por ciento de los tres mil millones de pares de bases en el genoma humano, lo que permitió estimar el número de genes humanos en alrededor de 33.000 (International Human Genome Sequencing 2001; Venter *et al.* 2001). Este número es mayor que el que se había determinado previamente para una planta común que suele crecer en las cunetas de las carreteras, *arabidopsis*, o para la mosca de la fruta, lo que resultaba reconfortante.

Sin embargo, la sorpresa surgió cuando se completó el genoma de la planta de arroz y se descubrió que su número de genes era aproximadamente el doble que el del genoma humano (Yu *et al.*, 2005). Ante esta evidencia, los científicos se enfrentaban a dos alternativas: (a) admitir que la planta de arroz era un organismo más complejo que el *Homo sapiens*, o (b) revisar la teoría aceptada hasta ese momento. Se optó por lo segundo: no se necesitaban más proteínas, y por lo tanto más genes, para alcanzar una mayor complejidad. De hecho, lo que marca la diferencia es la capacidad de un organismo para modificar sus proteínas y que puedan así ejercer diferentes funciones. Y en más del 50% de los casos, estas modificaciones implican la incorporación de carbohidratos para formar glicoproteínas (Fig. 7).

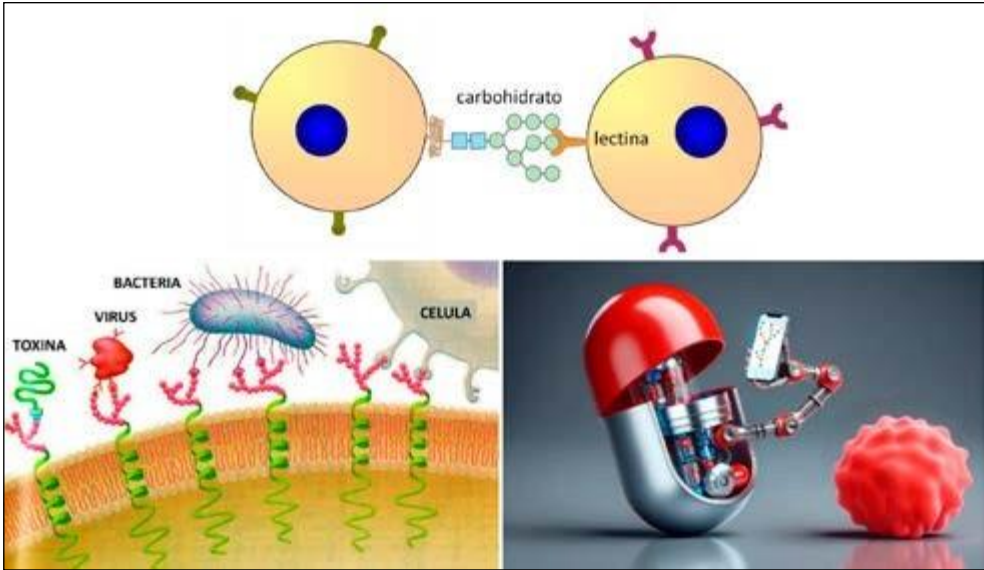
FIGURA 7
COMPARATIVA DEL NÚMERO DE GENES DEL *HOMO SAPIENS* Y DE OTROS ORGANISMOS



Por lo tanto, no es el genoma ni el proteoma lo que hace que los humanos sean más complejos o más inteligentes que otros organismos, sino la capacidad de nuestras células para almacenar y transmitir información utilizando el conjunto de carbohidratos que nos caracteriza, conocido como el glicoma. La toma de conciencia de la función fundamental de los azúcares en la biología celular ha dado lugar a un nuevo campo especializado de la ciencia, que integra disciplinas que van desde la química y la física hasta la biología y la medicina, al que nos referimos con el término “glicociencias”.

Supongamos que deseamos prevenir o tratar una infección vírica respiratoria. A la vista de lo comentado, si queremos desarrollar un fármaco que se dirija de manera certera al lugar de la infección, es imperativo comprender el código de carbohidratos que permite al virus infectar las células pulmonares y descifrar esta información para poder integrarla en el diseño del propio fármaco. Necesitamos que los medicamentos hablen el lenguaje de las células. Un medicamento basado en la estructura de los carbohidratos naturales es lo que denominamos un glicofármaco. Entre los más populares se encuentran los oligosacáridos relacionados con la heparina, utilizados como agentes antitrombóticos. Una estrategia alternativa consistiría en combinar un principio activo con un carbohidrato que actúe como motivo de reconocimiento para un receptor celular específico, una “lectina”, término que, como “electo” procede del latín “lectus”, que significa “escogido” o “seleccionado”. De esta manera, transportaríamos este principio activo al lugar donde se requiere (Fig. 8).

FIGURA 8
REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LA INTERACCIÓN CARBOHIDRATO-LECTINA, SU IMPORTANCIA EN MÚLTIPLES EVENTOS CELULARES Y ALEGORÍA DEL CONCEPTO DE “GLICOMEDICAMENTO”

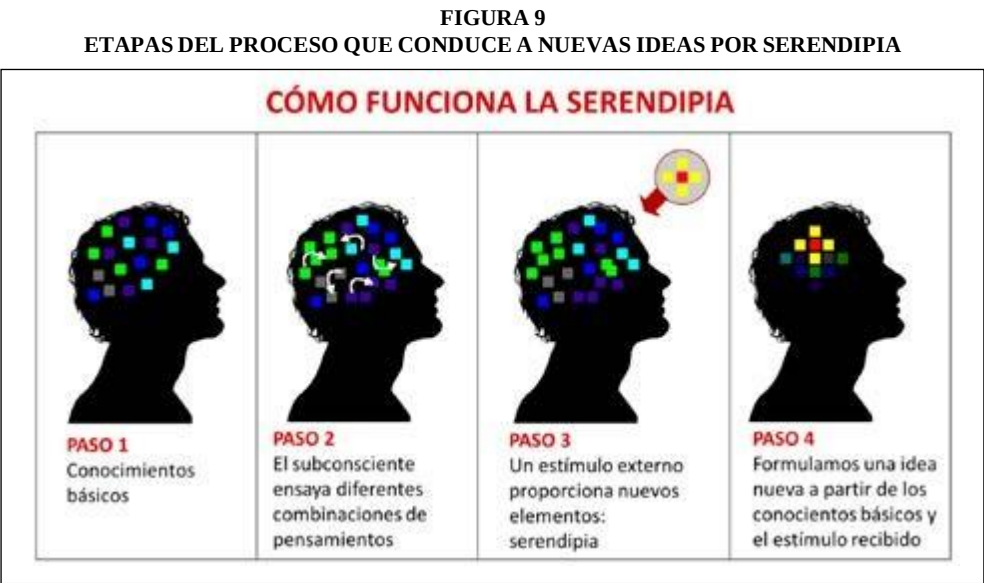


En conclusión, la integración de los azúcares en el diseño de medicamentos representa una revolución en la farmacología moderna. Comprender y utilizar el glicoma nos permitirá desarrollar terapias más específicas y con menos efectos secundarios, llevando la medicina a un nuevo nivel de precisión y eficacia.

4. GLICOFÁRMACOS: ATACANDO LAS ENFERMEDADES RARAS

Ambas aproximaciones, el diseño de glicofármacos y el diseño de glicotransportadores, tienen un enorme potencial en medicina y han sido pilares importantes de mi carrera investigadora. Las patologías específicas a las que hemos dirigido nuestros esfuerzos han estado determinadas por las colaboraciones que hemos establecido con colegas en la academia y la industria. Quiero hacer un inciso aquí: estar abiertos a colaborar y ser proactivos en establecer colaboraciones con todos los sectores es fundamental, tanto en investigación básica como aplicada. La oportunidad de realizar avances significativos se multiplica si abordamos los problemas desde diversas disciplinas.

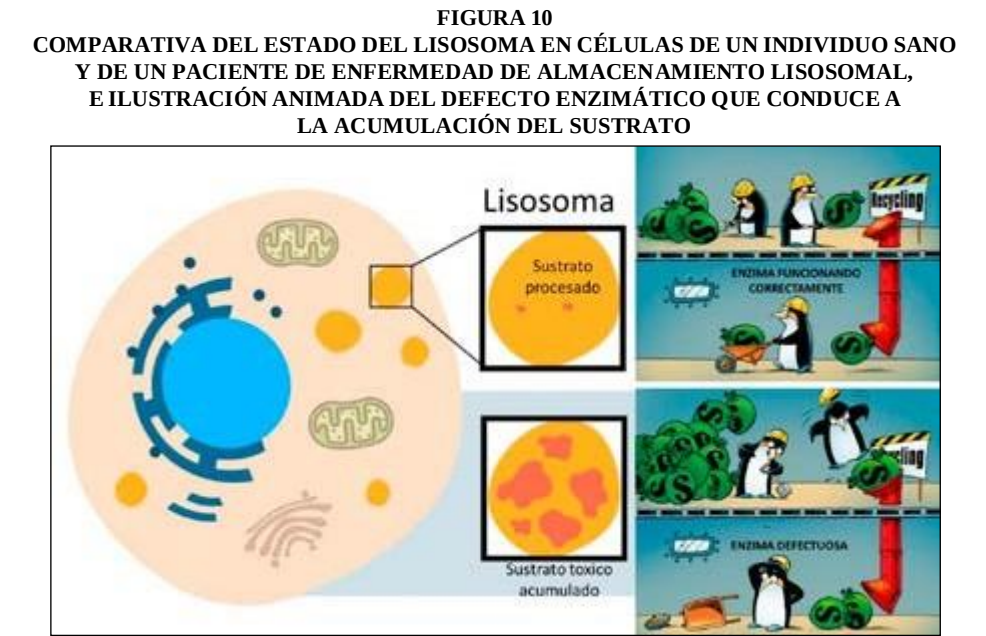
A los investigadores se nos suponen los conocimientos en nuestro campo y la capacidad de combinarlos, esa es la base. Pero las colaboraciones aportan estímulos muy poderosos para que surjan ideas y se abran caminos que no habíamos anticipado. El azar puro no existe en investigación, no es una lotería. La serendipia, esas ideas que surgen de un comentario o de una conversación con alguien que no es de tu campo, son las que hacen la diferencia (The Horizons Tracker 2015; Fig. 9).



En lo relativo a la concepción de nuevos glicofármacos, por serendipia y gracias al apoyo generoso de la Fundación Ramón Areces, a principios del nuevo milenio nos vimos inmersos en un proyecto que buscaba explorar terapias para el tratamiento de enfermedades raras. Estas son afecciones poco frecuentes que padece una pequeña fracción de la población y, lamentablemente, los recursos dedicados a la investigación de sus causas y posibles terapias son escasos. Como expresó el Doctor en Farmacia y ex-Ministro de Educación y Ciencia, Federico Mayor Zaragoza: “Todos los seres humanos somos iguales en dignidad y debemos protegernos de la misma manera. Para una persona que convive con una determinada patología, su enfermedad es su día a día, no algo excepcional ni raro, y eso es lo que verdaderamente importa”.

En el año 2003 (Matsuda *et al.* 2003) nos topamos con una publicación que presentaba una estrategia innovadora para el tratamiento de una familia particular de enfermedades raras: las enfermedades de depósito lisosomal. En ese momento, no disponíamos de financiación específica para este tema, pero nos impresionó profundamente la realidad de estos pacientes. Aprendimos que los carbohidratos desempeñaban un papel decisivo en la progresión de sus patologías y descubrimos que también podían ser parte de la solución. Simplemente, no podíamos dejar pasar la oportunidad de contribuir a este campo.

Las enfermedades de depósito lisosomal se originan por la mutación de un gen que causa defectos en una enzima crucial para el metabolismo de carbohidratos en los lisosomas, los orgánulos encargados del reciclaje de las biomoléculas. Como consecuencia, la cadena de procesado se detiene y el último componente se acumula de manera exagerada en las células, provocando toxicidad (Fig. 10).

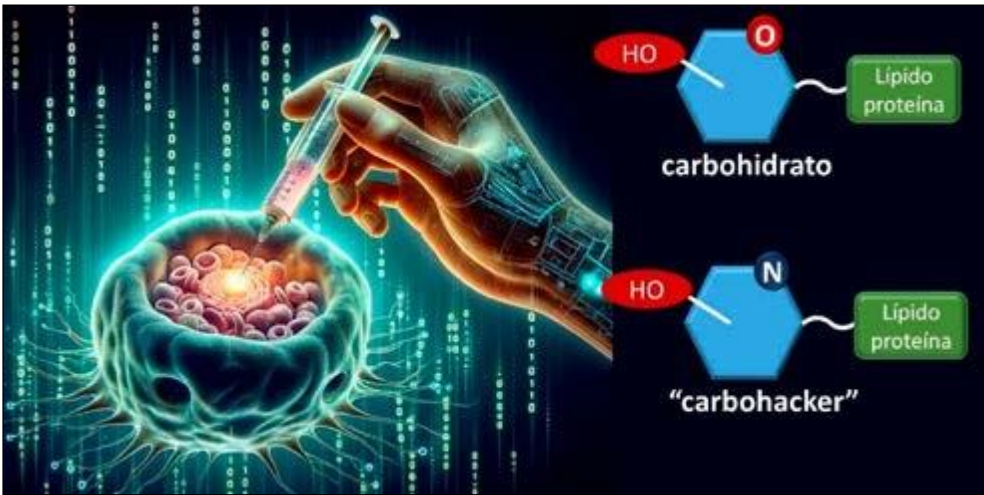


Son situaciones dramáticas, donde el paciente es generalmente asintomático los dos primeros años de vida. Luego, la enfermedad debuta y comienza un deterioro físico y neurológico que puede ser más o menos rápido. Irónicamente, la mutación no inhabilita la enzima; podría funcionar, pero el propio paciente la destruye. El problema es que no se pliega correctamente, y esto hace que no pase el control de calidad del organismo. El artículo que descubrimos proponía rescatar esta enzima, utilizando una molécula que imite al carbohidrato que procesaría en una persona sana. La proteína se plegaría correctamente alrededor de la molécula, y esta la acompañaría de manera segura hasta el lugar donde se acumula el sustrato sacarídico, restaurando así su actividad. Este mecanismo se conoce como “terapia de chaperona farmacológica” (Platt 2018).

Sin entrar en detalles de la química, la estrategia general consistía en diseñar compuestos que la célula pudiese confundir con sus propios carbohidratos, permitiéndonos así interferir en sus comunicaciones y hackear o incluso reprogramar su disco duro. En colaboración con el investigador japonés que lideraba estos trabajos, un neurólogo infantil y una persona excepcional, descubrimos que sustituyendo un elemento clave en la estructura de los azúcares, un átomo de oxígeno por un átomo de nitrógeno en una localización precisa, podíamos efectivamente conseguir este objetivo de manera casi quirúrgica (Fig. 11).

Fue especialmente emocionante comprobar que algunos de los compuestos eran capaces de revertir el daño en el sistema nervioso central en ratones humanizados, no solo desde el punto de vista histológico, en un corte cerebral, sino también en términos neurológicos. El ratón tratado recuperaba habilidades motoras y se atenuaban todos los síntomas de la enfermedad (Takai 2013).

FIGURA 11
ILUSTRACIÓN DE LA ESTRATEGIA SEGUIDA PARA DISEÑAR ANÁLOGOS DE CARBOHIDRATOS CAPACES DE INTERFERIR EN LOS PROCESOS CELULARES EN LOS QUE ESTOS INTERVIENEN



A partir de ahí el sentido de nuestro trabajo en el laboratorio cambió radicalmente. Las familias con niños que padecen estas enfermedades, los propios niños y las asociaciones de enfermos son realmente héroes. Es inevitable emocionarse al recordar los encuentros. No fue fácil enfrentarse a esas historias, y sigue sin serlo, pero es imposible no comprometerse con estas personas. Casi diez años después, en 2022, la empresa estadounidense Amicus Therapeutics, que tiene en el mercado el único medicamento actualmente aprobado basado en el mecanismo de chaperona farmacológica, el Galafold®, nos contactó. Pusimos entonces en marcha un programa para expandir esta terapia a una cohorte más amplia de afectados. Quizás algunos recuerden la película “Medidas extraordinarias”, protagonizada en 2010 por Harrison Ford y Brendan Fraser. El guion está basado en la historia real del fundador de Amicus Therapeutics, cuyos dos hijos, Megan y Patrick, padecían una de estas enfermedades de depósito lisosomal, la enfermedad de Pompe. La esperanza de vida era entonces de 5 años; ambos han llegado a la edad adulta. En nuestro caso, la enfermedad en la que se centra el proyecto que desarrollamos con ellos es la enfermedad de Fabry, de la que se estima que hay entre 8.000 y 10.000 afectados en el mundo, aproximadamente 500 diagnosticados en España. Es difícil, pero vale la pena intentarlo (Riccio 2020; Fig. 12).

FIGURA 12
ILUSTRACIÓN DE UNA CHAPERONA FARMACOLÓGICA RESCATANDO LA ENZIMA DE UN PACIENTE DE ENFERMEDAD DE FABRY ELABORADA POR LA EMPRESA AMICUS THERAPEUTICS Y CARTEL DE LA PELÍCULA “MEDIDAS EXTRAORDINARIAS” QUE NARRA LA HISTORIA DEL FUNDADOR DE LA COMPAÑÍA

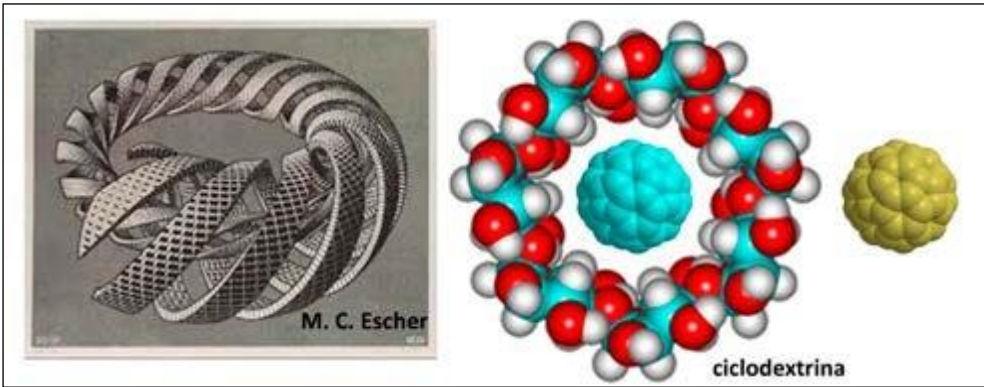


5. GLICOTRANSPORTADORES: DONDE Y CUANDO SE NECESITA

Consideremos ahora una situación mucho más común en el desarrollo de fármacos: disponemos de un medicamento que, en teoría, es efectivo para lograr el efecto deseado, como la eliminación de células tumorales, pero su aplicación en la práctica clínica se ve obstaculizada por problemas de compatibilidad con el entorno biológico. La idea de envolverlo en un revestimiento que proporcione biocompatibilidad y que, además, pueda interactuar con las células, utilizando carbohidratos, es sin duda atractiva. El reto radica en transformar el comportamiento caótico de un azúcar (recordemos la paradoja de la multiplicidad de la glucosa en agua) en una estructura ordenada capaz de cumplir esta función.

En general, los químicos especializados en carbohidratos compartimos el sentimiento expresado por el artista holandés Maurits Cornelis Escher: “Sentimos una atracción irresistible por el caos porque nos encanta producir orden”. Una molécula de glucosa por sí sola es caótica y difícil de controlar. Sin embargo, al conectar de manera precisa 6, 7 u 8 de estas moléculas y cerrar el círculo uniendo la primera con la última, creamos una estructura ordenada conocida como ciclodextrina. Esto automáticamente divide el espacio en dos: el interior de la cavidad que forma la estructura de caja y el exterior. Donde antes reinaba el caos, ahora hemos generado orden. Un fármaco que se encuentre cercano en el espacio puede ahora protegerse alojándose en la cavidad, aprovechando así la biocompatibilidad de los azúcares para desplazarse en el organismo y llegar al sitio de acción (Fig. 13).

FIGURA 13
OBRA DEL ARTISTA HOLANDÉS MAURITS CORNELIS ESCHER Y REPRESENTACIÓN DE UNA MOLÉCULA DE CICLODEXTRINA, MOSTRANDO COMO UN POSIBLE FÁRMACO PUEDE ALOJARSE EN SU CAVIDAD O QUEDAR EN EL EXTERIOR

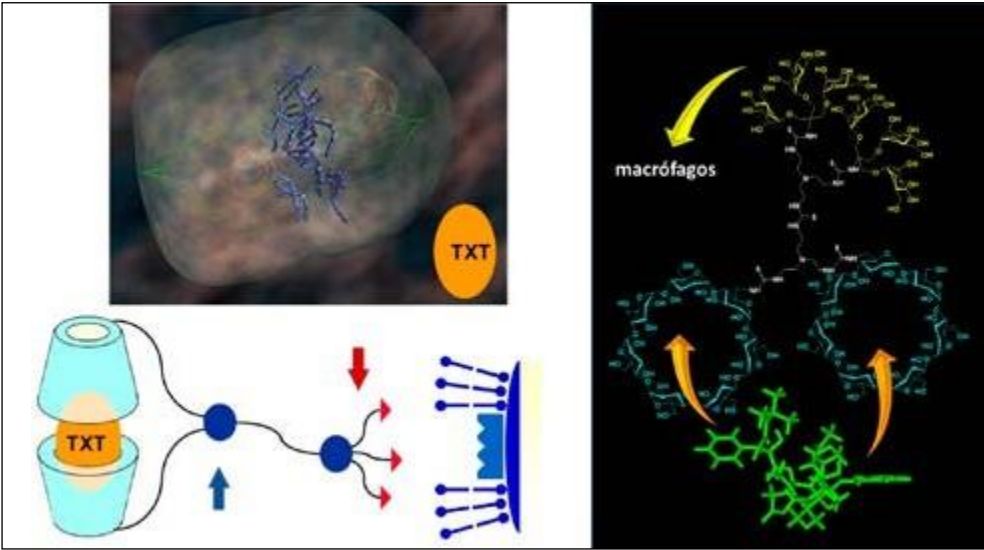


Permítanme compartir un ejemplo concreto: el diseño de un transportador para un medicamento utilizado en quimioterapia contra el cáncer, que permite dirigirlo específicamente a las células del sistema inmunitario. El medicamento en cuestión es un

derivado de una molécula que se descubrió en un árbol, el tejo, y que se comercializa con el nombre de Taxotero®. El Taxotero® inhibe la división celular y, por ende, el crecimiento tumoral. Sin embargo, su solubilidad en agua es mínima, y afecta también a tejidos sanos, con efectos secundarios graves.

El enfoque consistió en crear un caparazón personalizado utilizando dos unidades de ciclodextrinas, que además incorporan una antena para comunicarse directamente con las células del sistema inmunitario. Para lograr esto, en la parte terminal de la antena se incorporaron varias copias de un carbohidrato, la manosa, que es complementario de receptores presentes en la membrana celular de macrófagos, leucocitos, monocitos y otras células responsables de protegernos frente a agresiones externas o internas. Como resultado de estos trabajos, la solubilidad del fármaco aumentó en más de 10.000 veces, mientras se evitaba que otras células se vieran negativamente afectadas (Benito *et al.* 2004; Fig. 14). Es importante destacar que estas investigaciones también surgieron de una colaboración industrial, específicamente con la farmacéutica Rhône Poulenc.

FIGURA 14
IMAGEN DE UNA CÉLULA CUYA DIVISIÓN QUEDA INHIBIDA POR EL FÁRMACO TAXOTERO® (TXT), ILUSTRACIÓN ESQUEMÁTICA DE LA ESTRATEGIA DISEÑADA PARA ELABORAR UN GLICOTRANSPORTADOR DEL MISMO A CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNE Y FÓRMULA DESARROLLADA DE LA MOLÉCULA SINTETIZADA

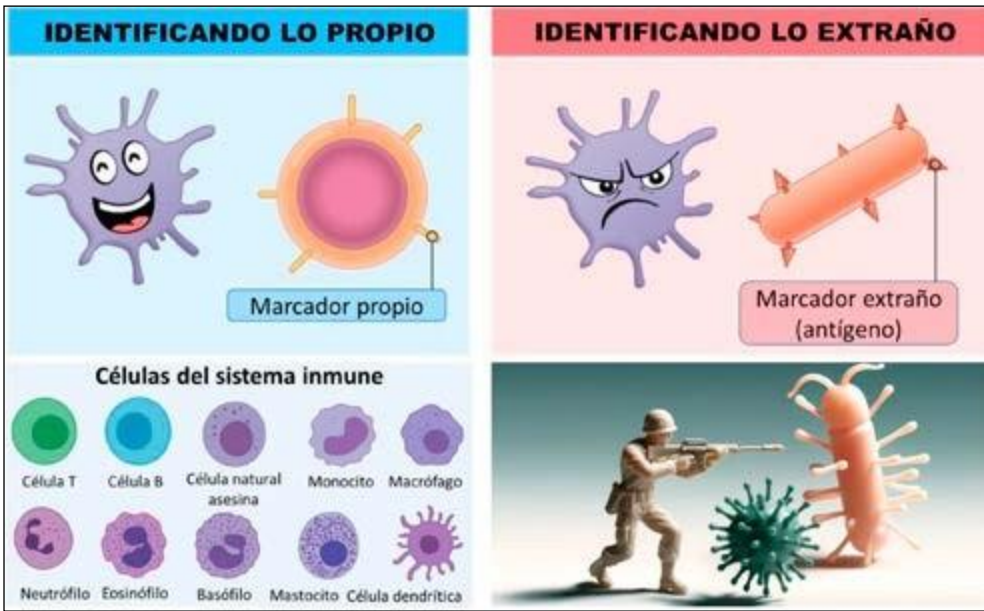


6. LOS CARBOHIDRATOS Y EL SISTEMA INMUNE: “SELF OR NON-SELF”, ESA ES LA CUESTIÓN

Asumido el papel de los azúcares como las biomoléculas depositarias de la información que diferencia las células de un organismo vivo de las de otro, resulta inmediato

entender que desempeñan una función central en la respuesta inmunitaria. Cuando una célula se encuentra con otra, interpreta el código cifrado en los carbohidratos de esta última para determinar si es una aliada, una célula propia (“self”) o extraña, una célula invasora (“non- self”) y, en este segundo caso, desencadena mecanismos de protección. Contamos con un ejército de células especializadas equipadas con una variedad de receptores para interceptar las señales del enemigo y activar nuestras defensas, una función vital para la supervivencia (Fig. 15).

FIGURA 15
ILUSTRACIÓN DE LA IMPORTANCIA DEL RECONOCIMIENTO DE LO “PROPIO” Y DE LO “EXTRAÑO” Y DEL PAPEL DEL SISTEMA INMUNE PARA NUESTRA SUPERVIVENCIA



Desafortunadamente, a veces los procesos que se ponen en marcha durante la respuesta inmune se desregulan, y los mecanismos destinados a protegernos se vuelven contra nosotros. Esto ocurre, por ejemplo, en las enfermedades autoinmunes, en las alergias o en los procesos inflamatorios agudos. También puede ocurrir que la célula o el organismo enemigo sea capaz de evadir o anular nuestras defensas, o que simplemente no podamos responder a la amenaza con la suficiente rapidez y eficacia. Es el caso del cáncer y de muchos procesos infecciosos que se cobran la vida de millones de personas. No es extraño que la investigación en terapias que permitan regular el sistema inmune, la inmunoterapia, concentre un esfuerzo considerable a nivel global.

Dado que muchos de los receptores que conforman nuestro sistema inmune innato se activan en respuesta a la presencia de carbohidratos que no son reconocidos como propios, una estrategia interesante para el diseño de inmunomoduladores consiste en

el desarrollo de análogos capaces de actuar sobre estos mismos receptores e interferir en la transmisión de la comunicación. Esto puede dar lugar a dos escenarios: la inhibición de la ruta de respuesta correspondiente, lo que resultaría en un inmunosupresor o antiinflamatorio, o la activación de la misma, lo que se traduciría en un compuesto inmunoestimulante.

Por ejemplo, en colaboración con investigadores del Hospital Puerta del Mar en Cádiz, hemos optimizado compuestos que promueven la resolución de la inflamación asociada a la diabetes en órganos como el ojo o el riñón, actuando sobre un regulador maestro del proceso inflamatorio conocido como proteína P38. Este enfoque nos permite investigar las posibilidades de nuevos glicofármacos para el tratamiento de la retinopatía y la nefropatía diabéticas. No se trata en estos casos de enfermedades raras ni mucho menos: constituyen las causas más prevalentes de ceguera y de trasplante de riñón en adultos, y su prevalencia alcanza entre el 30 y el 50% de todas las personas que sufren diabetes (Fig. 16).

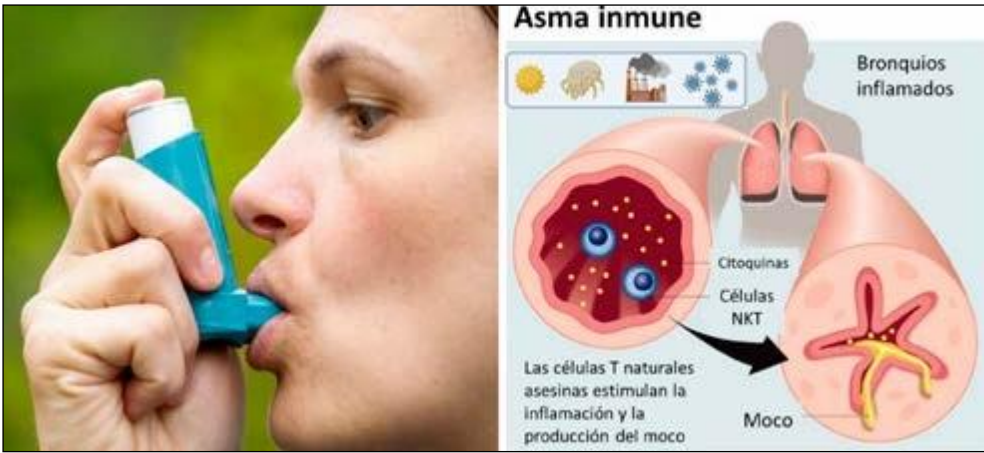
FIGURA 16
DATOS RELEVANTES SOBRE LA RETINOPATÍA Y LA NEFROPATÍA DIABÉTICAS Y ESTRATEGIA PARA SU TRATAMIENTO MEDIANTE EL USO DE ANÁLOGOS DE CARBOHIDRATOS INMUNOSUPRESORES



Recientemente, en colaboración con inmunólogos de la Academia Sinica de Taiwán, hemos ampliado nuestros trabajos sobre el control de la inflamación para abordar el desarrollo de glicofármacos destinados al tratamiento del asma. El asma puede tener múltiples causas, que van desde la contaminación hasta el estrés, todas las cuales provocan una hiperreactividad de las vías respiratorias. Si bien la mayoría de los casos de

crisis asmáticas responden razonablemente bien a los tratamientos clásicos con antiinflamatorios, como los corticosteroides, aproximadamente un 15% de los pacientes no obtienen un beneficio satisfactorio. En estos casos, las crisis asmáticas están asociadas a una componente inmune, por ejemplo, pueden ser desencadenadas por infecciones respiratorias. Se observa entonces la activación específica de un tipo de células inmunitarias llamadas células T asesinas naturales, lo que resulta en un desequilibrio en nuestro sistema inmunitario que agrava significativamente los síntomas del asma (Hammad & Lambrecht 2021). Este desequilibrio puede abordarse activando rutas de señalización que contrarresten la acción de estas células o inhibiéndolas directamente. En el laboratorio, hemos podido diseñar glicofármacos específicos para los receptores clave que controlan ambos tipos de procesos. Estos compuestos se han ensayado en ratones transgénicos que desarrollan asma y hemos podido proporcionar una prueba de concepto que abre nuevas posibilidades de tratamiento para estos pacientes (González-Cuesta et al 2023; Fig. 17).

FIGURA 17
ASMA AUTOINMUNE, IMPLICACIÓN DE LAS CÉLULAS T ASESINAS NATURALES Y NECESIDAD DE DESARROLLAR INMUNOTERAPIAS ESPECÍFICAS QUE COMPLEMENTEN LOS TRATAMIENTOS ANTIINFLAMATORIOS ACTUALES CON CORTICOSTEROIDES

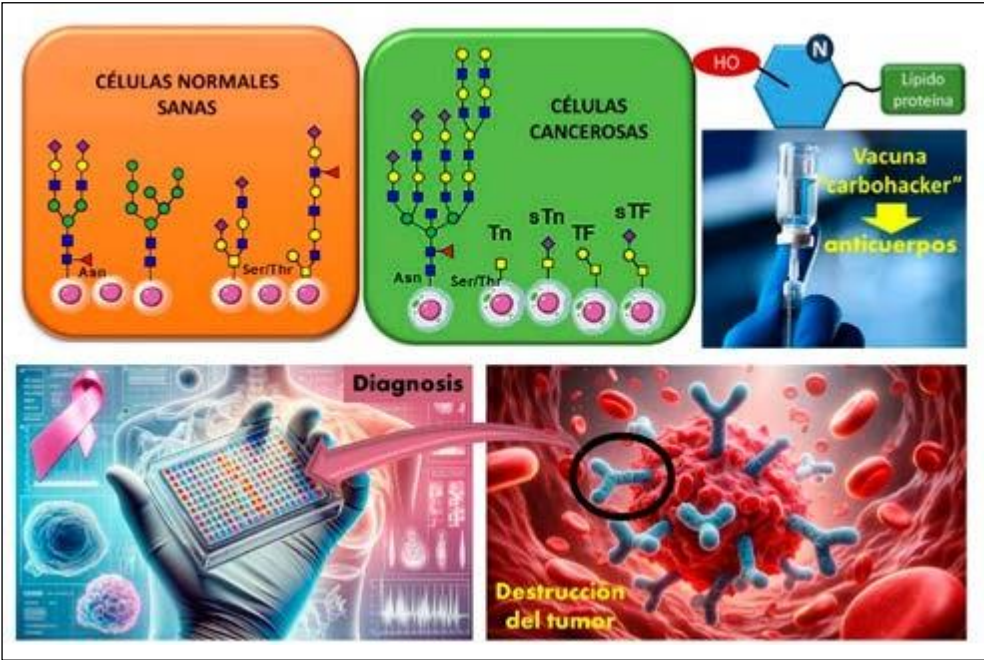


Los compuestos que estimulan el sistema inmune, por su parte, tienen dos grandes campos de aplicación: la inmunoterapia del cáncer y el desarrollo de vacunas contra enfermedades infecciosas. Como comenté al principio de mi exposición, el código de carbohidratos de una célula depende no sólo de la especie (humano o arroz) o de su localización (pulmón o hígado, por ejemplo), sino también de su estado. Cuando una célula se vuelve tumoral, sus carbohidratos son diferentes, y nuestro sistema inmune puede potencialmente identificarlas como dañinas y destruirlas. Esto no sucede de manera general porque la célula tumoral es capaz de neutralizar la respuesta inmune o de evadirla. Lo consiguen, por ejemplo, presentando carbohidratos que, aunque diferentes

de los de las células sanas, producen niveles bajos de anticuerpos, insuficientes para que la respuesta sea eficaz y podamos eliminar el tumor. Si conseguimos desarrollar análogos de los carbohidratos presentes en tumores que se comporten como antígenos eficaces, es decir, que sí promuevan la producción masiva de anticuerpos y generen memoria, tendríamos una vacuna contra el cáncer.

En el año 2019 nos embarcamos, junto con otros grupos en centros de investigación en España, Japón y Reino Unido, en un proyecto que se proponía explorar una hipótesis nueva en este sentido. La idea central consiste en diseñar análogos de los carbohidratos que caracterizan un tumor, de manera que sean lo suficientemente diferentes como para despertar nuestro sistema inmune y provocar una respuesta potente, y lo suficientemente parecidos como para que los anticuerpos que se produzcan con el análogo no natural ataquen también al carbohidrato diana natural en la célula tumoral. No estamos cerca de curar el cáncer, ni mucho menos, pero la hipótesis de la vacuna funciona, al menos en cáncer de mama en el modelo de ratón (Bermejo et al. 2020; Figura 18).

FIGURA 18
COMPARACIÓN DE ESTRUCTURAS DE OLIGOSACÁRIDOS EN CÉLULAS SANAS Y CÉLULAS TUMORALES MOSTRANDO QUE SON REALMENTE MUY DIFERENTES, USO DE ANÁLOGOS PARA FORMULAR VACUNAS QUE GENEREN ANTICUERPOS CAPACES DE RECONOCER LOS OLIGOSACÁRIDOS ASOCIADOS AL CÁNCER EN TUMORES Y DESTRUIRLOS, Y FABRICACIÓN DE DISPOSITIVOS QUE USAN ESTOS ANTICUERPOS PARA DIAGNOSTICAR CÁNCER DE MAMA EN ESTADIO TEMPRANO



Una derivada de estas investigaciones es que el componente diseñado para estimular el sistema inmune contra las células tumorales también es capaz de reconocer los anticuerpos de baja intensidad que producen los enfermos de cáncer. Estos autoanticuerpos se generan en fases muy tempranas del desarrollo tumoral, por lo que su detección permite un diagnóstico precoz que aumenta la eficacia de los tratamientos y mejora considerablemente el pronóstico. En este caso, la validación del método se realizó utilizando suero sanguíneo de pacientes con cáncer de mama en diferentes estadios y controles de pacientes sanos, confirmando su utilidad para el diagnóstico incluso en la fase I del tumor, cuando todavía no ha dado la cara, con un alto grado de confianza (Guillén-Poza *et al.* 2020).

7. COVID-19 Y ARN MENSAJERO: APRENDIENDO DE LOS VIRUS

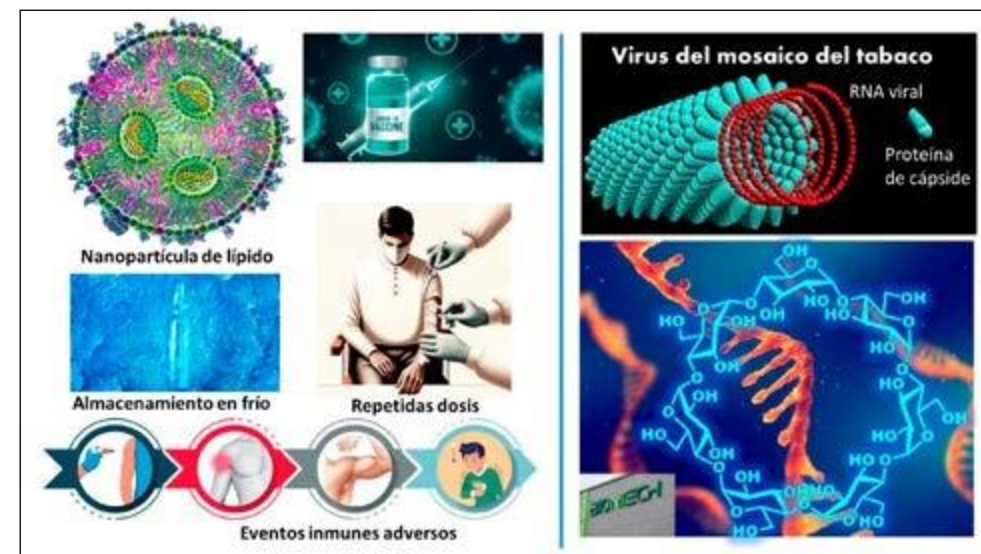
En el año 2020, el tsunami que representó la pandemia de COVID-19 nos cogió a todos por sorpresa. Es asombroso cómo el mundo parece haber olvidado rápidamente esta amenaza y sus cifras aterradoras de muertes. Sin embargo, en la parte positiva, aprendimos que la tecnología de vacunas basadas en ácido ribonucleico mensajero (ARNm) salva vidas y ha llegado para quedarse.

En ese momento, nosotros estábamos inmersos en nuestras investigaciones sobre comunicación celular, transporte de medicamentos y regulación del sistema inmune, un cóctel de conocimientos básicos fundamental para la formulación de vacunas. No fue por casualidad que los desarrolladores de la vacuna de Pfizer-BioNTech se pusieran en contacto con nosotros: el transporte del ARNm, su direccionalización a células del sistema inmune y el control de la inmunización son cuestiones claves en las que, gracias a nuestra experiencia, podíamos aportar.

El ARNm es una biomolécula muy frágil. Nuestras células están diseñadas para defenderse de un ácido nucleico extraño, no para aceptarlo como un medicamento. Requiere una cubierta protectora biocompatible para poder administrarse. En las vacunas actuales, esto se consigue con una mezcla de componentes que se organizan alrededor del ARNm, encapsulándolo en una estructura llamada nanopartícula de lípidos. El éxito de estas formulaciones para protegernos del COVID ha sido innegable, y por ello estamos aquí sin mascarillas. Sin embargo, presentan limitaciones que dificultan su desarrollo de manera universal: problemas de estabilidad que requieren su transporte a temperaturas muy bajas, problemas de eficacia que implican la necesidad de repetir la inmunización y problemas de efectos secundarios en algunos pacientes debido a una reacción inmune exagerada, que es el motivo por el que nos hacían esperar unos minutos antes de marchar del centro de vacunación (Lee *et al.* 2023; Figura 19).

Nosotros ya nos habíamos interesado anteriormente en el desarrollo de sistemas de transporte de ácidos nucleicos utilizando azúcares, con una aproximación completamente diferente a la de las nanopartículas de lípidos. La fuente de inspiración de nuestro trabajo son los propios virus, los auténticos profesionales en este tema. Los virus consiguen resguardar su ARN e introducirlo en las células objetivo envolviéndolo con una

FIGURA 19
REPRESENTACIÓN DE UNA NANOPARTÍCULA DE LÍPIDO COMO LAS USADAS EN LAS VACUNAS DE MODERNA O PFIZER-BIONTECH CONTRA LA COVID-19 Y DE SUS LIMITACIONES ACTUALES (IZQUIERDA) E ILUSTRACIÓN DE LA ESTRATEGIA BASADA EN EL USO DE CARBOHIDRATOS, INSPIRADA EN LA ESTRUCTURA DE LOS VIRUS NATURALES, PARA FORMULAR VACUNAS QUE SUPEREN ESTAS LIMITACIONES



cápside formada, en la mayoría de los casos, por un único componente proteico. Una sola clase de biomolécula, bien definida, que contiene toda la información necesaria para constituir partículas virales con capacidad de infección. El uso de poliformulaciones, como en las nanopartículas de lípidos, dificulta el control y la optimización para una aplicación concreta. En cambio, la capacidad intrínseca de los carbohidratos para codificar información, junto con estrategias de química de precisión, permite elaborar sistemas monomoleculares, perfectamente definidos, que pueden programarse para desempeñar las funciones que se necesitan. Por ejemplo, al mismo tiempo que condensan y garantizan la estabilidad del ácido nucleico, pueden dirigirse a los nódulos linfáticos u otros órganos de interés y estimular o atenuar la respuesta inmune según se requiera (Carbajo-Gordillo 2021; Ortega-Caballero 2024; Fig. 19).

Desde el año 2020, estas investigaciones las llevamos a cabo en el contexto de un acuerdo de colaboración con la empresa BioNTech en Mainz, Alemania, y hasta la fecha han conducido a 22 patentes de invención, todas ellas ya licenciadas o con opción de licencia. La actividad ha sido realmente frenética en este tiempo. Es un campo tremendamente competitivo. Imposible saber si será esta tecnología la que finalmente prevalezca, pero una cosa es segura: los fármacos basados en ácidos nucleicos han llegado para quedarse y van a jugar un papel central en la medicina a medio plazo y en las próximas pandemias, que inevitablemente vendrán.

8. EPÍLOGO

Señores académicos, queridos amigos, familiares y colegas:

Honestamente, creo que he sido muy afortunado tanto en mi vida personal como en mi vida profesional. Hoy, me encuentro rodeado de todos ustedes, recibiendo un honor que nunca imaginé. Y el futuro no podría ser más ilusionante.

En este punto, supongo que tengo que asumir la responsabilidad de transmitir algunas recomendaciones a aquellos que están comenzando su carrera científica. Aunque no estoy seguro de ser la persona más adecuada para orientar, considerando mis propias limitaciones, me gustaría compartir algunas reflexiones.

En primer lugar, animo a todos a confiar en su instinto. Es natural cuestionarse qué rumbo tomar, especialmente frente a las incertidumbres de una carrera investigadora. Sin embargo, mantenerse fiel a esa brújula interna y persistir ante los desafíos es la manera de encontrar el camino correcto.

En segundo lugar, dejen que la curiosidad sea la fuerza impulsora de su investigación. Busquen respuestas a las preguntas que les inquietan, no teman explorar territorios desconocidos y disfruten de las sorpresas que encuentren en el camino. El peligro, claro está, es la dispersión: hay demasiados desafíos atractivos. Afortunadamente, siempre he tenido a alguien a mi lado que me ha recordado la importancia de mantener el enfoque. No estaría aquí hoy de no ser por ella. Un toque de carácter práctico siempre es necesario.

Mi tercera y última recomendación es esforzarse por crear un entorno de trabajo cooperativo. He visto demasiados casos de rivalidad y competencia insana entre investigadores. Pasamos gran parte de nuestra vida en el laboratorio, y es fácil que estas cuestiones traspasen lo profesional y afecten lo personal. No vale la pena. Se pierde mucho tiempo y energía. Cultivar la empatía y el espíritu constructivo no solo genera un ambiente más saludable, sino que también abre puertas al desarrollo profesional y a nuevas conexiones personales. Instinto, curiosidad y colaboración; con estos principios, creo que se puede tener un impacto significativo en cualquier campo del conocimiento (Fig. 19).

Para concluir, quisiera responder a una pregunta que me hicieron recientemente en una entrevista sobre mi trayectoria vital y profesional: “Si pudiese organizar una cena con tres personajes históricos que identifique con valores o aspectos asociados a la investigación, ¿a quién invitaría?”

Me encantaría compartir esa cena con Julio Verne, Leonardo da Vinci y Marie Curie. Pienso que representan las tres cualidades más importantes para disfrutar y sobrevivir en nuestro mundo: imaginación, curiosidad y perseverancia para superar la frustración. Los tres descansan en Francia, así que tendría que ser en un restaurante francés. Puedo soportarlo; confío en que Carmen se apuntará. Además, esto me permitirá rendir tributo a la tradición científica francesa, a la que tanto debo (Fig. 20).

Gracias a todos por estar aquí y por vuestro continuo apoyo.

FIGURA 20
CONSIDERACIONES SOBRE LOS PRINCIPIOS QUE DEBEN GUIAR LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA



FIGURA 20
FOTO FICTICIA QUE MUESTRA A LEONARDO DA VINCI (IZQUIERDA), JULIO VERNE (EN EL CENTRO) Y MARIE SKŁODOWSKA-CURIE (DERECHA) COMPARTIENDO CENA EN UN RESTAURANTE FRANCÉS



9. BIBLIOGRAFÍA

- ALCALDE-Estévez, E.; Arroba, A.I.; Sánchez-Fernández, E.-M.; Ortiz Mellet, C.; García Fernández, J.M. *et al.* The sp²-iminosugar glycolipid 1-dodecylsulfonyl-5N,6O- oxomethylidenenojirimycin (DSO₂-ONJ) as selective anti-inflammatory agent by modulation of hemoxygenase-1 in Bv.2 microglial cells and retinal explants. *Food Chem. Toxicol.*, **2018**, *111*, 454-466.
- BENITO, J.M.; GÓMEZ-GARCÍA, M.; ORTIZ MELLET, C.; BAUSSANNE, I.; DEFAYE, J.; GARCÍA FERNÁNDEZ, J.M. Optimizing saccharide-directed molecular delivery to biological receptors: design, synthesis, and biological evaluation of glycodendrimer-cyclodextrin conjugates. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10355-10363.
- BERMEJO, I.A.; NAVO, C.D.; CASTRO-LÓPEZ, J.; GUERREIRO, A.; JIMÉNEZ-MORENO, E. *et al.* Synthesis, conformational analysis and *in vivo* assays of an anti-cancer vaccine that features an unnatural antigen based on an sp²-iminosugar fragment. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 3996-4006.
- CARBAJO-GORDILLO, A.I.; GONZÁLEZ-CUESTA, M.; JIMÉNEZ BLANCO, J.L.; BENITO, J.M.; SANTANA-ARMAS, M.L. *et al.* Trifaceted Mickey Mouse amphiphiles for programmable self-assembly, DNA complexation and organ-selective gene delivery. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 9429-9438.
- GÓMEZ-JARAMILLO, L.; CANO-CANO, F.; SÁNCHEZ-FERNÁNDEZ, E.M., ORTIZ MELLET, C., GARCÍA-FERNÁNDEZ, J.M. *et al.* Unravelling the Inflammatory Processes in the Early Stages of Diabetic Nephropathy and the Potential Effect of (Ss)-DS-ONJ. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 8450.
- GONZÁLEZ-CUESTA, M.; LAI, A.C.; CHI, P. Y.; HSU, I. L.; LIU, N.T. *et al.* *J. Med. Chem.* **2023**, *66*, 4768-4783. Serine-/cysteine-based sp²-iminoglycolipids as novel TLR4 agonists: evaluation of their adjuvancy and immunotherapeutic properties in a murine model of asthma.
- GUILLÉN-POZA, P.A.; SÁNCHEZ-FERNÁNDEZ, E.M.; ARTIGAS, G.; GARCÍA FERNÁNDEZ, J. M.; HIROSHI HINOUE, H. *et al.* Amplified detection of breast cancer autoantibodies using MUC1- based Tn antigen mimics. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 8524-8533.
- HAMMAD, H.; LAMBRECHT, B.N. The basic immunology of asthma. *Cell*, **2021**, *184*, 1469-1485.
- INTERNATIONAL HUMAN GENOME SEQUENCING CONSORTIUM. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* **2001**, *409*, 860-921.
- KALI, G.; HADDADZADEGAN, S.; BERNKOP-SCHNÜRCH, A. Cyclodextrins and derivatives in drug delivery: New developments, relevant clinical trials, and advanced products. *Carbohydr. Polym.* **2024**, *324*, 121500.
- LAINE, R.A. Information capacity of the carbohydrate code. *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 1867-1873.
- LEE, Y., JEONG, M., PARK, J. JUNG, H.; LEE, H. Immunogenicity of lipid nanoparticles and its impact on the efficacy of mRNA vaccines and therapeutics. *Exp. Mol. Med.* **2023**, *55*, 2085-2096.
- LOMBARD, J. Once upon a time the cell membranes: 175 years of cell boundary research. *Biol. Direct* **2014**, *9*, 32.
- MATSUDA, J., SUZUKI, O., OSHIMA, A., YAMAMOTO, Y., NOGUCHI, *et al.* Chemical chaperone therapy for brain pathology in G(M1)-gangliosidosis *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **2003**, *100*, 15912-15917.
- ORTEGA-CABALLERO, F.; SANTANA-ARMAS, M.L.; TROS DE ILARDUYA, C.; DI GIORGIO, C.; TRIPIER, R. *et al.* Trehalose-polyamine/DNA nanocomplexes: impact of vector architecture on cell and organ transfection selectivity. *J. Mater. Chem. B*, **2024**, *12*, 3445-3452.
- PLATT, F.M. Emptying the stores: lysosomal diseases and therapeutic strategies. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2018**, *17*, 133-50.
- RICCIO, E.; ZANFARDINO, M.; FERRERI, L.; SANTORO, C.; COCOZZA, S. *et al.* Switch from enzyme replacement therapy to oral chaperone migalastat for treating Fabry disease: real-life data. *Eur. J. Hum. Genet.* **2020**, *28*, 1662-1668.

- SHARON, N.; LIS, H. History of lectins: from hemagglutinins to biological recognition molecules. *Glycobiology* **2004**, 53R-62R.
- TAKAI, T.; HIGAKI, K.; AGUILAR-MONCAYO, M.; MENA-BARRAGÁN, T.; HIRANO, Y. A bi-cyclic 1- deoxygalactonojirimycin derivative as a novel pharmacological chaperone for GM1 gangliosidosis. *Mol. Ther.* **2013**, *21*, 526-532.
- THE HORIZONS TRACKER. How to make serendipity happen. **2015**, <https://adigaskell.org/2015/01/14/how-to-make-serendipity-happen/>
- VENTER, J.C.; ADAMS, M.D.; MYERS, E.W.; LI, P.W.; MURAL, R.J., *et al.* *Science* **2001**, *291*, 1304-1351.
- WEI, M.-M.; WANG, Y.-S.; YE, X.-S. Carbohydrate-based vaccines for oncotherapy. *Med. Res. Rev.* **2018**, *38*, 1003-1026.
- WISNOVSKY, S.; BERTOZZI, C.R. Reading the glyco-code: New approaches to studying protein-carbohydrate interactions. *Curr. Opin. Structur. Biol.* **2022**, *75*, 102395.
- YU, J.; WANG, J.; LIN, W.; LI, S.; LI, H., *et al.* The genomes of *Oryza sativa*: A history of duplications. *PLoS Biol* **2005**, *3*, e38.

**RESPUESTA AL DISCURSO DE
RECEPCIÓN DEL ACADÉMICO
DE NÚMERO, ILMO. SR.
D. JOSÉ MANUEL GARCÍA FERNÁNDEZ**



*Por el Ilmo. Sr. D. Agustín Rodríguez González-Elípe,
Académico de Número,
el día 25 de noviembre de 2024*

Excmo. Sr. Presidente de la Academia Sevillana de Ciencias, Excmo. Sr. Presidente del Instituto de Academias de Andalucía, compañeros académicos, señoras y señores, apreciado José Manuel.

En la sociedad actual, en ciertos medios de comunicación y redes sociales o incluso para algunos políticos con capacidad de decisión en asuntos públicos, la palabra “química” suele generar impresiones y reacciones negativas. Tales connotaciones asocian la Química a fuente de productos no naturales que, según su uso, pueden resultar dañinos para la salud y el medio ambiente.

El trabajo y la obra del nuevo académico desacreditan totalmente estos prejuicios. Hablan además de nuevos conocimientos y metodologías, así como de aplicaciones de gran impacto en la salud o en la industria.

El término de referencia en su producción científica se relaciona con algo tan familiar como el azúcar o los azúcares, una serie de compuestos que pueden indudablemente denominarse como “productos químicos”, independientemente de que se produzcan como resultado de la actividad biológica de seres vivos o mediante su síntesis en un laboratorio. Hay pocos ejemplos más claros donde la frontera entre los conceptos “natural” y “artificial” carezca de sentido.

Los compuestos a los que nos referimos llevan nombres como D-glucosa, azúcares, carbohidratos, polisacáridos, glicoproteínas, glicoma o glicofármacos, términos que denotan un orden creciente de complejidad estructural y funcionalidades cada vez más precisas y específicas.

Es parte del conocimiento común la función de los azúcares más sencillos como edulcorantes e ingredientes de nuestra dieta, así como como fuente de bebidas alcohólicas tras su fermentación. Es menos conocido que estructuras más complejas de azúcares y su asociación con otros grupos moleculares vehiculan funciones esenciales de la bioquímica celular. De ello ha ido la magnífica lección que hemos escuchado.

Déjenme comentar primero sobre lo más simple, para avanzar posteriormente a lo más complejo.

Recuerdo que cuando los estudiantes de mi promoción estudiábamos los azúcares, su estructura, formulación y cosas por el estilo, lo hacíamos con un cierto escepticismo, pensando erróneamente que esa química era clásica y estaba vinculada a pequeñas moléculas orgánicas con una reactividad que seguía cánones bien establecidos. Eso sí, estudiamos con cierta profundidad, seguramente con el ánimo de superar lo mejor posible los exámenes, el compuesto de referencia para la gran variedad de posibles conglomerados moleculares de los azúcares. Me refiero a la glucosa.

El nombre “glucosa” fue acuñado por el francés *Jean-Baptiste Dumas* en 1838 y procede del griego “gleukos” que designaba al vino y al mosto y de “glykis”, apelativo de dulce.

Los antiguos intuían, y hoy día lo sabemos, que la glucosa es abundante en las uvas y que su fermentación da lugar a la formación de alcohol en el proceso de transformación de mosto a vino. La glucosa es además el vector energético por excelencia de los organismos vivos. En los mamíferos se encuentra en el torrente sanguíneo y se genera a partir de polisacáridos como resultado de la actividad metabólica de sus organismos (en el hombre, por ejemplo, la concentración normal de glucosa en sangre es de 90 a 130 mg por decilitro, pudiendo el hígado generar entre 180 y 220 gr de glucosa por día). El descontrol del nivel de glucosa en sangre da lugar a enfermedades y disfunciones por todos conocidas.

Los estudiantes de mi época llegamos a conocer que la glucosa puede existir en dos formas estructurales que se denominan isómeros ópticos. Este término designa su capacidad de desplazar el plano de polarización de la luz polarizada, bien a la izquierda (a este isómero se le denomina L-glucosa) o a la derecha (isómero conocido como D-glucosa). Se trata de dos compuestos enantiómeros quirales (quiral, viene del griego “kheir” que significa mano, lo que hace una referencia clara a la simetría especular que rige entre enantiómeros).

La quiralidad fue el primer descubrimiento de un científico genial como pocos, *Pasteur*, quien, con veinte y cinco años, estudiando la respuesta óptica del ácido tartárico, descubrió en su tesis doctoral que este componente del vino presentaba dos formas cristalinas diferentes, una imagen especular de la otra. Interpretando este descubrimiento, ha habido estudiosos de la obra de *Pasteur* que la han considerado como el resultado de un proceso de serendipia, muy influenciado por su actividad juvenil como ilustrador gráfico usando técnicas litográficas. *Pasteur* en su juventud fue un pintor y diseñador bastante aventajado y estuvo dudando si seguir su vocación artística como ilustrador gráfico o decantarse, como finalmente hizo, por su vocación científica. Como es sabido el molde de una litografía y su impresión en papel, la obra impresa, son una la imagen especular de la otra, una relación que habría contribuido a que *Pasteur* tuviera una inspiración genial para identificar las relaciones quirales en los cristales de ácido tartárico.

Fuese la causa un rayo de imaginación o el resultado de una labor incansable frente al microscopio óptico separando cristallitos de ácido tartárico según su aspecto, el hecho es que *Pasteur* abrió al mundo científico una nueva avenida por la que transitar. Creo poco en la serendipia y más en el contenido de una frase atribuida al propio *Pasteur*, según la cual “la suerte sólo favorece a la mente preparada”. Esta frase cobra toda su vi-

gencia en el caso del profesor *García-Fernández* y su fecunda trayectoria investigadora en el campo de las glicoproteínas y los glicofármacos.

A lo largo del desarrollo científico, el estudio de los azúcares ha sido fecundo en descubrimientos que han contribuido al desarrollo de nuevos principios y metodologías en Química y han tenido una gran repercusión, tanto fundamental como aplicada. Baste recordar algunos nombres famosos como *Kekulé*, *Emil Fischer*, premio Nobel en 1902, *Jacobus Henricus van't Hoff*, *Otto Meyerhof*, premio Nobel en medicina en 1922 por descubrir el metabolismo de la glucosa, o *Hans von Euler-Chelpin* y *Arthur Harder*, premios Nobel en 1929 por desvelar el papel de las enzimas en la fermentación de la glucosa.

Muy significativamente en 1970, el argentino *Luis Leloir* recibió el premio Nobel en Química por su descubrimiento sobre el papel de derivados nucleótidos de la glucosa en la biosíntesis de carbohidratos en los organismos vivos (los nucleótidos son los componentes básicos del ADN y ARN; están integrados por una base nitrogenada y una molécula de azúcar, la desoxirribosa en el ADN y la ribosa en el ARN). Conviene aquí resaltar que *Luis Leloir* fue también pionero en el estudio de las glicoproteínas, una actividad que, según diversos científicos actuales, ha sido tan relevante e influyente como la de los estudios que le valieron el Nobel de Química. Sus trabajos en este campo abrieron una aproximación bioquímica al estudio de entidades tan importantes como los anticuerpos y muchas hormonas y enzimas, todas ellos elementos que juegan un papel clave en procesos vitales esenciales.

No cabe duda que desde esos momentos iniciales en el desarrollo de las glicoproteínas hasta la situación actual se han dado pasos de gigante. La identificación del *glicocálix* como elemento básico de la membrana celular dotado de una capacidad única de identificación molecular es un paso esencial en la comprensión de las dinámicas celulares. También es fuente de nuevos interrogantes.

De entrada, resulta curioso y singularmente intrigante verificar que en los seres vivos la forma mayoritaria de glucosa es la D-glucosa. ¿Por qué esta forma y no la L-glucosa que puede sintetizarse sin dificultad alguna en los laboratorios? Tal y como hemos aprendido en la lección del nuevo académico, también lo es la gran capacidad de las glicoproteínas de codificar información, así como su inmensa variabilidad en función de los distintos monosacáridos que se enlazan en sus cadenas. Sin olvidar la gran capacidad de adaptación y respuesta de las glicoproteínas del *glicocálix* a entornos cambiantes o, como ocurre con los procesos infecciosos, agresivos.

Para los no especializados en los mecanismos evolutivos, resulta complicado imaginar el conjunto de interacciones que, a lo largo de los milenios, ha podido condicionar la variabilidad del *glicocálix* a nivel celular y molecular. Los científicos que andamos a caballo entre la Física y la Química, entendemos con relativa facilidad los procesos de mutación genética provocados en el genoma, por ejemplo, por la interacción con radiación UV u otras radiaciones ionizantes. Sin embargo, nos resulta arcano imaginar los mecanismos bioquímicos que pueden haber intervenido en el desarrollo evolutivo del *glicocálix* hasta alcanzar una configuración específica para cada especie o, incluso, para cada individuo concreto.

Puede servir de consuelo saber que estas preguntas no tienen todavía una respuesta única ni precisa.

El cuento del escritor argentino *Jorge Luis Borges* “La Biblioteca de Babel”, contenido en su serie de relatos cortos “Ficciones”, suele tomarse como una metáfora literaria sobre el lugar del hombre en el universo y las dimensiones y posibilidades de este. Describe Borges una biblioteca imaginaria de dimensiones colosales (en la práctica infinita al ser inabordable en el interregno de una vida humana). La biblioteca estaba regida por un patrón recurrente de organización en pisos, escaleras, pasillos, anaqueles o estantes. En esta biblioteca se acumulaba un número incontable de libros con el mismo formato (igual número de páginas, líneas por página y letras por línea). Los libros recogían en sus líneas agrupaciones al azar de 25 signos gráficos, veintidós letras, el punto, la coma y el espacio (¡compárense estos 25 signos con las 100 letras y cinco formas de unirse entre sí que hemos escuchado que presentan los monosacáridos ¡). Tal era el número de volúmenes acumulado en los estantes que ni durante el transcurso de una vida humana resultaba posible encontrar un texto con sentido, más allá de alguna palabra o frase escueta dentro de un océano de cacofonías absurdas o lenguajes ininteligibles, pasados o futuros.

Creo que esta analogía puede hacernos vislumbrar por qué, a día de hoy, se conoce relativamente poco sobre la gran diversidad de glicoproteínas en la naturaleza y en los distintos tipos de células que integran el espectro amplísimo de los seres vivos.

Todas las especies presentan glicoproteínas complejas, hasta tal punto que ha habido científicos que han postulado que los polisacáridos fueron las macromoléculas primigenias que dieron lugar al origen de la vida. Hemos aprendido en la lección del profesor *García Fernández* que las glicoproteínas presentan una variabilidad enorme tanto en estructura como en abundancia y modelos de distribución, dentro y fuera de las células. Es así paradójico que cuando se creía que todo estaba bien acuñado en el genoma, resulte que la estructura de las glicoproteínas celulares no lo está de forma rígida, de modo que su génesis y transformaciones están también condicionadas por la acción de un conjunto de enzimas. El *glicofenotipo*, entendido como la manera de expresarse el conjunto de glicoproteínas, sería así el resultado de la expresión de una red amplia de genes, enzimas, nutrientes y otros factores exógenos siguiendo una correlación que no es en absoluto simple.

En este escenario, la manera en que las fuerzas de la selección natural han afectado a la evolución de las glicoproteínas y en qué medida agentes externos, patógenos o no, han condicionado su desarrollo a lo largo de la existencia de una especie o influido en la generación de nuevas especies, es algo por dilucidar. Se conocen algunos mecanismos que afectan a las interacciones involucradas en estos procesos evolutivos y algunos de sus resultados. La propia reproducción sexual por fecundación entre espermatozoide y óvulo parece presentar condicionantes que dependen del reconocimiento entre las glicoproteínas del primero y las del segundo, lo que daría ventaja a ciertas parejas frente a otras en términos de capacidad reproductiva.

Las derivadas cognitiva y epistemológica de todas estas nociones son múltiples y afectan no sólo a los conocimientos científicos, sino también a cuestiones de carácter

filosófico. En ese contexto no me resisto a recordar al filósofo *Shopenhauer* y sus postulados sobre lo que él denominaba la “voluntad de la especie”, una fuerza latente en la especie humana que la impulsa a perpetuarse, no extinguirse e incluso mejorarse. También a las derivadas de este concepto sobre el sentido del enamoramiento, según el filósofo el resultado de una complementariedad preexistente entre los dos individuos de la pareja que los llevaría a unirse para dar lugar a la mejor descendencia posible.

Me refería al principio de estas reflexiones al escepticismo latente en nuestra sociedad sobre la Química, que podemos hacer extensible a las vacunas y diversos desarrollos en bioquímica molecular y celular. Los descubrimientos sobre *glicofármacos* basados en procedimientos sintéticos en el laboratorio que nos ha presentado el profesor *García Fernández* y su interacción con el *glicocáliz* desacreditan estos prejuicios. Sus trabajos muestran con claridad que, bien como portadores selectivos de principios activos o, incluso de ARN mensajero, las estructuras moleculares y los procesos involucrados no son de una naturaleza radicalmente diferente a la de las interacciones que han condicionado a lo largo del tiempo los mecanismos de selección natural.

El profesor *García Fernández* nos ha ilustrado también con resultados recientes de su actividad científica que están conduciendo al desarrollo de *glicofármacos* específicos para terapias de enfermedades poco frecuentes. La estrategia consiste en la síntesis de análogos de carbohidratos que actúan como ligandos, potentes pero reversibles, de ciertas enzimas que el organismo receptor es incapaz de sintetizar. El objetivo es “engañar” a la célula, hacer que confundan las estructuras sintéticas con sus propios carbohidratos, permitiendo el acceso y actuación de las enzimas que transportan. Son todas ellas metodologías imaginativas que requieren tanto un conocimiento profundo del *glicocalix* como un dominio muy preciso de los procedimientos del laboratorio capaces de desarrollar una síntesis orgánica muy compleja. Cabe decir que el azar de los procesos evolutivos en la naturaleza se sustituye por el conocimiento científico reglado, propiciando el desarrollo de nuevas estructuras con funciones específicas que hasta ahora no existían en aquella.

No quisiera dejar de mencionar que la síntesis dirigida que se realiza en los laboratorios no termina con aplicaciones en el campo de la salud. La Química biotecnológica está explorando nuevos procesos con gran potencial en ámbitos como en el desarrollo nuevos materiales, la energía, la cosmética o la alimentación, donde se vislumbran perspectivas claras de explotación industrial. Mencionaré como ejemplos algunas derivadas sintéticas más afines a mi propia especialización, en concreto el impacto de la tecnología de los azúcares, glicanos o glicoproteínas, en campos tales como los materiales poliméricos, la fabricación de recubrimientos selectivos de glicoproteínas para sensores, el desarrollo de polímeros para cromatografía de glicoproteínas o el de aditivos poliméricos para reducir la fricción superficial. La variedad de posibilidades en la industria es amplísima y apenas hoy empezamos a cotejar las áreas de trabajo que, fuera del ámbito biotecnológico, se beneficiarán de los resultados de la investigación en glicoproteínas y derivados relacionados.

Término ya, pero abusando de la bonhomía del *Doctor García Fernández* me voy a permitir una sugerencia que espero no incomode al nuevo académico. Yo completaría la

lista de los tres comensales franceses de su cena científica ideal, con un cuarto, *Pasteur*, a quién debemos el descubrimiento de la quiralidad, de fenómenos como la fermentación y la pasteurización, la negación de las teorías de la generación espontánea o las primeras formulaciones de las vacunas y, quién movido por una curiosidad inmensa, nunca consideró un tema de investigación como inapropiado. Hay también un motivo menos académico en la sugerencia: *Pasteur* haría uso de su amistad con el empresario danés *Jacob Christian Jacobsen*, dueño de la empresa cervecera *Calsberg* y un verdadero convencido de la necesidad de la innovación científica en los procesos industriales y de una colaboración estrecha entre Ciencia e Industria. Estoy seguro que a instancias de su amigo *Pasteur*, el industrial aportaría con gusto algunos de sus mejores productos para la mesa.