

Excmo. Sr Presidente de la RACV de España,

Excmas Sras y Sres Académicos

Familiares de la Excma Sra Dña M^a Teresa Miras Portugal, Fernando su esposo y a su hijos Fernando y Alberto

Sras y Sres:

Querría que mis primeras palabras esta tarde sirvieran para expresar mi agradecimiento a la Junta Directiva de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de España por haberme concedido el honor de ocupar esta tribuna para glosar la figura de la Dra. María Teresa Miras Portugal, una profesora universitaria, una Académica, una excelente investigadora y, lo más importante, una amiga que, aunque se haya ido mantendré siempre en mi memoria. Quisiera, que esta presentación mía sea oportuna y, al mismo tiempo, objetiva. Sin embargo, esto último no lo podré cumplir pues la amistad me embarga. Aun así cumplo con alegría pero con dolor en mi corazón la misión encomendada).

María Teresa Miras Portugal nació el 20 de febrero de 1948 en Carballiño, un precioso municipio de la provincia de Orense rodeado por la Sierra del Faro y el valle del río Arenteiro, que cuenta con un parque de 37 hectáreas de extensión con 140 especies botánicas catalogadas y una magnífica arboleda con robles centenarios y hayas. También se encuentra allí el Gran Balneario de O Carballiño, de aguas sulfurosas. Lo menciono porque fue refugio y lugar de descanso e inspiración de, por ejemplo, Doña Emilia Pardo Bazán, que lo eligió para escribir la obra “El Cisne de Villamorta”.

María Teresa Miras realizó sus estudios hasta cuarto de bachiller y reválida en el colegio de la Divina Pastora de las Madres Franciscanas de Carballiño. El Bachillerato superior, 5º, 6º y Preuniversitario los realizó en Santiago de Compostela en el colegio de la Enseñanza, distinguido por su exigencia y regido por las Madres de la Compañía de María, congregación fundada en 1607 por Juana de Lestonnac, sobrina del humanista francés Michel de Montaigne. Escogió el bachillerato de ciencias, aunque la historia y la literatura fueronle siempre sus más gratas aficiones. Cursó la licenciatura en Farmacia en dos etapas. Primero en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela. Allí fue alumna interna en la cátedra de Química Inorgánica dirigida por el Prof. Jaime González Carreró, experiencia que según el Prof. D. Angel Santos Ruiz, “marcaría su futura vocación en enseñar el rigor y la meticulosidad que se necesitan para sacar buenos datos y lo valioso que resulta suplir la escasez con imaginación”.

En el curso 1968-1969 se traslada a la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid y entra en contacto con el Departamento de Bioquímica, lo que habría de marcar de forma indeleble su camino científico y personal. Finalizó la carrera de Farmacia en 1970 con la calificación de Premio Extraordinario de Licenciatura y obtuvo Premio Nacional fin de Carrera. En septiembre de ese mismo año fue admitida para trabajar en el Departamento de Bioquímica del que era Director el Prof. D. Angel Santos Ruíz. Comenzó así su labor docente e investigadora encaminada a la realización de su tesis Doctoral sobre la glutamina-sintetasa bajo la dirección de la Profesora Dña. Pilar Gonzalez. Sin embargo, en 1971 su esposo, Fernando Varela, que posteriormente sería Catedrático de Geometría y Topología Diferencial de la Universidad Autónoma de Madrid, obtuvo una beca de formación, por lo que ambos se trasladaron en 1971 a Estrasburgo. Allí María Teresa se integró en el laboratorio de Paul Mandel en el Centro de Neuroquímica en el que permaneció cuatro años, disfrutando de tres becas, una de formación del Personal Investigador del Ministerio de Educación y Ciencia, otra del Ministerio de Asuntos Exteriores Francés y, posteriormente, una beca de la Fundación Juan March en el curso 1974-1975. ¡Qué causalidad!, le dije en su día, ese mismo año yo también disfrute de una beca de esta misma Institución.

El Centro de Neuroquímica era por entonces un lugar en el que científicos americanos y europeos realizaban estancias sabáticas y donde podían escucharse conferencias de algunos futuros Premios Nobel, como Julius Axelrod, Rita Levi-Montalcini, George Palade, Erwin Neher, Eric Kandel o Paul Greengard entre otros. En Estrasburgo su trabajo se centró en el estudio de la dopamina beta-hidroxilasa de la médula adrenal, la enzima limitante en la síntesis de catecolaminas. Fue una etapa muy productiva ya que entre 1973 y 1975 publicaron un total de 14 trabajos. El arduo trabajo realizado bajo la dirección del Profesor Paul Mandel le permitió obtener el Doctorado en Sciences por la Universidad Louis Pasteur de Estrasburgo en 1974, con la calificación de Trés Honorable, con felicitaciones del Jurado.

A su vuelta a España en 1975, se reintegra en el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Farmacia de Madrid y ese mismo año obtuvo el Doctorado en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid, con la calificación de sobresaliente Cum Laude. Entre 1976-1977 ocupa el puesto de Profesor Ayudante y en 1978 consiguió una plaza de Profesor adjunto numerario de Bioquímica en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid que dirigía el Prof. Alberto Sols. En su laboratorio inició su interés por los niveles de nucleótidos en tejidos neurales y por las vías de recuperación de las bases libres y de los nucleósidos. Allí inició también una colaboración con Pedro Rotllán que perduró durante varios años.

En 1981 obtuvo por oposición la plaza de Profesor agregado de la Universidad de Oviedo, pero apenas le dio tiempo a conocer mi bella Vetusta, ya que en 1982 obtuvo la Cátedra de Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Murcia. En tierras murcianas encontró dos escuderas que la acompañarían a su regreso a Madrid, Esmerilda García Delicado y Magdalena Torres. En Murcia buscó la colaboración de los Prof. Tomás Quesada y Joaquín García-Estañ, dos excelentes investigadores en el área de hipertensión, con quienes analizó el papel de la hiperglucemia diabética y de diversos azúcares sobre la actividad de la dopamina beta-hidroxilasa. Es durante su estancia en Murcia, en 1985, la primera vez que aparece en una de las publicaciones de la Prof. Miras-Portugal la palabra adenosina. En varios trabajos demostró que la adenosina extracelular se incorporaba en nucleótidos en cultivos primarios de células cromafines, estando implicadas en este proceso la fosforibosiltransferasa y la adenosina kinasa y que esta incorporación aumentaba en presencia del factor de crecimiento nervioso (NGF).

En 1985 logró, de nuevo por oposición, la Cátedra de Bioquímica en la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid, a la que se trasladó en Julio de 1986. En esta Facultad formó un grupo de investigación reconocido a nivel internacional, y en ella permaneció hasta que la enfermedad la arrancó de nuestro lado. Fue en esta Facultad donde conocí a M^a Teresa a comienzo de los 90 y tuve el honor en 2001 de ser, junto a los Profesores Angel Santos Ruíz y Bernabé Sanz Pérez, uno de los académicos que avalamos se candidatura para ocupar un asiento en la Real Academia Nacional de Farmacia.

Déjenme recordar un poco la historia. El adenosin 5' trifosfato o ATP no sólo juega un papel central múltiples procesos, como p.ej., en el metabolismo energético celular, la síntesis de DNA, RNA y proteínas, el mantenimiento de los gradientes iónicos transmembrana o la contracción muscular. Y aunque Alan Drury y Albert Szent Giorgyi en 1929 pensaron que los nucleótidos y la adenosina podrían tener efectos extracelulares actuando como mensajeros y que en los años 50 Pamela Holton propuso que la estimulación antidrómica de los nervios sensitivos podría liberar nucleótidos, la verdad es que a estos hallazgos se les dio poca relevancia y fueron olvidados sencillamente porque se consideraba que el ATP tenía una función fundamentalmente intracelular.

En 1963 Robert Berne y Rafael Rubio, propusieron el concepto de neurotransmisión purinérgica, y demostraron que la adenosina podía actuar como un regulador fisiológico del flujo sanguíneo coronario durante la hiperemia reactiva. Sin embargo, el reconocimiento del ATP como mensajero y neurotransmisor se debe a Geoffrey Burnstock, quien en 1974 describió el papel de los nervios no-adrenérgicos y no-colinérgicos en el sistema entérico y urinario y, lo más

importante, acuñó el término de **co-transmisión**. Este nuevo concepto se oponía al principio de Sir Henry Dale (PN 1936) para quien que las neuronas podrían sintetizar, almacenar y liberar un único neurotransmisor (adrenalina, noradrenalina, acetilcolina o serotonina) y propuso que en las vesículas sinápticas podrían coexistir varios neurotransmisores, así como diversos nucleótidos. De este modo, cuando se estimula un terminal nervioso se librarían no sólo los neurotransmisores clásicos sino también sus acompañantes nucleotídicos que, pasado el tiempo y tras la degradación de los neurotransmisores, se convertirían en los verdaderos actores principales en la regulación de numerosos procesos biológicos a través de la estimulación de receptores específicos localizados en las membranas pre-/post-sinápticas.

Tras la identificación y clasificación de los receptores de nucleótidos en P2X ionotrópicos y P2Y metabotrópicos fue realizada también en 1978 por Burnstock, pero quedaba el gran reto de conocer su función y sus posibles aplicaciones terapéuticas. Parafrasenado a Luigi Pirandelo podríamos hablar "Receptores en busca de función". Y es en este punto donde M^a Teresa realizó importantes contribuciones científicas.

De su amplia producción científica he seleccionado, a riesgo de equivocarme, algunos hallazgos que considero como más representativos:

1) La caracterización de los transportadores neurales para nucleótidos y nucleósidos, los primeros descritos con comportamiento mnemónico, y de transportadores de membrana vesicular para almacenar nucleótidos, y su regulación por protein-quinasas y protein-fosfatasa y diversos mediadores endógenos. El transportador vesicular de nucleótidos, VNUT, es responsable del almacenamiento de ATP y otros nucleótidos en vesículas de diferentes células secretoras siendo su actividad dependiente del potencial de membrana vesicular. Los ratones deficientes en VNUT pierden la capacidad de almacenar y liberar ATP desde neuronas y células neuroendocrinas, lo que resulta en un bloqueo de la transmisión química purinérgica. Además, estos animales muestran resistencia al dolor neuropático y presentan una mayor sensibilidad a la insulina, lo que sugiere que la secreción de insulina en los islotes pancreáticos es regulada negativamente por el ATP. Estos resultados sugieren que la disminución en la señalización purinérgica, mediante la inhibición de la actividad de VNUT o la reducción de la expresión del gen VNUT, podría tener un papel en el tratamiento del dolor neuropático y quizás en la regulación pancreática.

2) Demostró la presencia de nuevos compuestos nucleótidos y dinucleótidos co-almacenados con los neurotransmisores clásicos y que una vez liberados al espacio extracelular actuarían como verdaderos neurotransmisores regulando múltiples funciones biológicas, lo que les convierte en

posibles dianas para desarrollo de nuevos fármacos neuroprotectores. Identificó la presencia de diadenosina polifosfatos (compuestos que están formados por dos adenosinas unidas entre sí por una cadena de fosfatos) en células neurosecretoras y terminales nerviosas, sus receptores, su función neurotransmisora y las vías de señalización intracelular. La síntesis por su equipo de un nuevo compuesto inhibidor, el diinosina pentafofato (Ip_5I) capaz de inhibir en el rango nanoM los receptores de dinucleótidos y también los homoméricos $P2X_1$, representa un hito en la farmacología.

3) Profundizó en el conocimiento de las familias de ecto-nucleotidasas, enzimas especializadas en la hidrólisis de nucleótidos, que juegan un importante papel en el funcionamiento neural. De hecho, su grupo demostró que estas enzimas pueden jugar un papel en la fisiopatología de algunas epilepsias y en anomalías del crecimiento. Mención especial requiere la fosfatasa alcalina no específica de tejido (TNAP), que en la etapa embrionaria y fetal está localizada en el cono de crecimiento axónico donde participa en la diferenciación neural, mientras que en la etapa adulta controla la defosforilación de proteínas implicadas en la enfermedad de Alzheimer.

4) Demostró que el cerebro estimulado “in vivo” libera grandes cantidades de nucleótidos y dinucleótidos, lo que unido que su semivida es inusualmente larga les permitiría actuar como factores de crecimiento y regenerativos. M^a Teresa demostró su papel en las lesiones cerebrales causadas por la hiperamonemia secundaria fallo hepático y en la dilatación del conducto deferente actuando sobre receptores $P2X_1$. Por otro lado, la descripción original realizada en su laboratorio de la presencia del receptor $P2X_3$ en terminales colinérgicas del sistema nervioso central, ha servido para postularlo como una diana en el tratamiento de la migraña.

4) La utilización de nuevas tecnologías de visualización 3D del cerebro utilizando la técnica CLARITY (Clear, Lipidexchanged, Acrylamidehybridized Rigid, Imaging/Immunostaining/In situ hybridizationcompatible, Tissue hYdrogel), combinado con la expresión de marcadores fluorescentes, o de los propios receptores $P2X$ y $P2Y$, le permitió analizar el papel que estos receptores juegan en la formación y maduración del sistema nervioso desde la etapa fetal hasta el individuo adulto. Demostró que los receptores $P2Y_{13}$ de nucleótidos juegan un importante papel en los procesos de neuroregeneración y neuroprotección necesarios contrarrestar los efectos degenerativos causados o no por el envejecimiento cerebral, y analizar la genotoxicidad de los fármacos empleados en el tratamiento de tumores cerebrales, p.ej. el cis-platino.

7) Por último, M^a Teresa demostró la existencia de receptores ionotrópicos para nucleótidos, y dinucleótidos a nivel presináptico en terminales y neuronas glutamatérgicas, colinérgicas y gabaérgicas, confirmando que están bajo la influencia de receptores de nucleótidos $P2X$. El hallazgo

en modelos murinos de que la densidad de receptores P2X7 (caracterizado en astrocitos por la Dra. Esmerilda Delicado) modula el funcionamiento de la zona inicial del axón y que su densidad disminuye en el cerebro durante el proceso de envejecimiento ha sido un punto de partida para un nuevo abordaje de las enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson's, esclerosis múltiple y lateral amiotrófica). De hecho, la administración de los antagonistas del receptor P2X7, concretamente el azul brillante, BBG, o de agonistas del receptor P2Y2 reducía drásticamente la producción de β -amiloide. Este era el tema de su último trabajo publicado en el Biochemical Pharmacology en Mayo de 2021.

El gen emigrante del gallego ha estado presente en la vida de M^a Teresa, quien después de su etapa en Estrasburgo realizó distintas visitas de trabajo a diversos centros europeos y al Instituto de Salud Americano (NIH). M^a Teresa ha sido un ejemplo extraordinario de cómo establecer relaciones científicas estables y fructíferas, plasmadas en publicaciones conjuntas, con grupos tan relevantes como el de Burnstock del University College de Londres, Krishtal en el Bogomolets Institute de Kiev en Ucrania, Riveiro de la Fundación Gulbenkian (Universidad de Lisboa), Boeynaems de la Universidad Libre de Bruselas o Herbert Zimmermann en la Johann Wolfgang Goethe Universität en Frankfurt am Main.

En ésta, obligadamente corta, pero espero que acertada exposición de las más relevantes características científicas de la Dra. Miras, no puedo de olvidar sus cualidades humanas y científicas. Se afirma que la ciencia tiene dos principales funciones: capacitarnos para conocer y capacitarnos para hacer. Pues bien, M^a Teresa, mujer con gran personalidad, innovadora, soñadora y constructiva, estaba más que capacitada para conocer y para hacer. Quizás repitiendo a Rosalía de Castro podría decir que M^a Teresa “era libre, nada podía reprimir la marcha de sus pensamientos y ellos son la ley que regía su destino”. M^a Teresa era exigente consigo y con los demás. Desarrollaba una actividad febril y tenía una indudable capacidad de organización como lo demostró en numerosas ocasiones en las que le fue encomendada la organización de reuniones científicas nacionales e internacionales de máximo prestigio. No obstante, recordando las palabras de D. Angel Santos Ruiz, “desearía informar a unos y recordar a otros, que a sus dotes de investigadora y jefe de escuela científica unía inmejorables cualidades: era cortés, moderada en su decir, entusiasta y perseverante en defender sus planteamientos. Y añadía: M^a Teresa cumplía con plenitud las tres condiciones que exige, fundamentalmente, el espíritu académico: competencia, amor a la tradición y sentido crítico; esto es, la triada aneja a la auténtica sabiduría.

Honores Académicos. Académica de número de la Real Academia de Farmacia de España de la que fue Presidenta entre 2007-2012 y Presidenta de Honor. Académica de Numero de esta Real

Academia y correspondiente de la Real Academia de Farmacia de Cataluña y de Farmacia de Galicia. Miembro de Academias extranjeras: Academia de Ciencias de la URSS, Académico de Honor de la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica de Argentina, de la Academie Nationale de Pharmacy de France, Académie Européenne des Sciences des Arts et des Lettres; Miembro de la The Academia Europaea/ The European Academy; en la sección de Fisiología y Medicina etc. Dr. Honoris Causa por la Universidad Rey Juan Carlos de Madrid. Dr. Honoris Causa de la Universidad Católica de Murcia UCAM. También recibiste con gran orgullo la Medalla Castelao, máxima distinción de Galicia en el área creativa y científica.

Responsabilidades en sociedades científicas. Fue elegida para ocupar puestos de responsabilidad en numerosas sociedades científicas internacionales y nacionales, como las Sociedades Españolas de Bioquímica y Biología Molecular, de Biofísica y de Neurociencias (S(ESN), Miembro del Council de la European Society for Neurochemistry y de la International Society for Neurochemistry, del subcomité de la IUPHAR para nomenclatura de receptores nucleotídicos P2Y, del comité editorial del Journal of Neurochemistry y del Purinergic Signalling. Miembro del Advisory Board del Purine Club (desde 1994) y del comité editorial de la revista científica Purinergic Signalling desde 2004. Miembro del Panel Científico de la OTAN y del comité Científico Asesor del Club de Roma desde 2005.

Su actividad científica se ha plasmado en 258 artículos científicos publicados en las revistas más prestigiosas en su ámbito, 45 libros y monografías, la dirección de 40 proyectos de investigación, asociados a los cuáles se han formado 24 doctores y un amplio grupo de investigadores y discípulos que hoy se distribuyen por nuestra geografía, tanto en diversas Universidades como en el CSIC.

Querida María Teresa, gallega eterna, este viejo amigo se despide de ti mirando al cielo, al tiempo que recito una rima de Rosalía de Castro:

“Dende aquí vexo un camiño
que non sei adonde vai;
po lo mesmo que non sei,
quixera o poder andar”

He dicho

