

INTRODUCCION

Introducción al V Simposio Internacional del Instituto «Reina Sofía» de Investigación Nefrológica

F. Ortega y L. Hernando

INTRODUCCION. HECHOS RELEVANTES QUE HAN OCURRIDO EN EL ULTIMO AÑO

Desde la creación del Instituto «Reina Sofía» de Investigación Nefrológica el 12-IX-1994 se han celebrado 5 simposios internacionales, en los que la tónica ha sido, por una parte, combinar temas experimentales con aspectos clínicos de novedad, yendo desde los fundamentos, esto es, la ciencia básica, hasta sus aspectos más concretos de ciencia aplicada. Por otra parte, durante todos estos años para lograr exposiciones de altura científica, con intercambio de conocimientos entre los investigadores del Instituto, pero también comprensibles para los profesionales no investigadores, ya fueran nefrólogos o no, se ha reclutado a científicos de talla internacional, bien extranjeros como J. P. Grünfeld (Director del H. Nécker de Paris), J. J. Grantham (Director de la Polycystic Kidney Disease Foundation y editor del Am J of Kidney Dis), G. Russell (Universidad de Sheffield), P. Mené (Universidad La Sapienza de Roma), E. Ritz (editor de la Revista Nephrology, Dialysis & Transplantation y de la Universidad Ruperto Carola de Heilderberg), T. Petclerc (H. La Pitié-Salpêtrière de Paris), A. Santoro (Policlínico S. Orsola-Malpighi de Bolonia), J. D. Briggs (Western Infirmary de Glasgow), S. Klahr (editor de la revista Kidney International y de la Washington University y Barnes-Jewish H. de S. Louis, Missouri), M. F. Michelis (New York University School of Medicine), N. Powe (Universidad Johns Hopkins), etc., bien nacionales, en su mayoría pertenecientes al Instituto o a otros 19 prestigiosos grupos de investigación de nuestro país.

El Simposio de este año ha sido ya el *V Simposio Internacional* y en esta ocasión se ha dedicado a los tres siguientes epígrafes: «*Bases moleculares del envejecimiento renal*», «*Tratamiento de la insuficiencia renal en el anciano*» y «*Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes en tratamiento*

renal sustitutivo». El resto de este número extraordinario de Nefrología se dedica a la publicación de los contenidos de las conferencias de este Simposio.

Por otra parte, el Instituto «Reina Sofía» de Investigación Nefrológica continúa creciendo y consolidándose, así ha pasado a dotar económicamente 22 plazas de becarios, ocupadas por licenciados en Medicina y en Biología. Además existen 13 investigadores encargados de proyectos que también reciben recursos de la Fundación Renal.

Durante el último año transcurrido han sucedido varios hechos relevantes. Así, *El Servicio de Nefrología del Hospital General Universitario «Gregorio Marañón»*, dirigido por el Dr. Fernando Valderrábano, patrono de la Fundación Renal y miembro del Consejo de directores del Instituto «Reina Sofía», organizó un *Simposium Internacional sobre «Hipertensión y riñón»* en Madrid a finales de enero del año 1998. En el Simposium, cuyo director fue el Dr. José Luño, participaron 38 ponentes españoles y 10 extranjeros del máximo nivel, prueba de ello fue que se produjo en el seno del simposio un Nephrology Forum para la revista Kidney International.

Ingresa en febrero de este año en el Instituto «Reina Sofía», la *Unidad de Ascitis del Dr. Juan Rodés*. El Dr. Rodés es el científico español que vive en nuestro país con mayor «impacto» científico fuera de nuestras fronteras, según opinión vertida en 1997 por el Instituto para la Información Científica.

El 25 de marzo se firma el *Convenio de colaboración* con diversos proyectos de investigación, dedicados a la calidad de vida relacionada con la salud y al metabolismo óseo-mineral ambos en pacientes trasplantados de riñón *entre el Instituto y Productos Roche, S.A.*

En septiembre, tiene lugar en *Argentina su XI Congreso Nacional de Nefrología* en la que son invitados a participar varios miembros del Instituto. Durante la celebración del mismo se llega al acuerdo de que el

Instituto apoye a los investigadores iberoamericanos que deseen entrar en un gran proyecto colaborativo dirigido por el Dr. Cannata llamado «Protocolo de estudio sobre elementos traza de importancia biológica en aguas, líquidos de diálisis y sueros».

La presencia del Instituto y de la Fundación Renal Iñigo Álvarez de Toledo se dejó nuevamente notar en el XXVIII Congreso de la Sociedad Española de Nefrología, celebrado a primeros de octubre en Sevilla con 12 comunicaciones entre orales y posters. Asimismo, en el XXIII Congreso de la Sociedad Española de Enfermería Nefrológica se presentaron 2 comunicaciones orales y 2 posters.

En otros congresos, de la EDTA-ERA y EDTNA (Rimini, Italia), Americano de Nefrología (Filadelfia) e Internacional de Calidad de Vida (Baltimore, EE.UU.), el Instituto presentó varios trabajos de investigación.

UNIDADES DE INVESTIGACION DEL INSTITUTO Y SU PRODUCCION CIENTIFICA

En el momento presente, el Instituto cuenta con las siguientes Unidades de Investigación Básica:

1) *Unidad de Metabolismo Oseo-Mineral del Hospital Central de Asturias y de la Universidad de Oviedo*, que dirige el Dr. Jorge Cannata. Ha trabajado a lo largo de los últimos años en Toxicología de elementos traza y en estudios clínico-epidemiológicos y experimentales en el campo de la osteodistrofia renal. Estos estudios han ido encaminados a instaurar normas de prevención y tratamiento de la intoxicación aluminica y a conocer la situación actual en relación a las distintas formas de osteodistrofia renal de los pacientes en diálisis tanto en España como en otros países de Iberoamérica. En estos últimos años, también se han realizado distintos estudios clínico-epidemiológicos y experimentales destinados a ahondar en el conocimiento de las fracturas vertebrales y sus factores de riesgo.

Dentro de los progresos realizados, podemos destacar la publicación de estudios multicéntricos en relación con el diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteodistrofia renal en España y la edición de un número completo de la Revista *Nephrology Dialysis Transplantation* en el que se recogen artículos de esta unidad y de otros centros de Estados Unidos, Iberoamérica y Europa. Uno de ellos es el primer trabajo con datos sobre la epidemiología de la Osteodistrofia Renal en Iberoamérica. En el terreno experimental, se han realizado trabajos relacionados con el efecto del aluminio sobre la síntesis y producción de parathormona y sobre el efecto de este metal sobre la proliferación y actividad de distintas estirpes de células óseas.

La actividad científica resumida, correspondiente al año 1998, incluye:

– 20 artículos, habiendo sido los más importantes publicados en las siguientes revistas: *Nephrol Dial Transplant* (8), *Osteoporosis Int* (1), *Kidney Int* (1), *Cellular Endocrinol* (1), *Clinical Chem* (1), *J Bone Min. Res.* (1), *European J. of Immunogenetics* (1) y *Calcified Tis Int* (1).

– 5 capítulos de libros, 1 de ellos en lengua inglesa.

En el Anexo I, se hace una relación detallada de todos estos trabajos, así como de:

– 2 tesis doctorales,

– 22 conferencias pronunciadas, 10 de ellas internacionales y

– 42 resúmenes de las correspondientes presentaciones a congresos.

2) *Unidad de Fisiología Renal y Cardiovascular del Departamento de Fisiología y Farmacología de la Universidad de Salamanca*, dirigido por el Profesor José Miguel López-Novoa.

Sus líneas de investigación son:

– Mecanismos celulares y moleculares de la acción glomerular y mesangial de la gentamicina.

– Papel del óxido nítrico y el PAF como mediadores de la acción glomerular y mesangial de la gentamicina.

– Mecanismos celulares y moleculares responsables de la glomerulosclerosis asociada a hipertensión, diabetes y envejecimiento.

– Efecto del tratamiento farmacológico sobre la glomerulosclerosis asociada a hipertensión, diabetes y envejecimiento.

A las que hay que añadir una nueva para 1998:

– Papel de la endogлина en la fibrosis renal experimental.

La actividad científica medida por trabajos publicados o en prensa ha consistido en: 14 publicaciones en *Kidney Int* (1), *Nefrología* (1), *Cardiovasc Pharmacol* (2), *Transplantation* (1), *Experimental Nephrology* (1), *Research Experimental Med* (1), *Eur J Pharmacol* (1), *Cell Physiol Biochem* (1), *Mediators of Inflammation* (1), *Can J Physiol Pharmacol* (1), *Clinical Science* (1), *Endocrinología* (1), *Hipertensión* (1), 6 capítulos de libros y 2 tesis doctorales.

Para una información más detallada se puede ver el Anexo II.

Además detentan este año la presidencia y organización del V Simposio Internacional del Instituto «Reina Sofía» de Investigación Nefrológica en Segovia.

3) *Las Unidades del Laboratorio de Nefrología Experimental de la Fundación Jiménez Díaz y la Universidad Autónoma de Madrid*, dirigidas por los Drs. Santos Casado y Jesús Egido. Trabajan en las siguientes líneas de investigación:

- «Interacción de los inmunocomplejos con los receptores Fc de las células mesangiales. Un nuevo concepto en la patogenia del daño renal con implicaciones terapéuticas» (Proyecto amparado por el Ministerio de Educación y Cultura). Investigador principal: J. Egido.
- «Participación del sistema renina angiotensina y de la endotelina en los mecanismos de daño y progresión de las enfermedades renales» (Proyecto amparado por el FIS). Investigador principal: J. J. Plaza.
- «Mecanismos moleculares de la atrofia y fibrosis renal. Regulación de la apoptosis por Fas y matriz extracelular» (Proyecto amparado por el Ministerio de Educación y Cultura). Investigador principal: J. Egido.
- «Papel de los isoprenoides de la vía del ácido mevalónico en la quimiotaxis de monocitos y apoptosis de la célula de músculo liso vascular. Su importancia en la aterosclerosis del trasplante y la aterosclerosis» (Proyecto amparado por el FIS). Investigador principal: J. J. Plaza.
- «Apoptosis y nefrotoxicidad. Mecanismos moleculares» (Proyecto amparado por el Ministerio de Educación y Cultura). Investigador principal: A. Ortiz.
- «Papel de la proteína relacionada con la parathormona (PTHrP) y de diversas citocinas sobre el desarrollo del tumor y de la hipercalcemia asociada a diversos tumores humanos y al tumor mamario de rata, Walker 256» (Proyecto amparado por el FIS). Investigador principal: F. Esbrit.
- «Papel de la proteína relacionada con la parathormona en la regeneración del túbulo renal y en la formación ósea» (Proyecto amparado por el FIS). Investigador principal: P. Esbrit.
- «Respuesta tisular periprotésica de las partículas de desgaste. Papel de los osteoblastos y macrófagos, y diferencias reactivas en rodilla y cadera» (Proyecto amparado por el FIS). Investigador principal: M. E. Martínez (Hospital La Paz). Investigador colaborador: P. Esbrit (Fundación Jiménez Díaz).
- «Papel del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en la biología celular y molecular del endotelio: Interacciones paracrinias» (Proyecto amparado por el FIS). Investigador principal: C. Caramelo Díaz. Investigador colaborador: P. Esbrit.

La actividad científica de estos grupos se ha concretado en:

1) 37 publicaciones en *Kidney International* (3), *JASN* (3), *Nephrol Dial Transplant* (4), *Circ Res* (3), *N Engl J Med* (1 y 1 carta), *Journal of Immunology* (1), *Clin Exp Immunol* (1), *Hipertensión* (1), *J of Hy-*

pertension (1), *European Journal of Clinical Invest* (1), *Adv Perit Dial* (1), *Nefrología* (10), *Int J Biochem and Cell Biol* (1), *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (1), *Transplant Proc* (1), *European Journal Of Physiol* (1), *Acta Dermat Scand* (1).

2) en 5 capítulos de libros y monografías (ver Anexo III).

4) *El laboratorio de Biología Vasculardel Centro de Investigaciones Biológicas de Madrid del Consejo Superior de Investigaciones Científicas*, dirigido por el Dr. Santiago Lamas, que trabaja en las siguientes líneas de investigación:

* Propias

– *Expresión de genes pro-inflamatorios en células mesangiales*, proyecto que pretende explorar la regulación de la expresión de dos proteínas la iNOS y la COX-2 con alta capacidad vasoactiva e implicadas en la respuesta inflamatoria renal. El interés se ha centrado en el papel del factor de transcripción NF- κ B y su regulación por dexametasona sobre la iNOS en células mesangiales de rata y en el papel de citoquinas desactivadoras (IL-13 e IL-14) en la regulación de la expresión génica de iNOS y COX-2. Además se ha explorado el papel del cofactor tetrahidrobiopterina, crucial en la catálisis de la NOS, en la expresión génica de iNOS y COX-2, observando que esta sustancia estabiliza el mRNA de la iNOS y potencia el efecto de las citoquinas TNF- α e IL-1 β sobre la iNOS y la COX-2.

– *Respuesta de factores endoteliales vasoactivos a fármacos inmunosupresores e hipolipemiantes*, proyecto que se centra en el estudio de la regulación de la NOS endotelial (NOS3) y pre-proendotelina 1 en células endoteliales expuestas a fármacos que modifican *in vivo* la respuesta dilatadora dependiente de endotelio. En concreto, se ha estudiado el efecto de la ciclosporina A sobre células endoteliales de aorta bovina y se ha observado que es capaz de aumentar la expresión del transcrito de la NOS3. Asimismo se ha visto que la CsA induce la producción rápida de radicales libres derivados del oxígeno (ROS) y más tardía de NO. Se ha identificado el factor de transcripción AP-1 como un posible nexo entre el efecto de la CsA sobre la activación de la síntesis de ROS y su capacidad de aumentar la expresión de la NOS3.

Respecto a los fármacos hipolipemiantes se ha estudiado los efectos de los inhibidores de la HMG CoA-reductasa-atorvastatina y simvastatina sobre la expresión de pre-pro endotelina 1 y la NOS3. Se ha observado que estos fármacos inhiben la expresión de la prepro ET-1, tanto en presencia como ausencia de LDL oxidada. Además protegen a la NOS3 de la inhibición producida por LDL oxidada. Estos efectos sobre la expresión de factores vasoactivos pudieran

modificar el balance entre factores vasoconstrictores y vasodilatadores reguladores del tono vascular. Ello contribuiría a explicar algunas observaciones efectuadas en pacientes tratados con estos fármacos, relacionadas con una mejoría de la disfunción endotelial independiente del efecto hipolipemiente.

– *Mecanismos bioquímicos implicados en la regulación de los factores de transcripción por NO y el estado redox.* Esta línea de trabajo ha sido iniciada hace aproximadamente 8 meses con la incorporación del Dr. Peter Klatt y de Estela Pineda al laboratorio. En preparaciones con la proteína purificada de c-Jun, uno de los componentes del factor de transcripción AP-1, se ha podido comprobar que el NO induce selectivamente la tiolación de la cisteína 269, en el dominio de unión al DNA, mediante lo que se cree que constituye un mecanismo alternativo a la nitrosilación. En presencia de NO y glutatión se forma muy probablemente una especie mixta disulfurada, entre la cisteína de la molécula de c-Jun y la cisteína de glutatión. La formación de esta especie tiene consecuencias funcionales sobre la unión al DNA de c-Jun, de forma que concentraciones crecientes de DEA-NO producen una inhibición dependiente de la concentración de la unión de c-Jun al DNA. Existe además una muy estrecha correlación con la incorporación estequiométrica de glutatión marcado a la molécula de c-Jun. Es posible que la tiolación de c-Jun explique algunos de los resultados publicados en la literatura sobre la regulación de la activación de AP-1 por el estado redox.

* Líneas de colaboración

- 1) *Papel del NO en la vasodilatación mediada por factor de crecimiento para fibroblastos con el Profesor Giménez-Gallego y cols. del CIB-CSIC.*
- 2) *Papel del NO y de la COX-2 en la vasodilatación de la cirrosis experimental y humana con los Drs. W. Jiménez y J. Rodés, H. Clínic i Provincial, Barcelona.*
- 3) *Con los Dres. Diego y Manuel Rodríguez-Puyol. Departamento de Fisiología de la Universidad de Alcalá de Henares.*
- 4) *Con el Prof. José Miguel López-Novoa. Dep. de Fisiología. Universidad de Salamanca del Inst. «Reina Sofía» de Inv. Nefrológicas.*
- 5) *Con la Dra. Pilar Galbano. Inst de Ciencias Medioambientales del CSIC.*

La producción científica ha consistido en el último año en:

– 11 artículos publicados en las siguientes revistas: *Biochem Journal* (1), *Am J Physiol* (1), *Hepatology* (1), *Exp Nephrol* (1), *Kidney Int* (1), *Biochem Biophys Res Comm* (1), *J of Biological Chemistry* (1), *Proc Natl Acad Sci USA* (1), *FEBS letters* (1), *J Clin Invest* (1), *Br J Pharmacol* (1).

Para un mayor detalle puede consultarse el Anexo IV.

5) *Unidad de investigación del Laboratorio de Genética del Hospital Central de Asturias de Oviedo, dirigido por el Dr. Eliecer Coto García, que trabaja entre otras líneas en:*

- Genética molecular y su relación con aspectos clínicos de las poliquistosis renales hereditarias.
- Bases moleculares de la hipertensión arterial y de la enfermedad cardiovascular.
- Genética molecular de los receptores proinflamatorios.
- Genética molecular de las enfermedades neurológicas (enfermedad de Alzheimer, Corea de Huntington).

En el último año ha publicado 13 artículos en las siguientes revistas: *American J of Human Genetics* (1), *Human Genetics* (1), *Clinical Genetics* (1), *Hipertensión* (1), *J Clin Pathol* (2), *Anticancer Research* (1), *Nefrología* (1), *Cardiovasc Res* (1), *Neurología* (1), *J Clin Endocrin* (1), *Circulation* (1), *The Lancet* (1), publicaciones que se recogen en el Anexo V.

6) *Unidad de Hepatología dirigida por el Dr. Juan Rodés del Hospital Clínico de Barcelona:*

Tras su reciente incorporación al Instituto ha iniciado una nueva línea de investigación: «*Eficacia de la midodrina en la prevención del trastorno circulatorio postparacentesis en la cirrosis hepática. Estudio piloto*».

La producción científica que se resume en el Anexo VI incluye 12 artículos originales, 10 revisiones o editoriales, 10 capítulos de libros y 2 tesis doctorales.

Globalizando toda la actividad desde noviembre de 1997 hasta noviembre de 1998 de artículos originales (es decir, no se incluyen para el cálculo abstracts, premios, revisiones, ni capítulos de libros), el índice de impacto total de las publicaciones del Instituto y el índice de impacto medio por artículo con arreglo al Science Citation Index han sido de 336,07 y 3,770, cuando el año anterior fueron de 235,134 y 3.854, respectivamente. En la figura 1, se refleja la evolución del impacto global y en la figura 2, la del impacto medio por artículo del Instituto desde su creación.

Además no hay que olvidar que desde hace un año el Instituto alberga a otras 5 servicios/unidades de Investigación Clínica, cuyo impacto aún no se recoge en los datos mostrados en el párrafo anterior.

IV SIMPOSIO INTERNACIONAL

En el mes de noviembre de 1997 tuvo lugar en Madrid el *Cuarto Simposio Internacional* en el que

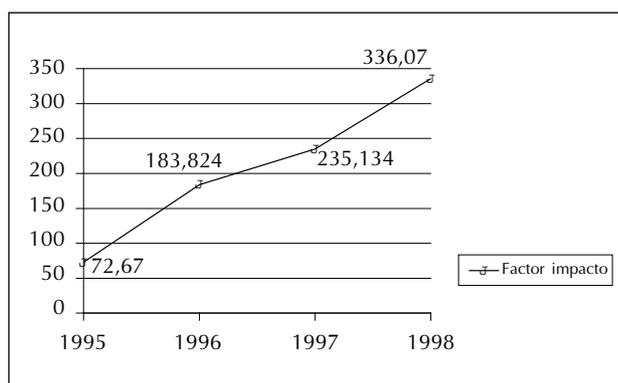


Fig. 1.—Evolución del impacto global de los artículos publicados por los grupos de investigación básica que pertenecen al Instituto.

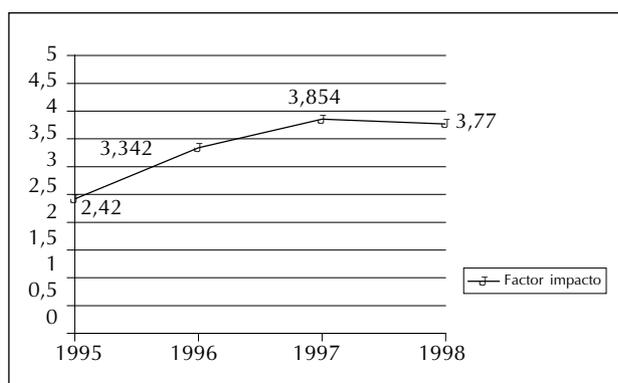


Fig. 2.—Evolución del impacto medio por artículo publicado por los grupos de investigación básica que pertenecen al Instituto.

se trataron tres temas importantes: «Nuevos mecanismos del daño glomerular y tubular», «Hígado y riñón» y «Fisiopatología del endotelio». Como es ya tradicional en los simposios que organiza el Instituto «Reina Sofía», se combinaron la revisión de los avances e investigaciones recientes en clínica con los aspectos experimentales de ciencia básica de actualidad. Hubo más de 15 intervinientes directos, entre conferenciantes y moderadores. Asistieron cerca de 200 médicos, que fueron mayoritariamente nefrólogos. Se cumplieron así los dos grandes objetivos del simposio: a) dar noticia de los últimos avances en estos campos y b) procurar formación continuada en ellos.

Las conferencias fueron recogidas en un número monográfico de la revista *Nefrología*, vol XVIII (Suplemento 1 de 1998).

CONVENIOS DE COLABORACION Y AYUDAS DE MECENAZGO

Por otra parte, a lo largo del año, se han firmado o prorrogado varios convenios con diversos mecenas, unos para trabajos concretos y otros, de gran trascendencia, con carácter indefinido y que han merecido el calificativo de Instituciones de Mecenas. Algunas de estas Instituciones han sido:

- *Agua Mineral Bezoya*, mediante convenio con el Instituto, firmado el 1 de diciembre de 1994.
- *Fundación Mapfre Medicina*, que es el más antiguo de nuestros sponsors fuera de la propia Fundación Renal.
- *Banco Santander*, mediante convenio suscrito con el Instituto, firmado en abril de 1997.
- *Laboratorios Roche*, con los que el 25 de marzo último se firmó el *Convenio de colaboración*, que se ha descrito más arriba, con diversos proyectos de investigación.
- Han sido importantes también las ayudas recibidas de *Idemsa*, *Antor Médica*, *S.A. Sorín Biomédica*.
- La ayuda institucional sigue creciendo y tiene cada vez más relevancia en el mecenazgo del Instituto. Entre los organismos que han sponsorizado en el presente año al Instituto se encuentran: el *Fondo de Investigaciones Sanitarias*,
- La *Junta de Castilla y León*, la *Diputación Provincial de Segovia* y la *Caja de Ahorros y Monte de Piedad de Segovia*.
- Con todo y con ello es, sobre todo, la propia *Fundación Renal Iñigo Alvarez de Toledo* con los fondos conseguidos por la realización de un sinnúmero de actividades, organizadas por el voluntariado cuya labor sigue siendo crucial, quien lleva el mayor peso de la financiación del Instituto.

ACTIVIDADES FUTURAS

El VI Simposio Internacional del Instituto «Reina Sofía» se celebrará en A Coruña (Galicia), este año 1999, a mediados de noviembre, como viene siendo habitual. Los presidentes locales serán los Drs. *Jesús Otero del H. Cristal Piñor de Orense* y *Francisco Valdés del H. Juan Canalejo de A Coruña*.

NOTICIAS DEL ULTIMO AÑO SOBRE LA CIENCIA

De política sobre investigación

Acaba de ser publicado el *Informe Mundial sobre la Ciencia 1998* por la UNESCO, que, en esta edición al ser la última del milenio, según señala Fe-

derico Mayor Zaragoza en el prólogo, hace una evaluación de tendencias de los últimos años. En lo que se refiere, al *gasto interior bruto en I+D*, se sigue comprobando como Norteamérica ocupa el primer puesto con un 2,5%, seguido por Japón (+NIPs = Taiwan, República de Corea y Singapur) con un 2,3% y por Europa Occidental con un 1,8% en 1994, pero lo más interesante es ver en qué se ha traducido esta inversión: 1) Respecto a la *actividad científica medida en publicaciones*: el 38,4% del total pertenece a Norteamérica, que, sin embargo ha perdido un 4% de 1990 a 1995 en que se hace por última vez esta evaluación. El 35,8% corresponde a Europa Occidental que ha mejorado un 9%. El 10,1% a Japón y NIPs que han ganado un 19%. El 4% a la Comunidad de Estados Independientes (todos los de la antigua URSS, excepto los países bálticos), habiendo perdido un ¡44%! El 1,6% a América Latina que han ganado un 17%. Pero si esa actividad científica mira en exclusiva a la *Investigación médica*, entonces es Europa con un 41,5% quien ocupa el primer lugar, seguida eso sí muy de cerca por Norteamérica con un 40,6% del total de publicaciones indexadas. 2) Respecto a los *resultados tecnológicos medidos en patentes (1995)*: A) europeas: el 47,4% son de Europa Occidental, con un 9% de descenso sobre 1990. El 33,4% son de Norteamérica que ha subido un 25% y el 16,6% de Japón y los NIPs que ha descendido un 13%. B) de EE.UU.: el 51,5% pertenece a Norteamérica y el 27,3% a Japón+NIPs, habiendo subido ambos un 8%; prácticamente el resto, esto es, el 19,9% corresponde a Europa Occidental que baja un 22%. Como bien se puede ver el esfuerzo intelectual de los europeos no se ve luego reflejado en la práctica tecnológica. Por otra parte, aunque la investigación biomédica es la disciplina más fuerte de las científicas europeas, su crecimiento en el quinquenio al que nos referimos ha sido sólo de un 5%.

Se puede obtener información complementaria a este informe en el Policy Forum «The scientific investments of Nations» de R. May (*Science* 281, 49-51, 1998). En este forum se puede ver por ejemplo la evolución de la financiación de I+D en los 12 países analizados (Los G7+ Australia, Dinamarca, Holanda, Suecia y Suiza) desde 1981 hasta 1995.

En otro capítulo del *Informe de la UNESCO*, dedicado a *Europa*, sus autores, Michel André, Paolo Fasella y Antonio Ruberti, escriben textualmente: «Europa, cuna de la ciencia y la tecnología modernas, es todavía la segunda potencia científica más importantes (después de EE.UU.) y la tercera potencia más importante en términos tecnológicos (después de EE.UU. y Japón). Sin embargo, en los últimos años han disminuido los esfuerzos en estos campos. En

1996, Europa (tanto la UE como Europa en su conjunto) dedicó únicamente un 1,85% del PIB a I+D, comparando con el 1,95% de 1993. En muchos países el gasto total en I+D se ha estancado o incluso ha disminuido». Y continúan «Esto es especialmente el caso de los países cuyos esfuerzos alcanzaron previamente un magnífico nivel: Francia, Alemania y Reino Unido». En efecto, Francia alcanzó un 2,45% en 1993 para bajar al 2,34% en 1995, Alemania un 2,75% en 1990 para llegar a un 2,24% en 1996 y Reino Unido un 2,18% en 1990 frente a un 2,05% en 1995. «En general esta reducción es debida al recorte de los gastos de investigación en la industria». Pero también es cierto que «en muchos países europeos los presupuestos públicos de investigación o bien han permanecido estables, o han caído». Sólo Suecia (3,45% del PIB dedicado a I+D en 1995), Suiza (2,7), Finlandia (2,37), Dinamarca (1,82), Irlanda (1,41) y Grecia (0,5) han permanecido ajenos a la tendencia general de descenso de recursos dedicados a la investigación.

En lo que se refiere a España, después de haber llegado a un 0,91% de su PIB dedicado a I+D en 1993 (se partía una década antes de un 0,3%), estamos en un 0,76%.

A pesar de este panorama, que, como más adelante se comentará, tiene visos de estar empezando a cambiar en el último año, el desarrollo científico, medido por el número de artículos científicos publicados, ha continuado mejorando como hemos señalado al comienzo de este apartado (un 38% de la producción total es europeo). «Este alto resultado es particularmente notable en investigación biomédica», sobre todo, en el Reino Unido y en Suecia. También señala el Informe «la fortaleza de las industrias farmacéuticas suizas, británicas y alemanas». Por su parte, España ha mejorado mucho en estos años, ya que en 1990 su producción científica representaba el 1,6% del total mundial y en 1995 ha pasado a significar el 2,5%.

Hay otro aspecto positivo para Europa y es que su industria de biotecnología en el campo de nuevos medicamentos y procedimientos diagnósticos está progresando mucho de manera que está acercándose más y más a la de EE.UU. (en este último país de 1996 a 1997 ha habido una disminución de firmas de 1.287 a 1.274, mientras que en Europa hemos subido un 45%, de 716 a 1.036, según un informe de Ernst and Young. *Science* 280, 1199, 1998).

Como resumen, y en lo que se refiere a los retos que Europa tiene planteados en las ciencias biológicas en este momento de entrada en la moneda única, según un editorial de F. C. Kafatos en *Science* («Challenges for the European Biology». *Science* 280, 1327, 1998) son tres: a) la interdisciplinariedad

es fundamental. Las distancias entre el laboratorio de investigación, la fábrica y la cama hospitalaria son cortas y el flujo de información recíproco; b) se reconoce que la cultura de la colaboración es una ventaja que tiene Europa, pero todavía hay mucha rigidez estructural que impide un claro internacionalismo y c) el estancamiento de fondos para la investigación que ha ocurrido en los últimos años.

Y sin embargo, parece que la situación tanto económica, como de reorganización de las estructuras, está cambiando:

1) *España*: El gobierno español planea incrementar su gasto en I+D civil entre un 8 y un 10% para el año 1999. Todo ello se enmarca en un presupuesto para 4 años, en el que se quiere priorizar en los siguientes campos: energía, biotecnología, arqueología, desecho de basuras, biomedicina y salud humana (*Nature* 395, 535, 1998).

El gobierno español además ha anunciado la convocatoria de 65 nuevos puestos para jóvenes investigadores en los institutos de investigación. Además se dotarán 48 puestos más para investigadores senior por medio de promoción interna. Este incremento ha sido bienvenido por los cientos de investigadores ya entrenados que tendrán más oportunidades de volver a casa (*Nature* 392, 534, 1997 y *Science* 282, 207-209, 1998).

En otro sentido, ha aparecido en Newsletter (European Union. Biomedical & Health Research) de junio, vol. 9, n.º 1, páginas 1-3, un excelente editorial «*Spanish biomedical research: current status and future prospects*» del Dr. Santiago Lamas del CSIC y del propio Instituto «Reina Sofía» de Investigación Nefrológica. En sus páginas se hace un acertado resumen de nuestra historia más reciente sobre el estado de la investigación biomédica española con sus virtudes (cada vez mayor presencia y calidad de nuestra producción científica: participación de España en 175 proyectos del III Programa Marco y 210 en el IV; mayor coordinación entre nuestros diferentes organismos de financiación; generalización de los sistemas de revisión por pares, etc.) y sus defectos (desconexión con la investigación, sobre todo, básica e incompreensión de los directivos y del *staff* de la potente red de hospitales públicos españoles, déficit en la transferencia del conocimiento generado por los institutos de investigación hacia la industria y la sociedad en general, etc.), así como un breve sumario sobre las agencias españolas dedicadas a I+D.

2) En *Francia*, desde la llegada del nuevo gobierno, el principal impulso de las reformas propuestas por Allègre (Ministro de Educación e Investigación) es intentar acabar con, o al menos reducir, el poder del sistema corporativista de la Academia francesa, muy similar al de otros países latinos. La evaluación del rendimiento científico y académico, que ante-

riormente era autoevaluada por una comisión científica, será sustituida por visitas *in situ* por especialistas independientes de los que por lo menos un 30% serán de fuera de Francia y además será tajantemente separada de la distribución de puestos y fondos (*Nature* 394, 613, 1998).

Pero Allègre, que anunció a principios de año que el gobierno estaba tratando de organizar un consejo interministerial, presidido por el Primer Ministro Lionel Jospin, para «proponer una estructura y unas prioridades para la investigación francesa», ha tenido que echar marcha atrás ante las serias resistencias presentadas por el *staff* y directivos de las agencias de investigación francesas. Allègre ha declarado repetidamente su deseo de ver el número de comités reducidos a la mitad como forma de disminuir la burocracia, arguyendo que muchos científicos gastan demasiado tiempo en estos menesteres en lugar de investigar. Pero hay más, dos visiones compitiendo: una que quiere que el CNRS siga siendo una agencia independiente, como los Institutos Max Planck de Alemania, otra que se produzca una fusión progresiva de los laboratorios del CNRS y de las universidades. En las dos décadas pasadas, la última opinión se ha convertido en el pensamiento dominante, pero no de muchos de las 11.500 personas de *staff* que trabajan de por vida en el CNRS (*Nature* 391, 8, 1998).

No obstante Francia recupera capacidad de liderazgo y Jospin reintroduce el concepto de «universidad sin barreras» y sienta las bases de un intercambio de material humano entre los países europeos, con proyectos educativos comunes y movilidad de los 11 millones de estudiantes que existen en Europa y del *staff* con ocasión de la firma de un acuerdo para ir a una única Universidad europea por parte de los ministros de educación de Francia, el Reino Unido y Alemania (*Nature* 393, 404, 1998).

Un editorial en *Science* («French strategy for science education» *Science* 281, 515, 1998) del propio ministro Allègre expone todo este drástico programa de renovación de la educación, de la investigación y la tecnología. En lo referente a I+D, a parte de lo ya comentado anteriormente, se pretende rejuvenecer las organizaciones de investigación actualmente con una edad media superior a los 46 años, aumentar su coordinación con las universidades y la industria, dar incentivos fiscales a las firmas que inviertan en innovación, promover capital-riesgo dentro de cada una de ellas, apoyar más la ciencia básica, etc. No hay que olvidar que también en España nos encontramos con el mismo problema de envejecimiento de los investigadores: en el CSIC, la edad media está en 46-47 años (*Science* 279, 1844, 1998).

3) *Reino Unido*: El gobierno laborista británico va a incrementar en un 14,8% en términos reales el gasto de investigación para el año 2001-2002 (*Nature* 394, 209, 1998), como ya se había anunciado previamente (*Nature* 388, 413, 1997). Esta acción se inició coincidiendo con la presión del grupo «Save British Science», imitando movimientos similares de EE.UU. y Japón, que solicitaban del gobierno que doblase su gasto en I+D para los próximos años y con un informe del Select Committee on Science and Technology de la Cámara de los Comunes. En el campo privado, el Wellcome Trust y el Gatsby Trust prometieron y el primero ya ha dado apoyo muy importante financiero, a esta iniciativa (*Nature* 392, 530, 1998). Los 640 millones de dólares en tres años de aportación del Wellcome Trust, la mayor organización sin ánimo de lucro del mundo en investigación biomédica, supondrá más de un tercio del incremento que se va a producir (*Science* 281, 314-315, 1998) y se vendrá a añadir a los 400 millones de dólares que ya daba. En una información más reciente se ha sabido que el mayor beneficiario del incremento de los fondos va a ser el Medical Research Council (*Science* 282, 853, 1998).

4) *Alemania*: Nada más ganar las elecciones el nuevo Presidente, G. Schröder ha reiterado su promesa electoral de aumentar significativamente el presupuesto federal de investigación, haciendo énfasis en la reconstrucción del sistema universitario (*Science* 282, 22, 1998).

Además el principal fondo de financiación de investigación de la Universidad en Alemania, el Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), va a sufrir por primera vez una evaluación externa, decisión que ha sido tomada por su nuevo presidente (*Nature* 392, 318, 1998).

4) En *Italia* se ha puesto en marcha un nuevo sistema para distribuir los fondos nacionales para la investigación en las universidades, basado en revisiones independientes por pares, algunos de los cuales son extranjeros. Para ello el gobierno abolió 14 comités, que fueron reemplazados por 5 seleccionados por el ministro de investigación Luigi Berlinguer (*Nature* 392, 531, 1998). Se han anunciado cambios aún más radicales para el Consejo Nacional de Investigación (CNR), cuya estructura será racionalizada en grandes macroinstitutos de los que sólo sobrevivirán los de talla internacional. Ello ha provocado inmediatamente reacciones airadas de algunos de los investigadores de los 320 institutos y centros que integran el CNR (*Science* 282, 855-856, 1998).

6) *EE.UU.*: Bill Clinton ha prometido aumentos record en la financiación para los National Institutes of Health (NIH) 10%, y la National Science Foun-

dation (NSF), 12% para el año próximo, lo que llevó al vice-presidente Al Gore al anunciar el presupuesto a describir este plan de 5 años como «el mayor compromiso para empujar la investigación civil de la historia de EE.UU.» (*Nature* 391, 521-522, 1998).

Parece que este clima ha contagiado primero al Parlamento y luego al Senado y así con amplia difusión en las revistas científicas de más prestigio (*Nature* 393, 1, 1998 y *Nature* 393, 727, 1998) se habla de la enmienda S1305 a presentar en el Senado de EE.UU., que pretende duplicar la inversión del Gobierno Federal en investigación civil (no militar) en un período de 10 años.

7) Y por fin, aunque con un considerable retraso de meses, el V Programa Marco de I+D europeo que abarcará el período 1999-2002 está listo para su aprobación por el Consejo de Ministros de la UE (El País del 16 de diciembre de 1998). La negociación ha durado año y medio y a punto ha estado de fracasar. Si la Comisión a través de su comisaria Edith Cresson solicitó 16.300 millones de ecus en un principio, el resultado final ha quedado tras un tenso y prolongado tira y afloja en un presupuesto de 14.960 millones de ecus, esto es, un 4,61% de incremento respecto al IV Programa Marco. Además ha sufrido una profunda remodelación de manera que de 18 programas específicos que contenía el IV, ha quedado reducido a 4 programas temáticos («mejorando la calidad de vida y la gestión de los recursos vivos», «creando una sociedad de la información más amistosa con el usuario», «promoviendo un crecimiento competitivo y sostenible» y «preservando el ecosistema») y tres horizontales. Además se han añadido otros 22 programas orientados («key actions»): por ejemplo, «el envejecimiento de la población» y «salud, alimentación y factores ambientales» (*Nature* 391, 316, 1998). A estas acciones clave se vincularán los 17 grupos de consejeros que se crearán integrados por 300 miembros elegidos en concurso abierto (por iniciativa de Edith Cresson un 27% serán mujeres a pesar de que sólo un 10% de los candidatos lo eran).

No hay que olvidar que España con el apoyo de Portugal y Grecia ha introducido la llamada *cláusula guillotina* que se produce ante el temor que tienen los países más pobres de la UE de ver recortados los fondos europeos de cohesión por este V Programa Marco y sustancialmente consiste en la suspensión temporal del mismo si se produce conflicto con los mencionados fondos en tanto se resuelve el litigio.

En el mismo orden de cosas, los subsidios, conocidos como «fondos estructurales», que suponen 275 mil millones de ECUs, continuarán durante el período de los años 2000 al 2006 con el objetivo de pro-

mover un desarrollo competitivo en las regiones más pobres. Pero las regiones y países que resulten elegidos serán llamados a gastar una mayor proporción que la actual de su PIB en investigación. Dentro de los fondos estructurales, el gasto que supone la investigación ha aumentado a un 5,7 por ciento del total desde un 3,9 por ciento a comienzos de los años 90, pero el foso entre los países y regiones pobres y ricos sólo se ha cerrado ligeramente. Ese 5,7% de los fondos estructurales dedicados a la investigación viene a ser la misma cantidad, 16 mil millones de ECUs, que la aprobada para el V Programa Marco (*Nature* 391, 316, 1998).

Así en la década de 1985 a 1995, los fondos de I+D en programas colaborativos europeos (programas Marco, Eureka y los Laboratorios de nivel Europeo) han pasado del 6 al 16% del gasto total. Esto supone que tres países (Irlanda, Grecia y Portugal) reciben más de un 20% de su presupuesto de I+D de la Comisión Europea y que otro (España) entre el 10 y el 20% (*Nature* 392, 641, 1998).

A pesar de todo, según se expone en un editorial reciente de *Nature* (*Nature* 395, 623, 1998), la cuestión de si algunos de los fondos de las agencias europeas, que financian la Fundación Europea de la Ciencia (organismo fundado hace 25 años, que, entre otras funciones, coordina con éxito las redes de investigación que son financiadas por las agencias antes mencionadas y que ha realizado un excelente trabajo de asesoría para la Comisión en la elaboración del V Programa Marco) deberían ser dirigidos hacia la colaboración de una forma más sistemática e institucionalizada, ha llegado a lo más alto de la jerarquía de la agenda política europea.

Por otra parte, en un reciente estudio llevado a cabo por Andersen Consulting se ve que los costes administrativos de la Comisión para estos menesteres «comparan favorablemente con los de otras organizaciones europeas y nacionales» (*Nature* 392, 849, 1998).

8) Un ejemplo que nos parece paradigmático y de un enorme interés es el de *Finlandia*, país que con sólo 5 millones de habitantes, ha sido capaz de subir su porcentaje de PIB dedicado a I+D extraordinariamente (ver más arriba) hasta un 2,9% para 1999, consiguiendo en una década doblar el número de artículos científicos *per cápita* publicados en revistas referatadas, lo que le ha permitido superar en productividad a Alemania y a EE.UU. y lograr una tasa de retorno de las más altas de la UE (*Nature* 394, 820, 1998).

9) «La ciencia en *Sudamérica* en la encrucijada» así titulaba un artículo la revista *Nature* (*Nature* 392, 635, 1998). En efecto, existe en este momento en Argentina, Brasil y Chile con una situación de de-

mocracia, razonable estabilidad política y de baja inflación, una única e irrepetible oportunidad para alcanzar el lugar que le corresponde en el concierto internacional de la ciencia. Los gobiernos han hecho fuertes inversiones en I+D:

En *Chile*, su presidente, Eduardo Frei, y su asesor, Claudio Teitelbom han orquestado una revisión del Consejo de Chile para la ciencia y la tecnología.

Brasil, el país que, con mucho tiene el mayor presupuesto en I+D de la región, por encima de 4 mil millones de dólares, acaba de negociar un crédito con el Banco Mundial que reservará 600 millones de dólares en investigación aplicada, cuya adjudicación se hará estrictamente por una revisión de pares. Sin embargo, el gobierno ha anunciado recortes muy importantes en el presupuesto de I+D (20% de reducción en los 1.200 millones de dólares de presupuesto del Ministerio de Ciencia y Tecnología) además de un bloqueo en todas las becas de investigación (*Nature* 395, 831, 1998).

En *México*, el apoyo a la ciencia ha seguido creciendo establemente, a pesar de las dificultades económicas.

Argentina desea doblar la proporción de su PIB dedicado a I+D, para llegar al 1%. Sin embargo, los 35 millones de dólares de presupuesto para becas de investigación de la nueva Agencia Nacional para la Promoción de la Ciencia y la Tecnología son una cifra modesta, si se compara con los 900 millones de dólares que el Gobierno gastará en I+D este año, principalmente en pagar a sus 3.000 investigadores de *staff* del CONICET (*Nature* 391, 524-525, 1998).

Y Brasil, Argentina, Chile y México tienen comunidades científicas de peso, que principalmente están en las universidades públicas, que han buscado más la autonomía que la competencia con el resultado de no tener excesiva proyección externa, escasa incentivación para la excelencia y permanecer tradicionalmente separadas del sector industrial. Por tanto, el reto es transformar las universidades en instituciones que, sin abandonar la investigación básica, dirijan importantes esfuerzos directos a conseguir tecnología para el sector industrial (*Nature* 392, 647-648, 1998).

10) Por último, estudiando las *publicaciones de los 48 países* más prolíficos en producción científica en 18 disciplinas (de más a menos: medicina clínica con casi el 19% del total de publicaciones, bioquímica, química, física, ciencia de plantas/animales, ingeniería, biología molecular/genética, neurociencia, farmacología, materiales, agricultura, geociencias, medio ambiente/ecología, matemáticas, inmunología, multidisciplinas, astrofísica, ciencias de la informática) de 1981 a 1992, es decir, 6,58 millones de artículos, calculados a partir de datos del

Institute of Scientific Information (ISI), T. Ojasso en Nature encontraba un «patrón de publicación» universal que era útil para comparar la competencia científica en relación a la potencia económica. El Reino Unido era el país más coherente en cuanto a mayor homogeneidad de publicación en todas las disciplinas sin dar excesiva prioridad a algunas en concreto. A continuación y muy pegados a sus talones estaban los países europeos occidentales (República Federal Alemana, Francia, Holanda, Bélgica, Suiza e Italia), EE.UU., Israel y Canadá. Esta clasificación no se correspondía con la que se hace con la mera producción científica, en la que Japón es n.º 3, la India n.º 9 y Australia n.º 10. España ocupa el 15º lugar en la clasificación que conjunta producción científica y riqueza nacional. De una u otra forma, lo importante es que la mayoría de los países están convergiendo hacia este modelo de mayor coherencia (Nature 391, 628, 1998).

En lo referente a las noticias estrictamente científicas

El tema dominante con mucho en *los artículos («hot papers»)* publicados en 1997 más citados en la literatura científica fue la apoptosis. Nada menos que 4 artículos estaban dedicados a la muerte celular programada. Tres se publicaron en Science y uno en Nature (Science 279, 1639, 1998).

La Asociación Americana para el Avance de la Ciencia ha publicado en Science (Science 282, 2156-2161, 1998) los 10 descubrimientos o avances más destacados del año. De ellos 7 caen dentro de la biomedicina o guardan estrecha relación con ella: 1) descubrimiento del funcionamiento a nivel molecular (niveles oscilantes de proteínas en circuitos de retroalimentación) del ritmo *circadiano* en respuesta a la luz y a la temperatura, 2) identificación de la *estructura de los canales de potasio*, 3) descubrimiento de nuevas *terapias anticancerosas preventivas o curativas* como el tamoxifeno, probado este año por primera vez como fármaco preventivo en mujeres con alto riesgo de cáncer de mama; el heceptín, anticuerpo que enlentece significativamente el crecimiento del cáncer metastásico de mama o el panorex, que reduce las tasas de mortalidad del cáncer de colon, 4) avances en *química combinatoria* para probar miles de compuestos que permitan descubrir rápidamente nuevos fármacos, el papel de las proteínas, celulares, etc. 5) identificación completa del *genoma del gusano C. elegans* que va a permitir avances embriológicos y dianas genéticas para fármacos, así como de los *genomas* de varios microbios: los agentes productores

de la *sífilis*, la *tuberculosis* y de la *fiebre tifoidea* y el de la *clamydia*, 6) generación de *biochips*, que pueden tener múltiples aplicaciones, como procesamiento de material genético o secuenciar DNA y 7) mecanismos de *imitación molecular*, que han conseguido explicar experimentalmente este año por primera vez cómo las infecciones inducen enfermedades autoinmunitarias (uno de los dos experimentos se ha llevado a cabo con la *Borrelia burgdorferi*, que causa la enfermedad de Lyme y también en un 10% de los casos una artritis crónica autoinmune).

En otro orden de cosas, un debate muy generalizado es el que concierne a los xenotrasplantes. Independientemente de las opiniones de los científicos, el debate de la pertinencia o no de llevar a cabo *xenotrasplantes* en seres humanos está llegando, y parece correcto que así sea, el gran público (Eurobarómetro de 15.000 individuos de la UE: sólo el 36% pensaba que el xenotrasplante era moralmente aceptable y su investigación debía ser estimulada. Nature 387, 845; 1997. La National Kidney Foundation, encuesta dirigida a 1.200 personas en EE.UU.: más de las 3/4 partes de acuerdo en hacer un xenotrasplante para un allegado si no se pudiera obtener de un ser humano el órgano o el tejido necesitado. Sin embargo, únicamente un 15% reconocía que había oído hablar mucho sobre este tema, pero más de un 75% no había oído nada o muy poco (Nature 391, 315, 1998).

Por otra parte, el interés comercial es ya importante. Novartis, la principal compañía interesada en el xenotrasplante, está dispuesta a invertir más de mil millones de dólares en este campo. En efecto, se estima que los xenotrasplantes moverán más de 6 mil millones de dólares en el año 2010 y Novartis podrá hacerse con más de la mitad de este mercado (Nature 391, 320-324, 1998).

Y, sin embargo, se sabe que: 1) múltiples copias de retrovirus endógenos están integrados en el genoma del cerdo, lo que sugiere que generar cerdos «limpios» es muy difícil, sino imposible; 2) muchos virus que están quiescentes en los animales, en particular virus herpes y retrovirus, pueden llegar a ser activados en los seres humanos; 3) los virus que normalmente no infectan a las personas al disfrutar de un contacto célula-célula íntimo en los xenotrasplantes podrían verse favorecidos para infectar y recombinarse con los virus humanos, que es un mecanismo que es bien conocido para generar virus pandémicos.

Por ello, el Reino Unido tiene la posición más exigente, habiendo introducido el último año una moratoria en los ensayos clínicos hasta que haya más avances en la investigación y el debate está ya avan-

zado en EE.UU., donde la FDA está intentando conseguir un protocolo que requiera la monitorización de las enfermedades infecciosas de por vida de todos los futuros receptores de xenotrasplantes. Estas medidas draconianas no tienen precedente en la medicina, ya que transformarían la naturaleza del consentimiento informado en lo que se ha venido a llamar un «binding contractual agreement», que obligaría a los pacientes a aceptar esta monitorización toda su vida. No obstante, estos debates están sólo empezando en otros países y a nivel internacional. Suecia ha creado recientemente una comisión nacional para el xenotrasplante y los investigadores se han comprometido voluntariamente en una moratoria. Algo similar está ocurriendo en Alemania, mientras Francia ha creado un comité consultivo dentro de la autoridad nacional del trasplante que intenta establecer unas líneas maestras de actuación. Así hay unos países «duros», encabezados por EE.UU. y el Reino Unido que intentan regular el xenotrasplante para reducir el riesgo de crear xenozoonosis, aunque estos esfuerzos podrían ser en vano si otros países adoptan regulaciones más débiles o simplemente no las adoptan. Se ha acuñado el nombre de «xeno-paraisos» para esos lugares (*Nature* 391, 320-324, 1998).

Otro gran debate es sobre las estrategias de secuenciación completa del genoma humano. El «Proyecto Genoma Humano», financiado públicamente, en el que participan diversos organismos gubernamentales, lanzó a finales de 1995 la estrategia para lograr este objetivo de secuenciación. En sólo dos años se ha pasado de tener secuenciadas 15 a 180 Mb de un total de 3.000 y para el año 2001, se tenía el objetivo de tener el 50%. Pero ahora los científicos encargados del mismo pretenden establecer un cambio de estrategia consiguiendo un «borrador» que abarque hasta un 95% del total de la secuencia del genoma de tres años, es decir, en menos tiempo del previsto previamente de 5 años, esto es, finalizar en el año 2003 en lugar del 2005 («New Goals for the U.S. Human Genome Project: 1998-2003». Collins F.S. y cols. *Science* 282, 682-689, 1998). En este cambio de estrategia ha tenido que ver desde luego la otra iniciativa de secuenciación de J. C. Venter, presidente del Instituto for Genomic Research, lanzada para formar una empresa privada que secuenciase rápidamente el 99,9% de los tres mil millones de pares de bases de las que consta el genoma humano con el secuenciador 3700 DNA Analyzer de la compañía Perkin Elmer a un coste de entre 100 a 300 millones de dólares (frente a los tres mil millones que cuesta el Proyecto Genoma Humano. *Nature* 393, 101 y 399-400, 1998). Para venir a sumarse a esta carrera, ha aparecido en

agosto pasado un tercer competidor en la carrera, Incyte Pharmaceuticals Inc de Palo Alto, California, que asegura poder secuenciar el genoma humano en dos años (*Science* 281, 1774-1775, 1998 y el Policy Forum: Genomics en *Science* 282, 53-54, 1998). Tras estas propuestas late la tensión entre la privatización y el dominio público en el uso de los datos del genoma humano.

Agradecimientos

Dr. J. Baltar, Dra. M. Rodríguez y Dr. P. Rebollo.

Anexo I

Unidad de Metabolismo Oseo y Mineral del Hospital Central de Asturias. Universidad de Oviedo

Artículos en revistas

Castellano

1. Díaz Corte C, Olaizola I, Cannata JB: Epidemiología y etiopatogenia de la enfermedad ósea inducida por aluminio: revisión y perspectivas. *Nefrología Latinoamericana* 4: 233-240, 1997.
2. Gómez C, Weruaga A, Cannata JB: Limitaciones y problemas prácticos de la densitometría. *Revista de Enfermedades Metabólicas Oseas* 7 (Supl. A): 19-21, 1998.
3. Cannata JB, Díaz López JB, Gómez C: Esquemas terapéuticos en el tratamiento de la osteoporosis. *Revista Enfermedades Metabólicas Oseas* 7 (Sup. A): 28-31, 1998.
4. Cannata JB: Osteodistrofia Renal: Evolución histórica. *Nefrología* 18 (Supl. 2): 3-7, 1998.
5. Serrano M, González-Cardeo A: Investigación en enfermería: un área en desarrollo. *Enfermería Nefrológica* 3: 6-8, 1998.

Inglés

1. Naves ML, Elorriaga R, Canteros A, Cannata JB: Effect of desferrioxamine and deferiprone (L1) on the proliferation of MG-63 bone cells and on phosphatase alkaline activity. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 3): 23-28, 1998.
2. Díaz López JB, Jorgetti V, Caorsi H, Ferreira A, Palma A, Menéndez-Rodríguez P, Olaizola I, Ribeiro S, Jarava C, Moreira E, Cannata JB: Epidemiology of renal osteodystrophy in Iberoamérica. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 3): 41-45, 1998.
3. Díaz-Corte C, Naves ML, Gómez C, Barreto S, Cannata JB and the collaborating centres: Prevention, diagnosis and treatment of renal osteodystrophy in Spain. Preliminary results from a multicentric enquiry. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 3): 51-56, 1998.
4. Fernandez-Martín JL, Canteros A, Serrano M, González-Cardeo A, Díaz-Corte C, Cannata JB: Prevention of aluminium exposure through dialysis fluids. Analysis of changes in the last 8 years. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 3): 78-81, 1998.

5. Fernández-Martín JL, Douthat W, Barreto S, Canteros A, Acuña G, Cannata JB: Aluminium removal with the double chamber technique: paired filtration-dialysis (PFD). *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 3): 82-87, 1998.
6. Gómez C, Naves ML, Díaz-Corte C, Fernández-Martín JL, Cannata JB: Vitamin D receptor gene (VDR) polymorphisms: effect on bone mass loss and parathyroid hormone regulation. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 3): 73-77, 1998.
7. Grosso S, Douthat W, Garay G, Arteaga J, Boccardo G, Fernández-Martín JL, Canteros A, Cannata JB, Massari P: Time course and functional correlates of post-transplant aluminium elimination. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 3): 98-102, 1998.
8. Canteros A, Díaz Corte C, Fernández-Martín JL, Gago E, Fernández-Merayo C, Cannata JB: JB Ultrafiltrable aluminium after very low doses of desferrioxamine. *Nephrol Dial Transplant* 13: 1538-1542, 1998.
9. Cannata JB: Hypokinetic azotemic osteodystrophy. *Kidney International* 54: 1000-1016.
10. Ismail AA, O'Neill TW, Cooper C, Finn JD, Bhalla AK, Cannata JB, Delmas P, Falch JA, Felsch B, Hozowski K, Johnell O, Díaz López JB, López Vaz A, Marchand F, Raspe H, Reid DM, Tood C, Weber K, Woolf A, Reeve J, Silman AJ on behalf of the EPOS study Group: Mortality associated with vertebral deformity in man and women: results from the european prospective osteoporosis study (EPOS). *Osteoporosis Int* 8: 291-297, 1998.
11. Fernández-Martín JL, Kurian S, Farmer P, Naves MS: Tumor necrosis factor activates a nuclear inhibitor of vitamin D and retinoid - X receptors. *Molecular and endocrinology* 141: 65-72, 1998.
12. Menéndez Fraga P, Fernández Martín JL, Blanco González E, Cannata JB: Low percentage of aluminosamine and ferrioxamine in uremic serum after desferrioxamine administration. *Clinical Chemistry* 44: 1262-1268, 1998.
13. Lunt M, Felsenberg D, Reeve J, Benevolenskaya L, Cannata J, Dequeker J, Dodenhof C, Falch J, Masaryk P, Pols H, Poor G, Reid D, Scheidt-Nave C, Weber K, Varlow J, Kanis J, O'Neill T, Silman A: Bone density variations has similar effects on risk of vertebral deformity in men as in women and may explain variations in deformity rates between european populations: the EVOS Study. *JBM* 1998 (in press).
14. Naves M, Hajeer AH, Teh LS, Davies EJ, Ordi-Ros J, Pérez Pemen P, Vilardel-Tarres M, Worthington J, Wer Ollier: Complement C4B null allele status confers risk for sle in a spanish population. *European Journal of Immunogenetics* 1998 (in press).
15. Masaryk P, Lunt M, Benevolenskaya L, Cannata JB, Dequeker J, Dodenhof C, Falch JA, Felsenberg D, Pols HAP, Poor G, Reid DM, Scheidt C, Weber K, O'Neill T, Silman AJ, Reeve J: Effects of menstrual history and use of medications on bone mineral density: The Evos Study. *Calcified Tis Int* 1998 (in press).

Publicaciones en libros

Castellano

1. Osteodistrofia renal. Cannata JB. En: Tratado de Reumatología. Editores: E Pascual, V Rodríguez-Valverde, J Carbonell, J Gómez-Reino. Barcelona 2011-2031, 1998.
2. Epidemiología de la osteoporosis. JB Díaz López, ML Naves, C. Gómez, JB Cannata. En: 25 Hidroxi Vit D y Osteoporosis 21-38, 1998.
3. Tratamiento farmacológico de la osteoporosis. JB Díaz López, C. Gómez y JB Cannata. En: Osteoporosis para DUE 115-122, 1998.
4. Necesidades de calcio. El calcio en el tratamiento de la osteoporosis. JB Cannata. El Documento Canario sobre la Osteoporosis. Editor M. Sosa, 1998.

Inglés

1. Aluminium and iron relationship: Pathophysiological and clinical overview. Cannata JB. In: Aluminium in infant's health and nutrition. Zatta PF and Alfrey AC, Eds. Italia 1997: 65-82.

Edición de libros y números monográficos

1. Advances in Renal Osteodystrophy. Second International Symposium. Nephrology Dialysis Transplantation. Editores: Jorge B Canata, Bernardino Díaz López y Carlos Gómez Alonso. Editorial Oxford University Press. Vol 13 (Supl. 3): 1998.

Dirección de tesis doctorales

1. Osteodistrofia renal, estudio clínico-experimental; nuevas pautas terapéuticas. Walter Douthat. Licenciado en Medicina y Cirugía. Lectura marzo 98. Apto cum laude.
2. Tratamiento de la intoxicación aluminica en la insuficiencia renal crónica. Efecto del aluminio sobre células óseas. Alejandra Canteros Picoto. Licenciada en Bioquímica. Lectura marzo 1998. Apto cum laude.

Conferencias

Nacionales

1. Osteoporosis: avances en el tratamiento. C. Gómez. Sesión General Hospital Valle del Nalón. 3 de diciembre de 1997.
2. Osteodistrofia renal. Evolución histórica. JB Cannata. Reunión Internacional sobre Osteodistrofia y Trasplante Renal. Barcelona, 4 y 5 de diciembre de 1997.
3. Rendimiento equipos de medición. Control de calidad de las mediciones. C. Gómez Alonso. Mediciones no estándar. Curso de Metodología en densitometría. Primer curso de acreditación en técnicas de medición ósea. Barcelona, 10-15 de noviembre de 1997.
4. Control de calidad en las mediciones. Mediciones en ensayos clínicos. C Gómez Alonso. Curso de densitometría clínica. Primer Curso de acreditación en técnicas de medición ósea. Barcelona, 10-15 de noviembre de 1997.
5. Respuesta ósea frente a la acidosis crónica. C Gómez. XX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diálisis y Trasplante. Alicante, 22-24 de abril de 1998.
6. Osteodistrofia renal. JB Cannata. VII Curso de Formación Continuada para Residentes de la Sociedad Española de Nefrología. Madrid 7-9 mayo 1998.
7. Diagnóstico y tratamiento de la intoxicación por aluminio. JB Cannata. VII Curso de Formación Continuada para Residentes de la Sociedad Española de Nefrología. Madrid, 7-9 mayo 1998.
8. Fisiología del metabolismo mineral. Regulación del metabolismo óseo. JB Cannata. IX Curso Internacional de Avances en Nefrología Pediátrica. Oviedo, 14-16 mayo 1998.
9. 25-OH-D3 en Metabolismo óseo. JB Cannata. Reunión de Consenso. Santander, 29 de mayo 1998.
10. Enfermedad ósea adinámica. JB Cannata. XXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. Sevilla, 4-7 octubre de 1998.
11. Limitaciones y problemas prácticos de la densitometría. C Gómez Alonso. IV Reunión Monográfica de la SEIOMM, Madrid, 16 de octubre de 1998.
12. Esquemas terapéuticos en el tratamiento de la osteoporosis. J Bernardino Díaz López. II Curso Nacional FHOEMO sobre osteoporosis. Madrid, 17 de octubre de 1998.

Internacionales

1. Fisiopatología y metabolismo óseo en la insuficiencia renal crónica. JB Cannata. Curso de metabolismo fosfocálcico. Mendoza (Argentina), 20-22 de noviembre de 1997.
2. Visión interdisciplinaria desde distintas especialidades. Mesa redonda con expertos en curso de metabolismo fosfocálcico. Mendoza (Argentina), 20-22 de noviembre de 1997.
3. Nutrición adecuada en la etapa predialítica. JB Cannata. IV Congreso Uruguayo de Nefrología. Montevideo, 26-28 de noviembre de 1997.
4. Aspectos actuales sobre la influencia del CA++ y la Vit D en el hiperparatiroidismo secundario del urémico. JB Cannata. IV Congreso Uruguayo de Nefrología. Montevideo, 26-28 de noviembre de 1997.
5. Una visión histórica de la osteodistrofia renal. JB Cannata. 1^{er} ERA-EDTA Training Course in Nephrology in Latinoamérica. Santiago de Cuba, 18-19 de mayo 1998.
6. Alteraciones del metabolismo fosfocálcico. JB Cannata. VI Congreso Nacional de Nefrología. Santiago de Cuba, 21 de mayo de 1998.
7. Bone and mineral metabolism. JB Cannata. XXXV Congreso EDTA-ERA. Rimini. Italia, 6-9 junio 1998.
8. Quiz the Expert» en osteodistrofia renal. JB Cannata. XII Congreso portugués de Nefrología. Oporto, 28 de junio 1998.
9. Enfermedades de bajo remodelado. Patogénesis de la enfermedad ósea adinámica. Rol del aluminio. JB Cannata. XI Congreso Argentino de Nefrología. Mendoza (Argentina), 16-19 septiembre de 1998.
10. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad ósea adinámica y de la intoxicación por aluminio. JB Cannata. XI Congreso Argentino de Nefrología. Mendoza (Argentina), 16-19 septiembre 1998.
11. Limitations in current therapy in renal osteodystrophy. American Society of Nephrology. Philadelphia, 24-28 october 1998.
7. Efecto de la administración de citrato de potasio sobre la excreción de aluminio luego del Tx renal. W Douthat, G Garay, J de Arteaga, G Boccardo, JB Cannata, P Massari. Nefrología, diálisis y trasplante 36, 1998.
8. Evaluación ultrasonográfica ósea en calcáneo mediante un sistema de ultrasonidos en seco. Valores de referencia para población femenina. A Weuaga, A Gómez, A Rodríguez, M Serrano, A González, ML Naves, JB Cannata. Reunión conjunta SEIOMM/FHO-EMO. REEMO 7 (Supl. A): 35, 16-17 octubre de 1998.
9. Criterios diagnósticos para la utilización de ultrasonidos cuantitativos en el cribaje de osteoporosis. C Gómez, A Weuaga, B Díaz López, C Díaz Corte, JL Fernández Martín, JB Cannata. Reunión conjunta SEIOMM/FHOEMO. REEMO 7 (Supl. A): 35, 16-17 octubre de 1998.
10. Población española en diálisis. Perfil de los adinámicos. C Díaz Corte, ML Naves, A Rodríguez, C Gómez, JL Fernández Martín, JB Cannata (en representación de 171 centros colaboradores). Resúmenes de la XXVIII Reunión de la Sociedad Española de Nefrología. Nefrología XVIII (Supl. 3): 33, 4-7 octubre 1998.
11. ¿Todos los efectos del aluminio sobre el hueso son negativos? A Canteros, ML Naves, P Prado, T Fernández Coto, FJ Iglesias Muñoz, JB Cannata. Resúmenes de la XXVIII Reunión de la Sociedad Española de Nefrología. Nefrología XVIII (SDupl. 3): 33, 4-7 octubre 1998.
12. ¿Estamos usando la concentración adecuada de calcio en el baño de diálisis? C Díaz Corte, ML Naves, A Rodríguez, C Gómez, JL Fernández Martín, JB Cannata. Resúmenes de la XXVIII Reunión de la Sociedad Española de Nefrología. Nefrología XVIII (Supl. 3): 33, 4-7 octubre 1998.
13. Infección VIH y resistencias a tuberculostáticos. L Caminal, L Trapiella, C Palomo, C Fernández. B Díaz López, M Teleni. XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna. Anales de Medicina Interna 15 (Supl. 1): 327, 13-16 octubre 1998.
14. Niveles de vitamina D en población asturiana mayor de 54 años: implicaciones terapéuticas. C Palomo, C Costas, M Naves, C Fernández, B Díaz López, C Gómez. XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna. Anales de Medicina Interna 15 (Supl. 1): 36, 13-16 octubre 1998.
15. Papel vagotónico de la digoxina en la regulación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna. Anales de Medicina Interna 15 (Supl. 1): 7, 13-16 octubre 1998.
16. Tabaco y calcificaciones vasculares: prevalencia y riesgo de mortalidad en población mayor de 50 años. L Trapiella, C Fernández, B Díaz López, M Naves, JB Cannata. XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna. Anales de Medicina Interna 15 (Supl. 1): 110, 13-16 octubre 1998.

Publicaciones en forma de resumen**Castellano**

1. Marcadores metabólicos de enfermedad ósea en una población no seleccionada de 7.422 pacientes en diálisis. C. Díaz Corte, ML Naves, A. Rodríguez, C. Gómez, JL Fernández-Martín, JB Cannata. Nefrología 17 (Supl. 2): 60, 1997.
2. Niveles de vitamina D en población Asturiana mayor de 54 años: implicaciones terapéuticas. C Palomo, C Fernández, C Costas, M Naves, B Díaz, C Gómez. Libro de resúmenes Reunión Científica de la Sociedad asturiana de Medicina Interna. Cangas del Narcea (Asturias), 16 de mayo 1998.
3. Prevalencia de obesidad en población asturiana mayor de 50 años. C Costas, C Fernández, C Palomo, B Díaz, M Naves, C Gómez. Libro de resúmenes Reunión Científica de la Sociedad Asturiana de Medicina Interna. Cangas del Narcea (Asturias), 16 de mayo 1998.
4. Niveles de aluminio en el agua de centros de diálisis de Argentina y países limítrofes. W Douthat, G Garay, J de Arteaga, JL Fernández, JB Cannata, P Massari. Nefrología, diálisis y trasplante 18, 1998.
5. Espectro clínico, bioquímico e histológico de la osteodistrofia renal en Córdoba (Argentina). W Douthat, G Garay, J de Arteaga, JL Fernández, P Menéndez, JB Cannata, P Massari. Nefrología, diálisis y trasplante 18,1998.
6. Correlación entre marcadores del metabolismo óseo y densidad mineral ósea en el postransplante renal tardío. W Douthat, G Garay, J de Arteaga, JL Fernández, P Menéndez, JB Cannata, P Massari. Nefrología, diálisis y trasplante 18,1998.

Inglés

1. Ultrafiltrable aluminium after very small doses of desferioxamine (DFO). A Canteros, C Díaz-Corte, JL Fernández-Martín, E Gago, C Merayo, JB Cannata. Kidney 52: 1150, 1997.
2. Mortality associated with vertebral deformity in men and women: Results from the european prospective osteoporosis study (EPOS). AA Ismail, TW O'Neill, C Cooper, JD Finn, AK Bhalla, JB Cannata, P Delmas, JA Falch, B Felsch, K Hoszowski, O Johnell, JB Díaz López, A Lopes Vaz, F Marchand, H Raspe, DM Reid, C Tood, K Weber, A Woolf, J Reeve, AJ Silman on behalf of the EPOS Study Group. Osteoporosis Int 8: 291-297, 1998.
3. Time course and functional correlates of post-transplant aluminium elimination. S Grosso, W Douthat, G Garay, J Arteaga, G Boccardo, JL Fernández-Martín, A Canteros, JB Cannata.

- ta, P Massari. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 3): 98-102, 1998.
4. Ultrafiltrable aluminium after very low doses of desferrioxamine. A Canteros, C Díaz-Corte, JL Fernández-Martín, E Gago, C Fernández-Merayo, JB Cannata. *Nephrol Dial Transplant* 13: 1538-1542, 1998.
 5. Management of renal osteodystrophy in Sapin. A multicentre inquire. C Díaz Corte, ML Naves, A Rodríguez, S Barreto, C Gómez, A Canteros, JB Cannata. *Kidney* 1998 (in press).
 6. Metabolic markers of bone disease in a non selected population of 7,422 dialysis patients. C Díaz Corte, ML Naves, A Rodríguez, C Gómez, JL Fernández-Martín, JB Cannata. *Kidney* 1998 (in press).
 7. Incidence of vertebral fractures and other osteoporotic fractures in a population older than 50 years. ML Naves, JB Díaz-López, A Altadill, A Rodríguez-Rebollar, C Gómez, JB Cannata. *Calcified Tissue Int* 1998 (in press).
 8. Vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mass gender differences. C Gómez, ML Naves, C Díaz-Corte, T Fernández-Coto, JB Díaz-López, A Torres, JB Cannata. *Calcified Tissue Int* 1998 (in press).
 9. Effect of aluminium on proliferation and activity in different type of osteoblasts. A Canteros, ML Naves, P Prado, T Fernández-Coto, FJ Iglesias, JB Cannata. *Calcified Tissue Int* 1998 (in press).
 10. Quality of life a population older than 54 years. Effect of vertebral fractures. ML Naves, KB Díaz-López, C Gómez, A Rodríguez-Rebollar, JR Jiménez, JB Cannata. *Calcified Tissue Int* 1998 (in press).
 11. Metabolic markers of bone disease in chronic renal failure haemodialysis versus peritoneal dialysis. C Díaz-Corte, ML Naves, C Gómez, A Rodríguez-Rebollar, A Vázquez, JB Cannata (on behalf of the 171 collaborating centres). *Calcified Tissue Int* 1998 (in press).
 12. Renal osteodystrophy in Spain. Current management. C Díaz-Corte, ML Naves, C Gómez, A Rodríguez-Rebollar, A Vázquez, JB Cannata (on behalf of the 171 collaborating centres). *Calcified Tissue Int* 1998 (in press).
 13. Complement C4B null allele status confers risk for systemic lupus erythematosus in a Spanish population. ML Naves, AH Hajeer, LS Teh, EJ Davies, J Ordi-Ros, P Pérez-Pemen, M Vilardel-Tarres, W Thomson, J Worthington, WER Ollier. *European Journal of Immunogenetics* 25 (in press).
 14. Hypokinetic azotemic osteodystrophy. JB Cannata. *Kidney Int* 54: 1000-1016, 1998.
 15. Tumor necrosis factor activates a nuclear inhibitor of vitamin D and retinoid-X receptors. JL Fernández Martín, S Kurian, P Farmer, MS Nanes. *Moll Cell Endocrinol* 141 (1-2): 65-72, 1998.
- hat, G Garay, J de Arteaga, JL Fernández, P Menéndez, JB Cannata, P Massari. XI Congreso Argentino de Nefrología. Mendoza (Argentina), 16-19 de septiembre de 1998.
5. Efecto de la administración de citrato de potasio sobre la excreción de aluminio luego del Tx renal. W Douthat, G Garay, J de Arteaga, G Boccardo, JB Cannata, P Massari. XI Congreso Argentino de Nefrología. Mendoza (Argentina), 16-19 de septiembre de 1998.
 6. Un trabajo de la enfermera en el laboratorio. ¿Cómo detectar aluminio en hueso en pacientes en diálisis? Estudio comparativo de dos tinciones histoquímicas. M Serrano, A González Carcedo, P Menéndez, JL Fernández Martín, A Rodríguez, JB Cannata. XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermería Nefrológica. Sevilla, 8-11 de octubre de 1998.
 7. ¿Todos los efectos del aluminio sobre el hueso son negativos? A Canteros, ML Naves, P Prado, T Fernández Coto, FJ Iglesias Muñoz, JB Cannata. XXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. Sevilla, 4-7 de octubre de 1998.
 8. Población española en diálisis. Perfil de los adinámicos. C Díaz Corte, ML Naves, A Rodríguez, C Gómez, JL Fernández Martín, JB Cannata. XXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. Sevilla, 4-7 de octubre de 1998.
 9. Movilización de aluminio en desferrioxamina (DFO) en diálisis. ¿Se debe sólo a la formación de aluminóxamina (Al-DFO)? XXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. Sevilla, 4-7 de octubre de 1998.
 10. ¿Estamos usando la concentración adecuada de calcio en el baño de diálisis? C Díaz Corte, ML Naves, A Rodríguez, C Gómez, JL Fernández Martín, JB Cannata. XXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. Sevilla, 4-7 de octubre de 1998.
 11. Evaluación ultrasonográfica ósea en calcáneo mediante un sistema de ultrasonidos en seco. Valores de referencia para población femenina. A Weuaga, A Gómez, A Rodríguez, M Serano, A González, ML Naves, JB Cannata. Reunión conjunta SEIOMM/FHOEMO. IV Reunión monográfica de la SEIOMM sobre densitometría ósea. II Curso Nacional FHOEMO sobre osteoporosis. Madrid, 16-17 de octubre de 1998.
 12. Criterios diagnósticos para la utilización de ultrasonidos cuantitativos en el cribaje de osteoporosis. C Gómez, A Weuaga, B Díaz López, C Díaz Corte, JL Fernández Martín, JB Cannata. Reunión conjunta SEIOMM/FHOEMO. IV Reunión Monográfica de la SEIOMM sobre densitometría ósea. II Curso Nacional FHOEMO sobre osteoporosis. Madrid, 16-17 de octubre 1998.

Presentaciones a congresos

1. Effect of oral potassium citrate on urinary excretion of aluminium after renal transplantation. W Douthat, G Garay, J de Arteaga, G Boccardo, JB Cannata, PU Massari. 30th Congreso de la Sociedad Americana de Nefrología, 2-5 noviembre de 1997.
2. Niveles de aluminio en el agua de centros de diálisis de Argentina y países limítrofes. W Douthat, G Garay, J de Arteaga, JL Fernández, JB Cannata, P Massari. XI Congreso Argentino de Nefrología. Mendoza (Argentina), 16-19 de septiembre de 1998.
3. Espectro clínico, bioquímico e histológico de la osteodistrofia renal en Córdoba (Argentina). W Douthat, G Garay, J de Arteaga, JL Fernández, P Menéndez, JB Cannata, P Massari. XI Congreso Argentino de Nefrología. Mendoza (Argentina), 16-19 de septiembre de 1998.
4. Correlación entre marcadores del metabolismo óseo y densidad mineral ósea en el postrasplante renal tardío. W Douthat,

Anexo II

**Unidad de Fisiología Renal y Cardiovascular.
Departamento de Fisiología y Farmacología.
Universidad de Salamanca**

Artículos en revistas

1. Pérez-Barriocanal F, Gallego-Oviedo B, López-Novoa JM: Papel de los factores de crecimiento en la insuficiencia renal crónica secundaria a la diabetes. Efecto del tratamiento antihipertensivo. *Endocrinología* 44: 89-97, 1997.
2. López-Novoa JM, Rodríguez-Puyol D: Mecanismos de envejecimiento celular. *Nefrología* 17 (Supl. 3): 14-21, 1997.

3. Valdivieso JM, Macías J, López-Novoa JM: Cardiovascular effects of elgodipine and nifedipine compared in anesthetized rats. *Eur J Pharmacol* 335: 193-198, 1997.
4. Tavares P, Martínez-Salgado C, Eleno N, Teixeira F, López-Novoa JM: Effect of cyclosporin A on rat smooth-muscle cell proliferation. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 31: 46-49, 1998.
5. Peiró C, Rodríguez-López AM, Angulo J, Regadera J, Marín J, Sánchez-Ferrer CF, López-Novoa JM: Endogenous angiotensin II and cell hypertrophy in vascular smooth muscle culture from hypertensive ren-2 transgenic rats. *Cell Physiol Biochem* 8: 106-115, 1998.
6. Flores O, Arévalo M, Gallego B, Hidalgo F, Vidal S, López-Novoa JM: Beneficial effect of the long-term treatment with the combination of an ACE inhibitor and a calcium channel blocker on renal injury in rats with 5/6. *Nephrectomy exp Nephrol* 6: 39-49, 1998.
7. Sánchez-Rodríguez A, Criado M, Rodríguez-López AM, Esteller A, Martín de Arriba A, López-Novoa JM: Increased nitric oxide synthesis and inducible nitric oxide synthase expression in patients with alcoholic and non-alcoholic liver cirrhosis. *Clinical Science* 94: 637-643, 1988.
8. Reverte M, Flores O, Gallego B, Lestón A, López-Novoa JM: Effect of chronic L-NAME on blood pressure and renal function in conscious uninephrectomized spontaneously hypertensive rats. *Can J Physiol Pharmacol* 76: 63-67, 1998.
9. Reverte M, López-Novoa JM: Nitrite production does not always reflect NO synthesis by isolated glomeruli. *Research Experimental Medicine* 198: 55-62, 1998.
10. Pérez-Arelano JL, Martín T, López-Novoa JM, Sánchez ML, Montero A, Jiménez A: BN 5205 1, a platelet activating factor-receptor antagonist, decreases alveolar macrophage-mediated lung injury in experimental extrinsic allergic alveolitis. *Mediators of Inflammation* 7: 201-210, 1998.
11. Reverte M, López-Novoa JM: Adrenomedulina, un regulador cardiovascular (editorial). *Hipertensión* 15: 75-78, 1998.
12. López F, Flores O, López-Novoa JM, Montero MJ, Carrón R: Antihypertensive actions of trandolapril and verapamil in spontaneously hypertensive rats after unilateral nephrectomy. *J Cardiovasc Pharmacol* 31: 459-462, 1998.
13. Rodríguez-López A, Flores O, Arévalo M, López-Novoa JM: Glomerular cell proliferation and apoptosis in the early phase of renal damage in uninephrectomized spontaneously hypertensive rats. *Kidney International* 54 (Supl. 68): S1-S5.
14. García-Criado FJ, Eleno N, Valdunciel JJ, Santos F, Reverte M, Lozano FS, Ludeña MD, Gómez-Alonso A, López-Novoa JM: Protective effect of exogenous nitric oxide on the renal function and inflammatory response in a model of ischemia-reperfusion. *Transplantation* 66: 347-385, 1998.
4. Pérez Barriocanal F, Eleno Balboa N: Insuficiencia renal. En: *Fundamentos de fisiopatología*. Ed. McGraw-Hill Interamericana. Ed. A Esteller y M Cordero. pp. 375-386, 1998.
5. Balboa N, Arévalo M: Nefropatía tubulares. En: *Fundamentos de fisiopatología*. Ed. McGraw-Hill Interamericana. Ed. A Esteller y M Cordero. pp. 359-374, 1998.
6. López-Novoa JM: Alteraciones del equilibrio ácido-base. En: *Fundamentos de fisiopatología*. Ed McGraw-Hill Interamericana. Ed. A Esteller y M Cordero. pp. 387-402, 1998.

Comunicaciones en congresos

1. Apoptosis de las células renales en el desarrollo del daño glomerular y tubulo intersticial en modelos experimentales de hipertensión. López-Novoa JM. Symposium Internacional. Hipertensión y riñón. Madrid. Enero 1998.
2. Apoptosis induced by thapsigargin in mesangial cells from spontaneously hypertensive rats (SHR). A role for nitric oxide. M Arévalo, A Rodríguez-López, C Martínez-Salgado, N Eleno, JM López-Novoa. 17th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. Amsterdam (Holanda), 7-11 junio 1998.
3. Effect of the treatment with verapamil and/or trandolapril on myocardium injury in rats with experimental hypertension. M Arévalo, S Vidal, O Flores, JM López-Novoa. 17th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. Amsterdam (Holanda), 7-11 junio 1998.
4. Renal fibrosis in diabetic and aortic-constricted hypertensive rats. B Gallego, F Pérez Barriocanal, M Arévalo, O Flores, JM López-Novoa. 17th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. Amsterdam (Holanda), 7-11 junio 1998.
5. Role of nitric oxide in aortic vascular reactivity in uninephrectomized spontaneously hypertensive rats (UNX-SHRs). MJ Montero, R Carrón, M Reverte, F López, O Flores, B Gallego, JM López-Novoa. XIIIth International Congress of Pharmacology. Munich (Alemania), 26-30 julio 1998.
6. Long-term L-Arginine administration reduces nephrosclerosis in uninephrectomized spontaneously hypertensive rats. M Reverte, O Flores, S Vidal, M Arévalo, JM López-Novoa. British Pharmacological Society Meeting. Liverpool (Gran Bretaña), 22-24 abril 1998.
7. Pruebas de función renal, su significado, sus alteraciones y su valoración clínica. JM López-Novoa. Valoración e interpretación de pruebas de laboratorio. Salamanca, junio 1998.

Tesis doctorales

- Tubularización del epitelio parietal de la cápsula de Bowman en ratas espontáneamente hipertensas.
Doctor: Marta Cantero Gil.
Directores: Olga Flores García y Miguel A. Arévalo Gómez
Calificación: Apto «cum laude».
- Papel de la producción de óxido nítrico en el fracaso renal agudo experimental
Doctor: José Manuel Valdivielso Revilla.
Directores: Fernando Pérez Barriocanal y José Miguel López Novoa.
Calificación: Apto «cum laude».

Capítulos de libros

1. López-Novoa JM, Pérez Barriocanal F: Fisiología renal, en medicina interna. J Rodés y J. Guardia (eds). Masson, Barcelona, 2293-2298, 1997.
2. López-Novoa JM, Tejedor A, Lamas S: Conceptos básicos de fisiología renal, en nefrología clínica, 11-29. L Hernando Avendaño (ed). Madrid, Editorial Médica Panamericana SA, 11-28, 1997.
3. Arévalo M, Pérez Barriocanal F: Nefropatías glomerulares. En: *Fundamentos de fisiopatología*. Ed. McGraw-Hill Interamericana. Ed. A Esteller y M Cordero. pp. 347-357, 1998.

Anexo III

Las Unidades de laboratorio de Nefrología Experimental de la Fundación Jiménez Díaz

Artículos en revistas

1. Ortiz A, González-Cuadrado S, Lorz C, García del Moral R, O'Valle F, Egido J: Cytokines and Fas regulate apoptosis in murine renal interstitial fibroblast. *J Am Soc Nephrol* 8: 1845-1854, 1997.
2. García-Durán M, Guerra JL, Casado S, López-Farré A: La aspirina corrige la disfunción endotelial en ratas espontáneamente hipertensas. *Hipertensión* 15: 207-210, 1998.
3. Sánchez de Miguel L, Casado S, Farré J, García-Durán M, Montón M, Romero J, Rico L, Bellver T, Mata P, Esteban A, López Farré A: Comparison *in vitro* effects of trifusal and acetylsalicylic acid on nitric oxide synthesis by human neutrophils. *Europ J Pharmacol* 343: 57-76, 1998.
4. Palacios I, López Armada MJ, Hernández P, Sánchez Pernaute O, Gutiérrez S, Miguelez R, Martínez J, Egido J, Herrero Beaumont G: Tenidap decreases IL-8 and monocyte chemoattractant peptide-1 (MCP-1) mRNA expression in the synovial tissue of rabbits with antigen arthritis and in cultured synovial cells. *Clin Exp Immunol* 111: 588-596, 1998.
5. Gómez-Guerrero M, Duque N, Egido J: Mesangial cells possess asialoglycoprotein receptors for IgA. *J Am Soc Nephrol* 9: 568-576, 1998.
6. Ruiz-Ortega M, Bustos C, Plaza JJ, Egido J: Overexpression of extracellular matrix proteins in renal tubulointerstitial cells by platelet activating factor stimulation. *Nephrol Dial Transplant* 13: 886-892, 1998.
7. Ruiz-Ortega M, Bustos C, González Cuadrado S, Hernández-Presa MA, Egido J: Angiotensin II participates in mononuclear cells recruitment in the kidney through NF-kB and MCP-1 gene expression. *J Immunol* 161: 430-439, 1998.
8. Donyong T, Cernadas MR, Aragoncillo P, Castillo MA, Alvarez-Amayo MV, López Farré A, Casado S, Caramelo C: Role of nitric oxide-related mechanisms in renal function in aging rats. *Nephrology, Dial y Transpl* 13: 594-601, 1998.
9. Marron B, Soto C, Albalade M, Gallegos G, Casado S, Plaza JJ: Multivariate analysis of renal graft survival from living and cadaveric donors over fifty years of age. *Transplant Proc* 13: 393, 1998.
10. Alvarez Arroyo MV, Castilla MA, González-Pacheco FR, Tan D, Riesco A, Casado S, Caramelo C: Role of vascular endothelial growth factor on erythropoietin-related endothelial cells proliferation. *J Am Soc Nephrol* 1998 (en prensa).
11. Caramelo C, Alvarez Arroyo MV: Polymorphonuclear neutrophils in acute renal failure. New insights in defining a role. *Nephrol Dial Transp* 13: 2185-2188, 1998.
12. Alvarez Arroyo MV, Caramelo C, Castilla MA, González-Pacheco FR, Martín O, Arias J: Role of vascular endothelial growth factor in the response to vessel injury. *Kidney Int* 1998 (en prensa).
13. Caramelo C, Goicoechea M, De Sequera P: Individualización de la terapia dialítica ¿también el bicarbonato? *Nefrología* 111-113, 1998.
14. Goicoechea M, Caramelo C, Manrique MP, De Sequera P: Efecto de la concentración de bicarbonato en la enfermedad ósea en pacientes en hemodiálisis. *Nefrología XVIII*: 151-155, 1998.
15. Ortiz A, De Sequera P, Carreño V, Caramelo C: Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 338: 1311, 1998 (carta).
16. Goicoechea M, Martín J, De Sequera P, Quiroga JA, Ortiz A, Carreño V, Caramelo C: Role of altered regulation of cytokines in the response to erythropoietin in hemodialysis patients. *Kidney Int* 54: 1337-1343, 1998.
17. Bragado R, Bello E, Requena L, Renedo G, Texeiro E, Alvarez MV, Castilla MA, Caramelo C: Increased expression of vascular endothelial growth factor in pyogenic granulomas. *Acta Dermatol Scand* 1998 (en prensa).
18. Montón M, Castilla MA, Alvarez Arroyo MV, Donyong T, González-Pacheco FR, López-Farré A, Casado S, Caramelo C: Effects of angiotensin II on endothelial cells growth: role of AT-1 and AT-2 receptors. *J Am Soc Nephrol* 9: 969-974, 1998.
19. Cernadas MR, Sánchez de Miguel L, García-Durán M, González-Fernández F, Millás I, Montón M, Rodrigo J, Rico L, Fernández P, de Frutos T, Rodríguez-Feo JA, Guerra J, Caramelo C, Casado S, López-Farré A: Expression of constitutive and inducible nitric oxide synthases in the vascular wall of young and aging rats. *Circulation Research* 83: 279-286, 1998.
20. González-Fernández F, López-Farré A, Rodríguez-Feo JA, Mata P, Millás I, García-Durán M, Rico L, Farré J, Sánchez de Miguel L, Casado S: Expression of inducible nitric oxide-synthase after endothelial denudation of rat carotid artery: role of platelets. *Circulation Research* 1998 (en prensa).
21. Sánchez de Miguel L, De Frutos T, González-Fernández F, del Pozo V, Lahoz C, Jiménez A, Rico L, García T, Aceituno E, Millás I, Gómez J, Farré J, Casado S, López-Farré A: Aspirin inhibits inducible nitric oxide synthase expression and tumor necrosis factor- α release by cultured smooth muscle cells. *Europ Journ of Clin Invest* 1998 (en prensa).
22. Tan D, Cernadas MR, Aragoncillo P, Castilla A, Alvarez Arroyo V, López Farré A, Casado S, Caramelo C: Role of nitric oxide-related mechanism in renal function in ageing rats. *Nephrol Dial Transp* 13: 594-601, 1998.
23. Alvarez Arroyo MV, Castilla MA, Bello E, Tan D, Riesco A, González Pacheco FR, Casado S, Caramelo C: Mecanismos del efecto proliferativo de la eritropoyetina humana recombinante sobre las células endoteliales: papel de la endotelina-1. *Nefrología XVIII*: 49-53, 1998.
24. Ruiz Cicero E, Caramelo C, Pérez Tejerizo G, Sánchez Villar O, Gallegos G, Ortiz A: Aclaramiento de agua libre de electrolitos: enseñanza de dos casos prácticos. *Nefrología* 18: 87-91, 1998.
25. López Farré A, Rodríguez Feo JA, Sánchez de Miguel L, Rico L, Casado S: Role of nitric oxide in the control of apoptosis in the microvasculature. *The Int Jour of Biochem and Cell Biol* 30: 1095-1106, 1998.
26. Casado S: Editor. Supl. 1. *Nefrología XVIII* (Supl. 1), 1998.
27. Ruiz Ortega M, Gómez Garre D, Largo O, Lorenzo K, Ríos B, Marrón B, Plaza JJ, Egido J: El sistema renina angiotensina en la enfermedad renal progresiva. *Nefrología XVIII* (Supl. 1): 30-36, 1998.
28. De Sequera P, Carreño V, Caramelo C: Aspectos actuales del diagnóstico de la hepatitis por virus C en enfermos en diálisis. *Nefrología XVIII* (Supl. 1): 53-59, 1998.
29. López Farré A, De Frutos T, Sánchez de Miguel L, González Fernández F, Montón M, García Durán M, Rodríguez JA, Guerra JL, Millás I, Bellver T, Rico L: Casado S. Interacciones de las células del entorno vascular: regulación por el óxido nítrico. *Nefrología XVIII* (Supl. 1): 95-99, 1998.
30. Caramelo C, Castilla MA, González Pacheco FR, Martín O, Alvarez Arroyo MV: Papel del factor de crecimiento vascular (VEGF) en la respuesta proliferativa endotelial. *Nefrología XVIII* (Supl. 1): 112-114, 1998.
31. Nava E, López Farré A, Moreno C, Casado S, Moreau P, Consentino F, Luscher TF: Alterations to the nitric oxide pathway in the spontaneously hypertensive rat. *Journ of Hypert* 16: 609-615, 1998.

32. Pérez García R, Alcázar Arroyo R, Egido de los Ríos J, Peces Serrano R, Praga Terente M, Rivera Hernández F, Valera Cortés A: Proteinuria. En: *Diagnóstico sindrómico y exploraciones diagnósticas*. Ed. por Sociedad Española de Nefrología, 7-17, 1998.
33. Rivera Hernández F, Alcázar Arroyo R, Egido de los Ríos J, Peces Serrano R, Pérez García R, Praga Terente M, Valera Cortés A: Síndrome nefrótico. En: *Diagnóstico sindrómico y exploraciones diagnósticas*. Ed. por Sociedad Española de Nefrología, 19-28, 1998.
34. Casado Pérez S, Rodríguez Pérez JC: Hipertensión arterial y riñón. En: *Diagnóstico sindrómico y exploraciones diagnósticas*. Ed. por Sociedad Española de Nefrología, 47-57, 1998.
35. Casado S, López Farré A: Función endocrina de las arterias y presión arterial. En: *Perspectivas de medicina interna (2)*. Ed. por Editorial Médica Panamericana, 87-90, 1998.
36. Egido de los Ríos J: Nefropatía hematórica intermitente, ¿una de las primeras descripciones de la nefropatía IgA? En: *Perspectivas de medicina interna (2)*. Ed. por Editorial Médica Panamericana, 97-102, 1998.
37. Ortiz A, Lorz C, Catalán MP, Ortiz A, Egido J: Cyclosporine A induces apoptosis in murine tubular epithelial cells: role of caspases. *Kidney Int* 54, 1998 (en prensa).
38. Ortiz A: Circulating activated endothelial cells in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 338: 1162, 1998.
39. Díaz C, Selgas R, Castro MA, Bajo MA, Fernández de Castro M, Molina S, Jiménez C, Ortiz A, Vara P: Ex-vivo proliferation of mesothelial cells directly obtained from peritoneal effluent. Its relationship with peritoneal antecedents and functional parameters. *Adv Perit Dial* 1998 (en prensa).
40. Guijarro C, Blanco-Colío LM, Ortego M, Alonso C, Ortiz A, Plaza JJ, Díaz C, Hernández G, Egido J: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and isoprenylation inhibitors induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture. *Circ Res* 83: 490-500, 1998.
41. Esteban J, Calvo R, Gutiérrez F, Soriano F, Ortiz A, Reyero A: Peritonitis due to CDC Coryneform group A-4 in a patient undergoing continuous cycling peritoneal dialysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 17: 213-214, 1998.
42. Ortiz A, Egido J: Bases moleculares del tratamiento de las nefropatías glomerulares. *Nefrología* 18: 10-20, 1998.
- varro-Antolín, G Pérez de Lema, M Rodríguez-Puyol, S Lamas, D Rodríguez-Puyol. *British Journal of Pharmacology* 124: 447-454, 1998.
4. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. O Hernández-Perera, D Pérez-Sala, J Navarro-Antolín, R Sánchez-Pascuala, G Hernández, C Díaz, S Lamas. *Journal of Clinical Investigation* 101: 2711-2719, 1998.
5. CsA and FK506 upregulate eNOS expression: role of reactive oxygen species and AP-1. J Navarro-Antolín, O Hernández-Perera, S López-Ongil, M Rodríguez-Puyol, D Rodríguez-Puyol, S Lamas. *Kidney International* Vol 54 (Supl. 68), 1998.
6. Dual effect of nitric oxide donors on COX-2 expression in human mesangial cells. M Díaz-Cazorla, D Pérez-Sala, S Lamas. En revisión en *Journal of the American Society of Nephrology*.
7. Regulation of COX-2 expression in human mesangial cells: transcriptional inhibition by IL-13. M Díaz-Cazorla, D Pérez-Sala, J Ros, W Jiménez, M Fresno, S. Lamas. Enviado a publicación.
8. Nitric oxide inhibits c-Jun DNA binding activity by specifically targeted S-glutathiolation. P Klatt, E Pineda, S Lamas. Enviado a publicación.
9. Redox regulation of c-Jun DNA binding by reversible S-glutathiolation. P Klatt, E Pineda, M García, AC Padilla, E Martínez-Galisteo, AJ Bárcena, S Lamas. Enviado a publicación.

Revisiones en revistas de habla inglesa

1. Regulation of endothelial NO synthase (NOS-3) expression in situations of vascular injury. S Lamas, O Hernández-Perera, J Navarro-Antolín, S López-Ongil, D Pérez-Sala, M Rodríguez Puyol, D Rodríguez Puyol. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 19 (Supl. 1): 13-15, 1997.
2. Nitric oxide: from discovery to the clinic. S Lamas, D Pérez-Sala, S Moncada. *Trends in Pharmacological Sciences (TIPS)*. 1998 (en prensa).

Capítulos de libros y monografías en lengua inglesa

1. Molecular biological features of nitric oxide synthase isoforms. S Lamas, T Michel. In: *Nitric oxide and the lung*. pp. 59-73. Edited by W Zapol. Marcel Dekker: New York 1997.
2. Molecular biology of nitric oxide synthases. T Michel, S Lamas, K Sase. En: Marks and M. Taubman (eds). *Molecular biology of the cardiovascular system*. Marcel Dekker NY 1997.
3. Endothelium-derived nitric oxide and control of vascular tone. S Lamas, T Michel. *Principles of molecular medicina*, pp. 141-144. Ed. Larry Jameson. *Humana Press* 1997.

Revisiones en revistas no incluidas en el SCI o en revistas en lengua española

1. Disfunción endotelial en la aterosclerosis: papel protector de las estatinas. O Hernández-Perera, S Lamas. *Nefrología* XVIII (Supl. 1): 100-110, 1998.
2. Efecto de los inmunosupresores CsA y FK506 sobre vías de señalización intracelular y expresión génica en el endotelio. J Navarro-Antolín, O Hernández-Perera, S Lamas. *Nefrología* XVIII (Supl 1): 79-83, 1998.

Anexo IV

Laboratorio de Biología Vasculardel Centro de Investigaciones Biológicas de Madrid del Consejo Superior de Investigaciones Científicas

Trabajos originales de investigación publicados en revistas científicas en lengua inglesa

1. Tetrahydrobiopterin modulates cyclooxygenase-2 expression in human mesangial cells. D Pérez-Sala, M Díaz-Cazorla, J Ros, W Jiménez, S Lamas. *Biochem Biophys Res Comm* 241: 7-12, 1997.
2. Involvement of transcriptional mechanism in the inhibition of NOS₂ expression by dexamethasone in rat mesangial cells. M Saura, C Zaragoza, M Díaz-Cazorla, O Hernández-Perera, E Eng, CJ Lowenstein, D Pérez-Sala, S Lamas. *Kidney International* 53: 38-49, 1998.
3. Role of reactive oxygen species in the signalling cascade of cyclosporin A-mediated up-regulation of eNOS in vascular endothelial cells. S López-Ongil, O Hernández-Perera, J Na-

3. Los pasos debidos en el proceso investigador. S Lamas. *Nefrología XVIII* (Supl. 6): 27-31, 1998.
4. Transferencia génica vascular en la hipertensión arterial. J Navarro-Antolín, S Lamas. En: *Cuadernos Latinoamericanos de Hipertensión*. En prensa.

Capítulos de libros y monografías en lengua española

1. Biología celular molecular del endotelio. C Domínguez, S Lama. En: *Enfermedad Vascular e Hipertensión arterial*. Harcourt-Brace, Ed. J Díaz, pp. 37-52, 1997.
2. Conceptos básicos de fisiología renal. JM López-Novoa, A Tejedor, S Lamas. En: *Nefrología clínica*. Ed. L. Hernando. Editorial Panamericana, pp. 11-28.
3. Impacto de la biología molecular en el diagnóstico de las enfermedades renales. R Bosch, S Lamas. En: *Nefrología clínica*. Ed. L. Hernando. Editorial Panamericana, pp. 102-106.
4. Regulación general del tono vascular. C Caramelo, S Lamas. En: *Nefrología clínica*. Ed. L. Hernando. Editorial Panamericana, pp. 158-64.
5. Factores de la pared vascular con capacidad vasoactiva. A López-Farré, S Lamas. En: *Nefrología clínica*. Ed. L. Hernando. Editorial Panamericana, pp. 165-72.
6. Co-editor del libro *Nefrología clínica*. Editorial Panamericana, 1997.

Comunicaciones a congresos internacionales

1. Acidic fibroblast growth factor (aFGF) inhibits angiotensin II-mediated contraction of vascular smooth muscle cells: a potential basis for its hypotensive effect. JA Ruiz-Ginés, G Giménez-Gallego, S Lamas, L González, S López-Ongil, M Rodríguez Puyol, D Rodríguez-Puyol. 30th Annual Meeting of the American Society of Nephrology. San Antonio, noviembre 1997. Tipo de comunicación: panel discutido.
2. Nitric oxide synthase does not account for the conversion of arginine to citrulline in roots and nodules of *Lupinus albus*. P Klatt, O Hernández-Perera, R Sánchez-Pascuala Rodríguez, MP Golvano, S Lamas. Biological chemistry and cellular targets of nitric oxide. Graz (Asturias), agosto 1998. Tipo de comunicación: panel discutido.
3. Modulation of eNOS expression in endothelial dysfunction. S Lamas. Workshop on nitric oxide: from discovery to the clinic junio 1998. Tipo de comunicación: comunicación oral.
4. Modulatory roles of tetrahydrobiopterin and nitric oxide on gene expression in mesangial and endothelial cells. D Pérez-Sala. Workshop on nitric oxide: from discovery to the clinic. Junio 1998. Tipo de comunicación: comunicación oral.
5. Modulation of COX-2 expression by NO donors in human mesangial cells. M Díaz-Cazorla. Workshop on nitric oxide: from discovery to the clinic. Junio 1998. Tipo de comunicación: comunicación oral.
6. Cyclosporine A and tacrolimus upregulate eNOS expression: role of reactive oxygen species and AP-1. S Lamas, J Navarro-Antolín, O Hernández-Perera, S López-Ongil, M Rodríguez-Puyol, D Rodríguez-Puyol. 1998 APS Conference. Endothelial regulation of vascular tone: molecular to integrative physiology. Augusta, Georgia; septiembre 1998.
7. Transcriptional up-regulation of eNOS expression: AP-1, NF-AT and redox state. J Navarro-Antolín, O Hernández-Perera, S Lamas. Workshop on transcription factors in lymphocyte development and function. Fundación Juan March, octubre 1998.

Comunicaciones a congresos nacionales

1. Efectos de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, atorvastatina y simvastatina, sobre las vías vasoactivas mediadas por endotelina-1 y óxido nítrico en células de endotelio vascular. O Hernández-Perera, D Pérez-Sala, J Navarro-Antolín, R Sánchez-Pascuala, C Díaz, C Hernández, S Lamas. X Congreso Nacional de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Las Palmas, noviembre 1997.
2. Aumento transcripcional de la expresión de eNOS por ciclosporina A y FK 506: papel de AP-1 y ROS. J Navarro-Antolín, O Hernández-Perera, S López-Ongil, M. Rodríguez-Puyol, D. Rodríguez-Puyol, S Lamas. XXI Congreso de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular. Sevilla, septiembre 1998. Tipo de comunicación: comunicación oral.
3. Efecto de donadores de NO sobre la expresión de la óxido nítrico sintasa inducible en células mesangiales humanas. M Díaz-Cazorla, D Pérez-Sala, S Lamas. XXI Congreso de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular. Sevilla, septiembre 1998. Tipo de comunicación: panel discutido.
4. Regulación de la expresión de la iNOS y COX-2 en células mesangiales: papel de la vía L-arginina-NO-GMPc. D Pérez-Sala, M Díaz-Cazorla, S Lamas. II Jornadas Nacionales sobre transcripción génica. Córdoba, septiembre 1998. Tipo de comunicación: comunicación oral.

Conferencias invitadas y ponencias en mesas redondas

1. Regulación de la expresión de la eNOS en situaciones de daño vascular. S Lamas. XXI Congress of the Spanish Society of Pharmacology. Barcelona, noviembre 1997.
2. Regulación de la expresión de la NOS endotelial por lipoproteínas y estatinas. S Lamas. IV Simposio Internacional del Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica. Madrid, noviembre 1997.
3. Regulación de la expresión de la NOS endotelial por inmunosupresores. J Navarro. IV Simposio Internacional del Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica. Madrid, noviembre 1997.
4. La investigación biomédica en España y Europa. S Lamas. Hospital Central de Asturias, diciembre 1997.
5. Regulación de la expresión de factores endoteliales vasoactivos en situación de daño vascular. S Lamas. Symposium International Hipertensión y Riñón. Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, enero 1998.
6. Óxido nítrico, pared arterial y arteriosclerosis. S Lamas. VI Simposio Internacional sobre alimentación, lípidos y aterosclerosis. Madrid, mayo de 1998.
7. Interacciones entre las vías de regulación de la expresión de iNOS y COX-2 en células mesangiales. D Pérez-Sala. Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra. Granada, octubre 1998.
8. Factores endoteliales vasoactivos. Modulación por estímulos proaterogénicos y estatinas. S Lamas. XI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Cádiz, octubre 1998.

Docencia universitaria

1. Proliferación y diferenciación celular: funciones celulares básicas. Curso de doctorado válido para las universidades de Alcalá y Autónoma de Madrid. Cursos 1995-96, 1996-97 y 1997-98.

2. Regulación de la NO sintasa constitutiva por ciclosporina y estatinas. Curso de doctorado del Dep. de Farmacología de la UAM sobre mecanismos de regulación del tono vascular. Junio 1998.
13. Hateboer N, Dijk MAV, Bogdanova N, Coto E, Saggat-Malik A, San Millán JL, Torra R, Breuning M, Holmans P, Ravine D: Polycystic kidney disease types 1 and 2: a comparison of phenotypes. *The Lancet* 1998 (en prensa).

Anexo V

Laboratorio de Investigación de Genética Molecular. Hospital Central de Asturias. Oviedo

Artículos en revistas

1. Veldhuisen B, Saris JJ, de Haij S, Hayashi T, Reynolds DM, Mochizuki T, Ellis R, Fossdal R, Bogdanova MA, Van Dijk MA, Coto E y cols.: A spectrum of mutations in the second gene for autosomal dominant polycystic kidney disease (PKD2). *Am J of Human Genet* 61: 547-555, 1997.
2. García Gala JM, Alvarez V, Pinto CR, Soto I, Urgellés MF, Menéndez MJ, Carracedo C, Coto E: Factor V Leiden (R506Q) and risk of venous thromboembolism: a case-control study based on the Spanish population. *Clinical Genetics* 52: 206-210, 1997.
3. Peces R, Coto E: Polimorfismos genéticos del angiotensinógeno, de la enzima de conversión de la angiotensina y de los receptores de angiotensina II y progresión del daño renal (revisión). *Hipertensión* 15: 11-15, 1998.
4. Alvarez V, López-Larrea C, Coto E: Mutational analysis of the CCR5 and CXCR4 genes (HIV-1 co-receptors) in resistance to HIV-1 infection and AIDS development among intravenous drug users. *Human Genetics* 102: 483-486, 1998.
5. González MV, Pello MF, Ablanedo P, Suárez C, Alvarez V, Coto E: Chromosome 3p loss of heterocigosity and mutation analysis of the FHIT and B-cat genes in squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Pathol* 51: 520-524, 1998.
6. Valdés N, Alvarez V, Díaz-Cadorniga F, Aller J, Villazón F, García I, Herrero A, Coto E: Múltiple endocrino neoplasia type 1 (MEN1): LOH studies in a affected family and in sporadic cases. *Anticancer Research* 18: 2685-2690, 1998.
7. González MV, Alvarez V, Pello MF, Menéndez MJ, Suárez C, Coto E: Genetic polymorphism of N-acetyltransferase-2, glutathione S-transferase-M1, and cytochromes P450IIE1 and P450IID6 in the susceptibility to head and neck cancer. *J Clin Pathol* 51: 294-298, 1998.
8. Ariza M, Alvarez V, Sanz de Castro S, Peces R, Aguado S, Alvarez J, Arias M, Menéndez MJ, Coto E: Análisis mutacional del gen PKD1 en pacientes con poliquistosis renal dominante. *Nefrología* 1998 (en prensa).
9. Alvarez R, Batalla A, Reguero J, Iglesias-Cubero G, Cortina A, Alvarez V, Coto E: ACE and angiotensin II receptor polymorphisms: association with early coronary disease. *Cardiovascular Research* 1998 (en prensa).
10. Hernando I, Alvarez V, García A, Salas J, Fernández Uría D, Martínez C, Vidal JA, Lahoz C, Coto E: Corea de Huntington: análisis clínico y molecular en pacientes asturianos. *Neurología* 1998 (en prensa).
11. Valdés N, Alvarez V, Díaz-Cadorniga F, Aller J, Villazón F, García I, Herrero A, Coto E: Mutation analysis of the MEN1 gene in a large family with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol* 1998 (en prensa).
12. Batalla A, Iglesias Cubero G, Rodríguez Reguero J, Coto E: Platelet P1 polymorphism, myocardial infarction, and extent of coronary artery disease. *Circulation* 826-827, 1998.

Comunicaciones a congresos

1. Batalla A, Reguero JJR, Cubero GI, Molina BD, Braga S, Menéndez MJ, Coto E: Polymorphism of the platelet receptor IIIa in early coronary disease. 11th International Symposium on Atherosclerosis. Paris, 1997.
2. Batalla A, Reguero JJR, Cubero GI, Molina BD, Braga S, Hevia S, Menéndez MJ, Coto E: Polymorphisms at the 5'-end of the apolipoprotein AI gene and early coronary disease. 11th International Symposium on Atherosclerosis. Paris, 1997.
3. Peces R, Ariza M, Coto E: Clinical features of polycystic kidney disease patients also carrying a mutation at the cystic fibrosis gene. Congreso de la EDTA. Rimini, Italia 1998.
4. Peces R, Ariza M, Alvarez R, Gago W, Sanz de Castro S, Arias M, Díaz Corte C, Alvarez Grande J, Coto E: Análisis mutacional de los genes PKD1 y PKD2 en pacientes portadores de poliquistosis renal del adulto. Congreso de la EDTA. Rimini, Italia 1998.

Tesis doctorales

1. Poliquistosis renales hereditarias: análisis clínico-molecular de familias afectadas. Tesis doctoral de Manuela Ariza Cobos. Dept. de Biología Funcional. Universidad de Oviedo. Director: Dr. Eliecer Coto García.

Anexo VI

Unidad de Hepatología del Hospital Clínico de Barcelona

Artículos originales

1. Saló J, Ginés A, Ginés P, Piera C, Jiménez W, Guevara M, Fernández-Esparrach G, Sort P, Batallier R, Arroyo V, Rodés J: Effect of therapeutic paracentesis on plasma volume and transvascular escape rate of albumin in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 27: 645-653, 1997.
2. Saló J, Fernández-Esparrach G, Ginés P, Ginés A, Guevara M, Sort P, Jiménez E, Arroyo V, Rivera F, Rodés J: Urinary endothelin-like immunoreactivity in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 27: 810-816, 1997.
3. Sort P, Ginés P, Navasa M, Arroyo V: Tratamiento actual de la ascitis y la peritonitis bacteriana espontánea en España: análisis de una encuesta distribuido entre gastroenterólogos y hepatólogos. *Gastroenterol Hepatol* 20: 437-441, 1997.
4. Guevara M, Ginés P, Fernández-Esparrach G, Sort P, Jiménez W, Arroyo V, Rodés J: Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 27: 35-41, 1998.
5. Guevara M, Ginés P, Jiménez W, Sort P, Fernández-Esparrach G, Escorsell A, Batallier R, Bosch J, Arroyo V, Rivera F, Rodés J: Increased levels of adrenomedullin in cirrhosis. Relationship with hemodynamic abnormalities and activation of vasoconstrictor systems. *Gastroenterology* 114: 336-343, 1998.

6. Guevara M, Bru C, Ginés P, Fernández-Esparrach G, Sort P, Batalier R, Jiménez W, Arroyo V, Rodés J: Increased cerebral vascular resistance in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 28: 39-44, 1998.
7. Bosch-Marcé M, Morales-Ruiz M, Jiménez W, Bordas N, Solé M, Ros J, Deulofeu R, Arroyo V, Rivera F, Rodés J: Increased renal expression of nitric oxide synthase type III in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology* 27: 1191-1199, 1998.
8. Leivas A, Jiménez W, Bruix J, Boix L, Bosch J, Arroyo V, Rivera F, Rodés J: Gene expression of ETa and ETB receptors in human cirrhosis: relationship with hepatic hemodynamics. *J Vasc Res* 35: 186-193, 1998.
9. Guevara M, Ginés P, Bandi JC, Gilabert R, Sort P, Jiménez W, García-Pagán JC, Bosch J, Arroyo V, Rodés J: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome. Effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 28: 416-422, 1998.
10. Navasa M, Follo A, Filella X, Jiménez W, Francitorra A, Planas R, Rimola A, Arroyo V, Rodés J: Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 27: 1227-1232, 1998.
11. Bataller R, Nicolás JM, Ginés P, Görbing MN, García-Ramallo E, Lario S, Tobías E, Pinzani M, Thomas A, Arroyo V, Rodés J: Cultures human hepatic stellate cells contain voltage-operated calcium channels that mediate calcium-dependent cell contraction. *J Hepatol* 29: 398-408, 1998.
12. Clària J, Titos E, Jiménez W, Ros J, Ginés P, Arroyo V, Rivera F, Rodés J: Altered biosynthesis of leukotrienes and lipoxins and host defense disorders in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterology* 115: 147-156, 1998.

Revisiones y editoriales

1. Bataller R, Ginés P, Arroyo V: Practical recommendations for the treatment of ascites and its complications. *Drugs* 54: 571-580, 1997.
2. Bataller R, Arroyo V, Ginés P: Management of ascites in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 12: 723-733, 1997.
3. Ginés P, Fernández-Esparrach G, Arroyo V: Ascites and renal functional abnormalities in cirrhosis. Pathogenesis and treatment. In: Ballière's Clinical in Gastroenterology. Bosch J (ed) 11: 365-386, 1997.
4. Bataller R, Arroyo V, Ginés P, Sort P: Hepatorenal syndrome. *Forum Trends Exp Clin Med* 8: 62-81, 1998.
5. Bataller R, Sort P, Ginés P, Arroyo V: Hepatorenal syndrome: definition, pathophysiology, clinical features and management. *Kidney Int* 53 (Supl. 6): S47-S53, 1998.
6. Ginés P, Guevara M, Arroyo V: Aspectos actuales de tratamiento de la ascitis y los trastornos de función renal en la cirrosis. *Nefrología* 18 (Supl. 1): 70-78, 1998.
7. Martín PY, Ginés P, Schrier RW: Nitric oxide as mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 339: 533-541, 1998.
8. Ginés P, Berl T, Bernardi M, Bichet D, Hamon G, Jiménez W, Liard JF, Martín PY, Schrier RW: Hyponatremia in cirrhosis:

from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 28: 851-864, 1998.

9. Ginés P, Sort P: Pathophysiology of renal dysfunction in cirrhosis. *Digestion* 59 (Supl. 2): 11-15, 1998.
10. Ginés P, Navasa M: Antibiotic prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis: how and whom? *J Hepatol* 29: 490-494, 1998.

Capítulos de libros

1. Ginés P, Sort P: Bacterial infections in cirrhosis. Pathogenesis, treatment and prophylaxis. En: Gerok W, Loginov AS, Pokrowskij VI, eds. *New Trends in Hepatology 1996. Falk Symposium* 92. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 143-153, 1997.
2. Guevara M, Ginés P, Arroyo V: Papel del riñón en la ascitis y los edemas en los enfermos hepáticos. En: Hernando L, ed. *Nefrología clínica*. Panamericana, Madrid, 456-463, 1997.
3. Sort P, Ginés P, Arroyo V: Treatment of ascites and spontaneous bacterial peritonitis. En: Brechot C, Lebrech D, Poupon R, eds. *New treatments in hepatology*. Graphoset, Paris, 171-191, 1997.
4. Arroyo V: Ascitis. En: Rodés J, Guardia J, eds. *Medicina Interna*. Masson SA, Barcelona 1512-1515, 1997.
5. Arroyo V: Enfermedades vasculares del hígado. En: Rodés J, Guardia J, eds. *Medicina Interna*. Masson, S.A. Barcelona, 1512-1515, 1997.
6. Ginés P, Arroyo V, Rodés J: Ascites and hepatorenal syndrome: pathogenesis and treatment strategies. En: Schrier RW, Baxter D, Dzau VJ, Fauci AS, eds. *Advances in Internal Medicine*. Mosby Year Book 43: 99-142, 1998.
7. Arroyo V, Sort P, Ginés P: The kidney in liver disease. En: Ronco C, Bellomo R (eds). *Critical care nephrology*. Kluwer Acad Publ, Dordrecht, 927-940, 1998.
8. Sort P, Ginés P, Arroyo V: Ascitis y trastornos de función renal en la cirrosis. En: Vilardell F, ed. *Enfermedades digestivas 3, hígado y vías biliares*. Grupo Aula Médica, Madrid, 1908-1923, 1998.
9. Rimola A, Navasa M, Rodés J: Treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. En: Blum HE, Bode CH, Bode JCH, Sartor RB, eds. *Kluwer Academic Publishers, Dordrecht*, 354-361, 1998.
10. Ginés P, Arroyo V, Rodés J: Renal complications. En: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, eds. En: *Schiff's diseases of the liver*, 8th ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 13: 1-12, 1998.

Tesis doctorales

1. Activitat de la sintasa de l'òxid nítric vascular en la cirrosis experimental. Josefa Ros Buxaca. Calificació «cum laude». Universitat de Barcelona, 1998.
2. Expresión diferencial de las isoformas de la sintasa del óxido nítrico en la cirrosis hepática: consecuencias fisiopatológicas. Manuel Morales Ruiz. Calificació «cum laude». Universitat de Barcelona, 1998.