

La vida és una llarga oxidació

Nicole Mahy Géhenne



Reial Acadèmia Europea de Doctors
Real Academia Europea de Doctores
Royal European Academy of Doctors

BARCELONA - 1914



J. NICOLE MAHY GÉHENNE es llicenciada en Farmàcia i amb un MBA por la Universitat de Caen (França-1973). Es doctora en Farmàcia en la especialitat de Neuroquímica per la Universitat de Barcelona en la que exerceix la seva docència i recerca com a catedràtica de Bioquímica i Biologia Molecular de la Facultat de Medicina.

La seva carrera investigadora comença a l'Institut de Biologia Fonamental de la Universitat Autònoma de Barcelona, i des de l'any 1983 investiga com a Cap del Grup de Neuroquímica de la Facultat de Medicina de la UB els mecanismes moleculars i cel·lulars implicats en la neurodegeneració del sistema nerviós central, amb especial èmfasi en la malaltia de Parkinson i d'Alzheimer i en la Esclerosi múltiple. Es investigadora de l'Institut de Neurociència de la UB, de l'IDIBAPS, i del CIBERNED. Ha realitzat nombroses estades i col·laboracions amb centres de l'INSERM i del CNRS (França), Penn University (EE.UU), McGill University (Canada), l'Institut Karolinksa (Suècia), la UNAM (Mèxic) i la Universitat Catòlica del Sagrat Cor (Italià).

En 2006 crea 2 empreses de biotecnologia amb membres del seu grup per desenvolupar tractaments i diagnòstics de malalties del SNC a partir de les patents del grup.

Preocupada sempre per la millora de la recerca, organitza com a Vice-degana de recerca (1984-86) les primeres jornades científiques de la Facultat i edita la primera memòria de recerca. Al mateix temps crea 2 lliçons internacionals amb el nom de S. Ramon y Cajal i A. Pi i Sunyer. En anys posteriors participa en la creació del primer Banc de Teixits Neurològics de Catalunya i organitza cursos metodològics per investigadors i Trobades científiques catalano-franceses en biomedicina.

Preocupada sempre per la qualitat de la docència, implanta com a Vice-degana d'intercanvis internacionals d'estudiants el Programa ERASMUS amb intercanvis entre 20 Facultats europees que gestiona durant 6 anys.

Els seus mèrits han sigut reconeguts per la República Francesa amb la medalla de

Chevalier de l'Ordre du Mérite (1988) i la des Palmes Académiques (2002).

La vida és una llarga oxidació

Excma. Sra. Dra. Nicole Mahy Géhenne

La vida és una llarga oxidació

Discurs d'ingrés a la Reial Acadèmia Europea de Doctors com a acadèmica numeraria, en la sessió oficial de recepció el 16 de març de 2017.

Excma. Sra. Dra. Nicole Mahy Géhenne
Doctora en Farmàcia

I contestació de l'acadèmic de número

Excm. Sr. Dr. Rafael Blesa González
Doctor en Medicina i Cirurgia

COL·LECCIÓ REIAL ACADEMIA EUROPEA DE DOCTORS



Reial Acadèmia Europea de Doctors
Real Academia Europea de Doctores
Royal European Academy of Doctors
BARCELONA - 1914

www.radd.eu

© Nicole Mahy Géhenne

© Reial Acadèmia Europea de Doctors.

La Reial Acadèmia Europea de Doctors, bo i respectant com a criteri d'autor les opinions exposades en les seves publicacions, no s'en fa responsable ni solidària.

Queden rigorosament prohibides, sense l'autorització escrita dels titulars del «*Copyright*», sota les sancions establertes en les lleis, la reproducció total o parcial d'aquesta obra per qualsevol mitjà o procediment, compresos la reprografia i el tractament informàtic i la distribució d'exemplars mitjançant lloguer o préstecs públics.

Producció gràfica: Ediciones Gráficas Rey, S.L.

Imprès en paper òfset blanc superior per a la Reial Acadèmia Europea de Doctors.

ISBN: 978-84-617-9179-8

Dipòsit legal: B 6308-2017

Imprès a Espanya - *Printed in Spain* - Barcelona

Data de publicació: març de 2017

*« ...il faut bien considérer comme le résultat d'un bricolage cosmique ce
qui reste à la fois le problème le plus déconcertant et le conte le plus
étonnant: la formation d'un être humain »*

François Jacob. Le jeu des possibles: Essai sur la diversité du vivant,
Ed. Fayard, 1981

ÍNDIX

PRESENTACIÓ	11
DISCURS D'INGRÉS	13
INTRODUCCIÓ	13
1. DESCOBRIMENT DE L'OXIGEN	19
2. CARACTERÍSTIQUES I FORMACIÓ DE L'OXIGEN.....	25
3. FUNCIONS DE L'OXIGEN EN L'ORGANISME HUMÀ. REACCIONS DE OXIDO-REDUCCIÓ	33
4. FORMACIÓ MITOCONDRIAL D'ESPECIES REACTIVES DE L'OXIGEN	45
5. SISTEMA NERVIÓS CENTRAL I ESTRES OXIDATIU.....	51
BIBLIOGRAFIA	61
DISCURS DE CONTESTACIÓ	67
Publicacions de la Reial Acadèmia de Doctors	75

PRESENTACIÓ

Excel.lentíssim Senyor President,
Excel.lentíssims Senyors i Senyores Acadèmics,
Excel.lentíssimes Autoritats,
Familia, Amics, Senyores i Senyors

Desitjo que les meves primeres paraules siguin d'agraïment a la Reial Acadèmia Europea de Doctors per l'honor que representa haver-ne estat acceptada com a membre, i especialment al seu president l'Excm. President Dr. Alfredo Rocafort Nicolau per fer-lo possible i per la seva amabilitat i disponibilitat. Uns agraïments molt especials a l'Excm. Dr. Rafael Blesa Gonzalez per acompanyar-me en el discurs de contestació a les meves paraules d'ingrés a l'Acadèmia i per la seva amistat. En aquest acte important per mi, vull tenir un record emotiu especial per l'Excm. Sr. Dr. José Llorc Brull, Acadèmic Numerari de la Raed des de l'any 1982 que ens ha deixat recentment. Era un home bo i el guardaré sempre en el meu record.

Per a mi representa un gran honor estar aquí avui amb tots els membres que integren la Reial Acadèmia, i una satisfacció i alegria poder compartir-ho amb la meva família i els amics aquí presents, en particular els companys de la universitat i els membres del meu grup de recerca que han fet possible molts dels mèrits que m'han sigut reconeguts.

El discurs que tot seguit exposaré, tracta de la vida com una llarga oxidació. El meu grup de recerca investiga els canvis moleculars i cel·lulars presents en l'envelliment cerebral i en malalties neurodegeneratives com la malaltia de Parkinson i d'Alzheimer o l'esclerosi múltiple. En cada malaltia les àrees cerebrals afectades son diferents, lo que determina la seva clínica però en totes elles la mort neuronal s'associa amb problemes comuns derivats de reaccions d'oxidació i de l'estrès oxidatiu causat en part per precipitats de proteïnes. D'aquí la meua proposta de mostrar la vida a la terra com una llarga oxidació.

El títol representa també un petit homenatge als milers d'estudiants de medicina de la facultat a qui he intentat ensenyar bioquímica durant més de 40 anys. No se realment la formació que els he pogut transmetre, ni la bioquímica que recorden, però la frase *La vida es una llarga oxidació* es la frase que han posat de relleu en el meu perfil de Patatabrava.com, i penso que esta encertada. Una precisió final: malgrat que els aspectes que tractaré avui tenen la seva base en les múltiples reaccions químiques del metabolisme i de la neuroquímica, he considerat mes adient reduir al mínim la seva utilització i substituir-les per una breu descripció dels processos que es realitzen. En l'apartat de Bibliografia he referenciat els llibres de bioquímica que permeten ampliar els continguts moleculars.



INTRODUCCIÓ

L'oxigen. Sabem tots que l'oxigen existeix i que es indispensable per la vida. Es indispensable perquè al ser un element molt reactiu provoca reaccions d'oxidació que alliberen energia. I la vida necessita aquesta energia per existir, créixer, mantenir-se i perpetuar-se, es a dir realitzar totes les funcions d'un ésser viu. Basta com exemple el perill que representa caure al mar des d'un vaixell d'un passatger que no sap nadar. Si no se'l rescata ràpidament, s'ofegarà per manca d'oxigen als seus teixits que no realitzaran els treballs necessaris al seu manteniment.

Amb la respiració, captem molècules d'oxigen de l'exterior que, unides a l'hemoglobina arriben a totes les cèl·lules dels nostres teixits per generar l'energia necessària per assegurar la vida. Es pot fer un símil amb el motor a explosió que necessita oxigen per cremar gasolina i poder desplaçar-se. Sense oxigen no hi haurà combustió i el cotxe quedarà parat malgrat tenir el dipòsit ple. El problema sorgeix quan l'oxigen s'ha de compartir entre nosaltres i molts cotxes, que a més emeten components tòxics, lo que resulta en problemes respiratoris severos.

Però l'efecte beneficiós indispensable que representa al nostre organisme la generació d'energia, va acompanyat d'efectes tòxics causats per la formació de radicals lliures o espècies reactives de l'oxigen (ROS). Son radicals tòxics perquè tenen un nombre senar d'electrons en lloc d'un nombre par que dona estabilitat. Agafen l'electró que els manca de les molècules de l'entorn lo que les modifica greument. D'aquesta forma els radicals lliures participen directament en l'envelliment i en nombroses patologies, com les malalties neurodegeneratives.

Abans de seguir es important introduir el concepte d'unicitat de la matèria viva. Com àtom, l'oxigen forma part de les nostres biomolècules orgàniques. L'oxigen es part integral de l'estructura de l'aigua, de la de tots els glucids, com la glucosa i la fructosa, de tots els lípids com el colesterol o els triglicèrids, de totes les proteïnes com l'albumina o l'hemoglobina, de tots els àcids nucleics com l'ADN o els ARNs i de totes les vitamines com la vitamina C o la vitamina E. He citat aquests exemples per recordar que son molècules comunes a molts essers vius, i per il·lustrar un concepte bàsic en biologia com es el de la unicitat de la matèria viva. Les plantes obtenen energia de l'oxidació de l'aigua captant amb la clorofil·la els fotons de la llum solar, i els animals obtenen energia de l'oxidació de les biomolècules fabricades per les plantes i animals dels que s'alimenten. Tots els processos d'obtenció d'energia son per tant processos basats en reaccions d'oxidació que alliberen energia i que segueixen lleis comunes.

Com a humans, compartim amb tots els altres sers vius de la terra les mateixes lleis que regeixen la vida, i per això els processos que tenen lloc per mantenir-nos vius i en bon estat de salut a partir de reaccions químiques i físiques no son específics nostres, ni tampoc les biomolècules que hi participen. Per això, el bricolatge permanent que representa l'evolució (*F. Jacob, Le jeu des possibles 1981*) i l'explicació de la naturalesa humana s'ha pogut investigar en altres organismes vius; i també permet que gran part de la recerca medica sigui feta en organismes unicel·lulars o pluricel·lulars, reduint la necessitat de treballar amb humans.

Però la sessió d'avui no es el marc per fer una classe de bioquímica ni de biologia, sinó per mostrar que tota la nostre vida es com una llarga oxidació, considerant que l'envelliment s'inicia al nostre naixement, o en el moment de la concepció com dacten els xinesos, i acaba amb la mort.

Per suposar que aquesta visió es pot estendre a tots els essers vius, començant pels vegetals que a la tardor mostren un canvi del verd cap al negre de les seves fulles degut a reaccions d'oxidació. Es allò que observem amb els arbres de fulla caduca, amb les praderes de posidònia del mar, que de verd passen a un color marró negre, o allò que s'obté amb les fulles del té que, sotmeses a un procés industrial controlat d'oxidació rendeixen una diversitat de tes amb olors i gustos diferents. Per exemple els tes blaus o wulong amb un 10-45% d'oxidació presenten característiques organolèptiques properes als tes verds, i les dels tes blaus amb un 70% d'oxidació son pròximes als tes negres que ells son totalment oxidats.

També la fermentació -o respiració anaeròbica perquè no hi participa l'oxigen- descrita al segle XIX per Louis Pasteur es un altre exemple de procés d'oxidació, en aquest cas oxidació limitada del sucre que s'aplica des de fa segles a la fabricació del pa, del vi, de la cervesa, del vinagre o dels formatges.

En canvi, a la tardor, el fullatge groguenc i vermellós tan esplèndid dels arbres de fulla caduca només revela la disminució de producció de clorofil·la verda degut al fred i no a una reacció d'oxidació. La clorofil·la es molt abundant als cloroplasts en primavera i estiu i permet convertir l'energia dels fotons de la llum solar en energia química gracies als canvis d'estat d'oxidació provocats en el magnesi de la seva estructura. En les fulles verdes, els altres pigments, com els flavonoides i els carotens, es troben en concentracions molt inferiors, quedant emmascarats; i només seran visibles a la tardor quan els nivells de clorofil·la han baixat molt. Guardem presents els noms de flavonoides i carotens associats a pigments de colors forts perquè els comentarem en la part final del llibre pel seu interès com a antioxidants.

L'hemoglobina i la clorofil·la tenen una estructura química similar i també els dos són pigments, però l'hemoglobina no respon als fotons de la llum solar sinó a la pressió d'oxigen o de diòxid de carboni (CO_2) que fixa mitjançant un àtom de ferro de la seva estructura. Si parlem de reaccions d'oxidació al nostre organisme amb l'oxigen subministrat per l'hemoglobina, el primer actor serà per tant la disponibilitat de ferro per poder sintetitzar prou hemoglobina, ja que un nivell massa baix de ferro no ho permetrà i provocarà una anèmia ferropènica amb els símptomes típics de fatiga i astènia, i un estat d'irritabilitat associats a una manca de formació d'energia als teixits.

Finalment, recordar que hem de compartir l'oxigen de l'atmosfera amb la matèria inerta en la que l'oxidació espontània dels metalls com el ferro i el coure és molt abundant, i que molts tractaments de materials es realitzen amb oxigen. De fet, la creació de la metal·lúrgia del bronze cap a 4500 aC a Tailàndia, i més tard, a l'entorn de 1800 aC a Europa es realitza gràcies a l'aire –oxigen– insuflat a través de canyes per millorar la combustió del forn i augmentar-ne la temperatura, lo que permet fabricar el bronze a partir de coure i estany i donar lloc a tota la civilització de l'Edat de Bronze, amb tendència progressiva al sedentarisme en contra de la transhumància.

Actualment l'indústria metal·lúrgica considera l'oxidació, sobretot en un medi humit, la causa principal de la degradació dels metalls i dels seus aliatges, com és l'òxid de coure en el llautó, o l'òxid de ferro en l'acer. Solament l'oxidació del ferro provocaria a nivell mundial, la dissolució de més de 80.000 tones d'acer cada dia. Junt amb el problema ecològic que representa, les enormes despeses de protecció per evitar la corrosió s'han avaluat en més del 2% del producte interior brut mundial!

Però tornem al tema d'avui sobre la vida com una llarga oxidació. La meva presentació esta estructurada en cinc parts. La primera part recorda els 3 científics europeus que han descobert l'oxigen al segle XVIII i la segona part exposa les característiques i propietats de l'oxigen. La tercera part mostra com el mitocondri, la central energètica de la cèl·lula forma energia química gracies a reaccions de oxido reducció. En la quarta part s'analitzen els mecanismes que tenim per controlar el estrès oxidatiu relacionat amb la generació d'energia. En la part final es mostra la relació entre el stres oxidatiu, l'envelliment cerebral i les malalties neurodegeneratives, i algunes propostes de recerca mes innovadores.



❧ 1. DESCOBRIMENT DE L'OXIGEN

L'oxigen s'ha descobert gràcies a la recerca de tres científics europeus: l'anglès Joseph Priestley, el suec Carl Wilhelm Scheele i el francès Antoine Lavoisier, al segle XVIII el segle de les Llums anomenat així pels científics, filòsofs i humanistes de gran i diversa cultura preocupats pel progrés de la societat i la justícia. (Veure Fig. 1A)

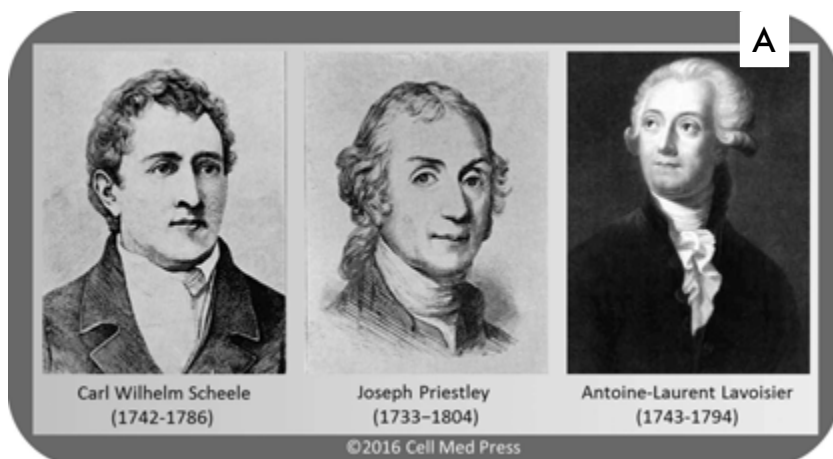


Figura 1A. Retrat dels tres científics europeus descobridors de l'oxigen: l'anglès Joseph Priestley, el suec Carl Wilhelm Scheele i el francès Antoine Lavoisier.

Joseph Priestly considerat el primer descobridor de l'oxigen, neix a prop de Leeds, Anglaterra el 13 de març 1733, exerceix de professor, científic i predicador, en particular a *The New Meeting House* de Birmingham, una de les congregacions més liberals d'Anglaterra. Com a membre de la Societat de la Lluna plena (es denominen Llunàtics per reunir-se especialment les

nits de lluna plena a fi de tornar fàcilment a casa) debat amb molts dels millors pensadors de l'època, com per exemple els dos futurs padrins de Darwin. Les seves activitats i descobriments científics li permeten publicar més de 50 llibres i escrits sobre política, educació, ciència i religió. Però el 1794, Priestley decideix emigrar als Estats-Units amb la seva família per poder escapar de les persecucions causades per la seva actitud molt crítica envers la religió i a favor de la revolució francesa.

Amic de Benjamin Franklin i de Tomas Jefferson estarà molt ben acollit i morirà el 5 de febrer de 1804. Entre les seves aportacions encara vigents, s'ha de mencionar la tècnica que posa a punt per dissoldre diòxid de carboni en aigua per produir una beguda gasosa de gust agradable i picant coneguda com a soda. Però actualment es més recordat com a descobridor l'any 1774 de l'oxigen com a part de la seva recerca sobre fotosíntesi. Escalfant òxid de mercuri, recull dos vapors: un de mercuri es condensà en gotes, el mercuri, i l'altre un gas alliberat en una campana que denomina de *naturalesa exaltada*, perquè *exalta* la cremació de les brases amb grans flames, i perquè permet sobreviure a un ratolí una hora i sortir-ne en bones condicions, *exaltant* la seva vida en lloc de morir en 15 minuts amb l'aire habitual. Quan ell mateix inhala el nou gas descriu “una sensació pulmonar no molt diferent, però es sent el pit particularment lleuger, i després molt còmode durant un temps”. (*J. Priestley An Account of Further Discoveries in Air, Philosophical Transactions of the Royal Society, 1775*).

La realitat es que el químic suec Carl Wilhelm Scheele (1742-1786) que va posar Suècia com a referent en el món de la química, havia aïllat l'oxigen i altres elements abans, en 1772-73, però volent recollir tota la seva recerca en un sol llibre, “*Chemische Abhandlung von der Luft und der Feuer*” (“*Tractat químic de l'aire i del foc*”), el seu editor va retardar-ne la publicació fins a

l'any 1777. Per això es va atribuir i encara s'atribueix en molts escrits el mèrit del descobriment a John Priestley.

De totes formes, l'història del descobriment de l'oxigen acaba més endavant amb el francès Antoine Lavoisier (1743- 1794), un filòsof i gran economista. considerat el creador de la química orgànica amb la publicació en 1789 del seu *Tractat elemental de química* (Lavoisier A. 1789) que tindrà 9 edicions en francès, 5 en anglès, 3 americanes, 3 alemanyes, 2 holandeses, 1 espanyola (1798), 1 mexicana, i fins i tot 1 japonesa. (Fig. 1B)

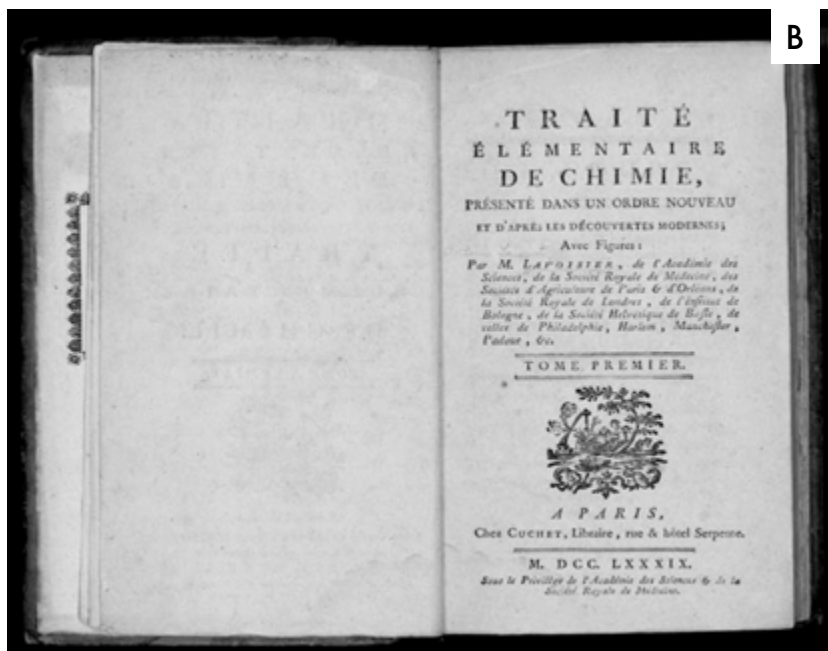


Figura 1B. El Tractat elemental de química de Lavoisier publicat en 1789 considerat l'inici de la química orgànica
(Adaptat de Cell Med. Press 2016 i de <https://commons.wikimedia.org/>)

De família culte, es forma al Col·legi de les 4 Nacions, l'únic de París que a part d'història i literatura ensenya matemàtiques

i ciències. Llicenciat en dret, deixa la seva plaça d'advocat al Parlament de Paris per ingressar en 1768 com a químic a la Real Acadèmia de Ciències, feina que l'interessa molt més. El mateix any comprant accions de la *Ferme Générale*, una societat de financers encarregada de la col·lecta dels impostos indirectes de la monarquia, i abolida en 1789 per l'Assemblea Constituent, esdevé *Fermier Général*, lo que li assegura unes rentes molt elevades. Casat el 1771 amb Marie-Anne Pierrette Paulze de 14 anys que vol escapar d'un matrimoni amb el comte d'Amerval, que la triplicava en edat, la seva dona de família molt rica aporta una bona dot i una formació sòlida en angles, llatí, ciència i dibuix. Com es pot observar en el gravat de la figura 1C, serà la seva col·laboradora, fent traduccions e il·lustracions d'obres científiques i escrivint-ne pròlegs fins a la mort de Lavoisier, guillotinat el 8 de maig de 1794 als 50 anys per ordre de Marat sota el Regnat del Terror junt amb molts altres accionistes de la *Ferme Générale*.

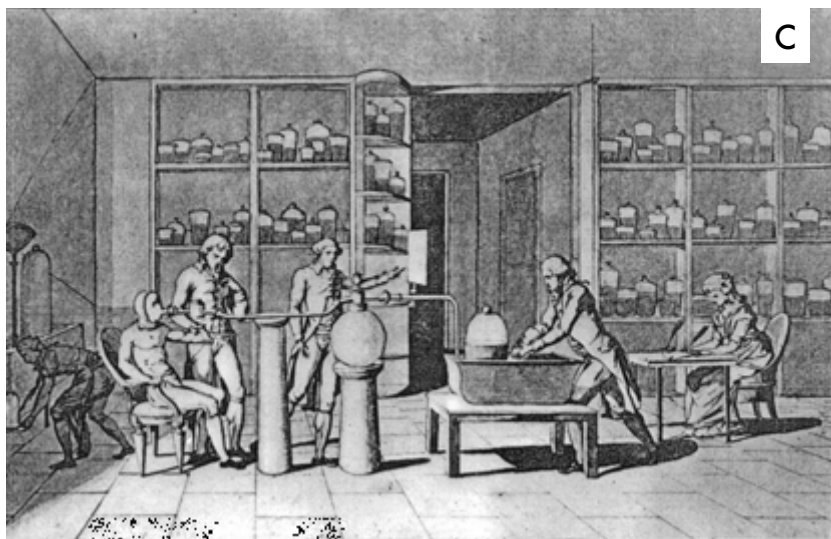


Figura 1C. Marie Anne Lavoisier apunta en una taula les dades de l'experiment sobre la respiració humana que fan Laplace i Lavoisier
(Adaptat de Cell Med. Press 2016 i de <https://commons.wikimedia.org/>)

L'any 1774 Priestley i Scheele informen Lavoisier dels seus descobriments. El seu càrrec de *Fermier Général* i la seva fortuna li permet tenir el laboratori més ben equipat d'Europa amb aparells de gran precisió. Molt preocupat per definir i mesurar tots els aspectes que poden participar en un procés químic o biològic, que sigui l'oxidació d'un metall o la respiració animal, demostra que l'aire atmosfèric esta format per una barreja de dos gasos, un primer “el principi actiu” un element químic que anomena oxigen, present en un 20% de l'aire i que produeix la combustió, l'oxidació de metalls i permet la respiració, i un altre el nitrogen, sense activitat (*Sur la combustion en général*, 1777).

Per identificar i quantificar els intercanvis de gasos que tenen lloc durant la respiració, i la relació amb la generació de calor, col·labora amb el matemàtic Pierre Simon Laplace. Junts desenvolupen un calorímetre que permet tenir tancats en una gàbia en condicions controlades d'aire i temperatura, animals en lliure moviment com el conill, gat, gos i fins i tot un cavall durant varies hores. Mesuren també la relació entre activitat humana, consum d'oxigen i calor, mostrant que a més activitat, més consum d'oxigen i més calor alliberada (Fig. 1C).

D'aquesta forma els dos científics demostren el consum de l'oxigen en la respiració que consideren com una combustió lenta que allibera CO₂, aigua, i calor. Amb aquest descobriment han demostrat també l'existència de l'estat gasos com a tercer estat de la matèria després de l'estat sòlid i líquid prèviament establerts.

La coneguda màxima de Lavoisier en el seu Tractat elemental de química de 1789 “*Res es perd, res es crea, tot es transforma*” es de fet una paràfrasi de “*Res neix ni res mor, però unes coses ja existent es combinen i després es separen de nou*”, del filòsof grec presocràtic Anaxàgores (500aC-428aC) que crea a Atenes la

primera escola de filosofia en 450aC, amb Pèricles i Euripid d'alumnes, i que sosté que la intel·ligència (en grec antic νοῦς) ordena el món organitzant i diferenciant la matèria del ser.

Resumint, en el segle XVIII, Priestley, Scheele, Lavoisier i els seus col·laboradors varen demostrar l'existència de l'oxigen com un gas incolor, inodor i insípid present en 20% de l'aire, i format en el procés de fotosíntesi de les plantes verdes. Varen determinar també que només en presència d'oxigen poden tenir lloc la combustió de la llenya i del carbó, l'oxidació o corrosió dels metalls, i el procés de respiració en els animals.

Actualment els coneixements sobre l'oxigen son mes amplis i precisos, tant per lo que concerneix les seves característiques moleculars com les seves funcions biològiques.



❧ 2. CARACTERISTIQUES I FORMACIÓ DE L'OXIGEN

Característiques de l'oxigen

A l'univers, l'oxigen es el tercer element més abundant en massa després de l'hidrogen i l'heli. A la terra, combinat amb altres elements forma part de nombroses molècules, com l'aigua, els silicats i la sorra, representa un 47% de la massa de l'escorça terrestre i 21% del volum de l'atmosfera. Com a 89% de la massa de l'aigua es oxigen, es també l'element més abundant en massa de la matèria viva. De número atòmic 8 i representat pel símbol O (aquí trobem un aspecte de la simplificació aportada per A. Lavoisier i els seus col·laboradors per identificar els elements químics amb un símbol que correspon a la primera o a dues lletres del seu nom francès, lo que els fa molt fàcil de recordar), dos àtoms d'oxigen es combinen per formar la molècula de dioxigen, més sovint anomenada molècula d'oxigen i representada com a O_2 i de pes molecular 16 (Fig. 2)

L'oxigen es caracteritza per ser un element altament reactiu que forma fàcilment òxids amb la majoria dels elements coneguts de la matèria viva i inerta, gracies a la seva electronegativitat molt elevada (= capacitat d'atreure electrons d'altres àtoms), només superada per la del fluor. Aquesta electronegativitat elevada li confereix una gran inestabilitat i provoca que interaccióni ràpidament amb elements del seu entorn per formar una diversitat de molècules oxidades en la matèria viva i la matèria inerta, amb les quals comparteix electrons complint la regla de l'octet.

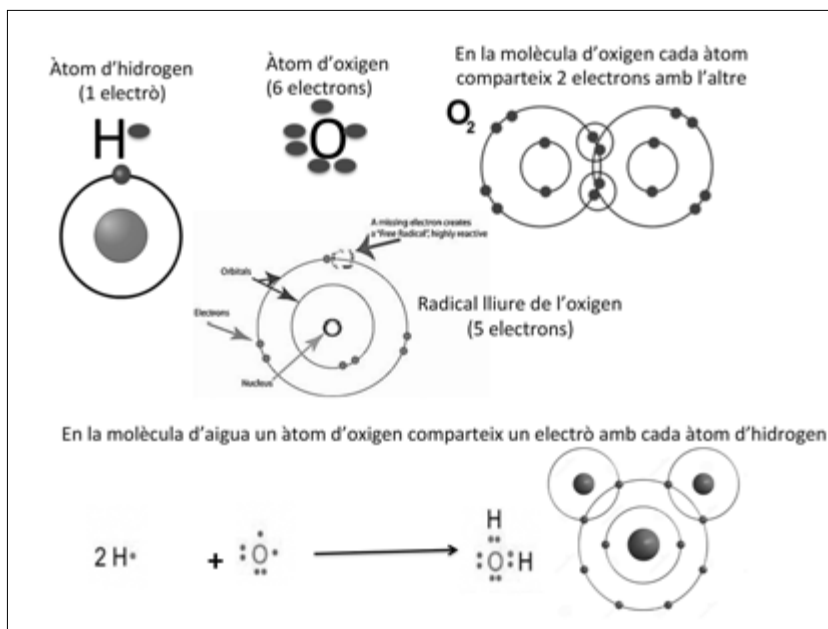


Figura 2. L'àtom d'hidrogen conté 1 sol electró en la primera capa electrònica. L'àtom d'oxigen conté 2 electrons en la primera capa electrònica i 6 en la segona. Segon la regla de l'octet, només els electrons de l'última capa es consideren per explicar una reacció química. Quan l'última capa conté el seu màxim de 2 o de 8 electrons, l'element es el màxim d'estable. Es lo que té lloc en la molècula d'aigua i en la molècula d'oxigen. Com es mostra amb el radical superòxid, quan el nombre d'electrons es senar es forma un radical lliure molt reactiu i tòxic. (Adaptat de <https://commons.wikimedia.org/>)

Una forma simple d'explicar l'electronegativitat de l'oxigen es aplicar la regla de l'octet: en un àtom els electrons es distribuïxen en capes electròniques ordenades, la primera conté un màxim de 2 electrons i les altres un màxim de 8. Només els electrons de l'última capa es consideren per explicar una reacció química. Quan l'última capa conté el seu màxim de 2 o de 8 electrons, l'element es el màxim d'estable. Es lo que s'observa amb els gasos nobles com l'heli, el neó o el criptó que tenen una reactivitat molt baixa. Per arribar a ser estables i perdre la seva reactivitat, els altres elements químics reaccionen entre

ells, posant en comú electrons de l'última capa per arribar a tenir-ne 8 que formen enllaços químics. L'excepció es l'hidrogen que al tenir un sol electró s'estabilitza compartint-lo amb un altre element per arribar a tenir-ne dos. L'oxigen amb 6 electrons en la capa externa necessita 2 electrons d'altres elements per estabilitzar-se i disminuir la seva reactivitat. Es lo que es denomina una reacció de oxido-reducció en la qual participen dos components, un aporta electrons i l'altre els guanya, i s'allibera sempre energia. Es lo que s'observa amb la formació dels òxids metàl·lics com els de ferro, coure o d'alumini en els quals cada àtom de metall aporta electrons que son captats per l'oxigen, o amb la formació de la molècula d'aigua, en la que l'electronegativitat de l'oxigen atreu els electrons de dos àtoms d'hidrogen formant una capa externa completa de 8 electrons estable (Fig. 2) .

La selecció de l'oxigen com element essencial de la matèria viva es basa en la seva electronegativitat elevada, que fa que participi en reaccions de oxido-reducció que alliberen energia, energia que serà aprofitada en una segona etapa per la cèl·lula per realitzar els seus treballs i així mantenir-se viva.

Formació de l'oxigen

Com l'oxigen es consumeix de forma continuada a la matèria viva i la matèria inerta mitjançant la combinació sistemàtica i ràpida dels seus àtoms amb qualsevol element que aporti 2 electrons als seus 6 per crear una estructura mes estable, s'ha de produir de forma permanent a fi d'assegurar la seva disponibilitat suficient a l'atmosfera. A la terra, només els organismes autòtrofs o fotosintètics (plantes verdes, algues, cianobacteris) poden sintetitzar oxigen i alliberar-lo a l'atmosfera gracies a la reacció que realitzen amb l'aigua, aprofitant l'energia dels fotons de la llum solar. De fet es amb l'aparició d'aquests orga-

nismes fotosintètics fa uns 2.500 milions d'anys que l'oxigen comença a acumular-se a l'atmosfera.

A l'època carbonífera fa uns 300 milions d'anys, la seva presència atmosfèrica era molt superior a l'actual, provocant el gigantisme dels animals caracteritzat per la seva capacitat d'absorbir oxigen inversament proporcional a les seves mides, com són els amfibis i els insectes com la libèl·lula *Meganeura* de 75cm.

En aquesta època, els boscos són més extensos per la baixada progressiva del nivell del mar i produeixen inicialment més oxigen, però al no poder ser descomposts per animals i bacteris que encara no han adquirit la capacitat de digerirlos, formen la lignina que serà aprofitada milions d'anys més tard en la revolució industrial associada amb grans pol·lucions. Sembla ser que la reducció de l'oxigen atmosfèric que ha tingut lloc des de l'època carbonífera fins al 21% de la nostra època no seria deguda a un excés de consum causat per reaccions massives d'oxidació de la matèria viva i/o inerta. L'explicació més acceptada l'associa amb una reducció important de la formació d'oxigen per la falta de CO_2 (indispensable per realitzar la fotosíntesi com es veurà més endavant) al no existir animals i bacteris capaços de descompondre la lignina. De fet, el final de l'època carbonífera s'associa amb l'aparició dels Agaricomycetes, una nova espècie de bolets que podien degradar totalment la lignina gràcies a l'expressió dels enzims d'oxidació les lignina-peroxidases.

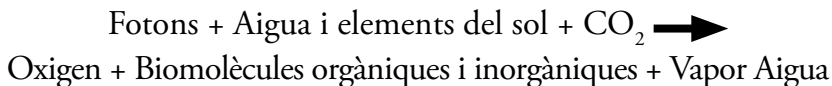
Entre científics no existeix realment un consens per explicar perquè, a la nostra època, l'oxigen a l'atmosfera s'ha estabilitzat en un 21%, en un equilibri entre la seva producció i el seu consum que assegura la vida a la terra en les condicions estables actuals. Però hauríem de ser tots conscients que la industrialització massiva i mal gestionada a nivell mundial, amb actuacions altament irresponsables i agressives per generar uns beneficis

financers creixents, està causant severes alteracions del clima i contaminacions massives impossibles de controlar, i posa en perill aquest equilibri, i amb ell les condicions de vida actual i futura a la terra. Veure per exemple el *Tercer informe sobre el canvi climàtic a Catalunya* (TICCC), coordinat pel catedràtic Javier Martín Vide, de la Universitat de Barcelona sobre les conseqüències a nivell de Catalunya, i l'Acord firmat en 2015 a Paris a la COP21 dins del Conveni Marc de les Nacions Unides.

Com s'ha indicat, l'oxigen es genera únicament mitjançant la fotosíntesi. En les plantes verdes a través de la fotòlisi de l'aigua que allibera oxigen lliure, l'energia fotònica de la llum solar es transforma en energia química en forma de molècules d'ATP (adenosina trifosfat) i de NADPH, H^+ (nicotinamid adenina dinucleòtid fosfat). Les molècules d'ATP i de NADPH, H^+ obtingudes es classifiquen com a molècules riques en energia perquè alliberen una quantitat elevada d'energia quan s'hidrolitzen.

Els mateixos organismes fotosintètics aprofiten després a la foscor l'energia d'aquestes dues molècules per sintetitzar glucids, proteïnes, lípids, àcids nucleics, etc., necessaris a la seva vida i emprant CO_2 com a font de carboni i les sals minerals del sol com a font de nitrogen, fòsfor, calci, magnesi, etc.

El balanç de tot el procés de la fotosíntesi queda resumit en la següent reacció:



La fotosíntesi permet a la vegada regenerar les molècules d'ATP i de NADPH, H^+ que assegurin la continuïtat dels treballs de

la cèl·lula i alliberar oxigen a l'atmosfera per reposar les quantitats enormes consumides en reaccions d'oxidació de la matèria viva i la matèria inerta. Es forma així un ecosistema amb uns nivells constants d'oxigen a l'atmosfera, a l'aigua del mar i dels rius, i en el qual l'energia entra com a energia solar i surt en forma de calor alliberada de les reaccions químiques (Fig. 3).

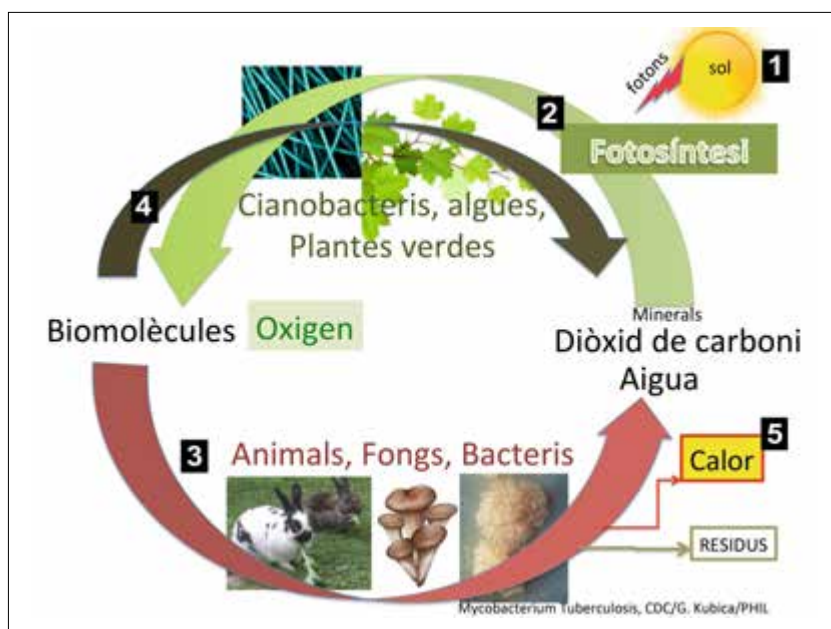


Figura 3. Esquema de l'ecosistema que permet uns nivells constants d'oxigen i en el qual l'energia entra com a energia solar (1) i surt en forma de calor (5) alliberada de les reaccions químiques (3). Forma un circuit equilibrat entre la producció d'oxigen a la fotosíntesi (2) i el consum dels organismes heteròtrofs (animals, fongs, bacteris) en reaccions d'oxidació que alliberen el CO_2 necessari a la fotosíntesi, i residus.

(Adaptat de <https://commons.wikimedia.org/>)

A més per estar molt exposats al sol, aquests organismes fotosintètics fabriquen antioxidants potents que necessitarem trobar en la nostra dieta com es veurà més endavant. Segons els estudis més recents, el fitoplàncton dels oceans i no les plantes

terrestres fabrica la major part de l'oxigen que s'allibera a l'atmosfera des dels oceans que actuen de reserva. Però com la temperatura disminueix la solubilitat de l'oxigen (es la meitat a 20°C que a 0°C), la capacitat de reserva dels oceans queda entredit amb l'escalfament causat pel canvi climàtic.

Amb un rendiment energètic molt baix, de l'ordre de 3-8% que permet mantenir la temperatura de la terra, la fotosíntesi captura cada any una quantitat d'energia fotònica pròxima a 100 terawatts (o 100.000 milions de kwatts), unes sis vegades l'energia consumida anualment per la nostra civilització, i transforma unes 100.000 milions de tones de carboni en biomassa. Aquestes xifres indiquen l'interès de potenciar l'acció dels organismes fotosintètics per eliminar fàcilment el CO₂ generat a la terra.



❧ 3. FUNCIONS DE L'OXIGEN EN L'ORGANISME HUMÀ. REACCIONS DE OXIDO-REDUCCIÓ

Com s'ha indicat, l'oxigen assegura la formació d'energia a les nostres cèl·lules mitjançant reaccions d'oxidació. El procés d'oxidació allibera també diòxid de carboni, aprofitat després en la fotosíntesi per tornar a formar oxigen, formant-se un circuit equilibrat entre producció i consum d'oxigen, equilibri que les activitats humanes estan alterant de forma cada vegada més accelerada (Fig. 3).

Es il·lustratiu l'exercici habitual que fan alumnes de batxillerat a classe de biologia. Per mostrar la dependència que tenim de la fotosíntesi calculen inicialment l'emissió de CO_2 d'una població que no fa res més que respirar. Sense cap altre activitat una persona amb una dieta mitjana de 2.800 kcal emet 1.140 grams de CO_2 a l'atmosfera cada 24h. La població d'Espanya es de 46.445.828 habitants (INE, 2017), i la de Catalunya de 7.522.596 (IDESCAT, 2017) per la qual cosa només respirant, els espanyols produeixen cada any 19.326 milions de quilos de CO_2 inclosos els 3.130.152 milions de CO_2 dels catalans.

Per entendre com les decisions humanes incideixen sobre la nostre qualitat de vida, i si algunes poden considerar-se ambientalment sostenibles, la segona part de l'exercici consisteix en el càlcul d'emissió de CO_2 de les 10 centrals tèrmiques d'Espanya que cremen carbó. No es consideren altres residus. En 2014 la producció d'aquestes 10 centrals tèrmiques va ser de 44.064 GWh, (<http://elperiodicodelaenergia.com/las-10-mayores-centrales-termicas-de-carbon-de-espana/>), alliberant a l'atmosfera uns 39.658 milions de quilos de CO_2 , el doble de tot

el CO₂ format en la respiració de tots els espanyols. El càlcul representa també que en 2014 les centrals tèrmiques de carbó han consumit al menys el doble d'oxigen que tot el necessari per assegurar la respiració de tota la població espanyola!

Aquest exemple simple mostra com dos segles de civilització termo-industrial estan posant en perill els principis bàsics de la vida al nostre planeta. Malgrat la taxa de carboni i altres actuacions, les decisions no semblen suficients ni ben enfocades. El moviment del biomimetisme iniciat fa uns 30 anys als Estats Units considera la naturalesa formada per uns sistemes interconnectats una font inesgotable de coneixements però no una font inesgotable de recursos. Sembla actualment l'única via capaç d'oferir solucions reals i urgents a l'immens desafiament que representa la nostre vida post-carboni a la terra (Veure per exemple <http://biomimicry.net>; <http://biomimicry.eu/>; <http://ceebios.com/>; <http://www.greenloop.eu/> <http://biomimicryiberia.com/> <http://www.biomival.com/>). La pujança d'aquest moviment innovador en el sector social, industrial i comercial arreu del món queda de manifest amb la publicació en 2015 i 2016 de 3 normes ISO específiques. De fet, en cada vegada més àmbits internacionals es demana el compliment dels estàndards biomimètics en els dissenys i productes comercialitzats.

Amb un enfoc similar, la fusió en 2016 del Centre de Recerca en Epidemiologia Ambiental (CREAL) amb l'Institut de Salut Global de Barcelona (ISGlobal) ha consolidat a Catalunya un cluster innovador de coneixement lligat a la recerca per enfrontar reptes de salut, considerant els seus determinants ambientals a nivell planetari.

Però anem analitzant la vida com una llarga oxidació de les nostres cèl·lules. En cada teixit del nostre organisme, cada cèl·lula ha de generar en els mitocondris la quantitat d'energia adaptada a l'execució dels múltiples treballs que necessita dur a terme

en cada moment perquè té una capacitat molt baixa d'emmagatzemar energia i tampoc la pot obtenir d'una altra cèl·lula.

Si la cèl·lula genera l'energia suficient, tindran lloc les múltiples reaccions químiques que representen els treballs de transport intra o extracel·lular de nutrients i de components necessaris per fabricar components cel·lulars, o els treballs d'eliminació de residus, de comunicació entre cèl·lules, etc. necessaris per la divisió cel·lular, el seu creixement, el seu manteniment o reparació. La diversitat de reaccions químiques que allò representa a nivell de tot l'organisme fa necessari una coordinació i integració temporal dels treballs a realitzar per harmonitzar a cada moment les tasques de cada teixit i entre els teixits de l'organisme. Per exemple, el ritme cardíac s'ha d'incrementar per augmentar l'oxigenació del teixit muscular i formar més energia si la persona en repòs vol començar a córrer. És lo que s'obté amb la integració del sistema nerviós, hormonal i immunitari que capten i processen la informació de l'exterior amb la de l'interior per assegurar el funcionament de l'organisme. Qualsevol afectació d'aquests sistemes provocarà disfuncions importants en l'organisme.

La respiració cel·lular es defineix com el procés a través del qual es genera energia química amb l'oxigen en els mitocondris en forma de molècules de ATP. Amb un rendiment d'un 40%, l'energia s'acobla a la realització de treballs de la cèl·lula, i el 60% restant difon en forma de calor, lo que permet mantenir la temperatura del nostre cos constant i per sobre de la temperatura ambient.

Els mitocondris

Un 90% de l'oxigen molecular actua en els mitocondris per produir energia en forma de molècules d'ATP a partir de l'oxidació de glucids, triglicèrids, i en menor quantitat de proteïnes.

Com a centrals energètiques de molt alta eficàcia de la cèl·lula, els mitocondris generen per unitat de pes de 10.000 a 50.000 vegades més energia per segon que el sol., i la complexitat del procés de síntesi de l'ATP i els nous conceptes que va generar la seva identificació van valdre fa 20 anys el premi Nobel de Química a Paul D. Boyer and John E. Walker per *L'elucidació del mecanisme enzimàtic de síntesi de l'ATP*

(http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1997/)

Els mitocondris son uns orgànuls d'una micra de diàmetre i de forma molt variable tancats per dues membranes repartits per tot el citoplasma de la cèl·lula (Fig. 4). El nom “mitocondri”, d'etimologia grega, “*mitos*” significat “filament” i “*chondros*” “grànul” reflecteix molt be la variabilitat de les seves formes.

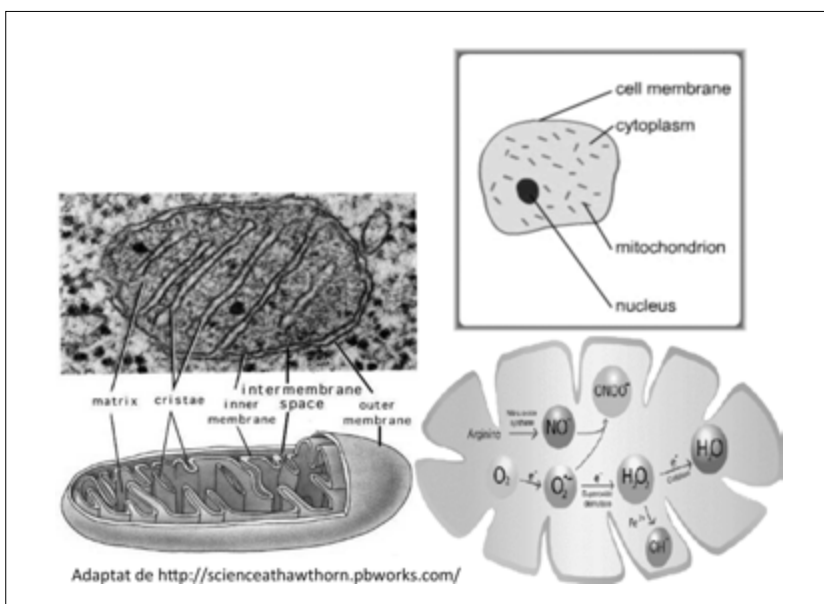


Figura 4. Els mitocondris considerats les centrals energètiques de la cèl·lula son el lloc d'acció de 90% de l'oxigen. Mitjançant reaccions de oxido reducció es formen les molècules d'ATP riques en energia química necessàries a la realització dels treballs, però també radicals lliures caracteritzat per tenir un electró desapa-
rellat. (Adaptat de <https://commons.wikimedia.org/>)

Köllinker descriu per primera vegada els mitocondris com a orgànuls de les cèl·lules musculars en 1857, en 1890 Altmann demostra la seva autonomia metabòlica i genètica, i Claude els arriba a aïllar per primera vegada en 1940-43 a partir d'hepatòcits, lo que permet investigar la seva funció. Finalment en 1981 Anderson i el seu equip arriben a desxifrar el seu genoma circular com a ADN_m tot codificant, el que permet en els anys següents avançar en la identificació i recerca de les malalties mitocondrials

El ADN_m té la peculiaritat de transmetre-se essencialment per herència materna. L'òvul té de 50.000 a 400.000 molècules d'ADN_m i l'espermatozou només 10 a 100. Localitzats en el flagel els mitocondris de l'espermatozou s'eliminen quan aquest queda destruït per autofàgia en la fecundació de l'òvul, o com a molt tard en la tercera divisió cel·lular embrionària. Malgrat tot, uns pocs mitocondris paterns arriben a participar de forma excepcional en el desenvolupament del zigot humà.

La herència materna de l'ADN_m ha permès generalitzar la seva anàlisi en medicina forense, i en altres camps com l'antropologia molecular per produir arbres filogenètics a partir de la comparació de l'ADN_m d'humans de diferents regions i èpoques, arribant a definir així un genoma mitocondrial ancestral comú, i identificar un individu que el tindria, anomenat la "Eva Lucy", *Australopithecus* descobert en 1974 en Etiòpia, malgrat no haver-se demostrat que fos una dona. Però molts científics dubten de que els humans tinguin un sol origen, en particular després del descobriment en 2004 de *Homo Floresiensis*, el "Hobbit" de la Illa de Flores d'Indonèsia, considerada una "espècie de mon perdut" en la qual els animals i plantes han evolucionat de forma aïllada. A més, la recent identificació de mitocondris paterns en zigots ha invalidat parcialment aquesta teoria.

L'avantatge de tancar l'oxigen dintre dels mitocondris es que no té accés a la resta dels compartiments de la cèl·lula, com el nucli que conté l'ADNn, i no els pot danyar directament. Cada mitocondri conté entre 2 i 10 molècules d'ADNm circular i el nombre de mitocondris varia entre uns quants i uns milers, en funció de l'activitat de cada teixit i dels treballs que la cèl·lula ha de realitzar en cada moment. Per exemple, la cèl·lula hepàtica, una cèl·lula sempre molt activa, té de 1.000 a 2.000 mitocondris, fins al 20% del seu volum. Una xarxa de microtúbuls els permet desplaçar-se ràpidament per anar a la zona cel·lular més activa i amb demanda d'energia, com la terminació sinàptica de les neurones.

Com es comentarà mes endavant, la rellevància de les funcions mitocondrials fa que la seva alteració sigui part directa del procés d'envelliment i de la fisiopatologia de nombroses malalties musculars, cardíques o neuronals, i en particular de les més de 150 malalties rares classificades com a mitocondrials, que afecten 2.5 de cada 10.000 persones i s'associen amb una o varies mutacions dels gens implicats en la respiració cel·lular. El proteoma mitocondrial inclou unes 1500 proteïnes, totes codificades en els cromosomes del nucli, excepte les 13 codificades en el ADNm directament relacionades amb la formació d'ATP.

Les malalties mitocondrials es poden manifestar a qualsevol edat perquè les mutacions que les causen poden ser heretades o adquirides. El seu diagnòstic és difícil i complexa per l'heterogeneïtat de les manifestacions clíniques i el seu pronòstic en general dolent per la manca de tractament eficaç. Actualment s'intenta sobretot evitar-ne la transmissió amb un diagnòstic preimplantació que permet seleccionar els embrions sans. El desenvolupament recent d'una tècnica simple per investigadors de Barcelona i d'Estats-Units per eliminar les mutacions mitocondrials en òvuls i embrions s'ha assajat amb èxit en ratolins

i ha donat primers resultats esperançadors en humans, amb la reducció dels nivells de mutacions de l'ADNm de 2 malalties mitocondrials (Pradeep Reddy et al. 2015).

Un mitocondri sempre prové del creixement i divisió d'un altre mitocondri existent. El nombre de mitocondris varia fàcilment perquè tenen la capacitat regulada de multiplicar-se dintre de la cèl·lula. Aquesta dinàmica mitocondrial permet resoldre dos problemes importants per mantenir la cèl·lula en condicions òptimes de vida: un primer problema s'associa al dany oxidatiu provocat per la reactivitat de l'oxigen a les membranes i a l'ADNm que causa fàcilment nombroses mutacions per l'absència d'un sistema de reparació com el existent en el nucli (veure mes endavant). Mitjançant diferents complexos proteics com Mfn1 i 2, Opa 1, s'activen fusions entre mitocondris sans i poc danyats per evitar gastar recursos en renovar-los. Al fusionar un mitocondri poc danyat amb un sà en una sola estructura mes gran, comparteixen els seus components, i d'aquesta forma poden compensar el dèficit funcional d'algunes proteïnes mutades. En cas contrari quan el total de disfuncions posa en perill el funcionament de la cèl·lula, s'activa la seva multiplicació per fissió mitocondrial en un procés energètic molt costos.

Els diferents complexos proteics que regulen la fusió i la fissió controlen de fet tota la dinàmica mitocondrial, i en cas de mutacions en un d'ells provoquen patologies humanes amb alteracions severes del metabolisme energètic i de l'homeòstasi redox mitocondrial, com s'observa en la malaltia d'Alzheimer amb nivells baixos de MFN1, MFN2 et OPA1, de Charcot-Marie-Tooth de tipus 2 associada a mutacions de MFN2. o les atrofies òptiques dominants amb mutacions de OPA1.

L'altre repte mitocondrial sempre present s'associa amb l'oscil·lació important de demanda energètica causada per la variabi-

litat dels treballs que la cèl·lula ha de realitzar en cada moment (no es el mateix el mantenir-se viva, reparar-se que créixer o multiplicar-se) i per la intensitat dels treballs a realitzar (com es la variació entre la situació de repòs de la cèl·lula muscular a la de treball intens) que poden requerir tenir mes mitocondris per poder generar mes molècules d'ATP.

A més de centrals energètiques, els mitocondris tenen altres funcions importants: realitzen la síntesi de molècules necessàries a la formació de proteïnes, àcids nucleics, colesterol i porfirines indispensables a la cèl·lula, tamponen el calci citosòlic, una senyal que determina l'activitat cel·lular, per lo que a més calci en el citosol, més ordre d'activitat i per tant més generació d'energia per realitzar-la; regulen també l'apoptosi o la mort programada de la cèl·lula amb el citocrom c, i finalment en les neurones i en altres cèl·lules molt actives com les de càncer, regulen la ferroptosis, un mecanisme de mort per autofàgia que s'inicia amb la degradació de la ferritina, una proteïna de reserva de ferro. El ferro queda lliure i com metall molt reactiu, forma una gran quantitat d'espècies reactives de l'oxigen (ROS), lo que altera l'homeòstasi redox mitocondrial i provoca la mort de la cèl·lula.

El recent descobriment de la formació directe d'ATP a partir de la poliADPribosa sense l'oxigen representa un mecanisme alternatiu excepcional localitzat únicament al nucli de la cèl·lula. Segons dades de l'equip de Miguel Beato i altres investigadors de Barcelona (Wright R. et al. 2016) aquest nou mecanisme s'associa amb situacions de gran demanda energètica, com seria la reprogramació ràpida de patrons d'expressió gènica que necessita desempaquetar la cromatina per rendre accessible l'AD-Nn en situacions d'estrès, de càncer. El meu grup l'ha associat també amb alteracions de ribonucleoproteïnes nuclears heterogènies (hnRNPs) que modifiquen l'empalmament alternatiu de l'ARN en la ELA (Rodríguez MJ & Mahy N 2017).

En absència d'oxigen o quan l'oxigen escasseja, cada cèl·lula pot obtenir unes quantes molècules d'ATP a partir de la glucòlisi anaeròbia que representa l'oxidació de la glucosa a àcid làctic en el citoplasma. Considerat el sistema més antic d'obtenció d'energia, l'únic existent abans de l'acumulació important de l'oxigen a la terra (Fothergill-Gilmore LA & Michels PAM, 1993), el seu rendiment energètic es molt baix, i a més provoca una acidificació del medi que pot resultar nociu per les molècules de l'entorn.

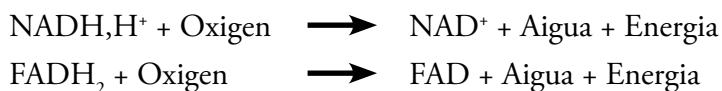
Malgrat tot, es una via metabòlica essencial que permet sobreviure un cert temps en situacions de manca d'oxigen, i també assegura l'adaptació del teixit nerviós i muscular a una activitat molt intensa sense provocar el seu dany. Es també la via d'obtenció d'energia de moltes cèl·lules tumorals que no empren els seus mitocondris per formar ATP, sinó per sintetitzar els components necessaris a la formació i creixement de noves cèl·lules, evitant també la formació de radicals lliures tòxics. Com les cèl·lules tumorals son molt actives, compensen el baix rendiment de la glucòlisi anaeròbia amb un consum molt elevat de glucosa, lo que facilita el seu diagnòstic i permet nous abordatges terapèutics (Monzó M, 2017; Obre E & Rossignol R, 2015). En paral·lel, les cèl·lules tumorals CD36 faciliten la formació de metàstasi amb l'oxidació de l'àcid palmític, un àcid gras de l'oli de palma d'alt rendiment energètic i molt present en la bolleria i el menjar processat (Pascual G 2017).

Per tant, excepte en el cas dels glucids que s'oxiden a àcid lactic per formar molècules d'ATP en el citoplasma, totes les molècules d'ATP formades a partir de l'oxidació de glúcids, lípids i proteïnes s'obtenen en els mitocondris en 3 etapes: 1) el cicle de Krebs –un cicle amfibòlic que funciona com a sistema d'oxidació o de síntesi segons les necessitats cel·lulars-, 2) la cadena respiratòria mitocondrial, una sèrie de reaccions de oxi-

do-reducció de transferència dels electrons provinent del cicle de Krebs amb l'oxigen com a últim acceptor, i 3) la fosforilació oxidativa que converteix l'energia de les reaccions de oxido-reducció en molècules d'ATP, l'energia química directament aprofitable per la cèl·lula.

El cicle de Krebs descobert en 1937 per Hans Adolf Krebs i pel qual va rebre el Premi Nobel en 1953 amb Fritz Albert Lipmann descobridor del Coenzim A, una molècula essencial al funcionament del cicle de Krebs es l'eix central del metabolisme cel·lular. Com a via amfibòlica, en 10 etapes catalitzades per 8 enzims, pot oxidar totalment els grups acetils units al Coenzim A que provenen de la transformació inicial dels glucids, lípids i proteïnes en el citoplasma. Els productes de l'oxidació d'un grup acetil en una volta del cicle son 2 molècules de CO_2 i l'energia de les reaccions es recupera en forma d'una molècula de GTP que forma directament ATP disponible per la cèl·lula, i de vuit electrons d'alt potencial de transferència que seran captats per donar lloc a nucleòtids reduïts en forma de 3 molècules de NADH, H^+ i 1 de FADH_2 .

En la segona etapa, la cadena de transport electrònic, els nucleòtids reduïts son reoxidats, i els seus electrons transferits a l'oxigen a través d'una seqüència de reaccions en cascada en les quals participen molècules de menor a major electronegativitat per formar finalment aigua, una molècula totalment estable segons la reacció global:



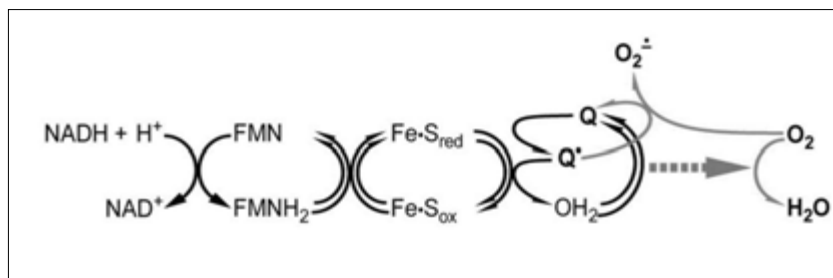
Cada vegada que l'energia d'una de les reaccions de oxido-reducció es suficientment elevada, s'empra per transportar protons (carregues positives) de l'interior del mitocondri a l'exterior de la seva membrana interna. D'aquesta forma, es forma progressivament un gradient de protons que serà la força electromotriu per formar finalment ATP amb l'enzim ATP sintasa. En la tercera etapa, les molècules d'ATP es sintetitzen a partir d'ADP i Pi (fosfat inorgànic) i l'enzim ATP sintasa catalitza la reacció. Com a motor molecular l'enzim conté dues parts: un canal transmembrana unit a una part globular de fixació d'ADP i Pi. Al gastar el gradient de protons, el canal transmembrana rota i crea tensions en la zona globular, facilitant la unió entre les 2 molècules d'ADP i Pi per formar ATP (veure l'animació en https://www.youtube.com/watch?v=b_cp8MsnZFA)



❧ 4. FORMACIÓ DE ESPECIES REACTIVES DE L'OXIGEN. ELS ANTIOXIDANTS

En la matèria viva cap reacció es realitza totalment, per lo que en la seqüència de reaccions de transport d'electrons té lloc una “fuga d'electrons”, es a dir un electró s'escapa del circuit de transmissió, i com l'oxigen es l'element de més alta electronegativitat el capta formant espècies reactives de l'oxigen (ROS) com el radical superòxid i el radical hidroxil caracteritzats per tenir un nombre senar d'electrons, lo que els fa molt inestables i molt reactius.

Formació del Radical superòxid. Entre l'1 i el 3 % de l'oxigen que respirem participa en la generació de radicals superòxid, lo que representa en un adult sa uns 2kg/dia.



Els radicals formats reaccionen en 1 nanosegon/ 1 microsegon, amb biomolècules de l'entorn per captar un electró i adquirir una estructura estable caracteritzada per un número par d'electrons. Els ROS reaccionen fonamentalment amb els àcids nucleics (ADN i ARN), les proteïnes, glucids i lípids que cedeixen electrons quedant amb un nombre senar, lo que altera funcions essencials i estructures de la cèl.lula (Fig 5). L'oxidació

de l'ADN pot resultar en mutacions per modificacions de les bases nitrogenades o el trencament de la cadena de l'ADN; un 50% dels ROS oxiden proteïnes provocant disfuncions com la pèrdua d'activitat enzimàtica o de transport, o la seva desnaturalització i eliminació. La modificació dels glucids resulta en alteracions del sistema immune i la peroxidació dels lípids de les membranes i de les lipoproteïnes (sobretot) -els més làbils son els àcids grassos essencials poliinsaturats- provoca uns canvis profunds en la permeabilitat selectiva de les membranes o faciliten en el cas de les LDL la formació de plaques d'ateroma. Es lo que es denomina dany oxidatiu o estres oxidatiu, un determinant de l'envelliment i la longevitat en el que la homeòstasi redox està trencada, i predominen els oxidants sobre els antioxidants.

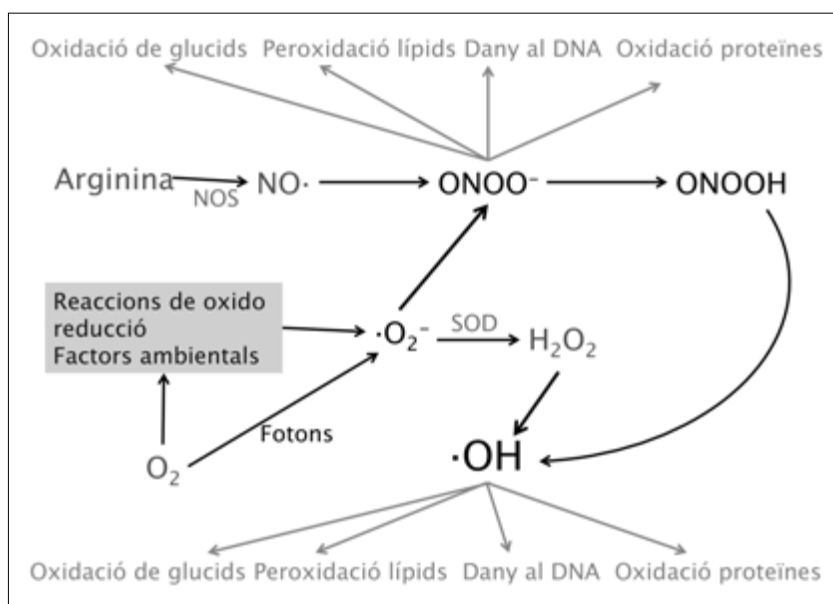


Figura 5. Els Radicals lliures formats a l'organisme o causats per factors ambientals i les radiacions solars, reaccionen amb els àcids nucleics, les proteïnes, glucids i lípids que cedeixen electrons quedant amb un nombre senar, creant un dany oxidatiu lo que altera funcions essencials i estructures de la cèl·lula.

Un antioxidant es qualsevol molècula que a baixa concentració retarda o evita significativament la reacció d'oxidació. L'excés de radicals lliures activa la immunitat innata, donant lloc a un procés inflamatori agut que pot fer-se crònic si els ROS no es neutralitzen aviat. A més, el procés inflamatori activa la producció d'òxid nítric i altres factors pro inflamatoris que resulten en una formació molt elevada de radicals lliures formats des del nitrogen, (RNS) potenciant així la cronicitat del dany oxidatiu en tots els teixits de l'organisme en els quals es formen (Fig. 5 i 6).

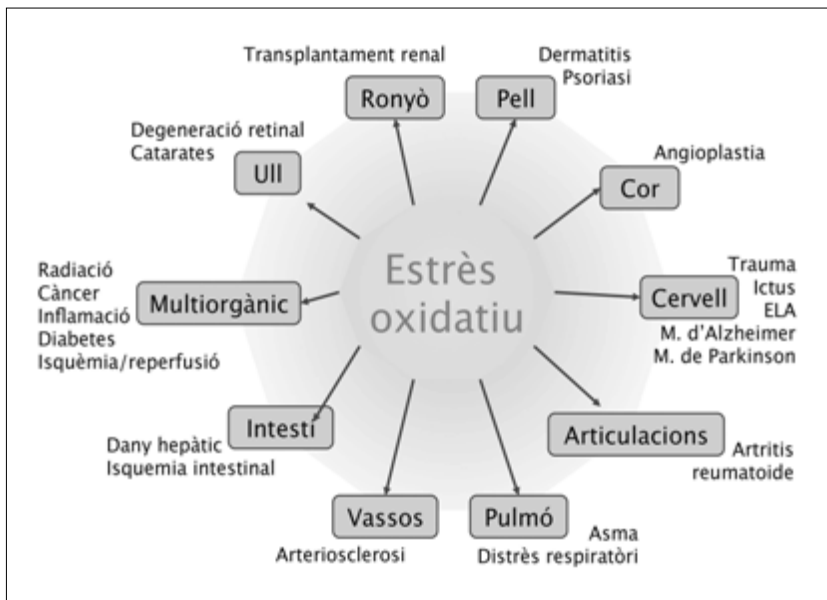


Figura 6. Diversitat de danys tissulars relacionats amb un estrès oxidatiu important.

Però part de l'acció tòxica dels radicals lliures es necessària per mantenir un bon estat de salut. Com a resposta immunitària primària els leucòcits de tipus fagocític activen de forma deliberada la formació massiva de ROS per eliminar agents infecciosos. Al fagocitar un bacteri, els leucòcits augmenten molt la

seva respiració mitocondrial per produir una gran quantitat de radicals superòxid per acció de l'enzim NADPH oxidasa i provoquen un efecte bactericida. En algunes patologies com l'artritis reumatoide, la seva activitat es excessiva i provoca lesions inflamatòries del teixit encara difícils de controlar.

En condicions fisiològiques, sempre que la dieta tingui les quantitats adequades d'antioxidants, cada cèl·lula eliminarà els radicals lliures al ritme de la seva formació per mantenir l'homeòstasi redox i evitar danyar els seus components vitals. El desequilibri manifestat per la situació de estres oxidatiu indica una producció excessiva de ROS o una efectivitat reduïda dels sistemes antioxidants que son molècules d'acció directa o be sistemes enzimàtics.

Els antioxidants d'acció directa bloquegen o neutralitzen els ROS amb el subministrament d'un àtom d'hidrogen, -equivalent a aportar un sol electró per formar un parell estable-, i es classifiquen en dos grups: en el primer s'inclouen les molècules sintetitzades a l'organisme, i en el segon les molècules que provenen de la dieta (Veure *Revisió de Espinosa-Diez C. et al, 2015*). Els aliments mes rics en antioxidants provenen dels organismes fotosintètics que els elaboren per protegir-se de la seva llarga exposició al sol. Entre els antioxidants trobem per exemple la família dels carotens amb més de 600 molècules que acolorien plantes i plàncton. Segons la seva solubilitat actuen mes en la fracció aquosa o en la fracció lipídica, evitant el dany de les biomolècules que s'hi troben (Veure Taula 1).

A mes dels antioxidants químics d'acció directa, les cèl·lules expressen sistemes enzimàtics antioxidants que les protegeix del estrès oxidatiu. Les reaccions de neutralització dels radicals lliures son catalitzades principalment per 3 sistemes enzimàtics antioxidants que son la superòxid dismutasa (SOD), la catalasa i la glutatió peroxidasa.

Taula 1. Origen i solubilitat dels principals antioxidants d'acció directe

Origen	Metabòlit antioxidant	Solubilitat
Endògena	Glutatió	Aigua
	Àcid úric	Aigua
Dieta <i>(principalment organismes fotosintètics colorats)</i>	Àcid ascòrbic (vitamina C)	Aigua
	Carotens (600 molècules; <i>astaxantina del Krill</i>)	Lípid
	Flavonoides	
	Alfa-tocoferol (vitamina E)	Lípid

Les alteracions provocades per el dany oxidatiu poden afectar cèl·lules de tots els teixits, i provocar la seva renovació per assegurar la continuïtat del teixit. Després de perdre la competència reproductiva, l'organisme humà mostra un deteriorament progressiu, la capacitat antioxidant i la capacitat regenerativa van disminuint, els teixits acumulen lesions i dèficits funcionals que arriben a incapacitar la gent gran i la predisposa a determinades malalties cròniques, com les malalties neurodegeneratives del SNC.



❧ 5. SISTEMA NERVIÓS CENTRAL I ESTRES OXIDATIU

El sistema nerviós central o SNC es diferencia dels altres teixits de l'organisme, en 4 aspectes importants.

Un primer es la seva organització en àrees cerebrals que participen en funcions especialitzades, i que compten amb la presència de nombroses cèl·lules glials com els astròcits i la micròglia per mantenir els circuits neuronals funcionals.

Un altre aspecte es el d'estar aïllat de la resta de l'organisme per la barrera hematoencefàlica (BHE), que permet el pas de components de forma molt selectiva però crea la necessitat d'un sistema immune propi a càrrec de la micròglia.

El tercer aspecte es la capacitat neurogènica molt limitada de l'adult per lo que la pèrdua neuronal que s'acumula amb l'edat marca una dinàmica de progressiva neurodegeneració.

I l'últim aspecte es l'elevada necessitat energètica que es cobreix amb l'oxidació de la glucosa lo que resultarà amb molts radicals lliures formats.

També una producció important de radicals lliures a càrrec de la micròglia te lloc en les situacions de dany cerebral, d'hipoxia isquemia i en les malalties neurodegeneratives. Les neurones i les cèl·lules glials estan afectades per l'envelliment i acumulen progressivament lesions oxidatives causades pels radicals lliures en el ADN, proteïnes, lípids i glucids i que arriben a formar estructu-

res anòmales com els depòsits d'amiloide. En les malalties neurodegeneratives té lloc la perduda selectiva important de poblacions i sinapsis neuronals més vulnerables a les lesions oxidatives i la seva localització en àrees cerebrals específiques determina la seva clínica com el dèficit cognitiu o els desordres motors.

Primer considerem l'aspecte energètic i la formació de radicals lliures. El teixit que per unitat de pes necessita més energia és el SNC format de neurones i cèl·lules glials. Malgrat el seu pes aproximat de 1.400kg (2% del pes total d'un adult de 70kg), el cervell consumeix un 20% de l'oxigen de l'organisme i gasta el 25% de tota la glucosa per assegurar les seves funcions mitjançant l'activitat de les 50-100 mil milions de neurones que conté. L'elevada energia que genera per oxidació de la glucosa implica també una fuga important d'electrons i la formació d'una gran quantitat de ROS associat amb un dany neuronal important definitiu ja que la renovació neuronal no pot aplicar-se per la seva capacitat neurogènica molt limitada (*Pugliese et al. 2010*).

Els astròcits són cèl·lules especialitzades de la glia, més nombroses que les neurones a qui fan de suport sobretot a nivell sinàptic per proveir-les de nutrients, metabolitzar neurotransmissors com la dopamina que degrada per oxidació, i assegurar l'eliminació de residus. Davant el sofriment neuronal, els astròcits reaccionen amb canvis d'expressió de gens que graduen segons la intensitat del dany.

Adapten el seu metabolisme energètic a una fase anaeròbia amb formació d'àcid làctic per assegurar més oxigen a les neurones per produir el màxim d'energia per poder recuperar-se (*Gimenez-Bayon et al. 2014*). Si es dona la normalització neuronal, els astròcits reactius tornen al seu funcionament inicial.

Els astròcits es modifiquen en els dos sexes amb l'envelliment sa a partir dels 50-60 anys, com mostra l'augment de l'expressió

del seu enzim la mono amina oxidasa B (MAO B) responsable de l'oxidació de la dopamina. La major eliminació per oxidació de la dopamina a partir dels 50 anys facilita una manca de dopamina a la neurona i mes producció de radicals lliures, entrant en un cercle viciós que reactiva els astròcits i potencia la mort neuronal (*Saura J et al. 1997*).

Com s'ha indicat, el sistema nerviós central està aïllat de la resta de l'organisme per la barrera hematoencefàlica, un sistema cel·lular de permeabilitat selectiva en el qual participen els astròcits per separar la sang sistèmica del líquid extracel·lular cerebral i evitar el pas de la majoria dels agents patògens –però no de virus com el de la SIDA–, de les toxines i de substàncies de gran pes molecular com les hormones circulant a la sang. Per això el SNC necessita un sistema immunitari propi. Esta format per les cèl·lules microgials que representen la primera línia de defensa davant la infecció o el dany del SNC (*Kettenmann, H 2013; Kettenmann, H 2011*). Aquestes cèl·lules actuen com a sensors del medi i adapten molt ràpidament el seu fenotip per respondre a les senyals de disfuncions neuronals i astrocitàries o a la presència de patògens. Varien l'expressió de proteïnes d'histocompatibilitat específiques i la secreció de mediadors pro i/o antiinflamatoris, també modulen la formació de ROS i la possibilitat d'adquirir o no una capacitat fagocitària (*Veure el vídeo fet al meu grup sobre la cèl·lula microglial en <https://youtube/MOwNpevRjng>*). Son cèl·lules molt actives que requereixen molta energia per oxidació mitocondrial de la glucosa i del glutamat, un neurotransmissor excitatori (Fig. 7) i amb una alta capacitat de migració i proliferació a la zona cerebral danyada. Segons la gravetat del dany, reaccionen provocant des de un efecte neuroprotector molt potent fins al més citotòxic.

D'aquesta forma, els astròcits reactius i la micròglia estableixen interaccions específiques i canviant a nivell de les sinapsis, les bases de la comunicació neuronal descrita per primera vegada per

Ramón y Cajal a Barcelona (*Gaceta Sanitaria de Barcelona* 12, 413–419, 1890). L'estructura sinàptica tetrapartita així formada comunica amb senyals neurotròfics i/o neurotòxics i reparteix la glucosa i l'oxigen de forma desigual entre la terminació pre i post-sinàptica i glia, lo que pot provocar alteracions de l'homeòstasi energètica i més generació de radicals lliures (*Gimenez-Bayon J. 2014; Parkhurst C.N., 2013; Schafer, D.P 2013*) (Fig. 7).

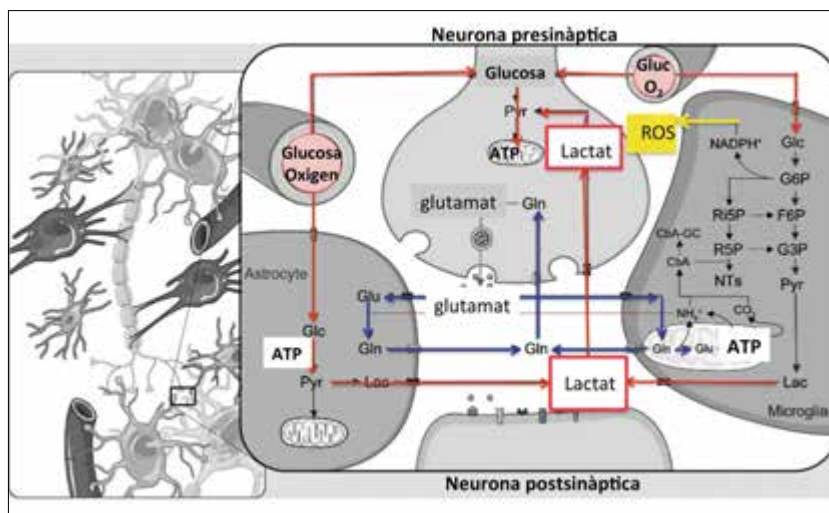


Figura 7. Estructura sinàptica tetrapartita del glutamat, un neurotransmissor excitador implicat en nombroses patologies. Els astròcits i la microglia interaccionen amb la neurona pre i postsinàptica amb senyals neurotròfics i/o neurotòxics per adaptar el seu fenotip a l'estat funcional de les neurones. El repartiment desigual de la glucosa i l'oxigen entre els 4 compartiments cel·lulars (en vermell) pot provocar alteracions de l'homeòstasi energètica i més generació de radicals lliures (ROS). Els astròcits i la microglia obtenen energia de la glucòlisi anaeròbia formant lactat que es totalment recuperat per les neurones per la seva oxidació mitocondrial. En la microglia la glucosa s'associa amb la formació de radicals lliures. El glutamat alliberat a la sinapsi està recaptat ràpidament pels astròcits i la microglia formant el cicle glutamat/glutamina (glu/gln). Part del glutamat s'oxida en els mitocondris de la microglia per obtenir energia. (Adaptat de Gimeno Bayon et al. 2014)

Si el dany neuronal es discret, la microglia adopta un fenotip de suport neuronal per facilitar-ne la recuperació en coordinació amb els astròcits reactius. Però si aquesta recuperació neuronal

es revela impossible, la microglia canvia a un fenotip citotòxic que provoca la mort de la neurona -o la mort del patògen en cas d'infecció- alliberant citocines pro-inflamatòries i radicals lliures. A més expressa una activitat fagocitària per eliminar els debris i estructures anòmales com les plaques d'amiloide, i evitar mes dany al teixit, com es mostra en la figura 8, representativa de la resposta neurotòxica de la microglia. La gran diversitat de les senyals permet assegurar una modulació fina de les respostes a la comunicació neurona-astrocit-microglia adaptada a la intensitat del dany neuronal i a una possible fase de recuperació.

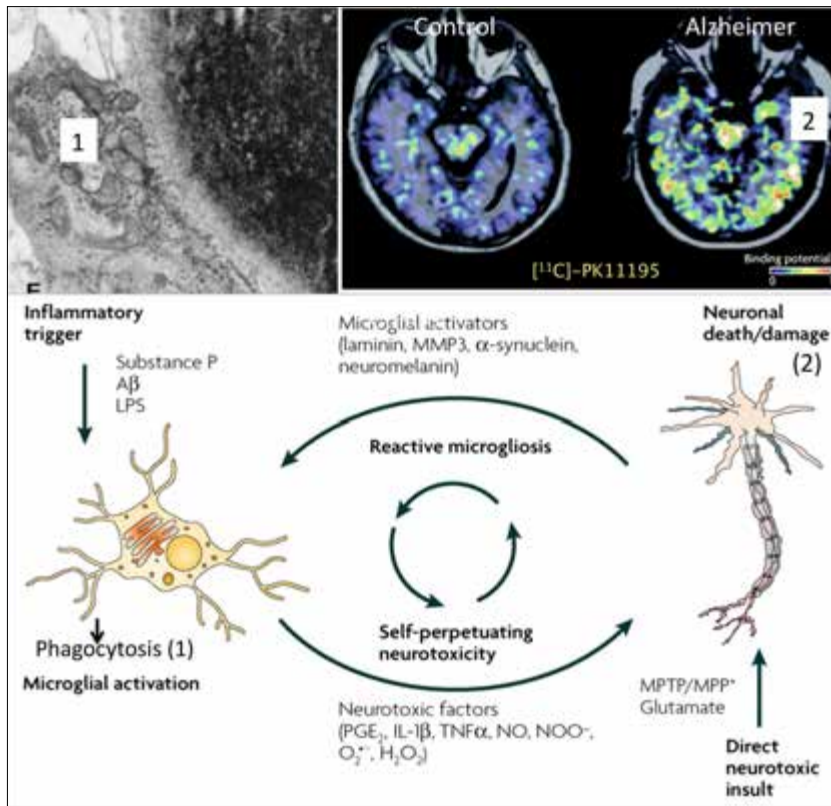


Figura 8. Cronicitat de l'activació microglial causada per la presència de precipitats insolubles. Cel·lula microglial vista al microscopi electrònic intentant fagocitar un precipitat de calci causat per una lesió cerebral excitotòxica (1). Localització cerebral de la microglia reactiva marcada amb PK11195 en pacients control i malalts d'Alzheimer en resposta a la presència de plaques d'amiloide (2) (Adaptat de Block et al. 2007 i de Mahy et al.1999)

Aquesta multiplicitat de fenotips s'observa clarament després d'un ictus. La micròglia envaeix i prolifera ràpidament en el nucli central del dany adoptant un perfil neurotòxic i fagocític per eliminar les neurones greument afectades, i en la zona perifèrica de penumbra o "*zona incerta*" del dany ahon arriba l'oxigen, adopta un perfil mes neuroprotector en un intent de salvar les neurones menys danyades. Com en la situació d'hipoxia-isquemia neonatal, es formen precipitats de calci per reduir l'activitat neuronal i la demanda d'energia (Mahy N. 1999). Si en uns dies aquestes neurones no milloren funcionalment, la micròglia canvia a un fenotip citotòxic i fagocític per eliminar-les, resolent el devanir de la "*zona incerta*" (Ortega FJ et al. 2012) (Fig. 8).

En l'envelliment cerebral i en les malalties neurodegeneratives o proteinopaties com la malaltia d'Alzheimer, de Parkinson, Huntington, o la Esclerosi lateral amiotròfica es formen agregats proteics, com els de beta-Amiloid, Tau, alfa-sinucleïna, SOD-1, TDP-43, o FUS localitzats en àrees cerebrals específiques que determinen la seva clínica. Els agregats resulten d'un plegament 3D anormal d'una proteïna causat per mutacions o per danys induïts per ROS (Morales R. 2013; Parakh S. 2016). El creixement progressiu de forma paracristalina dels agregats fa que siguin impossibles de fragmentar i fagocitar, lo que manté la micròglia activada de forma crònica amb un perfil fagocític pro-inflamatori, alliberant massivament radicals lliures i citocines que participen activament a la mort neuronal. La figura 9 mostra com el procés neurodegeneratiu de l'esclerosi lateral amiotròfica (ELA) es el resultat de dos mecanismes dinàmics, un neurotòxic i l'altre neuroprotector davant la presència d'agregats proteics en les motoneurones i els astròcits (Rodríguez M. J. & Mahy N. 2016). La gran demanda d'energia que presenta la ELA seria part del segon, que es manté malgrat la formació de ROS, i el dany mitocondrial provocat.

formació de ROS que provoquen un dany irreversible en les neurones, sobretot si la dieta no aporta els antioxidants indispensables per neutralitzar-los, ni assegura un bon equilibri nutritiu per obtenir energia i reparar els danys cel·lulars provocats (*Rodríguez MJ & Mahy N 2016*).

En un intent d'eliminar els precipitats d'amiloide formats amb l'edat i els diferents tipus d'agregats de les proteinopaties, s'instaura una reacció inflamàtoria crònica amb la reacció microglial que provoca més mort neuronal.

En totes aquestes situacions l'homeostasi redox esta severament alterada i els sistemes antioxidants endògens son totalment insuficients per inhibir la mort neuronal. Junt amb el seu reforç i l'ús d'antiinflamatoris, un tractament més eficaç seria d'inhibir l'activitat microglial. La identificació recent al meu grup del canal Katp que depèn d'energia i permet el bloqueig de la microglia ha donat uns primers resultats pel tractament de la isquèmia cerebral i de la esclerosi múltiple (*Rodríguez M. J. 2013; Espinosa-Parrilla J. 2016*). L'altre enfoc innovador proposa eliminar els agregats proteics insolubles amb l'activació del sistema immunitari perifèric contra cada proteïna anòmla. Els primers resultats obtinguts en la malaltia d'Alzheimer amb la immunització Anti-Abeta han permès reduir les plaques d'amiloide i millorar la funció cognitiva de gossos familiars amb deficit cognitiu (*Bosch MN 2013*), lo que valida l'enfoc de la immunització.

Aquestes propostes son encara propostes de futur, però podem aplicar les propostes actuals que faciliten una llarga vida amb una bona oxidació. Moltes de les solucions per una qualitat de vida al planeta existeixen actualment, i les altres s'estan investigant i s'inventaran. El planeta no pot entrar en risc de manca de producció

d'oxigen per l'avidesa de la desforestació de l'amazona o la pol·lució dels rius i l'escalfament del mar. Som part de la terra i les decisions de planificació de qualsevol equipament i l'activitat de qualsevol indústria afecten la generació i el consum de l'oxigen. La nostre llarga vida d'oxidació i la dels futurs habitants en depèn.

Moltes gracies per la vostra atenció



❧ BIBLIOGRAFIA

Bosch MN, Gimeno-Bayón J., Rodríguez MJ, Pugliese M. & Mahy N. Rapid Improvement of Canine Cognitive Dysfunction with Immunotherapy designed for Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*, 10 (2013)

Gimeno-Bayon J., Lopez-Lopez A., Rodríguez M.J., & Mahy N. Glucose Pathways Adaptation Supports Acquisition of Activated Microglia Phenotype. *J. Neurosci. Res.* 92:723–731 (2014)

Espinosa-Diez C. et al. Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. *RedoxBiology* 6:183–197(2015)

Espinosa-Parrilla J., Pugliese M., Mahy N. & Rodríguez MJ. Neuroprotection: A New Therapeutic Approach of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Chap. 13. *“Trending Topics in Multiple Sclerosis”*, ISBN 978-953-51-2656-0, (2016) DOI: 10.5772/63730

Field C. B., Behrenfeld M. J., Randerson J. T., Falkowski P. Primary production of the biosphere: integrating terrestrial and oceanic components. *Science*, 281, 5374, 237–40 (1998) doi: 10.1126/science.281.5374.237. PMID:9657713.

Fothergill-Gilmore LA, Michels PAM Evolution of glycolysis. *Prog Biophys Mol Biol.* 59, 105-235(1993).

- Hellwig, S.; Heinrich, A.; Biber, K. The brains best friend: microglial neurotoxicity revisited. *Front. Cell. Neurosci.* 7, 71 (2013)
- Kettenmann, H.; Hanisch, U-K.; Noda, M.; Verkhratsky, A. Physiology of microglia. *Physiol. Rev.*, 91(2), 461-553 (2011)
- Lavoisier A. *Traité élémentaire de chimie, présenté dans un ordre nouveau et d'après les découvertes modernes* (2 vols., 1789). Reedició Bruxelles: Cultures et Civilisations, (1965)
- Mahy N., Prats A., Riveros A., Andrés N. & Bernal F. Basal ganglia calcification induced by excitotoxicity: an experimental model characterised by electron microscopy and X-ray microanalysis *Acta Neuropathol* 98 :217–225(1999)
- Morales, R.; Moreno-Gonzalez, I.; Soto, C. Cross-seeding of misfolded proteins: implications for etiology and pathogenesis of protein misfolding diseases. *PLoS Pathog.*, 9(9), e1003537 (2013)
- Monzó M., *Historia de la malaltia i de la investigació oncològica*, Col·lecció RAED, 53, (2017)
- Nealson K. H., Conrad P. G. «Life: past, present and future». *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.*, 354, 1392, 1999, pàg. 1923-39 (1999) doi:10.1098/rstb.1999.0532
- Obre E & Rossignol R Emerging concepts in bioenergetics and cancer research: Metabolic flexibility, coupling, symbiosis, switch, oxidative tumors, metabolic remodeling, signaling and bioenergetic therapy. *Int J Biochem Cell Biol.* 59, 167-181 (2015)

- Ortega F.J. et al. ATP-dependent potassium channel blockade strengthens microglial neuroprotection after hypoxia–ischemia in rats. *Experimental Neurology* 235 282–296 (2012)
- Pascual G et al. Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36 *Nature* 541, 41–45 (2017)/ doi:10.1038/nature20791
- Parakh, S.; Atkin, J. D. Protein folding alterations in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Res.*, 1648(Pt B), 633-649 (2016)
- Parkhurst C.N., et al. Hempstead, B.L.; Littman, D.R.; Gan, W-B. Microglia promote learning-dependent synapse formation through brain-derived neurotrophic factor. *Cell*, 155(7), 1596-1609 (2013).
- Pradeep R. et al. Selective Elimination of Mitochondrial Mutations in the Germline by Genome Editing. *Cell*, 161, 3, 23, 459–469 (2015). doi:10.1016/j.cell.2015.03.051
- Pugliese M. et al. Alzheimer's Disease Modifies Progenitor Cell Expression of Monoamine Oxidase B in the Subventricular Zone. *J. Neurosci. Res.* 88:2588–2597 (2010)
- Ramonet D., et al. Similar Calcification Process in Acute and Chronic Human Brain Pathologies. *J. Neurosci. Res.* 83:147–156 (2006)
- Rodríguez M.J., Bernal F., Andrés N., Malpesa Y., & N. Mahy. Excitatory amino acids and neurodegeneration: a hypothetical role of calcium precipitation. *Int. J. Devl Neuroscience* 18 299-307(2000)

Rodríguez M. J., Martinez-Moreno M., Ortega F. J. & Mahy N. Targeting microglial K(ATP) channels to treat neurodegenerative diseases: a mitochondrial issue. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Article ID 194546, 13 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/194546> (2013)

Rodríguez M. J. & Mahy N. Neuron-Microglia Interactions in Motor Neuron Degeneration. The Inflammatory Hypothesis in Amyotrophic Lateral Sclerosis *Rev. Curr. Med. Chem.* 23, 4753-4772 (2016)

Saura J, Andres, N., Andrade C., Ojuel J., Eriksson K. & N. Mahy Biphasic and Region-Specific MAO-B Response to Aging in Normal Human Brain. *Neurobiol. Aging*, 18: 497–507 (1997)

Schafer, D.P.; Lehrman, E.K.; Stevens, B. The quad-partite synapse: microglia-synapse interactions in the developing and mature CNS. *Glia*, 61(1), 24-36 (2013)

Salter, M.W.; Beggs, S. Sublime microglia: expanding roles for the guardians of the CNS. *Cell* 158(1), 15-24 (2014)

Wright R et al. ADPribose derived nuclear ATP synthesis by NUDIX5 is required for chromatin remodelling' *Science*. 352, 6290, 1221- 1225 (2016). doi:<http://dox.doi.org/10.1126/science.aad9335>

Llibres de Bioquímica per ampliar conceptes

Bioquímica Harper, 29 ed.

<https://micvenezolanos.blogspot.com.es/2016/02/descargar-libro-bioquimica-harper-29.html>

Bioquímica Lehninger 6 ed

<http://pdflibro.com/lehninger-principios-de-bioquimica-6a-ed/>

Bioquímica (CATALA) STRYER, REVERTE, 2007
ISBN 9788429176018



Discurs de contestació

Excm. Sr. Dr. Rafael Blesa González

Excel·lentíssim Sr. President,
Excel·lentíssims Srs. Acadèmics,
Senyores i senyors.

Es per a mi un gran prestigi ocupar aquesta tribuna per a fer-me càrrec de la contestació al discurs d'ingrés a la nostra corporació de la recipiendària la Professora Dra. JOSETTE-NICOLE MAHY GÉHENNE, Catedràtica de la Universitat de Barcelona. Grup de Neuroquímica. Departament de Biomedicina, Facultat de Medicina. Institut de Neurociència, Institut d'investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Centro Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED). Amb el seu permís passaré a resumir el currículum i trajectòria de la Dra Mahy, faré un comentari sobre el seu discurs d'entrada a la RAED, i finalment acabaré amb els agraïments reglamentaris.

Nicole Mahy neix el 12-12-1948, Vire (Normandia) França en una família d'empresaris. Tercera de 6 germans, la primera nascuda a Calcuta, Índia i el segon a Dalat, Laos. Els 3 següents naixen també a Normandia. Durant la segona guerra mundial, el pare, oficial i presoner de guerra a Dunkerque, s'escapà del camp de presoners i acabà la guerra amb les tropes russes per alliberar Berlín; la mare en la resistència a Normandia va ser enviada per la Gestapo al camp de concentració de Ravensbruck. Uns pares implicats en la defensa de drets i llibertats de les persones, que van saber inculcar amb l'exemple els valors democràtics i de llibertat als seus fills.

A l'any 1973, la recipiendària acabà el grau de farmàcia, i el MBA de l'Institut d'Administració d'Empreses a la Universitat de Caen, França i es trasllada a viure a Barcelona, amb en Miquel "de Mallorca". Hem de dir que segueixen junts, molt feliços, amb 2 fills, 2 nores fantàstiques i 4 nets.

En arribar a Barcelona, entra a l'Institut de Biologia Fonamental (IBF) de la Universitat Autònoma de Barcelona de nova creació, situat a l'Hospital de San Pau, al mateix edifici prefabricat on els neuròlegs teníem les Consultes Externes, i el primer lloc de trobada entre la recipiendària i aquest presentador. En el 1975 obté amb el Dr. Vidal Sivilla, catedràtic de Fisiologia, un contracte de professora encarregada de cursos per impartir classes de bioquímica a la delegació de Mataró de la Fac. de Medicina de la UB, lo que li permet seguir la recerca a l'IBF. En 1979 obté el títol de Doctora Farmàcia UB (Dir. E. Gelpi), i en el 1981 el d'Especialista Farmacologia Professional, UB.

En 1983 obté una plaça de prof. Adjunt de Bioquímica i Biologia Molecular a la Fac. de Medicina, UB. De bell antuvi, la Professora Mahy, Cap del Grup Consolidat de Neuroquímica, va iniciar les línies de recerca que tenien com objectiu principal esbrinar els mecanismes cel·lulars i moleculars que sustenten la neurodegeneració del SNC en l'envelliment fisiològic humà i patològic.

En 1987 Especialista Bioquímica Clínica, M.E.C., i en el 1997 Capacitació en Llengua catalana, ICE, UB. Nombroses estades en centres estrangers de recerca: Visiting prof. 1986-87 a Penn University (Filadèlfia, EE.UU), i estades més curtes a l'INSERM (Paris, França), McGill University (Montreal, Canada), Institut Karolinska (Estocolm, Suècia), CNRS (Marsella, França), CNRS (Estrasburg, França, Universitat Nacional Autònoma de Mèxic (Mèxic); Universitat Catòlica, (Roma, Itàlia).

Els resultats arriben progressivament i el balanç actual es resumeix en: a) Direcció de 17 tesis doctorals, b) Direcció de 46 projectes de recerca finançats per Organismes públics i Entitats privades, participació en 2 projectes europeus y en 3 nacionals, c) Publicacions: 102 Publicacions internacionals, 96% com a primera o última autora. d) Patents: Co-autora de 5 patents (3 sol·licitades a nivell europeu), per protegir tractaments i diagnòstics de la malaltia d'Alzheimer, la esclerosi múltiple i la isquèmia cerebral. e) Transferència del coneixement: Creació en 2006 de 2 empreses de biotecnologia per fer el desenvolupament de les patents del grup: Neurotec-Pharma s.l. i Medivet Pharma s.l. per desenvolupar tractaments i diagnòstics de malalties del SNC. f) Col·laboració amb empreses farmacèutiques nacionals i internacionals

Com a Vice-degana de recerca (1984-86): Creació de la Conferència Internacional S. Ramon y Cajal a càrrec d'un premi Nobel i la Conferència Internacional A. Pi i Sunyer. Com a professora ha facilitat la creació del primer Banc de Teixits Neurològics oficial de Catalunya, ha organitzat 10 cursos metodològics per investigadors sobre tècniques de recerca, 6 organitzats amb la Univ. de Estrasburg, França (Programa COMETT, UE), i també les Trobades Catalano-Franceses entre responsables de l'INSERM. Va implantar el Programa ERASMUS i SOCRATES a la Fac. de Medicina (1991-97). Membre de la Comissió ATP(2003-2007) (Avaluació de les Titulacions i Programes) de l'AQU *i des de* 2005- Membre de l'ANECA. Com a reconeixement de la seva vàlua destaquen les Medalles de la República Francesa, la Chevalier de l'Ordre du Mérite i la Palmes Académiques

En el seu discurs la recipiendària ens ha descobert l'oxigen com l'element imprescindible per la vida, com el dinamitzador dels mecanismes de l'alliberament de l'energia vital, i com la peça

estructural bàsica de les nostres biomolècules, glúcids, lípids i proteïnes. Les plantes obtenen energia de l'oxidació de l'aigua, els animals obtenen energia de l'oxidació de les biomolècules fabricades per les plantes i animals dels que s'alimenten. Tots els processos d'obtenció d'energia son processos basats en reaccions d'oxidació que alliberen energia.

També ens ha fet un recordatori històric dels científics europeus, Priestley, Scheele, Lavoisier que van descobrir l'oxigen al segle XVIII, com un gas incolor, inodor i insípid present en 20% de l'aire, i format en el procés de fotosíntesi de les plantes verdes, i que només en presència d'oxigen poden tenir lloc la combustió de la llenya i del carbó, l'oxidació o corrosió dels metalls, i el procés de respiració en els animals. Priestley, va observar “Un gas alliberat en una campana que denominà de *naturalesa exaltada*”, i Lavoisier demostrà que l'aire atmosfèric està format per una barreja de “un principi actiu”, l'oxigen, i un sense activitat, el nitrogen. En el seu cas, aquest descobriment d'aquest element “exaltat i actiu” no va evitar que fos guillotinat.

L'oxigen assegura la formació d'energia a les nostres cèl·lules mitjançant reaccions d'oxidació. La respiració cel·lular es defineix com el procés a través del qual es genera energia química amb l'oxigen en els mitocondris en forma de molècules de ATP. Amb un rendiment d'un 40%, l'energia s'acobla a la realització de treballs de la cèl·lula, i el 60% restant difon en forma de calor.

Hem après que el cervell té una demanda molt alta de energia, i que les reaccions d'oxidació que generen van sempre associades a la formació de radicals lliures que provoquen un dany irreversible en les neurones. Amb l'envelliment, la capacitat antioxidant i la capacitat regenerativa van disminuint, els teixits acumulen lesions i dèficits funcionals que arriben a incapacitar

la gent gran i la predispesa a determinades malalties cròniques, com les malalties neurodegeneratives del SNC, com l'Alzheimer, Parkinson, Huntington, o la Esclerosi lateral amiotròfica (ELA), classificades també com a proteïnopaties per l'acumulació cerebral d'agregats proteics, com b-Amiloid, o la Tau.

Els mecanismes de compensació de l'alteració progressiva de l'homeòstasi redox pròpia de l'envelliment ha de basar-se en una dieta que ha d'aportar els antioxidants indispensables per assegurar l'obtenció d'energia i reparar els danys cel·lulars provocats. Igualment efectiu pot ser el combat contra la inflamació inhibint l'activitat de la micròglia, com han demostrat la Professora Mahy y el seu grup, amb la identificació del canal Katp, que amb el bloqueig de la micròglia han donat uns primers resultats en el camp del tractament de la isquèmia cerebral i la esclerosi múltiple. Resumint, hem estat testimonis de una dissertació en la que la recipiendària ha demostrat abastament les qualitats que l'han permès excel·lir en la vida acadèmica. Ens ha transmès una gran quantitat de coneixements, de forma entenedora i amena, com solament els grans docents son capaços de fer, i ens ha il·lustrat amb una sèrie de resultats obtinguts en els seus estudis sobre l'envelliment sa i patològic del SNC, que han permès integrar els aspectes genètics coneguts i fer propostes innovadores de recerca amb l'objectiu de controlar la neuroinflamació, les interaccions neurona-micròglia i possibilitar nous enfocis en el tractament de malalties com l'Alzheimer, l'Esclerosi múltiple i la ELA. estan alterats

Recordo quan a l'any 1984, de peu dret a la cua del menjador de l'Hospital Clínic, li vaig demanar a la Professora Mahy si creia possible reproduir el model experimental de parkinsonisme per MPTP en ratolí, que s'havia publicat feia poc a Science (Heikkila et al. Science, 1984). De la manera més natural,

em va dir: “tens tots els ratolins negres C-57, mascles, que necessitis a l'estabulari de la Facultat. A més, podem accedir al tòxic, avaluar els canvis conductuals dels ratolins, extreure'ls el cervell, determinar els canvis bioquímics, i després podrem provar fàrmacs per tractar d'evitar la neurodegeneració”. Vist retrospectivament, crec que aquells cinc minuts de cua van ser el inici d'una llarga oxidació traslacional, que ara, després d'un perllongat procés metabòlic bàsic, i un enorme consum d'energia clínica, puc dir amb orgull neurològic que, a ella, a la Professora Mahy, li dec el títol de doctor en Medicina, i en conseqüència, que pugui gaudir amb tots vostès el formar part d'aquesta Reial Acadèmia.

Vull acabar agraint al nostre President, Excel. Dr. Alfredo Rocafort, el haver-me donat l'oportunitat de participar en aquest acte. Ha estat un honor que m'ha permès rendir l'homenatge de benvinguda a la RAED a la, ara ja nostra, Professora Mahy, una dona, que ha excel·lit en el camp de la Bioquímica, i en totes les vessants universitàries, com a docent, en la recerca, com instigadora de vocacions, i en la llibertat de pensament com a marc de la primera condició de la ciència: la veritat.

He dit.



PUBLICACIONS DE LA REIAL ACADÈMIA EUROPEA DE DOCTORS

Directori 1991

Los tejidos tradicionales en las poblaciones pirenaicas (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm. Sr. Eduardo de Aysa Satué, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm. Sr. Josep A. Plana i Castellví, Doctor en Geografia i Història) 1992.

La tradición jurídica catalana (Conferència magistral de l'acadèmic de número Excm. Sr. Josep Joan Pintó i Ruiz, Doctor en Dret, en la Solemne Sessió d'Apertura de Curs 1992-1993, que fou presidida per SS.MM. el Rei Joan Carles I i la Reina Sofia) 1992.

La identidad étnica (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Ángel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ma. Pou d'Avilés, Doctor en Dret) 1993.

Els laboratoris d'assaig i el mercat interior; Importància i nova concepció (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Pere Miró i Plans, Doctor en Ciències Químiques, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ma. Simón i Tor, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1993.

Contribución al estudio de las Bacteriemias (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Il·lm. Sr. Miquel Marí i Tur, Doctor en Farmàcia, i contestació per l'Excm. Sr. Manuel Subirana i Cantarell, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1993.

Realitat i futur del tractament de la hipertròfia benigna de pròstata (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm. Sr. Joaquim Gironella i Coll, Doctor en Medicina i Cirurgia i contestació per l'Excm. Sr. Albert Casellas i Condom, Doctor en Medicina i Cirurgia i President del Col·legi de Metges de Girona) 1994.

La seguridad jurídica en nuestro tiempo. ¿Mito o realidad? (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. José Méndez Pérez, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Ángel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres) 1994.

La transició demogràfica a Catalunya i a Balears (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Tomàs Vidal i Bendito, Doctor en Filosofia i Lletres, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ferrer i Bernard, Doctor en Psicologia) 1994.

L'art d'ensenyar i d'aprendre (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm. Sr. Pau Umbert i Millet, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Agustín Luna Serrano, Doctor en Dret) 1995.

Sessió necrològica en record de l'Excm. Sr. Lluís Dolcet i Boxeres, Doctor en Medicina i Cirurgia i Degà-emèrit de la Reial Acadèmia de Doctors, que morí el 21 de gener de 1994. Enaltiren la seva personalitat els acadèmics de número Excms. Srs. Drs. Ricard Garcia i Vallès, Josep Ma. Simón i Tor i Albert Casellas i Condom. 1995.

La Unió Europea com a creació del geni polític d'Europa (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Jordi Garcia-Petit i Pàmies, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Llort i Brull, Doctor en Ciències Econòmiques) 1995.

La explosión innovadora de los mercados financieros (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Il·lm. Sr. Emilio Soldevilla García, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials, i contestació per l'Excm. Sr. José Méndez Pérez, Doctor en Dret) 1995.

La cultura com a part integrant de l'Olimpisme (Discurs d'ingrés com a acadèmic d'Honor de l'Excm. Sr. Joan Antoni Samaranch i Torelló, Marquès de Samaranch, i contestació per l'Excm. Sr. Jaume Gil Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques) 1995.

Medicina i Tecnologia en el context històric (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Felip Albert Cid i Rafael, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Ángel Aguirre Baztán) 1995.

Els sòlids platònics (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Pilar Bayer i Isant, Doctora en Matemàtiques, i contestació per l'Excm. Sr. Ricard Garcia i Vallès, Doctor en Dret) 1996.

La normalització en Bioquímica Clínica (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Xavier Fuentes i Arderiu, Doctor en Farmàcia, i contestació per l'Excm. Sr. Tomàs Vidal i Bendito, Doctor en Geografia) 1996.

L'entropia en dos finals de segle (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques, i contestació per l'Excm. Sr. Pere Miró i Plans, Doctor en Ciències Químiques) 1996.

Vida i música (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Carles Ballús i Pascual, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ma. Espadaler i Medina, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1996.

La diferencia entre los pueblos (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Il·lm. Sr. Sebastià Trías Mercant, Doctor en Filosofia i Lletres, i contestació per l'Excm. Sr. Ángel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres) 1996.

L'aventura del pensament teològic (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Josep Gil i Ribas, Doctor en Teologia, i contestació per l'Excm. Sr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques) 1996.

El derecho del siglo XXI (Discurs d'ingrés com a acadèmic d'Honor de l'Excm. Sr. Dr. Rafael Caldera, President de Venezuela, i contestació per l'Excm. Sr. Ángel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres) 1996.

L'ordre dels sistemes desordenats (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques, i contestació per l'Excm. Sr. Joan Bassegoda i Novell, Doctor en Arquitectura) 1997.

Un clam per a l'ocupació (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Isidre Fainé i Casas, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm. Sr. Joan Bassegoda i Nonell, Doctor en Arquitectura) 1997.

Rosalía de Castro y Jacinto Verdaguer, visión comparada (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Jaime M. de Castro Fernández, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Pau Umbert i Millet, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1998.

La nueva estrategia internacional para el desarrollo (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Santiago Ripol i Carulla, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Joaquim Gironella i Coll, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1998.

El aura de los números (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins,

Canals i Ports, i contestació per l'Excm. Sr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques) 1998.

Nova recerca en Ciències de la Salut a Catalunya (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Anna Maria Carmona i Cornet, Doctora en Farmàcia, i contestació per l'Excm. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques) 1999.

Dilemes dinàmics en l'àmbit social (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Albert Biayna i Mulet, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques) 1999.

Mercats i competència: efectes de liberalització i la desregulació sobre l'eficàcia econòmica i el benestar (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Amadeu Petitbó i Juan, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm. Sr. Jaime M. de Castro Fernández, Doctor en Dret) 1999.

Epidemias de asma en Barcelona por inhalación de polvo de soja (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Ma. José Rodrigo Anoro, Doctora en Medicina, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Llort i Brull, Doctor en Ciències Econòmiques) 1999.

Hacia una evaluación de la actividad cotidiana y su contexto: ¿Presente o futuro para la metodología? (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Maria Teresa Anguera Argilaga, Doctora en Filosofia i Lletres (Psicologia) i contestació per l'Excm. Sr. Josep A. Plana i Castellví, Doctor en Geografia i Història) 1999.

Directorio 2000

Génesis de una teoría de la incertidumbre. Acte d'imposició de la Gran Creu de l'Orde d'Alfons X el Savi a l'Excm. Sr. Dr. Jaume Gil-Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques i Financeres) 2000.

Antonio de Capmany: el primer historiador moderno del Derecho Mercantil (discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Xabier Añoberos Trías de Bes, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Santiago Dexeus i Trías de Bes, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2000.

La medicina de la calidad de vida (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Luís Rojas Marcos, Doctor en Psicologia, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Ángel Aguirre Baztán, Doctor en psicologia) 2000.

Pour une science touristique: la tourismologie (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Il·lm. Sr. Dr. Jean-Michel Hoerner, Doctor en Lletres i President de la Universitat de Perpinyà, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Jaume Gil-Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques) 2000.

Virus, virus entèrics, virus de l'hepatitis A (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Albert Bosch i Navarro, Doctor en Ciències Biològiques, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Pere Costa i Batllori, Doctor en Veterinària) 2000.

Mobilitat urbana, medi ambient i automòbil. Un desafiament tecnològic permanent (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Pere de Esteban Altirriba, Doctor en Enginyeria Industrial, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Carlos Dante Heredia García, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2001.

El rei, el burgès i el cronista: una història barcelonina del segle XIII (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. José Enrique Ruiz-Domènec, Doctor en Història, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Felip Albert Cid i Rafael, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2001.

La informació, un concepte clau per a la ciència contemporània (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Salvador Alsius i Clavera, Doctor en Ciències de la Informació, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports) 2001.

La drogaaddicció com a procés psicobiològic (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Miquel Sánchez-Turet, Doctor en Ciències Biològiques, i contestació per l'Excm. Sr. Pedro de Esteban Altirriba, Doctor en Enginyeria Industrial) 2001.

Un univers turbulent (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Jordi Isern i Vilaboy, Doctor en Física, i contestació per l'Excm. Sra. Dra. Maria Teresa Anguera Argilaga, Doctora en Psicologia) 2002.

L'envelliment del cervell humà (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm. Sr. Dr. Jordi Cervós i Navarro, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Josep Ma. Pou d'Avilés, Doctor en Dret) 2002.

Les telecomunicacions en la societat de la informació (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Ángel Cardama Aznar, Doctor en Enginyeria de Telecomunicacions, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports) 2002.

La veritat matemàtica (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Josep Pla i Carrera, doctor en Matemàtiques, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques) 2003.

L'humanisme essencial de l'arquitectura moderna (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Helio Piñón i Pallarés, Doctor en Arquitectura, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Xabier Añoveros Trías de Bes, Doctor en Dret) 2003.

De l'economia política a l'economia constitucional (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Joan Francesc Corona i Ramon, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Xavier Iglesias i Guiu, Doctor en Medicina) 2003.

Temperància i empatia, factors de pau (Conferència dictada en el curs del cicle de la Cultura de la Pau per el Molt Honorable Senyor Jordi Pujol, President de la Generalitat de Catalunya, 2001) 2003.

Reflexions sobre resistència bacteriana als antibiòtics (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Dra. Ma. de los Angeles Calvo i Torras, Doctora en Farmàcia i Veterinària, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Pere Costa i Batllori, Doctor en Veterinària) 2003.

La transformación del negocio jurídico como consecuencia de las nuevas tecnologías de la información (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Rafael Mateu de Ros, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Jaime Manuel de Castro Fernández, Doctor en Dret) 2004.

La gestión estratégica del inmovilizado (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Dra. Anna Maria Gil Lafuente, Doctora en Ciències Econòmiques i Empresarials, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Josep J. Pintó i Ruiz, Doctor en Dret) 2004.

Los costes biológicos, sociales y económicos del envejecimiento cerebral (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Félix F. Cruz-Sánchez, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Josep Pla i Carrera, Doctor en Matemàtiques) 2004.

El conocimiento glaciar de Sierra Nevada. De la descripción ilustrada del siglo XVIII a la explicación científica actual. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Antonio Gómez Ortiz, Doctor en Geografia, i contestació per l'acadèmica de número Excma. Sra. Dra. Maria Teresa Anguera Argilaga, Doctora en Filosofia i Lletres (Psicologia))2004.

Los beneficios de la consolidación fiscal: una comparativa internacional (Discurs de recepció com a acadèmic d'Honor de l'Excm. Sr. Dr. Rodrigo de Rato y Figaredo, Director-Gerent del Fons Monetari Internacional. El seu padrí d'investidura és l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Jaime Manuel de Castro Fernández, Doctor en Dret) 2004.

Evolución histórica del trabajo de la mujer hasta nuestros días (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Eduardo Alemany Zaragoza, Doctor en Dret, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Rafel Orozco i Delclós, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2004.

Geotecnia: una ciencia para el comportamiento del terreno (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Antonio Gens Solé, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports) 2005.

Sessió acadèmica a Perpinyà, on actuen com a ponents; Excma. Sra. Dra. Anna Maria Gil Lafuente, Doctora en Ciències Econòmiques i Empresarials i Excm. Sr. Dr. Jaume Gil-Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials: "Nouvelles perspectives de la recherche scientifique en économie et gestion"; Excm. Sr. Dr. Rafel Orozco i Delcós, Doctor en Medicina i Cirurgia: "L'impacte mèdic i social de les cèl·lules mare"; Excma. Sra. Dra. Anna Maria Carmona i Cornet, Doctora en Farmàcia: "Nouvelles stratégies oncologiques"; Excm. Sr. Dr. Pere Costa i Batllori, Doctor en Veterinària: "Les résistences bactériennes a les antibiotiques". 2005.

Los procesos de concentración empresarial en un mercado globalizado y la consideración del individuo (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Fernando Casado Juan, Doctor en Ciències Econòmiques

i Empresarials, i contestació de l'Excm. Sr. Dr. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques) 2005.

"Son nou de flors els rams li renc" (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Jaume Vallcorba Plana, Doctor en Filosofia i Lletres (Secció Filologia Hispànica), i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. José Enrique Ruíz-Domènec, Doctor en Filosofia i Lletres) 2005.

Historia de la anestesia quirúrgica y aportación española más relevante (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Vicente A. Gancedo Rodríguez, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Llort i Brull, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials) 2006.

El amor y el desamor en las parejas de hoy (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Paulino Castells Cuixart, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Joan Trayter i Garcia, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials) 2006.

El fenomen mundial de la deslocalització com a instrument de reestructuració empresarial (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Alfredo Rocafort i Nicolau, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Isidre Fainé i Casas, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials) 2006.

Biomaterials per a dispositius implantables en l'organisme. Punt de trobada en la Historia de la Medicina i Cirurgia i de la Tecnologia dels Materials (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Anton Planell i Estany, Doctor en Ciències Físiques, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Pere Costa i Batllori, Doctor en Veterinària) 2006.

La ciència a l'Enginyeria: El llegat de l'école polytechnique. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Xavier Oliver i Olivella, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Pla i Carrera, Doctor en Matemàtiques) 2006.

El voluntariat: Un model de mecenatge pel segle XXI. (Discurs d'ingrés de l'acadèmica de número Excma. Sra. Dra. Rosamarie Cammany Dorr, Doctora en Sociologia de la Salut, i contestació per l'Excma. Sra. Dra. Anna Maria Carmona i Cornet, Doctora en Farmàcia) 2007.

El factor religioso en el proceso de adhesión de Turquía a la Unión Europea. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Maria Ferré i Martí, Doctor en Dret, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Carlos Dante Heredia García, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2007.

Coneixement i ètica: reflexions sobre filosofia i progrés de la propedèutica mèdica. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Màrius Petit i Guinovart, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Gil i Ribas, Doctor en Teologia) 2007.

Problemática de la familia ante el mundo actual. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic honorari Excm. Sr. Dr. Gustavo José Noboa Bejarano, Doctor en Dret, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Paulino Castells Cuixart, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2007.

Alzheimer: Una aproximació als diferents aspectes de la malaltia. (Discurs d'ingrés de l'acadèmica honoraria Excma. Sra. Dra. Nuria Durany Pich, Doctora en Biologia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Eugenio Oñate, Doctor-Enginyer de Camins, Canals i Ports) 2008.

Guillem de Guimerà, Frare de l'hospital, President de la Generalitat i gran Prior de Catalunya. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic honorari Excm. Sr. Dr. Josep Maria Sans Travé, Doctor en Filosofia i Lletres, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. D. José E. Ruiz Domènec, Doctor en Filosofia Medieval) 2008.

La empresa y el empresario en la historia del pensamiento económico. Hacia un nuevo paradigma en los mercados globalizados del siglo XXI. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm. Sr. Dr. Guillermo Sánchez Vilariño, Doctor Ciències Econòmiques i Financeres, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Jaume Gil Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques i Financeres) 2008.

Incertesa i bioenginyeria (Sessió Acadèmica dels acadèmics corresponents Excm. Sr. Dr. Joaquim Gironella i Coll, Doctor en Medicina i Cirurgia amb els ponents Excm. Sr. Dr. Joan Anton Planell Estany, Doctor en Ciències Físiques, Excma. Sra. Dra. Anna M. Gil Lafuente, Doctora en Ciències Econòmiques i Financeres i Il·lm. Sr. Dr. Humberto Villavicencio Mavrich, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2008.

Els Ponts: Història i repte a l'enginyeria estructural (Sessió Acadèmica dels acadèmics numeraris Excm. Sr. Dr. Xavier Oliver Olivella, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports, i Excm. Sr. Dr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports, amb els Ponents Il·lm. Sr. Dr. Angel C. Aparicio Bengoechea, Professor i Catedràtic de Ponts de l'escola Tècnica Superior d'Enginyers de Camins, Canals i Ports de Barcelona, Il·lm. Sr. Dr. Ekkehard Ramm, Professor, institute Baustatik) 2008.

Marketing político y sus resultados (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm. Sr. Dr. Francisco Javier Maqueda Lafuente, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials i contestació per l'acadèmica de número Excm. Sra. Dra. Anna M. Gil Lafuente, Doctora en Ciències Econòmiques i Financeres) 2008.

Modelo de predicción de "Enfermedades" de las Empresas a través de relaciones Fuzzy (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm. Sr. Dr. Antoni Terceño Gómez, Doctor en Ciències Econòmiques i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Paulino Castells Cuixart, Doctor en Medicina) 2009.

Células Madre y Medicina Regenerativa (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm. Sr. Dr. Juan Carlos Izpisúa Belmonte, Doctor en Farmàcia i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Joaquim Gironella i Coll, Doctor en Medicina) 2009.

Financiación del déficit externo y ajustes macroeconómicos durante la crisis financiera El caso de Rumania (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm. Sr. Dr. Mugur Isarescu, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Alfredo Rocafort Nicolau, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials) 2009.

El legado de Jean Monnet (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excm. Sra. Dra. Teresa Freixas Sanjuán, Doctora en Dret, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Fernando Casado Juan, Doctor en Ciències Econòmiques) 2010.

La economía china: Un reto para Europa (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Jose Daniel Barquero Cabrero, Doctor en Ciències Humanes, Socials i Jurídiques, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Alfredo Rocafort Nicolau, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials) 2010.

Les radiacions ionitzants i la vida (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Albert Biete i Solà, Doctor en Medicina, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques) 2010.

Gestió del control intern de riscos en l'empresa postmoderna: àmbits econòmic i jurídic (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Ramon Poch i Torres, Doctor en Dret i Ciències Econòmiques i Empresariales, i contestació per l'acadèmica de número Excma. Sra. Dra. Anna Maria Gil i Lafuente, Doctora en Ciències Econòmiques i Empresariales) 2010.

Tópicos típicos y expectativas mundanas de la enfermedad del Alzheimer (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Rafael Blesa, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Llorit i Brull, Doctor en Ciències econòmiques i Dret) 2010.

Los Estados Unidos y la hegemonía mundial: ¿Declive o reinención? (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm. Sr. Dr. Mario Barquero i Cabrero, Doctor en Economia i Empresa, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Alfredo Rocafort i Nicolau, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresariales) 2010.

El derecho del Trabajo encrucijada entre los derechos de los trabajadores y el derecho a la libre empresa y la responsabilidad social corporativa (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. José Luis Salido Banús, Doctor en Dret, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Manuel Subirana Canterell) 2011.

Una esperanza para la recuperación económica (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Jaume Gil i Lafuente, Doctor en Econòmiques, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Gil i Ribas, Doctor en Teologia) 2011.

Certes i incertes en el diagnòstic del càncer cutani: de la biologia molecular al diagnòstic no invasiu (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Josep Malveyh, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Llorit, Doctor en Econòmiques i Dret) 2011.

Una mejor universidad para una economía más responsable (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Senén Barro Ameneiro, Doctor en

Ciències de la Computació i Intel·ligència, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Jaume Gil i Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials) 2012.

La transformació del món després de la crisi. Una anàlisi polièdrica i transversal (Sessió inaugural del Curs Acadèmic 2012-2013 on participen com a ponents: l'Excm. Sr. Dr. José Juan Pintó Ruiz, Doctor en Dret: “*El Derecho como amortiguador de la inequidad en los cambios y en la Economía como impulso rehumanizador*”, Excm. Sra. Dra. Rosmarie Cammany Dorr, Doctora en Sociologia de la Salut: “*Salut: mitjà o finalitat?*”, Excm. Sr. Dr. Àngel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres: “*Globalización Económico-Cultural y Repliegue Identitario*”, Excm. Sr. Dr. Jaime Gil Aluja, Doctor en Econòmiques: “*La ciencia ante el desafío de un futuro progreso social sostenible*” i Excm. Sr. Dr. Eugenio Oñate Ibañez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports: “*El reto de la transferencia de los resultados de la investigación a la industria*”), publicació en format digital www.reialacademiadoctors.cat, 2012.

La quantificació del risc: avantatges i limitacions de les assegurances (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numeraria Excm. Sra. Dra. Montserrat Guillén i Estany, Doctora en Ciències Econòmiques i Empresarials, i contestació per l'acadèmica de número Excm. Sra. Dra. M. Teresa Anguera i Argilaga, Doctora en Filosofia i Lletres-Psicologia) 2013.

El procés de la visió: de la llum a la consciència (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Rafael Ignasi Barraquer i Compte, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. José Daniel Barquero Cabrero, Doctor en Ciències Humanes, Socials i Jurídiques) 2013.

Formación e investigación: creación de empleo estable (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Mario Barquero Cabrero, Doctor en Economia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. José Luis Salido Banús, Doctor en Dret) 2013.

El sagrament de l'Eucaristia: de l'Últim Sopar a la litúrgia cristiana antiga (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Armand Puig i Tàrrach, Doctor en Sagrada Escripura, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Jaume Vallcorba Plana, Doctor en Filosofia i Lletres) 2013.

Al hilo de la razón. Un ensayo sobre los foros de debate (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Enrique Tierno Pérez-Relaño, Doctor en Física Nuclear, y contestación por la académica de número Excm. Sra. Dra. Ana María Gil Lafuente, Doctora en Ciencias Económicas y Empresariales) 2014.

**Col·lecció Real Acadèmia Europea de Doctors
Fundació Universitaria Eserp**

1. *La participació del Sistema Nerviós en la producció de la sang i en el procés cancerós* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Pere Gascón i Vilaplana, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmica de número Excm. Sra. Dra. Montserrat Guillén i Estany, Doctora en Ciències Econòmiques i Empresarials) 2014.
ISBN: 978-84-616-8659-9, Dipòsit Legal: B-5605-2014
2. *Información financiera: luces y sombras* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Emili Gironella Masgrau, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Luis Salido Banús, Doctor en Derecho) 2014.
ISBN: 978-84-616-8830-2, Depósito Legal: B-6286-2014
3. *Crisis, déficit y endeudamiento* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. José Maria Gay de Liébana Saludas, Doctor en Ciencias Económicas y Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Juan Francisco Corona Ramón, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2014.
ISBN: 978-84-616-8848-7, Depósito Legal: B-6413-2014
4. *Les empreses d'alt creixement: factors que expliquen el seu èxit i la seva sostenibilitat a llarg termini* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Oriol Amat i Salas, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Santiago Dexeus i Trias de Bes, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2014.
ISBN: 978-84-616-9042-8, Dipòsit Legal: B-6415-2014

5. *Estructuras metálicas* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Joan Olivé Zaforteza, Doctor en Ingeniería Industrial y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Xabier Añoberos Trias de Bes, Doctor en Derecho) 2014.
ISBN: 978-84-616-9671-0, Depósito Legal: B-7421-2014
6. *La acción exterior de las comunidades autónomas* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Josep Maria Bové Montero, Doctor en Administración y Dirección de Empresas y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José María Gay de Liébana Saludas, Doctor en Ciencias Económicas y Doctor en Derecho) 2014.
ISBN: 978-84-616-9672-7, Depósito Legal: B-10952-201
7. *El eco de la música de las esferas. Las matemáticas de las consonancias* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Vicente Liern Carrión, Doctor en Ciencias Matemáticas (Física Teórica) y contestación por la académica de número Excma. Sra. Dra. Pilar Bayer Isant, Doctora en Matemáticas) 2014.
ISBN: 978-84-616-9929-2, Depósito Legal: B-11468-2014
8. *La media ponderada ordenada probabilística: Teoría y aplicaciones* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. José María Merigó Lindahl, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Josep Pla i Carrera, Doctor en Ciencias Matemáticas) 2014.
ISBN: 978-84-617-0137-7, Depósito Legal: B-12322-2014
9. *La abogacía de la empresa y de los negocios en el siglo de la calidad* (Discurso de ingreso de la académica numeraria Excma. Sra. Dra. María José Esteban Ferrer, Doctora en Economía y Empresa y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Carlos Dante Heredia García, Doctor en Medicina y Cirugía) 2014.
ISBN: 978-84-617-0174-2, Depósito Legal: B-12850-2014
10. *La ciutat, els ciutadans i els tributs* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Doctor en Dret, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Enrique Tierno Pérez-Relaño, Doctor en Física Nuclear) 2014.
ISBN: 978-84-617-0354-8, Dipòsit Legal: B-13403-2014

11. *Organización de la producción: una perspectiva histórica* (Discurso de ingreso de los académicos numerarios Excmo. Sr. Dr. Joaquín Bautista Valhondo, Doctor en Ingeniería Industrial y del Excmo. Sr. Dr. Francisco Javier Llovera Sáez, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Luis Salido Banús, Doctor en Derecho) 2014.
ISBN: 978-84-617-0359-3, Depósito Legal: B 13610-2014
12. *Correlación entre las estrategias de expansión de las cadenas hoteleras Internacionales y sus rentabilidades* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Onofre Martorell Cunill, Doctor en Economía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Josep Gil i Ribas, Doctor en Teología) 2014.
ISBN: 978-84-617-0546-7, Depósito Legal: B 15010-2014
13. *La tecnología, detonante de un nuevo panorama en la educación superior* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Lluís Vicent Safont, Doctor en Ciencias de la Información y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Daniel Barquero Cabrero, Doctor en Ciencias Humanas, Sociales y Jurídicas y Doctor en Administración y Alta Dirección de Empresas) 2014.
ISBN: 978-84-617-0886-4, Depósito Legal: B 16474-2014
14. *Globalización y crisis de valores* (Discurso de ingreso del académico de Honor Excmo. Sr. Dr. Lorenzo Gascón, Doctor en Ciencias Económicas y contestación por la académica de número Excmo. Sra. Dra. Ana María Gil Lafuente, Doctora en Ciencias Económicas y Empresariales) 2014.
ISBN: 978-84-617-0654-9, Depósito Legal: B 20074-2014
15. *Paradojas médicas* (Discurso de ingreso del Académico Correspondiente para Venezuela Excmo. Sr. Dr. Francisco Kerdel-Vegas, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Llorent Brull, Doctor en Ciencias Económicas y Doctor en Derecho) 2014.
ISBN: 978-84-617-1759-0, Depósito Legal: B 20401-2014
16. *La formación del directivo. Evolución del entorno económico y la comunicación empresarial* (Discurso de ingreso de los académicos numerarios Excmo. Sr. Dr. Juan Alfonso Cebrián Díaz, Doctor

en Ciencias Económicas y Empresariales y del Excmo Sr. Dr. Juan María Soriano Llobera, Doctor en Administración y Dirección de Empresas y Doctor en Ciencias Jurídicas y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Fernando Casado Juan, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2014.

ISBN:978-84-617-2813-8, Depósito Legal: B 24424-2014

17. *La filosofia com a cura de l'ànima i cura del món* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Francesc Torralba Roselló, Doctor en Filosofia i Doctor en Teologia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. David Jou i Mirabent, Doctor en Física) 2014.

ISBN: 978-84-617-2459-8, Dipòsit Legal: B 24425-2014

18. *Hacia una Teoría General de la Seguridad Marítima* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Jaime Rodrigo de Larrucea, Doctor en Derecho y Doctor en Ingeniería Náutica y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Juan Francisco Corona Ramón, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2015.

ISBN: 978-84-617-3623-2, Depósito Legal: B 27975-2014

Col·lecció Real Acadèmia Europea de Doctors

19. *Pensamiento Hipocrático, Biominimalismo y Nuevas Tecnologías. La Innovación en Nuevas Formas de Tratamiento Ortodóncico y Optimización del Icono Facial* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Luis Carrière Lluch, Doctor en Odontología y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Antoni Terceño Gómez, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2015.

ISBN: 978-84-606-5615-9, Depósito Legal: B 3966-2015

20. *Determinantes de las Escuelas de Pensamiento Estratégico de Oriente y Occidente y su contribución para el Management en las Organizaciones del Siglo XXI.* (Discurso de ingreso del académico Correspondiente para Chile Excmo. Sr. Dr. Francisco Javier Garrido Morales, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Daniel Barquero

Cabrero, Doctor en Ciencias Humanas, Sociales y Jurídicas y Doctor en Administración y Alta Dirección de Empresas) 2015.

ISBN:978-84-606-6176-4, Depósito Legal: B 5867-2015

21. *Nuevos tiempos, nuevos vientos: La identidad mexicana, cultura y ética en los tiempos de la globalización.* (Discurso de ingreso del académico Correspondiente para México Excmo. Sr. Dr. Manuel Medina Elizondo, Doctor en Ciencias de la Administración, y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Daniel Barquero Cabrero, Doctor en Ciencias Humanas, Sociales y Jurídicas y Doctor en Administración y Alta Dirección de Empresas) 2015.
ISBN: 78-84-606-6183-2, Depósito Legal: B 5868-2015

22. *Implante coclear. El oído biónico.* (Discurso del ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós Blanch, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joaquín Barraquer Moner, Doctor en Medicina y Cirugía) 2015.
ISBN: 978-84-606-6620-2, Depósito Legal: B 7832-2015

23. *La innovación y el tamaño de la empresa.* (Discurso del ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Carlos Mallo Rodríguez, Doctor en Ciencias Económicas y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José María Gay de Liébana Saludas, Doctor en Ciencias Económicas y Doctor en Derecho) 2015.
ISBN: 978-84-606-6621-9, Depósito Legal: B 7833- 2015

24. *Geologia i clima: una aproximació a la reconstrucció dels climes antics des del registre geològic* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Ramon Salas Roig, Doctor en Geologia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Enrique Tierno Pérez-Relaño, Doctor en Física Nuclear) 2015.
ISBN: 978-84-606-6912-8, Dipòsit Legal: B 9017-2015

25. *Belleza, imagen corporal y cirugía estética* (Discurso del ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Josep Maria Serra i Renom, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José María Gay de Liébana Saludas, Doctor en Ciencias Económicas y Doctor en Derecho) 2015.
ISBN: 978-84-606-7402-3, Depósito Legal: B 10757-2015

26. *El poder y su semiología* (Discurso del ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Michael Metzeltin, Doctor en Filología Románica y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joaquim Gironella i Coll, Doctor en Medicina y Cirugía) 2015.
ISBN: 978-84-606-7992-9, Depósito Legal: B 13171-2015

27. *Atentados a la privacidad de las personas* (Discurso de ingreso del académico de honor Excmo. Sr. Dr. Enrique Lecumberri Martí, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Doctor en Derecho) 2015.
ISBN: 978-84-606-9163-1, Depósito Legal: B 17700-2015

28. *Panacea encadenada: La farmacología alemana bajo el yugo de la esvástica* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Francisco López Muñoz, Doctor en Medicina y Cirugía y Doctor en Lengua Española y Literatura y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Doctor en Derecho) 2015.
ISBN: 978-84-606-9641-4, Depósito Legal: B 17701-2015

29. *Las políticas monetarias no convencionales: El Quantitative Easing*” (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Juan Pedro Aznar Alarcón, Doctor en Economía y Administración de Empresas y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Luis Salido Banús, Doctor en Derecho) 2015.
ISBN: 978-84-608-299-1, Depósito Legal: B 25530-2015

30. *La utopía garantista del Derecho Penal en la nueva “Edad Media”* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Fermín Morales Prats, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José María Gay de Liébana Saludas, Doctor en Ciencias Económicas y Doctor en Derecho) 2015.
ISBN- 978-84-608-3380-2, Depósito Legal: B 26395-2015

31. *Reflexions entorn el Barroc* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Salvador de Brocà Tella, Doctor en Filosofia i lletres, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Gil Ribas, Doctor en Teologia) 2016.
ISBN- 978-84-608-4991-9, Depósito Legal: B 30143-2015

32. *Filosofia i Teologia a Incerta Glòria. Joan Sales repensa mig segle de cultura catalana* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Josep-Ignasi Saranyana i Closa, Doctor en teologia i doctor en filosofia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Francesc Torralba i Roselló, Doctor en teologia i doctor en filosofia) 2016.
ISBN- 978- 84- 608-5239-1, Depósito Legal: B 1473-2016

33. *Empresa familiar: ¿Sucesión? ¿Convivencia generacional?* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Miguel Ángel Gallo Laguna de Rins, Doctor en Ingeniería y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós Blanch, Doctor en Medicina y Cirugía) 2016.
ISBN- 978 84 6085663-4, Depósito Legal: B 3910-2016

34. *Reflexiones y alternativas en torno a un modelo fiscal agotado.* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Antoni Durán-Sindreu Buxadé, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Doctor en Derecho) 2016.
ISBN- 978-84-608-5834-8, Depósito Legal: B 4684-2016

35. *La figura del emprendedor y el concepto del emprendimiento.* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Antonio Pulido Gutiérrez, Doctor en Economía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Daniel Barquero Cabrero, Doctor en Ciencias Humanas, Sociales y Jurídicas y Doctor en Alta Administración de Empresas) 2016.
ISBN- 978-84-608-5926-0, Depósito Legal: B 4685-2016

36. *La Cirugía digestiva del siglo XXI* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Juan Carlos García-Valdecasas Salgado, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Xabier Añoveros Trias de Bes, Doctor en Derecho) 2016.
ISBN: 978-84-6086034-1, Depósito Legal: B 5802-2016

37. *Derecho civil, persona y democracia* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Alfonso Hernández-Moreno, Doctor en

Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Doctor en Derecho) 2016.
ISBN: 978-84-608-6838-5, Depósito Legal: B 7644-2016

38. *Entendiendo a Beethoven* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Francisco Javier Tapia García, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós Blanch, Doctor en Medicina y Cirugía) 2016.
ISBN: 978-84-608-7507-9, Depósito Legal: B 10567-2016

39. *Fútbol y lesiones de los meniscos* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Ramon Cugat Bertomeu, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós Blanch, Doctor en Medicina y Cirugía) 2016.
ISBN: 978-84-608-8578-8, Depósito Legal: B 12876-2016

40. *¿Hacia un nuevo derecho de gentes? El principio de dignidad de la persona como precursor de un nuevo derecho internacional* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Santiago J. Castellà Surribas, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Doctor en Derecho) 2016.
ISBN: 978-84-608-8579-5, Depósito Legal: B 14877-2016

41. *L'empresa més enllà de l'obra estètica* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Jordi Martí Pidelaserra, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresariales, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. José Luis Salido Banús, Doctor en Dret) 2016.
ISBN: 978-84-608-9360-8, Depósito Legal: B 15757-2016

42. *El reto de mejorar la calidad de la auditoria* (Discurso de ingreso del académico correspondiente Excmo. Sr. Dr. Frederic Borràs Pàmies, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Emili Gironella Masgrau, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2016.
ISBN: 978-84-608-9688-3, Depósito Legal: B 16347-2016

43. *Geografia, diffusione e organizzazione cristiana nei primi secoli del cristianesimo* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Angelo Di Berardino, Doctor en Teología - Doctor en Historia y Filosofía y contestación por el académico de número Excmo. y Mgfc. Sr. Rector Armand Puig i Tàrrach, Doctor en Sagrada Escritura) 2016.
ISBN: 978-84-617-5090-0, Depósito Legal: B 21706-2016

44. *Los cónsules de Ultramar y Barcelona* (Discurso de ingreso del académico correspondiente Excmo. Sr. Dr. Dr. Albert Estrada-Rius, Doctor en Derecho y Doctor en Historia y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Carlos Dante Heredia García, Doctor en Medicina y Cirugía) 2016.
ISBN: 978-84-617-5337-6, Depósito Legal: B 21707-2016

45. *El implante dental y la Osteointegración* (Discurso de ingreso del académico correspondiente Excmo. Sr. Dr. Carlos Aparicio Magallón, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós, Doctor en Medicina y Cirugía) 2016.
ISBN: 978-84-617-5598-1, Depósito Legal: B-22187-2016

46. *La empresa social compitiendo en el mercado: principios de buen gobierno* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. José Antonio Segarra Torres, Doctor en Dirección de Empresas y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Miguel Ángel Gallo Laguna de Rins, Doctor en Ingeniería Industrial) 2016.
ISBN: 978-84-617-5971-2, Depósito Legal: B-23123-2016

47. *Incertidumbre y neurociencias: pilares en la adopción de decisiones* (Discurso de ingreso del académico correspondiente Excmo. Sr. Dr. Jorge Bachs Ferrer, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Jaime Gil Aluja, Doctor en Ciencias Políticas y Económicas) 2016.
ISBN: 978-84-617-6138-8, Depósito Legal: B-23124-2016

48. *¿Puede el marketing salvar al mundo? Expectativas para la era de la escasez* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. José Luis Nuevo Iniesta, Doctor of Business Administration y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Miguel Ángel Gallo Laguna de Rins, Doctor en Ingeniería Industrial) 2016.
ISBN: 978-84-617-6499-0, Depósito Legal: B 24060-2016
49. *Calidad de vida de los pacientes afectados de cáncer de próstata según el tratamiento realizado* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Ferran Guedea Edo, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Albert Biete Sola, Doctor en Medicina y Cirugía) 2016.
ISBN: 978-84-617-7041-0, Depósito Legal: B 26030-2016
50. *Relazioni conflittuali nelle aziende familiari: determinanti, tipologie, evoluzione, esiti* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Salvatore Tomaselli, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales, Dirección de Empresa y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Miguel Ángel Gallo Laguna de Rins, Doctor en Ingeniería Industrial) 2017.
ISBN: 978-84-617-7820-1, Depósito Legal: B 1712 -2017
51. *Sobre el coleccionismo. Introducción a la historia* (Discurso de ingreso del académico correspondiente Excmo. Sr. Dr. Manuel Puig Costa, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós, Doctor en Medicina y Cirugía) 2017.
ISBN: 978-84-617-7854-6, Depósito Legal: B 1713-2017
52. *Teoria de la semblança i govern universitari* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Jaume Armengou Orús, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports) 2017.
ISBN: 978-84-617-8115-7, Depósito Legal: B 2853- 2017
53. *Història de la malaltia i de la investigació oncològica. Retorn als orígens* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Mariano Monzó Planella, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per

l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Joaquim Gironella Coll, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2017.

ISBN: 978-84-617-8179-9, Depósito Legal: B 2854-2017

54. *Diagnóstico precoz del Cáncer de Pulmón: El Cribado, una herramienta para avanzar en su curación* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. Laureano Molins López-Rodó, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós, Doctor en Medicina y Cirugía) 2017.
ISBN: 978-84-617-8457-8 , Depósito Legal: B 3937-2017
55. *Honor, crédito en el mercado y la exceptio veritatis* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. Felio Vilarrubias Guillamet, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós, Doctor en Medicina y Cirugía) 2017.
ISBN: 978-84-617-8867-5 , Depósito Legal: B 6307-2017
56. *La vida és una llarga oxidació* (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Dra. Nicole Mahy Géhenne, Doctora en Farmàcia, i contestació per l'acadèmic de número Excm Sr. Dr. Rafael Blesa González, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2017.
ISBN: 978-84-617-9179-8, Depósito Legal: B 6308-2017



RAD Tribuna Plural. La revista científica

REVISTA 1 - Número 1/2014

Globalización y repliegue identitario, *Ángel Aguirre Baztán*. El pensament cristià, *Josep Gil Ribas*. El teorema de Gödel: recursivitat i indecidibilitat, *Josep Pla i Carrera*. De Königsberg a Göttingen: Hilbert i l'axiomatització de les matemàtiques, *Joan Roselló Moya*. Computerized monitoring and control system for ecopyrogenesis technological complex, *Yuriy P. Kondratenko, Oleksiy V.Kozlov*. Quelques réflexions sur les problèmes de l'Europe de l'avenir, *Michael Metzeltin*. Europa: la realidad de sus raíces, *Xabier Añoveros Trias de Bes*. Discurs Centenari 1914-2014, *Alfredo Rocafort Nicolau*. Economía-Sociedad-Derecho, *José Juan Pintó Ruiz*. Entrevista, *Jaime Gil Aluja*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica: ISSN: 2385-345X

Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 404.

REVISTA 2 - Número 2/2014 *Monográfico Núm. 1*

I Acto Internacional: Global Decision Making.

2014: à la recherche d'un Humanisme renouvelé de El Greco à Nikos Kazantzakis, *Stavroula-Ina Piperaki*. The descent of the audit profession, *Stephen Zeff*. Making global lawyers: Legal Practice, Legal Education and the Paradox of Professional Distinctiveness, *David B. Wilkins*. La tecnología, detonante de un nuevo panorama universitario, *Lluís Vicent Safont*. La salida de la crisis: sinergias y aspectos positivos. Moderador: *Alfredo Rocafort Nicolau*. Ponentes: Burbujas, cracs y el comportamiento irracional de los inversores, *Oriol Amat Salas*. La economía española ante el hundimiento del sector generador de empleo, *Manuel Flores Caballero*. Tomando el pulso a la economía española: 2014, año de encrucijada, *José María Gay de Liébana Saludas*. Crisis económicas e indicadores: diagnosticar, prevenir y curar, *Montserrat Guillén i Estany*. Salidas a la crisis, *Jordi Martí Pidelaserra*. Superación de la crisis económica y mercado de trabajo: elementos dinamizadores, *José Luís Salido Banús*.

Indicadores de financiación para la gestión del transporte urbano: El fondo de comercio, El cuadro de mando integral: Una aplicación práctica para los servicios de atención domiciliaria, Competencias de los titulados en ADE: la opinión de los empleadores respecto a la

contabilidad financiera y la contabilidad de costes. Teoría de conjuntos clásica versus teoría de subconjuntos borrosos. Un ejemplo elemental comparativo. Un modelo unificado entre la media ponderada ordenada y la media ponderada. Predicting Credit Ratings Using a Robust Multi-criteria Approach.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica: ISSN: 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 588.

REVISTA 3 - Número 3/2014

Taula rodona: Microorganismes i patrimoni. Preàmbulo, *Joaquim Gironella Coll*. L'arxiu Nacional de Catalunya i la conservació i restauració del patrimoni documental, *Josep Maria Sans Travé, Gemma Goikoechea i Foz*. El Centre de Restauració Béns Mobles de Catalunya (CRBMC) i les especialitats en conservació i restauració, *Àngels Solé i Gili*. La conservació del patrimoni històric davant l'agressió per causes biològiques, *Pere Rovira i Pons*. Problemàtica general de los microorganismos en el patrimonio y posibles efectos sobre la salud, *Maria dels Àngels Calvo Torras*. Beyond fiscal harmonisation, a common budgetary and taxation area in order to construct a European republic, *Joan-Francesc Pont Clemente*. El microcrédito. La financiación modesta, *Xabier Añoveros Trias de Bes*. Extracto de Stevia Rebaudiana. *Pere Costa Batllori*. Síndrome traumático del segmento posterior ocular, *Carlos Dante Heredia García*. Calculadora clínica del tiempo de doblaje del PSA de próstata, *Joaquim Gironella Coll, Montserrat Guillén i Estany*. Miguel Servet (1511-1553). Una indignació coherent, *Màrius Petit i Guinovart*. Liquidez y cotización respecto el Valor Actual Neto de los REITs Españoles (Las SOCIMI), *Juan María Soriano Llobera, Jaume Roig Hernando*. I Acte Internacional: Global decision making. Resum. Entrevista, *Professor Joaquim Barraquer Moner*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica: ISSN: 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 376

REVISTA 4 - Número 4/2014

Sessió Acadèmica: La simetria en la ciència i en l'univers. Introducció, evocació del Dr. Jaume Vallcorba Plana, *David Jou Mirabent i Pilar Bayer i Isant*. La matemàtica de les simetries, *Pilar Bayer i Isant*, l'Univers

i les simetries trencades de la física, *David Jou Mirabent*. Sessió Acadèmica: La financiación de las grandes empresas: el crédito sindicado y el crédito documentario. Los créditos sindicados, *Francisco Tusquets Trias de Bes*. El crédito documentario. Una operación financiera que sustituye a la confianza en la compraventa internacional, *Xabier Añoveros Trias de Bes*. Sessió Acadèmica: Vida i obra d'Arnau de Vilanova. Introducció, *Josep Gil i Ribas*. Arnau de Vilanova i la medicina medieval, *Sebastià Giralte*. El *Gladius Iugulans Thomatistas* d'Arnau de Vilanova: context i tesis escatològiques, *Jaume Mensa i Valls*. La calidad como estrategia para posicionamiento empresarial, *F. González Santoyo*, *B. Flores Romero* y *A.M. Gil Lafuente*. Etnografía de la cultura de una empresa, *Ángel Aguirre Baztán*. L'inconscient, femení i la ciència, *Miquel Bassols Puig*. Organización de la producción: una perspectiva histórica, *Joaquim Bautista Valhondo* y *Francisco Javier Llovera Sáez*. La quinoa (*Chenopodium quinoa*) i la importancia del seu valor nutricional, *Pere Costa Batllori*.

El Séptimo Arte, *Enrique Lecumberri Martí*. "Consolatio" pel Dr. Josep Casajuana i Gibert, *Rosmarie Cammany Dorr*, *Jaume Gil Aluja* i *Josep Joan Pintó Ruiz*. The development of double entry: An example of the International transfer of accounting technology, *Christopher Nobes*. Entrevista, *Dr. Josep Gil Ribas*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica: ISSN: 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 460

REVISTA 5 - Número 1/2015

Sessió Acadèmica: Salut, economia i societat. Presentació, *M. dels Àngels Calvo Torras*. Descripción y valoración crítica de los diferentes sistemas sanitarios en Europa, *Joaquim Gironella Coll*. Efectos económicos en el sistema público de salud del diagnóstico precoz de las enfermedades, *Ana María Gil Lafuente*. Estar sano y encontrarse bien: El reto, *Rosmarie Cammany Dorr*. What is the greatest obstacle to development? *Alba Rocafort Marco*. Aceleradores globales de la RSE: Una visión desde España, *Aldo Olcese Santoja*. Zoonosis transmitidas por mascotas. Importancia sanitaria y prevención, *M. dels Àngels Calvo Torras* y *Esteban Leonardo Arosemena Angulo*. Seguretat alimentària dels aliments d'origen animal. Legislació de la Unió Europea sobre la fabricació de pinsos, *Pere Costa Batllori*. Panacea encadenada: La farmacología alemana

bajo el III Reich y el resurgir de la Bioética, *Francisco López Muñoz*. Laicidad, religiones y paz en el espacio público. Hacia una conciencia global, *Francesc Torralba Roselló*. Inauguración del Ciclo Academia y Sociedad en el Reial Cercle Artístic de Barcelona. Entrevista, *Dr. José Juan Pintó Ruiz*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica: ISSN: 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 356

REVISTA 6 - Número 2/2015

Sessió Acadèmica: Subrogación forzosa del acreedor. Presentación, *José Juan Pintó*. La subrogación Forzosa del acreedor: Concepto, Naturaleza, Finalidad y Efectos, *Alfonso Hernández Moreno*. La utilización de la subrogación forzosa en la práctica: Aspectos relevantes y controvertidos, *Francisco Echevarría Summers*. Methods of Modeling, Identification and Prediction of Random Sequences Base on the Nonlinear Canonical Decomposition, *Igor P. Atamanyuk, Yuriy P. Kondratenko*. Rien n'est pardoné!. *Stravroula-Ina Piperaki*. Seguretat alimentària dels aliments d'origen animal. Legislació de la Unió Europea sobre la fabricació de pinsos II. Pinsos ecològics, *Pere Costa Batllori*. The relationship between gut microbiota and obesity, *Carlos González Núñez, M. de los Angeles Torras*. Avidesa i fulgor dels ulls de Picasso, *David Jou Mirabent*. Problemática de la subcontratación en el sector de la edificación, *Francisco Javier Llovera Sáez, Francisco Benjamín Cobo Quesada y Miguel Llovera Ciriza*. Jornada Cambio Social y Reforma Constitucional, *Alfredo Rocafort Nicolau, Teresa Freixes Sanjuán, Marco Olivetti, Eva Maria Poptcheva, Josep Maria Castellà y José Juan Pintó Ruiz*. Inauguración del ciclo "Academia y Sociedad" en el Reial Cercle Artístic de Barcelona: Nuevas amenazas. El Yihadismo, *Jesús Alberto García Riesco*. Presentación libro "Eva en el Jardín de la Ciencia", *Trinidad Casas, Santiago Dexeus y Lola Ojeda*. "Consolatio" pel Dr. Jaume Vallcorba Plana, *Xabier Añoveros Trias de Bes, Ignasi Moreta, Armand Puig i Tàrrach*. Entrevista, *Dr. David Jou Mirabent*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica: ISSN: 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 400

REVISTA 7 - Número 3/2015 *Monográfico Núm.2*

II Acto Internacional: Congreso Internacional de investigación “Innovación y Desarrollo Regional”. Conferencia Inaugural: Lecciones de la crisis financiera para la política económica: austeridad, crecimiento y retos de futuro, *Aznar Alarcón, P., Gay de Liébana Saludas, J.M., y Rocafort Nicolau, A.*

Eje Temático 1. Gestión estratégica de las organizaciones: Diseño, operación y gestión de un modelo de negocio innovador, *Medina Elizondo, M. y Molina Morejón, M.* Matriz insumo producto como elemento de estrategia empresarial, *Towns Muñoz, J.A., y Tuda Rivas, R.* Valoración sobre la responsabilidad social de las empresas en la comarca lagunera, *De la Tèjera Thomas, Y.E., Gutiérrez Castillo, O.W., Medina Elizondo, E., Martínez Cabrera, H., y Rodríguez Trejo, R.J.* Factores de competitividad relacionados con la internacionalización. Estudio en el estado de Coahuila, *González Flores. O., Armenteros Acosta, M del C., Canibe Cruz, F., Del Rio Ramírez, B.* La contextualización de los modelos gerenciales y la vinculación estratégica empresa-entorno, *Medina Elizondo, M., Gutiérrez Castillo, O., Jaramillo Rosales, M., Parres Frausto, A., García Rodríguez, G.A.*

Gestión estratégica de las organizaciones. Los Estados Unidos de Europa, *Barquero Cabrero, J.D.* El análisis de la empresa a partir del Valor Añadido, *Martí Pidelaserra, J.* Factors influencing the decision to set up a REIT, *Roig Hernando, J., Soriano Llobera, J.M., García Cueto, J.I.*

Eje Temático 2: Gestión de la Innovación y desarrollo regional: Propuesta metodológica para la evaluación de ambientes de innovación empresariales. Aplicaciones en el estado de Hidalgo, México, *Gutiérrez Castillo, O.W., Guerrero Ramos, L.A., López Chavarría, S., y Parres Frausto, A.* Estrategias para el desarrollo de la competitividad del cultivo del melón en la comarca lagunera. *Espinoza Arellano, J de J., Ramírez Menchaca, A., Guerrero Ramos, L.A. y López Chavarría, S.* Redes de Innovación Cooperativa en la región lagunera. *Valdés Garza, M., Campos López, E., y Hernández Corichi, A.*

Ley general de contabilidad gubernamental. Solución informática para municipios menores de veinticinco mil habitantes, *Leija Rodríguez, L.* La innovación en la empresa como estrategia para el desarrollo regional, *González Santoyo, F., Flores Romero, B., y Gil Lafuente, A.M.* Aplicación de la Gestión del conocimiento a la cadena de suministro de la construcción. La calidad un reto necesario, *Llovera Sáez, F.J., y Llovera Ciriza, M.*

Eje Temático 3. Gestión del capital humano y cultura organizacional: Influencia del capital humano y la cultura emprendedora en la innovación como factor de competitividad de las pyme

industriales, *Canibe Cruz, F., Ayala Ortiz, I., García Licea, G., Jaramillo Rosales, M., y Martínez Cabrera, H.* Retos de la formación de empresarios competitivos de la región lagunera, México. Competencias estratégicas gerenciales y su relación con el desempeño económico en el sector automotriz de Saltillo. *Hernández Barreras, D., Villanueva Armenteros, Y., Armenteros Acosta, M. del C., Montalvo Morales, J.A. Facio Licera, P.M., Gutiérrez Castillo, O.W., Aguilar Sánchez, S.J., Parres Frausto, A., del Valle Cuevas, V.* Competencias estratégicas gerenciales y su relación con el desempeño económico en el sector automotriz de Saltillo, *Hernández Barreras, D., Villanueva Armenteros, Y., Armenteros Acosta, M. del C., Montalvo Morales, J.A.* Identificación y diseño de competencias laborales en las áreas técnicas de la industria textil en México. *Vaquera Hernández, J., Molina Morejón, V.M., Espinoza Arellano, J. de J.* Self-Perception of Ethical Behaviour. The case of listed Spanish companies, *García López, M.J., Amat Salas, O., y Rocafort Nicolau, A.* Descripción y valoración Económico-Sanitaria de los diferentes sistemas sanitarios en el espacio europeo, y de las unidades de hospitalización domiciliaria en las comunidades autónomas de España, *Gironella Coll, J.* El derecho público en el Quijote. Derecho de gentes y derecho político, *Añoveros Trias de Bes, X.*

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica: ISSN: 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 558

REVISTA 8 - Número 4/2015

Sessió Acadèmica: l'Aigua, una visió interdisciplinària. Presentació, *M. dels Àngels Calvo Torres*. El agua: Características diferenciales y su relación con los ecosistemas, *M. dels Àngels Calvo Torres*. L'Aigua en l'origen i en el manteniment de la vida, *Pere Costa Batllori*. Planeta oceàno, pasado, presente y futuro desde una visión particular. Proyecto AQVAM. Aportación sobre el debate del agua. Fausto García Hegardt. Sesión Académica: Ingeniería y música. Presentación, *Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra*. Las comunicaciones móviles. Presente y futuro, *Ramon Agustí*. Sessió Acadèmica: Debat sobre la religió civil. Presentació, *Francesc Torralba Roselló*. La religió verdadera, *Josep Gil Ribas*. La religión civil, Ángel Aguirre *Baztán*, La religión en la que todos los hombres están de acuerdo, *Joan-Francesc Pont Clemente*. Aportació al debat sobre la religió, *Josep Gil Ribas*. El camino hacia la libertad: el legado napoleónico en la independencia de México, *Enrique Sada Sandoval*.

Los ungüentos de brujas y filtros de amor en las novelas cervantinas y el papel de Dioscórides de Andrés Laguna, *Francisco López Muñoz y Francisco Pérez Fernández*. La lingüística como economía de la lengua. *Michael Metzeltin*. Situación de la radioterapia entre las ciencias, *Santiago Ripol Girona*. Conferencia “Las Fuerzas Armadas y el Ejército de Tierra en la España de hoy”, *Teniente General Ricardo-Álvarez-Espejo García*. Entrevista, *Dr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica: ISSN: 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 410

REVISTA 9 - Número 1/2016

Sessió Acadèmica: Unitats canines d'odorologia. Usos actuals i noves perspectives, *M. dels Àngels Calvo i Lluís Pons Anglada*. La odisea de la voz. La voz y la ópera. Aspectos médico-artísticos. *Pedro Clarós, Marcel Gorgori*. Sessió Acadèmica: La bioeconomía, nou paradigma de la ciència. Presentación, *M. dels Àngels Calvo*, liEconomía ecológica: per una economía que faci les paus amb el planeta, *Jordi Roca*. Capital natural versus desarrollo sostenible, *Miquel Ventura*, Sesión Académicas Multidisciplinaria: Accidente nuclear de Chernóbil. El accidente de la central nuclear de Chernóbil. Controversias sobre los efectos sobre la salud 30 años después, *Albert Biete*. Los efectos sobre el medio animal, vegetal y microbiano, *M. dels Àngels Calvo*, El cost econòmic de l'accident de Txernòbil: una aproximació, *Oriol Amat*. La visión del ingeniero en el accidente y actuaciones reparativas posteriores, *Joan Olivé*. Chernóbil y Fukushima: La construcción diferencial mediática de una misma realidad, *Rosmarie Cammany*. El virreinato de la Nueva España y la Bancarrota del Imperio Español, *Enrique Sada Sandoval*. Mistakes and dysfunctions of “IRR” an alternative instrument “FYR”, *Alfonso M. Rodríguez*. El derecho y la justicia en la obra de Cervantes, *Xabier Añoveros Trias de Bes*. Arquitectura motivacional para hacer empresa familiar multigeneracional, *Miguel Angel Gallo*. La vida de Juan II de Aragón (1398-1479) tras la operación de sus cataratas, *Josep M. Simon*. PV Solar Investors Versus the kingdom of Spain: First state victory, at least 27 more rounds to go, *Juan M. Soriano y José Ignacio Cueto*. Entrevista, Dra. M. dels Àngels Calvo Torras.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica ISSN 2385-345X
Depósito legal: B 12510-2014 Págs.418

REVISTA 10 - NÚMERO 2/2016 *Homenajes Núm. 1*

Presentación a cargo del Académico Numerario Excmo. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Discurso de ingreso de la Académica de Honor Excm. Sra. Dra. Rosalía Arteaga Serrano. Trabajo aportado por la nueva Académica de Honor: *Jerónimo y los otros Jerónimos*. Presentación a cargo del Académico Numerario Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós Blanch. Discurso de ingreso de la Académica de Honor Excm. Sra. Dra. Leslie C. Griffith. Trabajos aportados por la nueva Académica de Honor: *Reorganization of sleep by temperatura in Drosophila requires light, the homeostat, and the circadian clock, A single pair of neurons links sleep to memory consolidation in Drosophila melanogaster, Short Neuropeptide F Is a Sleep-Promoting Inhibitory Modulator*. Presentación a cargo del Académico Numerario Excmo. Sr. Dr. Josep-Ignasi Saranyana Closa. Discurso de ingreso del Académico de Honor Excmo. Sr. Dr. Ernesto Kahan. Trabajo aportado por el nuevo Académico de Honor: *Genocidio*. Presentación a cargo del Académico Numerario Excmo. Sr. Dr. Juan Francisco Corona Ramon. Presentación del Académico de Honor Excmo. Sr. Dr. Eric Maskin. Trabajos aportados por el nuevo Académico de Honor: *Nash equilibrium and welfare optimality, The Folk theorem in repeated games with discounting or with incomplete information. Credit and efficiency in centralized and decentralized economies*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica ISSN 2385-345X
Depósito legal: B 12510-2014 Págs.384

REVISTA 11 - Número 3/2016

Sesión Académica: Medicamentos, genes y efectos terapéuticos. *M. dels Àngels Calvo, Joan Sabater Tobella*. Sessió Acadèmica: Ramon Llull (Palma, 1232-Tunis, 1316). Presentació, *Josep Gil Ribas*. Ramon Llull. Vida i obra, *Jordi Gayà Estelrich*. L'art com a mètode, *Alexander Fidora*. El pensament de Ramon Llull, *Joan Andreu Alcina*. Articles – Artículos: Los animales mitológicos como engendro de venenos y antídotos en la España Áurea: a propósito del basilisco y el unicornio en las obras literarias de Lope de Vega, *Cristina Andrade-Rosa, Francisco López-Muñoz*. El poder en la empresa: Postestas y Auctoritas, *Miguel Ángel Gallo Laguna de Rins*. El efecto del Brexit en la validez de las cláusulas arbitrales existentes con Londres como sede del arbitraje y en la decisión de las partes de pactar a futuro cláusulas arbitrales con Londres como sede del arbitraje, *Juan Soriano Llobera, José Ignacio García Cueto*. Desviaciones bajo el modelo de presupuesto flexible: un modelo

alternativo, *Alejandro Pursals Puig*. Reflexiones en torno a la economía del conocimiento, *Leandro J. Urbano*, *Pedro Aznar Alarcón*. Lliurament del títol de Fill Il·lustre de Reus al Dr. Josep Gil i Ribas (21.09.2016), *Josep-Ignasi Saranyana Closa*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica ISSN 2385-345X
Depósito legal: B 12510-2014 Págs.316

REVISTA 12 - Número 4/2016 *Homenajes Núm.2*

Discurso de ingreso del Académico de Honor *Excmo. Sr. Dr. Aaron Ciechanover*, presentación a cargo del Académico Numerario *Excmo. Sr. Dr. Rafael Blesa González*. Discurso de ingreso del Académico de Honor *Excmo. Sr. Dr. Josep Maria Gil-Vernet Vila*, presentación a cargo del Académico de Número *Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós Blanch*. Discurso de ingreso del Académico de Honor del *Excmo. Sr. Dr. Björn O. Nilsson*, presentación a cargo de la Académica de Número *Excma. Sra. Dra. Maria dels Àngels Calvo Torres*. Discurso del Académico de Honor *Excmo. Sr. Dr. Ismail Serageldin*, presentación a cargo de la Académica de Honor, *Excma. Sra. Dra. Rosalía*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X. Edición electrónica ISSN 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014 Pags 272

REVISTA 13 - Número 5/2016

Debate: El impacto del BREXIT en la economía española y en el resto de países de la UE. *Oriol Amat Salas*, *Santiago José Castellà Surribas*, *Juan Francisco Corona Ramón* y *Joan-Francesc Pont Clemente*. Debate: Titanic, Cómo tomar imágenes a 3800 metros de profundidad. El corto viaje del Titanic- Seguridad marítima, antes y después del Titánic, *Jaime Rodrigo de Larrucea*. El naufragio del Titanic y sus enseñanzas, *Frederic Malagelada Benapres*. ¿Arqueología subacuática a 4000 metros de fondo?, *Pere Izquierdo i Tugas*. Los límites de la imagen submarina, *Josep Maria Castellví*. Conférence sur la mission Aout 2016 Sur l'Eclairage du Titanic, *Christian Petron*. Moderador del Debate, *Andrés Clarós Blanch*. Al grito de nación: Mompox y Cartagena, precursoras en la independencia de Colombia, *Enrique Sada Sandoval*. Satisfacción de los alumnos con el plan de estudios de las licenciaturas

en educación primaria y preescolar, *Rocío del Carmen López Muñiz*. Degradación ambiental del agua subterránea en el entorno de la gestión gubernamental de los recursos Hídricos, México, *José Soto Balderas*. La Formazione Generazionale nelle Aziende Familiari, *Salvatore Tomaselli*. La fagoterapia y sus principales aplicaciones en veterinaria, *Diego Morgades Gras, Francesc Josep Ribera Tarifa, Sandra Valera Martí y M. dels Àngels Calvo Torras*. Aproximació al món d'Àusias March, *Salvador de Brocà Tella*. Diseño estratégico para el reemplazo de equipo en la empresa, *González Santoyo, F, F. Flores Romero y Gil Lafuente, Ana Maria*. The end of accounting. Discurso de ingreso como Académico Correspondiente del Excmo. Sr. Dr. Baruch Lev y discurso de contestación del Excmo. Sr. Dr. Oriol Amat Salas. Entrevista, Dra. Miguel Ángel Gallo Laguna de Rins.

Edición impresa ISSN: 2339-997X. Edición electrónica ISSN 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014 Pags 316





RAFAEL BLESA es llicenciat en Medicina i Cirurgia, UAB (1975).

Residència Neurologia a l'Hospital de Sant Pau (1976 a 1980). Metge adjunt Servei de Neurologia de l'Hospital Clínic (1982).

Del 1989 a 1991 adjunt de recerca a Experimental Therapeutic Branch, NINDS, NIH, Bethesda, Maryland, (USA). Professor associat Facultat de Medicina, UB.

Des del 2003 Director del Servei de Neurologia de l'Hospital de Sant Pau. Professor associat Facultat de Medicina, UAB (2007).

Acadèmic Numerari de la Reial Acadèmia Europea de Doctors (2010). Professor Titular de Universitat (acreditat, ANECA, 2014), Catedràtic (acreditat, Recerca Avançada, Agència per a la Qualitat del Sistema Universitari de Catalunya, 2015). Membre de American Neurological Association i American Academy of Neurology.

Altres càrrecs: Delegat espanyol World Federation of Neurology i European Board of Neurology, President de la Societat Catalana de Neurologia i del Comitè Assessor del tractament farmacològic de la malaltia d'Alzheimer de la Generalitat de Catalunya.

Membre del Comitè Mèdic Científic de l'Alzheimer Disease International i President de la Conferència Nacional Alzheimer des del 2001. Les principals línies de recerca: normalització i validació d'escales per la demència, desenvolupament de noves estratègies terapèutiques per l'Alzheimer, l'estudi dels factors de risc genètics en les demències neurodegeneratives, i marcadors d'amilode i Tau cerebral mitjançant Tomografia per Emissió de Positrons. Ha publicat 2 llibres, 37 capítols de llibre i més de 180 articles en revistes amb factor d'impacte.

“On meurt toujours trop tôt – ou trop tard. Et cependant la vie est là, terminée. Tu n’es rien d’autre que ta vie”.

Jean-Paul Sartre

“Vous n’échouez jamais, tant que vous n’arrêtez pas d’essayer”.

Albert Einstein

*“We shall not cease from exploration
And the end of all our exploring
Will be to arrive where we started
And know the place for the first time”.*

T.S. Eliot

Nicole Mahy Géhenne

1914 - 2014

Col·lecció Reial Acadèmia Europea de Doctors



Generalitat
de Catalunya

