

Entendiendo la biología y funcionamiento de las células madre pluripotentes: un viaje en el tiempo para generar mini-órganos *à la carte* en el laboratorio

Nuria Montserrat Pulido



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

BARCELONA - 1914



NURIA MONTSERRAT PULIDO. Es Doctora «*Cum Laude*» en Biología por la Universidad de Barcelona en 2006. 2001, Máster Universitario en Experimentación Biológica. Pertenece a diversas sociedades científicas y ha obtenido varios premios, incluyendo el Premio investigación básica en nefrología Fundación Íñigo Álvarez de Toledo (2019); Premio “Constantes y Vitales” a la mejor publicación biomédica (2020); Young Investigator EMBO Award (2020), entre otros. Se le considera pionera a nivel internacional en la reprogramación y diferenciación de células madre pluripotentes y en el campo de la generación de organoides de riñón para comprender el desarrollo de este órgano y para aplicaciones en medicina de precisión. Sus trabajos se han publicado en revistas prestigiosas del ámbito, incluyendo *Cell*, *Cell Stem Cells*, *Nature*, *Nature Materials*, entre otras. Ha realizado cientos de presentaciones participando como invitada de honor en foros científicos, sociales y económicos nacionales e internacionales. Cabe destacar su papel como divulgadora científica y mentora para niñas y mujeres en el ámbito científico. Ha sido comisaria electa en la primera y segunda edición de la Bienal Ciencia y Ciudad de Barcelona. Ha compaginado su trayectoria en investigación científica igualmente con la gestión (primero como adjunta a la dirección del Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona bajo la dirección del reputado científico español Juan Carlos Izpisua Belmonte; y más recientemente como adjunta a la dirección en traslación e innovación clínica en el Instituto de Bioingeniería de Cataluña bajo la dirección del físico y catedrático Josep Samitier). Así mismo, recientemente la Dra. Montserrat ha sido seleccionada por el Instituto de Salud Carlos III como coordinadora de la Plataforma Nacional de Biobancos y Biomodelos del Instituto. Su investigación en el ámbito de las células madre pluripotentes y la generación de micro-órganos humanos ha sido reconocida en dos ocasiones por el prestigioso consejo europeo de investigación (del inglés European Research Council-ERC), quién ha financiado en dos ocasiones la actividad de la Dra. Montserrat en estos campos de investigación (ERC-Starting Grant 2014 y ERC-Consolidator Grant 2020).

**Entendiendo la biología
y funcionamiento de
las células madre
pluripotentes: un viaje
en el tiempo para generar
mini-órganos *à la carte*
en el laboratorio**

Excma. Sra. Dra. Nuria Montserrat Pulido

Entendiendo la biología y funcionamiento de las células madre pluripotentes: un viaje en el tiempo para generar mini-órganos *à la carte* en el laboratorio

Discurso de ingreso en la Real Academia Europea de Doctores, como
Académica de Número, en el acto de su recepción
el 31 de mayo, de 2021

por

Excma. Sra. Dra. Nuria Montserrat Pulido
Doctora en Biología

Y contestación del Académico de Número

Excmo. Sr. Dr. José Ramón Calvo Fernández
Doctor en Medicina y Doctor en Cirugía

COLECCIÓN REAL ACADEMIA EUROPEA DE DOCTORES



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

www.raed.academy

© Nuria Montserrat Pulido
© Real Academia Europea de Doctores

La Real Academia Europea de Doctores, respetando como criterio de autor las opiniones expuestas en sus publicaciones, no se hace ni responsable ni solidaria.

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización escrita de los titulares del “Copyright”, bajo las sanciones establecidas en las leyes, la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático y la distribución de ejemplares de ella mediante alquiler o préstamos públicos.

Producción Gráfica: Ediciones Gráficas Rey, S.L.

Impreso en papel offset blanco Superior por la Real Academia Europea de Doctores.

ISBN: 978-84-09-29494-7

D.L: B 10169-2021

Impreso en España –Printed in Spain- Barcelona

Fecha de publicación: mayo 2021

❖ PRESENTACIÓN

Excelentísimo Señor Presidente de la Real Academia Europea de Doctores, Dr Alfredo Rocafort,
Excelentísimos Señoras y Señores miembros de la Junta de Gobierno de la Academia, Excelentísimos Señoras y Señores Académicos, Excelentísimas e Ilustrísimas autoridades,
Magníficos y Excelentísimos Rectores,
Ilustres colegas,
Queridos amigos, Señoras y Señores,
Querida familia,

En primer lugar, quería expresar mi más sincero agradecimiento al Señor Presidente de la Real Academia Europea de Doctores, el Excelentísimo Señor Doctor Alfredo Rocafort Nicolau, a toda la junta directiva, y a los académicos que me han honrado por acogerme en esta Real institución que desde siempre he admirado profundamente.

Agradecerle también al Excelentísimo Señor Doctor José Ramón Calvo, que haya accedido a realizar la contestación de mi ingreso, así como la hermosa amistad que hemos compartido durante estos últimos años.

De bien pequeña, acompañaba a mi padrino con mis primos a pescar y cazar lagartijas durante los veranos y en las vacaciones de semana santa con mis padres íbamos a ver los olivos de la familia en un pueblo de la provincia de Jaén. Ya desde mi infancia me fascinaba el campo de la exploración biológica. Entender por qué algunos animales podían regenerar, o cómo

los olivos milenarios no se cansaban cada año de brindarnos una nueva cosecha.

Durante mi carrera universitaria, en la Facultad de Biología en la Universidad de Barcelona, tuve la suerte de encontrar profesores maravillosos. El Profesor Josep V. Planas, fue el director de mi máster experimental en biología, y la primera persona que me enseñó a coger una pipeta y diseñar experimentos. Mis estudios de máster se centraron en entender la maduración de los folículos ováricos y el metabolismo glucídico. Para ello, utilizamos el modelo de pez de salmón, un modelo animal fascinante. A los profesores Isabel Navarro (ahora catedrática en el Departamento de Fisiología Animal) y Joaquín Gutiérrez (catedrático ya en aquellos años en el mismo Departamento), ambos fueron mis directores de tesis. En ese momento ambos tenían edades parecidas a la que tengo en este momento y tenían también hijos pequeños, de la misma edad que los míos ahora. Sin darse cuenta, ellos fueron un ejemplo para mí, me demostraron, cada día, que el esfuerzo tiene su recompensa. Gracias a ellos tuve la suerte de hacer la tesis en fisiología animal utilizando modelos animales como los peces teleósteos, que poseen capacidad regenerativa en su musculatura esquelética. Así, pude realizar dos estancias en laboratorios europeos, primero en el Departamento de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina en la Universidad de Zurich, y posteriormente en el Instituto Nacional de Investigaciones Agronómicas en Rennes (Francia). Mis supervisores de laboratorio durante todos esos años de formación doctoral me enseñaron competencias científicas y técnicas que aún me acompañan, pero sobre todo, cómo trabajar en colaboración, con equipos de investigación no sólo de Europa, también de Rusia y Estados Unidos. Mi tesis se centró en entender el papel del metabolismo glucídico y los factores de crecimiento tipo insulina en la regeneración de la musculatura esquelética.

Otra persona clave en mi vida profesional fue el Dr. Jaime Prat, patólogo y Jefe del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Santa Creu y Sant Pau. Fue un año y medio intenso y muy enriquecedor para mí. También con el patólogo Enrique Lerma, una bellísima persona y gran tutor.

Después, gracias a una beca competitiva (Juan de la Cierva) pude iniciar mi segunda estancia post doctoral en el laboratorio del Dr. Juan Carlos Izpisúa. Siempre tan humilde e inspirador, con su ejemplo y pasión por la biología de desarrollo y con un ánimo insaciable para comprender por qué nuestros órganos enferman o envejecen; los años que pude trabajar junto a él, resultaron ser determinantes para mí a nivel personal y profesional. Otra vez, él me demostró que la constancia y la perseverancia son fundamentales para conseguir todo lo que uno se plantea.

He tenido tanta suerte en mi trayectoria profesional! Quisiera proseguir con otro reconocimiento a todas las personas que contribuyeron a mi formación a lo largo de todos estos años. Mis compañeros de laboratorio durante el doctorado (Dra. Amaya Albalat, Dr. Jordi Morata, Dra. Bárbara Castellana y Dra. Mònica Díaz) así como colegas de profesión en todas las fases de mi carrera de investigación (sobre todo a mis estimados amigos Cristina Pons, la Dra. Cristina Eguizábal y el Dr. Adamo). Ahora ya establecida como jefa de grupo en el Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC), quiero también agradecer al Director, Josep Samitier, y a los miembros del comité de selección que apostaron por mí en aquel momento que presenté mi propuesta para establecer mi laboratorio en mini-órganos en el año 2014 (Profesor Roger D.Kamm del Instituto MIT, con quién tengo la suerte de poder trabajar hoy en día, entre otros).

Gracias infinitas al Dr. Miquel Gómez, mi mentor en el ámbito de gestión y ahora uno de mis mejores amigos. También

al Dr. Josep María Campistol, a la Dra. María Eugenia Fernández, al Dr. Pere Gascón y a la Dra. Pura Muñoz, gracias por escucharme siempre y apoyarme. Gracias infinitas también a la Dra. Elena Garreta, quién me ha acompañado y me ha enseñado tanto en el ámbito personal y profesional. Gracias inmensas también a la Dra. Carmen Hurtado del Pozo, una persona excelente y generosa. Gracias también a las Dras. Carolina Tarantino, Lorena de Oñate y Patricia Prado, y a todos los estudiantes, compañeros y colaboradores que habéis estado y seguís estando en el laboratorio en IBEC.

Para finalizar, agradecer y dedicarle este discurso a mi familia, mis tíos y mis primos. Pero sobre todo a mis cuatro hermanos mayores, fuente de inspiración y amor en todos los momentos de mi vida. A mis padres dos personas fuertes y trabajadoras, tan comprensivas y cariñosas, los mejores padres del mundo. Pero además quiero hacer una mención especial a mi madre, un ejemplo de esfuerzo, trabajo y generosidad.

Y a mi marido, David, quién me ha acompañado durante estos últimos dieciséis años intensos de trabajo, siempre orgulloso de mi, siempre feliz y siempre mi mejor amigo. Gracias por acompañarme en este camino de la investigación con nuestros hijos Valentina, Sofía y David-sin duda, ellos son el mejor proyecto de nuestra vida.



ÍNDICE

PRESENTACIÓN	7
DISCURSO DE INGRESO	13
INTRODUCCIÓN	13
1. MEDICINA REGENERATIVA	15
1.1. Células madre: tipos y aplicaciones.....	17
1.1.1 Células madre embrionarias (CMEs).	19
1.1.2. Células madre de pluripotencia inducida (CMPI).....	21
1.1.2.1 <i>Células madre pluripotentes inducidas (CMPIs): buscando</i> <i>la fuente celular para la reprogramación somática perfecta..</i>	23
1.1.2.2. <i>Desarrollo de nuevas tecnologías para generar CMPIs</i> <i>seguras.....</i>	25
1.1.3. Células madre adultas.....	27
1.1.4. Células somáticas.....	29
2. ORGANOIDES DE RIÑÓN	31
2.1. Impacto de la biología del desarrollo del riñón en la generación de organoides de riñón	31
2.2. Evolución de cultivos 3D en la historia de los organoides	
2.3. Organoides de riñón: cómo generar micro-órganos en el laboratorio a partir de células madre pluripotentes	33
2.3.1. Principales hitos en el campo de la derivación de organoides renales.....	35
2.3.2. Principales desafíos en el campo de la derivación de organoides renales.....	43
2.4. Organoides de riñón derivados de células madre para entender la infección por SARS-CoV-2 y estudiar la COVID19.....	47
3. BIBLIOGRAFÍA	53
DISCURSO DE CONTESTACIÓN	73
Publicaciones de la Real Academia Europea de Doctores	85



❖ INTRODUCCIÓN

A principios de 1998 se demostró que las células madre pluripotentes se podían derivar de la masa celular interna del blastocisto embrionario, dando como resultado células madre embrionarias (CMEs). Desde ese momento, las CMEs representaron una nueva fuente para el estudio del desarrollo de tejidos en nuestra especie. Posteriormente, la posibilidad de generar células madre pluripotentes inducidas (CMPi) a partir de células de pacientes mediante reprogramación somática supuso un avance sin precedentes en el campo de la medicina regenerativa. Recientemente, el campo ha puesto en relieve que es posible aprovechar la capacidad de las células madre pluripotentes de auto-organizarse y diferenciarse para generar mini-órganos en el laboratorio. Estas observaciones han ayudado a comprender mejor los programas tempranos que dictan la función y disfunción en nuestros tejidos y órganos, identificando incluso mecanismos moleculares para tratar enfermedades humanas. En conjunto, estos hallazgos son fruto de estudios pioneros que datan de finales del mil ochocientos en el campo de la biología del desarrollo, los avances desde hace varias décadas en ingeniería genética y la bioingeniería. Este viaje en la historia de los mini-órganos tiene varios puntos de partida, y destacan estudios de principios del siglo pasado en los cuales zoólogos y médicos se preguntaban por las leyes que debían regir cómo y por qué se formaban los organismos multicelulares. Gracias a esos estudios, muchas veces planteados con modelos experimentales tales como el pollo o la rana, se pudieron empezar a contestar cuestiones fundamentales acerca de la especificación de los tejidos y también a desarrollar técnicas para el cultivo de

órganos de estos animales ex vivo. Hoy en día, más de cien años después, laboratorios de todo el mundo seguimos admirando y repasando esas observaciones a la hora de generar mini-riñones. Aquí, vamos a realizar un viaje en el tiempo para explicar la historia de los mini-riñones, algo que a veces ha sonado a ciencia ficción. Veremos la importancia de mirar al pasado en la historia de la biología del desarrollo para generar estas versiones micrométricas de nuestros órganos que ahora nos permiten entender el desarrollo del tejido y la enfermedad renal, incluso del papel del riñón en la enfermedad COVID19.



❖ 1. MEDICINA REGENERATIVA

El término “Medicina Regenerativa” se encontró por primera vez en un artículo sobre administración hospitalaria publicado por Leland Kaiser en 1992. Al escribir sobre tecnologías futuras, Kaiser definió “una nueva rama de la medicina que intenta cambiar el curso de las enfermedades crónicas y, en muchos casos, regenerar sistemas de órganos cansados y defectuosos”. La Medicina Regenerativa comprende múltiples áreas de investigación, por lo que puede definirse como “un campo interdisciplinario de investigación y aplicaciones clínicas enfocadas en la reparación, reemplazo o regeneración de células, tejidos u órganos para restaurar la función deteriorada resultante de cualquier causa, incluidos defectos congénitos, enfermedades, trauma” (Daar y Greenwood 2007). Existe una amplia variedad de tecnologías que pueden contribuir a lograr este objetivo. Algunas metodologías que consisten en técnicas de terapia celular, ingeniería de tejidos, terapia génica e ingeniería biomédica, así como tratamientos más tradicionales que involucran productos farmacéuticos, biológicos y dispositivos. La Medicina Regenerativa en general es la nueva disciplina clave con verdadero potencial para cambiar el campo de la atención médica actual de un estilo tradicional de atención médica reactiva a uno preventivo y restaurativo.

Las enfermedades degenerativas en los seres humanos se caracterizan por la pérdida o mal funcionamiento de tipos celulares específicos. A menudo, el reemplazo de todo el órgano representa el único tratamiento efectivo (por ejemplo, trasplante cardíaco). No obstante, los suministros de donantes siguen siendo

escasos para la demanda clínica. En este sentido, la terapia celular es uno de los enfoques más importantes para la regeneración de tejidos y, en algunos casos, es la única alternativa factible al trasplante de órganos completos. El reemplazo celular consiste en el trasplante de células funcionales, de origen autólogo o heterólogo, ya diferenciadas o capaces de diferenciarse al tipo celular específico afectado durante el desarrollo de la enfermedad de estudio. Por ejemplo, las transfusiones de sangre son buenos ejemplos de primeros tratamientos de terapia celular exitosos. Cabe destacar que ya en 1828 el Dr. James Blundell realizó la primera transfusión de sangre humana exitosa para el tratamiento de la hemorragia posparto (**Figura 1**).



Figura 1. Primera terapia celular en humanos. Primera transfusión de sangre exitosa en humanos realizada por el Dr. James Blundell en 1828 para el tratamiento de la hemorragia posparto de una mujer. Imagen de Blundell, J.: Experimentos sobre la transfusión de sangre con la jeringa. M. Chir. Tr. 9: 56-92, 1828 (Londres). Imagen de aparato del Dr. James Blundell para realizar tales experiments (Fuente de la imagen: Science Museum Group Collection © The Board of Trustees of the Science Museum).

Desde ese momento, se han demostrado otros tratamientos exitosos de trasplante celular a lo largo del último siglo en el campo sanguíneo. Desde el año 1968 el trasplante alogénico de médula ósea se ha convertido en un protocolo bien establecido y sigue siendo el tratamiento de elección para tratar muchos trastornos sanguíneos en la actualidad, incluidas las anemias (Sebastiano et al. 2011; Wagner et al. 2007; Yoshida et al. 2014), leucemias. (Keating et al. 2013), linfomas

(Appelbaum et al. 2015) y enfermedades raras de inmunodeficiencia (Griffith et al. 2014).

1.1. Células madre: tipos y aplicaciones.

Hasta la fecha no ha habido ninguna terapia de sustitución celular tan efectiva como el trasplante alogénico de médula ósea. De hecho, el campo de la Medicina Regenerativa lleva décadas trabajando en la identificación de una fuente celular capaz de restablecer la función de los tejidos y órganos. Entre las diferentes fuentes celulares, las células madre representan una de las áreas de estudio más intensas en el campo de la Terapia Celular.

Las células madre poseen diferentes identidades y características, que vienen dictadas por su capacidad de diferenciación y el momento en el cual se pueden aislar de organismo (**Figura 2**). Atendiendo a estos criterios, las células madre se clasifican en células madre totipotentes, células madre pluripotentes, células madre multipotentes o células madre unipotentes. Las células madre que pueden diferenciarse a cualquier tipo de célula presente en un organismo se denominan células madre totipotentes. Como tal, las **células madre totipotentes** solo existen después de fertilización del óvulo por parte del espermatozoide. La célula madre totipotente es el cigoto, que representa la única célula con potencial de dar lugar a un organismo completo in vivo. Más adelante, durante el desarrollo del embrión, las células madre totipotentes darán lugar a cualquier tipo de célula de las tres capas germinales del embrión (ectodermo, mesodermo y endodermo) y de las células de la capa de citotrofoblasto de la placenta (SJ 1977). Las **células madre pluripotentes** (PSC), existen en la masa celular interna (MCI) de embriones de implantación pleural (entre los días 5 y 6 durante el desarrollo del embrión humano), y se refieren a células capaces de diferen-

ciarse a cualquier tipo de célula derivada de la tres capas germinales embrionarias; es decir, células derivadas del ectodermo (tejidos epidérmicos y sistema nervioso), mesodermo (músculo, sangre, hueso, etc.) y endodermo (tracto gastrointestinal, pulmones, etc.). Las **células multipotentes** o progenitoras tienen potencial de diferenciación para múltiples tipos celulares pero específicos de tejido. Estas células se pueden encontrar en la edad adulta y son responsables de la regeneración o reparación de determinados tejidos. Las células madre hematopoyéticas (CMHs) son células madre multipotentes capaces de diferenciarse entre sí (de autorrenovarse) y en varios tipos de células sanguíneas especializadas, incluidos linfocitos, monocitos, neutrófilos, etc. Sin embargo, las CMH no pueden diferenciarse a células óseas, por ejemplo (Aleros 2015). Por último, las **células madre unipotentes**, tienen la capacidad de diferenciarse o dar lugar a un único tipo de célula in vivo, como, por ejemplo, las células madre musculares, que tienen capacidad de activarse y dar lugar a una fibra muscular.

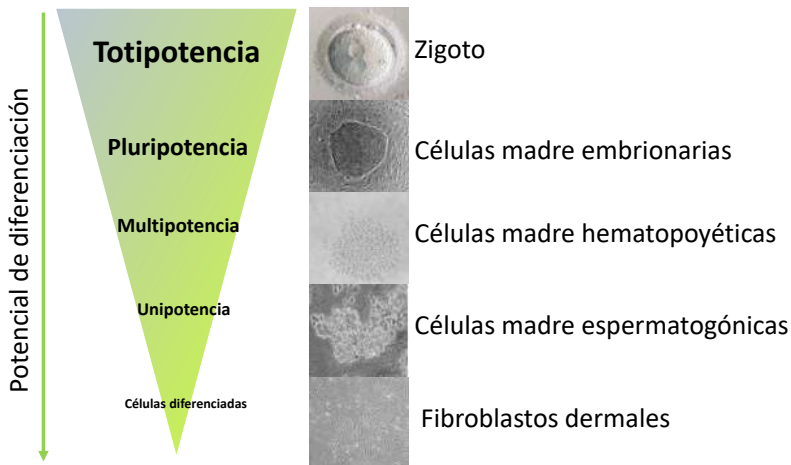


Figura 2. Potencial de diferenciación de diversas fuentes celulares a lo largo del desarrollo embrionario. El cigoto es la única entidad viva con capacidad de totipotencia. Esta capacidad se va perdiendo a lo largo de su desarrollo, y es ya en los días tempranos del

desarrollo (días 5 y 6 durante la gestación en la especie humana) dónde encontramos las células madre embrionarias con capacidad pluripotente. A lo largo del desarrollo embrionario y en la vida post-natal existen diferentes tipos de células atendiendo a su capacidad de diferenciación.

Durante los últimos años una intensa investigación ha tratado de identificar cuáles son los eventos moleculares y celulares clave que regulan las propiedades y capacidades de las CMEs, así como el potencial de diferenciación. Hoy en día es bien sabido que, en determinadas condiciones controladas, se puede inducir y guiar a estas células para que se conviertan en células funcionales específicas de tejidos u órganos. Curiosamente, los experimentos pioneros realizados a partir de CMEs derivadas de embriones de diferentes especies animales, mostraron que la transferencia de núcleos de células madre y/o células somáticas adultas a ovocitos enucleados, podría conducir a la formación de células de las tres capas germinales del embrión, y lo más importante, a la formación de animales vivos completos (GURDON JB, ELSDALE TR 1958; Gurdon 2013; Gurdon & Byrne 2005; Hochedlinger & Jaenisch 2002; Wilmut et al. 1997). Por lo tanto, esos experimentos primordiales sentaron las bases para otras investigaciones, que demostraron que la identidad y el potencial de las células madre se pueden lograr de manera experimental. En general y a pesar de la naturaleza del tipo de célula de estudio, cientos de estudios han demostrado la posibilidad de cambiar el destino de las poblaciones iniciales de las células madre.

1.1.1 Células madre embrionarias (CMEs).

Las células madre embrionarias (CMEs) son células madre pluripotentes (CMPs) derivadas de la MCI de un embrión de mamífero en la etapa de blastocisto. Fueron aisladas y cultivadas por primera vez a partir de embriones de ratones por Evans, Kaufmann y Martin en 1981 (Evans MJ 1981). Posteriormente, Thomson demostró que los mismos enfoques

podrían transferirse a embriones humanos (Thomson 1998). En ambas especies, se ha demostrado que las CMEs se pueden propagar y crecer de manera indefinida sin que estas pierdan su potencial proliferativo y de desarrollo. Estas características hacen que las CMEs sean una promesa de suministro ilimitado de células para la investigación básica o la terapia celular, así como un recurso específico para los pacientes dado que éstas son capaces de dar lugar *in vitro* a casi todos los tejidos posibles comprometidos durante la progresión de la enfermedad. En los últimos treinta años, una intensa investigación ha demostrado que las CMEs se pueden diferenciar *in vitro* a un gran número de tipos de células somáticas. Desde la aprobación de la investigación con CMEs en 2001 y la Orden Ejecutiva de los presidentes Barack Obama en 2009 (Bethesda, MD: National Institutes of Health 2009), los científicos de todo el mundo han podido diferenciar las CMEs en células musculares (Huang et al. 2006; Hwang et al. 2014), cardiomiocitos (Kehat et al. 2001), neuronas (Zhang et al. 2001), hepatocitos (Touboul et al.2010), endotelial (Wang et al.2007), entre muchos otros tipos de células específicas. El tiempo y la eficacia de los protocolos informados difieren según el tipo de célula que se va a obtener, por lo que se han llevado a cabo investigaciones exhaustivas para mejorar los métodos de diferenciación. Aunque los avances en el campo han sido muy relevantes, aún quedan sin resolver algunas cuestiones muy importantes como aquellos relacionados con la identificación de factores clave que controlan la diferenciación de las CMEs en determinados tipos de células específicas.

Curiosamente, los mecanismos moleculares básicos que gobiernan la pluripotencia en las diferentes filias del reino animal no se conservan. En este sentido, las CMEs de ratón y humanas muestran diferencias importantes con respecto a las vías de señalización específicas que regulan su autorrenova-

ción. Por ejemplo, el grupo de Austin Smith describió que las BMP en combinación con LIF promueven la autorrenovación y el estado indiferenciado en las CMEs de ratón (Ying et al. 2015). Sin embargo, las BMP son factores importantes que promueven la diferenciación rápida en las CMEs humanas (Xu et al. 2002). Otra diferencia interesante es la alta propensión de las CMEs humanas a derivar en trofoblastos en comparación con las CMEs de ratón (Xu et al. 2002; Schulz et al. 2008). En este sentido, los mecanismos moleculares exactos que gobiernan la pluripotencia se han convertido en una de las cuestiones centrales clave de la biología del desarrollo.

Aunque aún quedan muchas cuestiones sin resolver, el trasplante de CMEs diferenciadas se ha llevado a cabo ofreciendo resultados prometedores en modelos animales. Los estudios en el modelo de rata han demostrado que las CMEs de rata pueden convertirse en neuronas dopaminérgicas funcionales después del trasplante en un modelo de rata de la enfermedad de Parkinson (Bjorklund et al. 2002); también que el trasplante directo de CMEs de rata mejora la función cardíaca en animales que han sufrido un infarto (Min et al. 2002). Con respecto a las CMEs humanas se ha informado que su inyección mejora la capacidad curación de los defectos del tubo neural abierto espinal en el polluelo (Lee et al. 2004), y muy recientemente, se ha demostrado capacidad para restaurar la visión en pacientes con atrofia degenerativa de la mácula asociada a la edad (Schwartz, Hubschman, et al. 2015; Schwartz, Regillo, et al. 2015).

1.1.2. Células madre de pluripotencia inducida (CMPI).

En 2006, el profesor Shinya Yamanka y sus colegas (Takahashi y Yamanaka 2006) demostraron por primera vez que al introducir diferentes factores de transcripción relacionados con la biología de las CME de ratón, el estado epigenético

de los fibroblastos derivados de embriones de ratón podría revertirse a un estado pluripotente. En particular, el equipo japonés indujo la expresión ectópica de un subconjunto de factores de transcripción específicos: OCT3/4, factor de transcripción de unión al Octámero 4 (también conocido como POU5F1, factor de transcripción de clase 5 de dominio POU 1); SOX2, (SRY [región Y determinante del sexo] -cuadro 2); KLF4, Kruppel-Like Factor 4 y c-MYC (V-Myc Avian Myelocytomatosis Viral Oncogen Homolog), generando en un período de solo treinta días, células que eran idénticas a las CMEs de ratón en términos de capacidad de autorrenovación, expresión de factores endógenos relacionados con la pluripotencia, y potencial de diferenciación in vivo e in vitro para dar lugar a células pertenecientes a las tres capas germinales del embrión (ectodermo, mesodermo, endodermo). Este descubrimiento fue galardonado con el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 2012 al profesor Shinya Yamanaka. Las células generadas se denominaron células madre pluripotentes inducidas (CMPI), ya que su estado pluripotente fue forzado artificialmente in vitro. Apenas unos meses más tarde, el mismo grupo de investigación pudo demostrar que la misma metodología fue capaz de convertir fibroblastos humanos CMPIs humanas mediante la expresión de cuatro factores de transcripción: OCT3 / 4, SOX2, KLF4 y c-MYC (Takahashi et al. 2007).

El restablecimiento de todo el transcriptoma y epigenoma de una célula somática hacia un estado pluripotente se logró previamente mediante transferencia nuclear de células somáticas (TNCS) (GURDON JB, ELSDALE TR 1958) y fusión celular (Blau et al. 1983). Aunque la TNCS y la fusión celular ofrecen varias ventajas frente a la tecnología CMPIs, la investigación de la TNCS y la fusión celular sigue siendo difícil, ya que requiere grandes cantidades de

ovocitos. Por el contrario, en la reprogramación mediada por factores de transcripción, se conocen los factores que impulsan la reprogramación, lo que hace que el proceso sea fácilmente modulado y más fácil de seguir. Aunque la metodología de la reprogramación muestra muchas ventajas frente a las tecnologías descritas anteriormente, en muchos casos el método de reprogramación sigue siendo lento e ineficiente, generando CMPIs que varían ampliamente en su potencial de desarrollo. En este sentido, en los últimos años se han realizado enormes esfuerzos para identificar la mejor fuente celular a reprogramar, así como la mejor metodología a aplicar.

1.1.2.1 Células madre pluripotentes inducidas (CMPIs): buscando la fuente celular para la reprogramación somática perfect.

Diferentes informes han demostrado que las CMPIs se pueden generar a partir de una variedad de tipos de células somáticas distintas de los fibroblastos reprogramados originalmente por Yamanaka. Los estudios seminales en el campo de la reprogramación humana tuvieron en cuenta el fácil acceso a la fuente celular original que se va a reprogramar. Por ejemplo, algunos autores propusieron reprogramar otros tipos de células fáciles de extraer a partir de los donantes, como las células mononucleares de sangre periférica (PB-MNC) (Kunisato et al. 2010) y los linfocitos B (Hanna et al. 2008). De la misma manera, esfuerzos comunes describieron la posibilidad de reprogramar otras CMs caracterizadas por su potencial de diferenciación multipotente y crecimiento adherente, como las células madre mesenquimales (CMMs) (Kocafe et al.2010; Sun, Panetta, et al. 2009).

En la búsqueda del mejor tipo celular para ser reprogramado, otros grupos han apostado por el uso de células que expresen

de manera endógena cualquiera de los “factores *Yamanaka*” con el objetivo de reducir la sobreexpresión ectópica de cualquiera de ellos. Siguiendo esta hipótesis, se ha demostrado que los queratinocitos aislados de una biopsia de piel o de un simple cabello se pueden reprograman en ausencia de cMYC (Aasen et al. 2008). Así mismo, nuestros estudios seminales en el campo de la reprogramación somática demostraron que las células madre de sangre de cordón positivas para la expresión de prominina (CD133) se podían convertir de manera eficiente en CMPIs en ausencia de KLF4 y cMYC (Giorgetti et al., 2009; Giorgetti y Montserrat et al. 2010) [Figura 3]. Otros ejemplos de fuentes celulares que precisan menos factores, son las células madre neurales que se reprogramaron con éxito en ausencia de KLF4, SOX2 y cMYC (J. B. Kim et al. 2009).

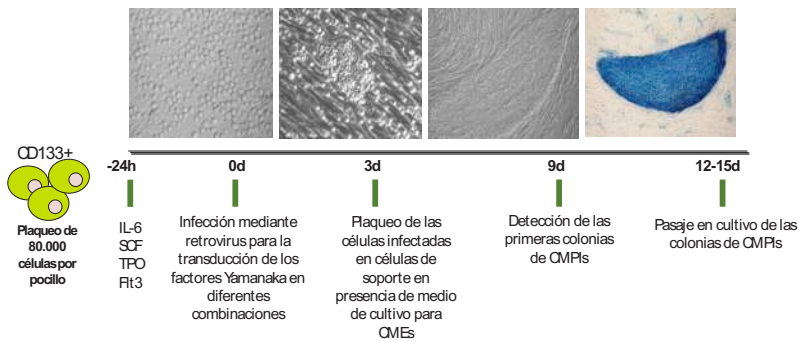


Figura 3. Generación de CMPIs a partir de células madre de cordón umbilical. El aislamiento de las células madre de cordón umbilical en base a marcadores de superficie como prominina (CD133) permite aislar esta fuente celular para su posterior transducción con vectores retrovirales para la expresión ectópica de los factores de reprogramación descubiertos por el Premio Nobel en Medicina y Fisiología Prof. Yamanaka. Debido a sus características intrínsecas las células CD133 pueden ser reprogramadas en ausencia de dos de tales factores, siendo una de las primeras fuentes celulares en la que se demostró era posible omitir el uso de c-MYC y KLF4. En este estudio que contó con la participación de la Dra. Montserrat, las CMPIs se generaron en un periodo de tiempo menor al necesitado para otras fuentes celulares tales como los fibroblastos dermales o los queratinocitos.

Por otro lado, la memoria epigenética se ha identificado como una barrera importante para la reprogramación somática y un

factor limitante a la hora de diferenciar CMPIs. En este sentido, Kim y sus colegas demostraron ventajas en la diferenciación hematopoyética de las CMPIs generadas a partir de las células de la sangre del cordón umbilical en comparación con CMPIs generadas a partir de queratinocitos (Kim et al. 2011). Curiosamente, las CMPIs se han generado a partir de células que surgen de las tres capas germinales del embrión, tales como: células del hígado y del estómago (Aoi et al. 2008), hepatocitos (Liu et al. 2010), o células epiteliales de riñón (Montserrat et al. 2012), entre otras. Así mismo, a fin de identificar nuevos factores reprogramación, nuestros estudios demostraron que es posible reprogramar fibroblastos dermales humanos en ausencia del factor de transcripción OCT4, el hasta ese momento identificado como factor esencial para la reprogramación somática (Montserrat et al., 2013).

1.1.2.2. Desarrollo de nuevas tecnologías para generar CMPIs seguras.

En los últimos años, una intensa investigación se ha centrado en el desarrollo de estrategias encaminadas a derivar CMPIs con vectores portadores de ADN que sostengan la expresión de los factores de Yamanaka durante los primeros días de la reprogramación (hasta 10 días en cuando se utilizan células humanas). En términos generales, estos métodos se pueden dividir sistemas integrativos y no integrativos.

Los **métodos integrativos**, integran copias al azar de las secuencias de ADN en el genoma de las células diana. Esta estrategia ha sido ampliamente utilizada durante los primeros años en el campo de la reprogramación, siendo los vectores retrovirales los portadores de ADN de elección (Takahashi et al. 2007; Takahashi & Yamanaka 2006). Cabe destacar que esta metodología si bien permite una alta eficiencia a la

hora de reprogramar células de origen humano (alrededor de 0,001-1,1%) supone un problema a la hora de aplicar las CMPIs generadas mediante estos sistemas en un contexto de trasplante.

En este sentido, los métodos **no integrativos** implican la expresión transitoria de secuencias de DNA exógenas sin su inserción en el genoma de interés. Estas nuevas estrategias se han explorado para la generación de CMPI e incluyen el uso de adenovirus (Stadtfield et al.2008; Zhou y Freed 2009), transfecciones mediadas por plásmidos policistrónicos (Si - Tayeb et al.2010), transfecciones mediadas por episomas tricistrónicos (Okita et al. 2008) y construcciones transgénicas escindibles (Kaji et al. 2009; Woltjen et al. 2009). Además, se ha demostrado que las células somáticas se reprograman hasta un 1000% de manera eficiente mediante un sistema libre de ADN que consiste en el uso de ácidos ribonucleicos mensajeros sintéticos (ARNm) (Warren et al.2010) o micro ARN (miARN) (Anokye -Danso et al.2011; Miyoshi et al.2015). Otros sistemas sin ADN se basan en el uso de proteínas recombinantes (Zhou et al. 2009; D. Kim et al. 2009) o virus basados en ARN como SendaiVirus (SeV) (Fusaki et al. 2009). Otros métodos aprovechan el uso de compuestos químicos que reemplazan o incrementan las mismas vías de señalización que activan los *factores Yamanaka* (Lysiotis et al. 2009). Otros compuestos potencian las eficiencias de reprogramación cuando se utilizan en presencia de diferentes combinaciones del *coctel de factores de Yamanaka* (Hayes & Zavazava 2013). El uso de compuestos químicos que reemplazan la reprogramación mediada por factores de transcripción se prevé como el método más seguro para generar CMPIs en un contexto clínico, sin embargo, el impacto de los compuestos químicos en la estabilidad del genoma de las CMPIs aún no se ha estudiado.

1.1.3. Células madre adultas.

Las células madre adultas (CMAs) son células indiferenciadas que se hallan en un tejido u órgano y que poseen propiedades relacionadas con la multipotencialidad. Como tales, las CMAs pueden auto-renovarse y diferenciarse a los principales tipos de células especializadas del tejido u órgano en el que residen. Su función principal consiste en reparar y mantener funciones esenciales en los diferentes tejidos u órganos del cuerpo en los que se encuentran.

Los primeros estudios localizaron dos tipos diferentes de CMAs en la médula ósea tales como las hematopoyéticas (CMHs) y las células estromales de la médula ósea [o células madre mesenquimales, CMMs]. Ambos tipos de CMAs tienen capacidad de generar células óseas, cartilaginosas y células especializadas de la grasa que a su vez sustentan la formación de sangre y tejidos conectivos (Grigoriadis et al. 1988). Más tarde, otros estudios demostraron que en el cerebro adulto existen células madre capaces de regenerar tres tipos de células principales en este órgano: astrocitos, oligodendrocitos y neuronas (Cameron & McKay 1998).

Hasta la fecha, se han identificado CMAs en muchos tejidos diferentes, que incluyen: cerebro, médula ósea, sangre periférica, vasos sanguíneos, músculo esquelético, piel, pulpa dentaria, corazón, intestino, hígado, epitelio ovárico y testículos. Estas células generalmente residen en áreas específicas del tejido, llamadas "*nicho de células madre*". Las CMAs pueden permanecer sin dividirse durante largos períodos de tiempo hasta que se activan debido a señales específicas (tales como una lesión) que promueven la generación de más CMAs para mantener la homeostasis del tejido. Por lo tanto, la investigación en CMAs ha generado esperanza y entusiasmo en la Medicina Regenera-

tiva. Ejemplos de aplicaciones potenciales de CMAs incluyen el tratamiento ya actual del trasplante de médula ósea realizado desde hace 50 años. Un tratamiento interesante en este campo es el uso de suspensiones autólogas derivadas de médula ósea tanto de CMHs como de CMMs empobrecidas de eritrocitos y linfocitos para el tratamiento de la lesión traumática en la médula espinal. Además, las CMMs derivadas a partir de la médula ósea expuestas al tratamiento con melatonina se ha propuesto también como un tratamiento potencial para la isquemia miocárdica crónica (Roncalli et al. 2011). En la misma línea, se ha descrito que las CMMs derivadas a partir de células positivas para la expresión de prominina de la médula ósea mejoran la función cardíaca en pacientes con cardiopatía isquémica después de un infarto de miocardio (IM) (Jeevanantham et al. 2013). Las CMM derivadas del tejido adiposo se han utilizado ampliamente para tratar la artritis degenerativa, la osteoartritis o los defectos del cartílago articular.

Aunque las CMAs podrían representar una fuente celular ideal para fines de Medicina Regenerativa, todavía muestran una capacidad limitada para poder crecer de manera ilimitada y sin perder sus propiedades multipotentes *in vitro*. Además, en algunos casos, las CMAs no se pueden obtener a partir de donantes vivos (por ejemplo, las células madre cerebrales). Sin embargo, algunas CMAs (por ejemplo: CMMs, o las CMMs derivadas a partir de cordón umbilical, entre otras) presentan interesantes propiedades que hacen posible su uso tales como el conocimiento en el campo de los requisitos para su crecimiento y expansión *in vitro* sin perder sus características intrínsecas, entre otras. En este sentido, diferentes grupos se han referido a las CMAs, como las “células plásticas principales”, ya que pueden convertirse fácilmente en otros tipos de células que requieren cambios limitados en las condiciones ambientales y su estado de transcriptoma. La plasticidad celular de las

CMA ya ha sido demostrada por varios autores que prueban que las CMA en determinadas condiciones (es decir, el tratamiento con agentes que modifican su epigenoma, o mediante la expresión de factores de transcripción concretos-específicos de linaje) se pueden convertir en diferentes tipos de células, tales como en células de tipo cardíaco o células del músculo esquelético células (revisado en Poulson et al. 2002). Estas características proporcionan nuevos conocimientos sobre el uso de CMA para el tratamiento de enfermedades degenerativas.

1.1.4. Células somáticas.

Las células diferenciadas y especializadas del cuerpo de un organismo se denominan células somáticas o vegetativas. Las células somáticas son capaces de replicarse dando lugar a células con las mismas propiedades que la que la célula original. Sin embargo, la capacidad de autorrenovación a partir de las células somáticas es muy limitada, lo que compromete su uso en estudios *in vitro* e *in vivo*. Recientemente se han propuesto varias terapias innovadoras que implican la introducción directa de células somáticas en seres humanos. La implantación de células somáticas se puede realizar con dos propósitos diferentes; como fuente *in vivo* de especies moleculares tales como enzimas, citocinas o factores de coagulación, por ejemplo, que pueden ayudar a la reparación natural de los tejidos; o mediante la implantación de poblaciones de células manipuladas como hepatocitos, mioblastos o células de los islotes pancreáticos destinadas a injertarse y realizar una función biológica compleja (Rangappa et al. 2010). El ejemplo más claro de tratamiento con células somáticas es la transfusión de sangre, en la que los tipos de células sanguíneas especializadas se sustituyen directamente con exactamente los mismos tipos de células somáticas. Durante los últimos años han surgido varios tratamientos posibles, algunos de ellos reconocidos por el Comité

de Terapias Avanzadas (CAT) como medicamentos de terapia celular somática. En general, los medicamentos de terapia celular somática son productos biológicos que contienen células somáticas vivas, que pueden ser autólogas (del propio paciente), alogénicas (de otro persona) o xenogénicas (de animales). Para todos los casos estos productos pueden haber sido objeto de una manipulación sustancial, de modo que se han alterado sus características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales. Estos medicamentos (junto a los medicamentos de terapia génica, los productos de ingeniería tisular o los medicamentos combinados de terapia avanzada) están experimentando un rápido crecimiento. Desde hace décadas existen numerosas investigaciones de nuevos productos, pero hasta la fecha pocos más de una decena han sido autorizados a nivel europeo y de éstos, se ha suspendido la comercialización de algunos. Los tratamientos autorizados están indicados para algunas patologías (oncológicas, cardiovasculares, corneales, de cartílago y fístulas anales en el caso de enfermedad de Crohn). Además, estos productos presentan unos retos de producción únicos dado poseen una vida media útil muy corta. Además, existen problemas relacionados variabilidad intrínseca de los materiales/componentes de partida, entre otros.



❖ 2. ORGANOIDES DE RIÑÓN

2.1 Impacto de la biología del desarrollo del riñón en la generación de organoides de riñón.

La biología del desarrollo es un campo de estudio que tiene como objetivo descubrir aspectos fundamentales de la formación de los órganos en los seres vivos. Este complejo proceso, llamado morfogénesis, implica la interacción de programas genéticos que trabajan en concierto con gradientes de moléculas (factores de crecimiento, vitaminas, entre otros) y cambios en las propiedades del microambiente físico. Durante muchas décadas, la comprensión del desarrollo del riñón ha sido posible gracias a la posibilidad de aislar y cultivar *ex vivo* riñones en desarrollo de muchas especies diferentes. Ya en 1952, los estudios de Moscona y Moscona (MOSCONA y MOSCONA 1952) demostraron la posibilidad de generar sistemas de cultivo *in vitro* para poder cultivar células que los autores obtenían de rudimentos de órganos del embrión de pollo temprano. El cultivo de órganos en desarrollo y órganos posnatales completos ha sido un campo de estudio importante desde principios de la década de 1950. En este sentido, Grobstein (1956) estableció un avance clave en el campo y definió por primera vez un método de cultivo *in vitro* que sustentaba el cultivo del riñón embrionario de ratón (GROBSTEIN 1956). Este estudio y otros experimentos demostraron que la organogénesis renal tiene la gran ventaja de ocurrir en cultivo *ex vivo*, lo que permite el estudio, en una placa de cultivo, de muchos aspectos de su desarrollo, en particular la morfogénesis ramificada del sistema de conductos colectores y la nefrogénesis (la formación de nefro-

nas). Actualmente, estos métodos siguen siendo de utilidad en nuestro laboratorio a la hora de entender la morfogénesis renal en mamíferos (**Figura 4**).

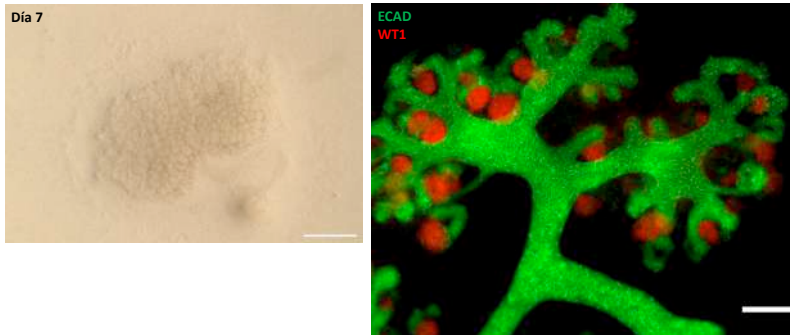


Figura 4. Los estudios realizados en el siglo pasado por Grobstein pusieron de manifiesto que era posible estudiar la morfogénesis renal ex vivo. En nuestro laboratorio tomamos ventaja de tales hallazgos para cultivar riñones de ratón en el día 11.5 del desarrollo embrionario utilizando un método de cultivo organotípico inspirado en los estudios de Trowell (año 1952) que permite el cultivo del órgano en desarrollo durante varios días. En la foto de la izquierda mostramos una imagen representativa de un riñón embrionario de ratón en el día 7 de cultivo. Los especímenes se fijan y se analizan para la detección de marcadores tales como WT1 (en rojo, demarca células que se diferencian más tarde en podocitos) y E-cadhereina (en verde, ECAD, que demarca estructuras tubulares en desarrollo).

Adicionalmente, durante las últimas décadas, importantes avances en campos como la microscopía, la imagen en vivo, la biología celular, y especialmente la genética, han sido de gran valor para incrementar el conocimiento de los procesos de desarrollo embrionario. Más recientemente, los análisis genéticos muestran la conservación de jerarquías genéticas entre especies divergentes, mostrando el origen común del riñón embrionario en todos los vertebrados, a pesar de que los riñones adultos están específicamente adaptados a las necesidades específicas de cada especie (Gregory R Dressler 2006).

Tradicionalmente, los ratones han sido el modelo principal para estudiar el riñón debido a la organización estructural similar

entre el ratón y el riñón humano. Sin embargo, la complejidad del riñón en las especies mamíferas también dificulta el estudio de su desarrollo. Para superar este problema, es fundamental que entre las diferentes especies animales, cada riñón esté compuesto por tipos de células similares y realice funciones renales comunes. Hoy en día, nuestra comprensión de la morfogénesis renal se basa en gran medida en aquellos primeros estudios en los que las técnicas de disociación de tejidos y condiciones de cultivo organotípico han proporcionado información clave para el establecimiento de sistemas de cultivo para comprender el desarrollo del riñón humano.

2.2 Evolución de cultivos 3D en la historia de los organoides.

Revisar el origen de los organoides nos lleva a un ensayo escrito por Henry Van Peters Wilson en 1907 titulado “*Sobre algunos fenómenos de coalescencia y regeneración en esponjas*”. El trabajo de Wilson representa un buen punto de partida en el fantástico viaje de la historia de los organoides. Las cuestiones clave actuales en el campo de los organoides ya se destacaron en sus palabras: “*En una comunicación reciente describí algunos fenómenos degenerativos y regenerativos en las esponjas y señalé que el conocimiento de estos poderes nos hizo posible cultivar esponjas de una manera nueva. La esencia del asunto es que las esponjas siliciosas cuando se mantienen confinadas en las condiciones adecuadas degeneran de tal manera que mientras la mayor parte de la esponja muere, las células en ciertas regiones se agregan para formar grumos de tejido indiferenciado*”. H.V Wilson se refiere a conceptos actuales como el cultivo de células y tejidos como “una nueva forma” y enfatiza la necesidad de definir las “condiciones adecuadas” para lograr este objetivo. A través de su experimento seminal, mostró que las células de esponja, una

vez disociadas podían volver a agregarse y reorganizarse dando lugar a una nueva esponja viable. Así pues, ese experimento demostró que las células de un organismo adulto contenían suficiente información para dar lugar a una estructura multicelular. Más tarde, en 1906, Ross G. Harrison fue pionero en el sistema de cultivo de gotas colgantes (del inglés-*hanging drop*) para estudiar el origen de las células nerviosas mediante el cultivo de fragmentos de nervios embrionarios de rana en una gota de linfa en un cubreobjetos Este enfoque permitió la observación directa de un nervio en crecimiento *in vivo*, sentando las bases para otros experimentos de cultivo de tejidos de diferentes orígenes embrionarios durante períodos prolongados de tiempo. En la década de 1950, los esfuerzos colectivos llevaron al desarrollo de métodos que sustentaban el cultivo de fragmentos de tejido (por el método de vidrio de reloj de Strangeways y Fell, en el año 1926) y otros sistemas en los cuales se utilizaban portaobjetos (a través del método de papel de lente de Trowell 1954, 1955). Paralelamente a estos descubrimientos, observaciones pioneras mostraron las capacidades regenerativas de los tejidos de diferentes especies animales a reorganizarse después de su destrucción parcial o completa. Estos estudios se realizaron en varias especies, tales como esponjas (Wilson, 1908; Galtsoff, 1925), coelenterados (DeMorgan & Drew, 1914) y células embrionarias de anfibios (Holtfreter, 1948). Paralelamente a estos descubrimientos, el campo trabajó intensamente para definir las condiciones adecuadas para mantener el crecimiento y la supervivencia de las células disociadas *in vitro*. Estos avances incluyeron la generación de reactivos como el colágeno o la colagenasa, que luego permitieron la generación de organoides de células mamarias (Lasfargues, 1957). Además, la investigación sobre la matriz extracelular (MEC) de los condrosarcomas (Swarm, 1963; Orkin et al., 1977) culminó en la definición de Matrigel (Kleinman y Martin, 2005). Para la década de 1980, la comunidad había adquirido habilidades

técnicas y acumulado conocimiento de la biología de la MEC para continuar explorando cultivos tridimensionales (3D), una característica clave para permitir el cultivo organoide. Entre el primer ejemplo de lo que hoy podría considerarse un organoide se encuentra el trabajo de Mina Bissell y sus colegas que fueron pioneros en el desarrollo de cultivos de glándulas mamarias en 3D, incorporando células mamarias individuales en una MEC rica en laminina (Streuli et al., 1991). Estos cultivos apoyaron la morfogénesis de las células mamarias in vitro dando como resultado estructuras glandulares funcionales caracterizadas por polarización epitelial y secreción de B-caseína en respuesta a la interacción de las células con ECM (Barcellos-Hoff et al., 1989) En la actualidad, se aplican ligeras modificaciones de este método a los sistemas de cultivo de organoides, incluido el uso del método de gota colgante para la formación de cuerpos embrioides para generar más tejidos corticales neurales (Eiraku et al., 2008; Lancaster, 2017). Curiosamente, una evolución del método de papel para lentes descrito en la década de 1950 hacia el sistema de cultivo transwell ha permitido la generación de organoides renales por parte de diferentes grupos de investigación (Takasato, 2015; Garreta, 2019).

2.3 Organoides de riñón: cómo generar micro-órganos en el laboratorio a partir de células madre pluripotentes.

2.3.1 Principales hitos en el campo de la derivación de organoides renales.

El riñón está compuesto por miles de nefronas que surgen durante el desarrollo embrionario a través de interacciones inducivas recíprocas entre dos tipos de células diferentes: el mesénquima metanéfrico y las células derivadas de la yema ureteral.

El mesénquima metanéfrico se diferencia en los diferentes tipos de células epiteliales dentro del riñón (desde el glomérulo hasta el segmento de conexión) y las células derivadas de la yema ureteral generan el sistema calicial. Nuestro conocimiento sobre los procesos que guían la generación del mesénquima metanéfrico en modelos animales como el ratón, indican que éste durante el desarrollo deriva del mesodermo intermedio, una pequeña porción de tejido embrionario que recibe señales del tubo neural (ácido retinoico) y de las somitas embrionarias (tales como factores tipo *bone morphonegenetic factors-del inglés* BMPs). Cabe destacar que la formación del riñón depende de la interacción entre mesénquima metanéfrico y las células derivadas de la yema ureteral. Las vías de señalización que guían estos procesos han sido estudiados durante décadas haciendo uso de modelos animales y más recientemente de modelos transgénicos en los que se han identificado los genes esenciales para la especificación renal. En general, los hallazgos acumulados sobre los mecanismos genéticos y los procesos celulares que dan forma al desarrollo del riñón utilizando tales modelos animales (pollo, pez, y/o el ratón) han sido cruciales para proporcionar una comprensión correcta de la embriogénesis renal temprana. Además, en muchas de estas especies (como el pez cebra), el riñón adulto tiene capacidad de regenerativa debido a diferencias anatómicas y funcionales relacionadas con el desarrollo embrionario. Así pues, el poseer modelos que recapitulen aspectos funcionales y estructurales al riñón humano resultan esenciales. En este sentido, cabe destacar que pese a la dificultad para acceder a muestra de embriones humanos, recientemente varios trabajos han comenzado a arrojar luz sobre las diferencias entre los riñones humanos y de ratón (Lindström, et al.2018). Gracias a los avances, tales como la secuenciación de ARN unicelular, ahora es posible comenzar a realizar una caracterización completa de las poblaciones celulares, patrones de expresión genética y diferencias importantes en riñones

embrionarios y adultos de diferentes especies. Además, hasta la fecha, diferentes informes han definido las condiciones de cultivo para el aislamiento y expansión de células renales embrionarias (revisado en Shankland et al. 2007; Romagnani, et al 2013a; Romagnani y Anders 2013b).

Una metodología alternativa para la generación de cantidades ilimitadas de tipos de células relacionadas con el riñón es la diferenciación de células madre pluripotentes. En los últimos años grupos de investigación independientes han descrito por primera vez la posibilidad de generar diferentes poblaciones renales a partir de CMEs. En este sentido, Song y sus colegas fueron los primeros en describir la derivación de células progenitoras de podocitos a partir de CMPIs (Song et al. 2012). Narayanan y sus colegas también describieron otros protocolos sobre el desarrollo de tipos de células renales, fueron de hecho, los primeros en describir la generación de células epiteliales renales a partir de CMEs. Las células madre diferenciadas exhibían marcadores característicos de las células tubulares proximales renales y sus precursores generando estructuras tubulares *in vitro* e *in vivo* (Narayanan et al. 2013). Al mismo tiempo, Mae y sus colegas diferenciaron, por primera vez, de células progenitoras de riñón utilizando una línea reportera en la que la detección de la proteína verde fluorescente (del inglés *green fluorescent protein*) demarcaba a las células positivas para el factor OSR-1 (un gen expresado transitoriamente en el mesodermo intermedio durante la embriogénesis renal). En su trabajo, Mae y sus colegas realizaron por primera vez un cribado de aproximadamente 40 factores de crecimiento e identificaron que la proteína morfogenética ósea (del inglés *bone morphogenetic protein-BMP 7*) era el inductor más potente de la expresión de OSR1.

En la búsqueda de procedimientos sencillos para generar células progenitoras renales, nuestro trabajo demostró la posibilidad

de generar, por primera vez, progenitores renales de la yema ureteral, tanto a partir de CMEs, así como de CMPIs derivadas de pacientes afectados por poliquistosis renal (PKD). Haciendo uso de un protocolo de dos pasos, nuestro trabajo primero inducía la especificación mesodérmica mediante la proteína morfogenética ósea 4 (BMP4) y el factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGF2). Después, inducíamos anteriorización del mesodermo intermedio exponiendo las células a ácido retinoico, activina A y BMP2. Mediante este procedimiento, y en un período de tiempo de únicamente 4 días las células progenitoras de la yema ureteral ya expresaban marcadores tales como, HOXB7, RET y GFRA1. Además, cuando co-cultivamos células progenitoras de la yema ureteral con células de riñón embrionario de ratón, demostramos, por primera vez, que podíamos generar organoides de riñón quiméricos, en los cuales, las células progenitoras de la yema ureteral que derivábamos a partir de CMPIs, eran capaces de diferenciarse e integrarse en estructuras de renales de ratón positivas para la proteína citoqueratina 8 (Xia, et al 2013) (**Figura 4**).

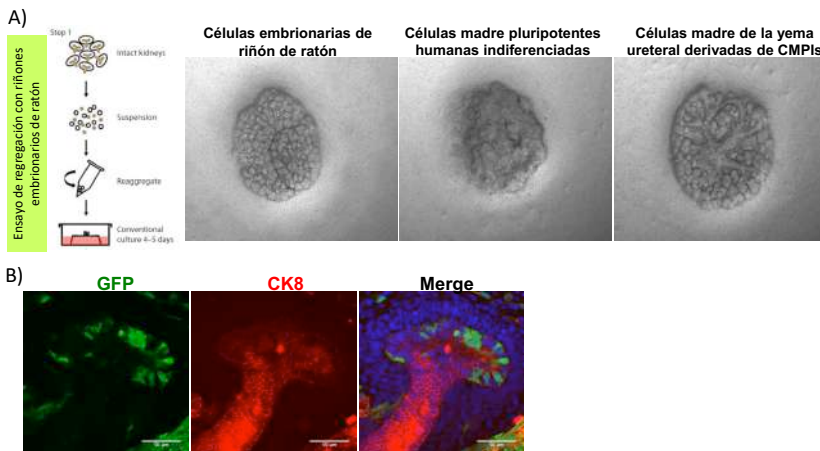


Figura 5. Ensayo de regeneración de riñón embrionario de ratón para el estudio del proceso de nefrogénesis ex vivo. A) Esquema que muestra la disociación de riñones embrionarios de ratón y su posterior reagregación mediante centrifugación para el posterior

cultivo de los pellets resultantes en sistemas de cultivo organotípico. Las imágenes de microscopía de contraste de fase, muestran de izquierda a derecha, el resultado de reagregar las células embrionarias renales, el resultado al reagregar las células embrionarias renales con células madre humanas pluripotentes, y en la derecha el resultado de reagregar células madre de la yema ureteral derivadas a partir de células madre pluripotentes. B) Cuando las células humanas fueron transducidas con un vector lentiviral para la expresión de la proteína verde de fluorescencia GFP, se comprobó mediante microscopía confocal, cómo las células de origen humano se injertaban en las puntas de las estructuras de ratón positivas para la proteína citoqueratina 8 (CK8, en rojo). Estos resultados demostraron que era posible formar organoides renales quiméricos, constituidos por células humanas y murinas.

El grupo la australiana Melissa Little describió otra estrategia para la generación de células progenitoras de riñón bien caracterizadas a partir de CMEs y de CMPs mediante la inducción de la formación de células de mesodermo intermedio. Para lograr esto, los autores generaron una línea reportera para monitorear la expresión de MIXL1 (un gen expresado de manera transitoria en la línea primitiva durante la embriogénesis) mediante la introducción de GFP en el *locus* MIXL1. De esta manera fue posible generar células de la yema ureteral individualmente o generar simultáneamente derivados del mesénquima metanéfrico y de yema ureteral a partir de ambas fuentes celulares. Haciendo uso de ensayos de re-agregación como los descritos en nuestro trabajo (**Figura 5**) los autores evaluaron el potencial de diferenciación de las células (M. Takasato et al. 2014). Curiosamente, Lam y sus colegas siguieron un enfoque diferente para generar de manera eficiente células del mesodermo intermedio que daban lugar de forma espontánea a estructuras tubulares. Además, las células generadas en el estudio de Lam y sus colegas se integraron eficientemente en cultivos metanéfricos de ratón y se diferenciaron en células madre renales multipotentes que exhibían una firma similar a células progenitoras de la nefrona, tales como los marcadores SIX2, SALL1 y WT1 (Lam et al. 2014). De la misma manera, Taguchi y sus colegas informaron sobre la derivación de células progenitoras renales que mostraron la capacidad de reconstituir estructuras tridimensionales similares a nefronas (incluidas estructuras si-

milares a glomérulos y túbulos renales *in vitro*). Estos co-cultivos hicieron uso de médulas espinales embrionarias de ratón como fuente inductora externa para la diferenciación renal *ex vivo* (Taguchi et al. 2014). Con base en estos hallazgos, Imberti y sus colegas derivaron células progenitoras renales a partir de CMPIs siguiendo un protocolo en dos pasos exponiendo primero las CMPIs a ácido retinoico, inhibidores de RhoA y PI3K y activina A para inducir la generación de mesodermo intermedio. Posteriormente, los cultivos se exponían a FGF2, BMP7 y GDNF durante 13 días adicionales para generar células similares a mesénquima metanéfrico. Aunque otros autores ya habían demostrado la posibilidad de generar este tipo de células, en este trabajo Imberti y sus colegas demostraron por primera vez que los progenitores renales derivados de CMPIs se injertaron de manera robusta en túbulos dañados restaurando la función renal (Imberti et al. 2015). El grupo de Bonventre también informó sobre otros enfoques para recapitular la derivación de mesénquima metanéfrico, que mostró la generación de células positivas para marcadores tales como: SIX2, SALL1, WT1 y PAX2 con una eficiencia del 90% después de 9 días en cultivo. Más importante aún, los autores demostraron que los progenitores renales tenían la capacidad de formar organoides renales en entornos 2D y 3D después de 21 a 28 días, y que éstos contenían estructuras que expresaban marcadores de podocitos (tales como podocalixina y nefrina), túbulos proximales (cadherina tipo 2), asas de Henle (cadherina 1 y UMOD) y túbulos distales (cadherina 1 junto a BRN1) imitando el desarrollo de la nefrona. Es importante destacar que el sistema de cultivo de organoides se utilizó para estudiar los mecanismos de toxicidad tubular proximal y/o distal al exponer los organoides renales a agentes químicos utilizados habitualmente en modelos animales *in vivo* (Morizane et al. 2015). En esta misma línea, otro trabajo del mismo laboratorio mostró que se puede generar células madre renales mediante la generación de

esferoides que reflejan la fisiología epitelial específica del tejido. En este trabajo, Freedman y sus colegas pudieron eliminar los genes de podocalyxina, PKD1 (policistina-1) o PKD2 (policistina-2) mediante nucleasas de repetición palindrómica corta (CRISPR)/CAS9, demostrando por primera vez, la viabilidad de estructuras 3D para modelar la enfermedad renal humana (Freedman et al. 2015). Luego, el laboratorio de Melissa Little fue un paso más allá en la generación de organoides renales que contienen nefronas individuales (~ 100 nefronas/organoide) que tenían la capacidad de segmentación en túbulos distales y proximales, bucles tempranos de Henle y glomérulos con podocitos embrionarios. En ese trabajo, los autores realizaron una secuenciación masiva de ARN (RNA seq) para perfilar transcriptómicamente el grado de diferenciación organoide renal comparando también la madurez de los organoides generados con los riñones embrionarios humanos y demostraron que después de 25 días de diferenciación, los organoides renales se parecían a los del primer trimestre gestacional en humano (Takasato et al.2015).

A la luz de todos estos hallazgos, nuestro grupo planteó la hipótesis de que la correcta generación de organoides de riñón debería emular, de manera fidedigna, el contacto entre las células en 3D a fin de copiar cómo tienen lugar los procesos de formación de órganos durante la embriogénesis. Para ello, primero indujimos la formación de células de mesodermo intermedio posterior mediante la exposición de CMEs y de CMPIs a un compuesto químico que activa la ruta endógena de Wnt, y posteriormente tales cultivos en monocapa eran expuestos a Activina A y a FGF9. Así, en un periodo de sólo 4 días, éramos capaces de generar células de mesodermo intermedio posterior que rápidamente cultivábamos en 3D realizando esferoides. A fin de demostrar el potencial de diferenciación de los progenitores realizamos ensayos de reagregación con células embriona-

rias renales de ratón y comprobamos que nuestros progenitores poseían la capacidad de dar lugar a células tubulares y glomerulares *ex vivo*. Una vez caracterizamos los progenitores procedimos a delimitar bien las condiciones de cultivo a fin de generar organoides renales que a diferencia de todos los trabajos citados anteriormente precisaban 25 o 30 días para su generación, nosotros conseguíamos generar en 16 días (**Figura 6**). Realizamos además un análisis exhaustivo utilizando tanto inmunohistoquímica como secuencia de ARN masivo, demostrando que nuestro procedimiento conducía a la generación de organoides renales que transcriptómicamente eran similares al riñón humano del segundo trimestre de gestación (Garreta et al.2019).

Con todo, estos procedimientos destacan la utilidad de las células madre pluripotentes como fuentes de células únicas para comprender la señalización y factores factor de crecimiento requeridos para la embriogénesis renal (Takasato y Little 2015). Como resultado, todos estos enfoques utilizan morfógenos y compuestos químicos que activan vías de señalización que sabemos son esenciales para tales procesos gracias a todo el conocimiento acumulado en las últimas décadas utilizando modelos animales.

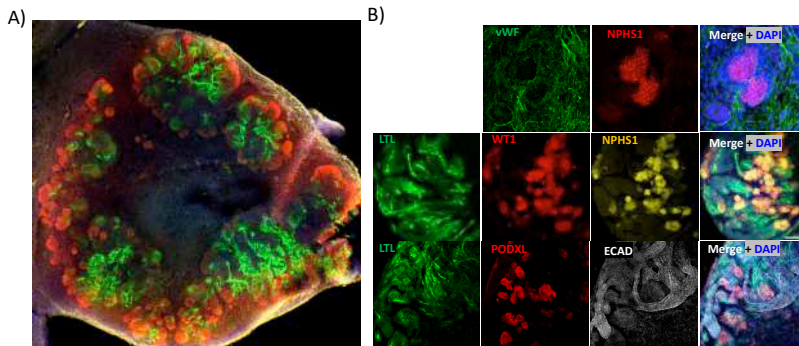


Figura 6. Mediante la exposición de células madre pluripotentes a morfógenos que dictan el desarrollo del riñón en el modelo de ratón, nuestro trabajo demostró, por primera vez,

que éramos capaces de generar organoides de riñón en un período de tiempo de 16 días A). B). Haciendo uso de nuestra aproximación los organoides presentan estructuras parecidas a las nefronas humanas. Nuestros análisis de microscopía confoca, muestran que los organoides expresan marcadores de endotelio junto a marcadores de podocito [panel superior: factor von Willebrand, vWF en verde; nefrina, NPSH1, en rojo; panel medio: WT1 en rojo y NPSH1 en amarillo; panel inferior: Podocalixina, PODXL, en rojo]. Así mismo, las estructuras se marcan con la lectina Lotus Tetraglobus (LTL, en verde) en los segmentos proximales, y con E-cadherina (ECAD, en blanco) en los segmentos más distales (panel medio e inferior, respectivamente).

2.3.2 Principales desafíos en el campo de la derivación de organoides renales

Además de todos los avances mencionados anteriormente, el campo de los organoides renales enfrenta importantes desafíos, que incluyen la falta de una población progenitora de nefronas bien definida capaz de soportar la nefrogénesis dentro de la corta vida útil de los organoides renales (~ 35 días en cultivo). En este sentido, es bien sabido que la nefrogénesis dentro del riñón de mamífero depende de las interacciones recíprocas entre las células madre progenitoras de la yema ureteral y las células positivas para el marcador SIX2 del mesénquima metanéfrico. Sin embargo, la mayoría de los protocolos para la derivación de organoides renales primero diferencian al progenitor renal a través de la formación de células madre renales que luego se exponen a agentes que favorecen su conversión a epitelio utilizando una exposición corta al agente químico CHIR (un análogo de Wnt9b, el estímulo de epitelización natural en el riñón embrionario de mamífero). Es importante destacar que esta única inducción de epitelización difiere del proceso de diferenciación en el riñón en desarrollo nativo, donde las células en numerosas etapas de diferenciación coexisten dentro del órgano como lo describió recientemente el laboratorio MacMahon utilizando muestras de riñón embrionario (Lindström, et al. 2018). Siguiendo esta lógica, el laboratorio de Oxburgh ha demostrado recientemente que la mezcla asincrónica de células madre renales derivadas de células madre pluripotentes con ne-

fronas epitelizantes a lo largo del tiempo da como resultado la generación de organoides heterocrónicos en los que los componentes de la nefrona proximal y distal derivan preferentemente de diferentes poblaciones celulares. Además, los organoides resultantes estaban bien vascularizados cuando se injertaron debajo de la cápsula renal de ratones adultos (Kumar Gupta et al. 2020). Por lo tanto, estudios adicionales que exploren este enfoque pueden aumentar nuestra comprensión sobre cómo desarrollar nuevas aproximaciones para generar células madre renales que respaldan la nefrogénesis. Este conocimiento básico será de gran beneficio al visualizar nuevas perspectivas para las aplicaciones de reemplazo renal.

Otra área de intensa investigación se encuentra en la definición de nuevos enfoques para proporcionar un compartimento vascular a los organoides renales. En este sentido, la vascularización *in vivo* (vascularización derivada del hospedador) de agregados de células progenitoras de nefrona derivadas de CMPIs (Bantounas et al.2018; Sharmin et al.2016) o de organoides renales (van den Berg et al.2018; Tanigawa et al. 2018) se ha logrado parcialmente tras el trasplante de organoides bajo la cápsula renal de ratones inmunodeficientes. En un enfoque diferente, nuestro trabajo ha demostrado la posibilidad de injertar organoides renales derivados de células madre pluripotentes en la membrana corioalantoidea de pollo mostrando que éramos capaces de generar organoides que presentaban estructuras similares a glomérulos en etapa de asa capilar con células endoteliales de origen humano en contacto cercano con células similares a podocitos (Garreta et al. 2019). Otro estudio reciente ha diseñado una cámara impresa en 3D a escala milimétrica para cultivar organoides renales derivados de células madre pluripotentes bajo un flujo constante de líquido que fue suficiente para la expansión de los progenitores endoteliales dentro de los or-

ganoides y un mayor grado de vascularización en comparación con las condiciones de cultivo estático (Homan et al. 2019). En conjunto, todos estos hallazgos indican que la formación de redes vasculares funcionales tras el trasplante probablemente dependa de la modulación sinérgica del microambiente junto con la formación de las interacciones adecuadas entre la vasculatura del huésped y las células comprometidas con el endotelio que existen en los organoides derivados de células madre pluripotentes. Este último punto se beneficiará de los hallazgos recientes que muestran la generación de organoides renales con un compartimento de células endoteliales mejorado, como los hallazgos recientes informados por el laboratorio de la coreana Xia sobre la definición de un nuevo protocolo de procedimiento para generar organoides vascularizados mediante la modulación de la señalización de Wnt (Loh et al., 2019). En su trabajo, los autores aprovecharon la modulación de la señalización Wnt para controlar la proporción relativa de segmentos de nefrona proximal versus distal para la producción de factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGFA), el principal factor responsable del mantenimiento de la vasculatura glomerular (Eremina et al. 2003; Sison et al. 2010). Más importante aún, en el trabajo de Loh y sus colegas se hizo uso de la secuenciación de ARN unicelular (scRNAseq) para identificar aún más un subconjunto de células madre renales como una fuente potencial de vasculatura renal (Low et al., 2019). En este sentido, un trabajo reciente del laboratorio de MacMahon ha demostrado la utilidad de la scRNAseq para la identificación de tipos de células parecidas a las contenidas en las nefronas, células intersticiales y vasculares que en conjunto generan los corpúsculos renales identificando factores que predicen precursores de podocitos maduros tales como FBLN2, BMP4 o NTN4, junto con el reclutamiento, la diferenciación y el modelado de tipos de células vasculares y mesangiales (Kim et al. 2019).

Otro desafío técnico, independientemente del enfoque utilizado para inducir la vascularización, es recapitular la morfogénesis de la generación del sistema colector en los organoides renales. Como se predijo a partir de ratones (Costantini y Kopan 2010), un análisis reciente en el riñón fetal humano sugeriría que las yemas del conducto colector deberían estar demarcadas por la expresión de RET (Lindström, et al.2018; Menon et al.2018; Hochane et al.2019). No obstante, no hay ningún estudio que muestre la expresión de WNT9B en organoides renales ni ninguna evidencia de la existencia de epitelio ureteral. En este sentido, el trabajo liderado por Melissa Little se refirió a las estructuras positivas para la expresión de los marcadores GATA3 y CDH1 encontradas en los organoides renales como conducto colector (Takasato, et al.2015), sin embargo, en ese mismo trabajo el análisis de la secuencia de ARN no reveló la expresión de WNT9B o RET. Recientemente, el mismo grupo se ha referido a esas estructuras como segmento conector (Little and Combes 2019), que se refiere a la región de la nefrona que forma un puente con el epitelio del conducto colector (Little et al. 2007). No obstante, el mismo grupo no encontró que este presunto “segmento conector” se derive de las células positivas para la expresión de SIX2 como sucede en el ratón (Georgas et al. 2011). Todo ello apunta a que este epitelio puede surgir de un epitelio ureteral durante el curso temporal de la formación de organoides. En este sentido, el trabajo del laboratorio del japonés Nishinakamura ha sido el único que ha proporcionado una descripción completa de los distintos orígenes y procesos de desarrollo de la yema ureteral (Taguchi y Nishinakamura 2017). Con este objetivo, los autores aprovecharon una cepa de transgénico Hoxb7-GFP para establecer un ensayo de reconstrucción renal mediante la modificación de métodos previamente informados (Auerbach y Grobstein 1958; Ganeva, Unbekandt y Davies 2011; GROBSTEIN 1953). Así, los autores emplearon definieron la mejor condición de cultivo para

definir un cóctel bioquímico que induce la maduración de los progenitores tempranos renales a células similares a las células de la yema ureteral. Esta información permitió la derivación de nuevos procedimientos de cultivo para la diferenciación de células madre embrionarias de ratón a células de la yema ureteral que reconstruían eficazmente la estructura de orden superior del riñón embrionario mediante su ensamblaje con células renales progenitoras derivadas a partir de CMEs humanas y de células estromales embrionarias renales aisladas de ratón. Luego, los autores tradujeron estos hallazgos a la aplicación de los diferentes procedimientos utilizando CMPIs humanas. Con todo, el trabajo de Nishinakamura mostró que los organoides re-ensamblados desarrollaron las arquitecturas inherentes del riñón embrionario, incluido el nicho progenitor periférico y las nefronas diferenciadas internamente que estaban interconectadas por un epitelio ureteral ramificado. Por lo tanto, aprovechar la inducción selectiva a partir de células madre pluripotentes humanas resulta un enfoque poderoso para recapitular la arquitectura organotípica en organoides derivados de células madre pluripotentes humanas y para evaluar más a fondo el papel del epitelio ramificado de la yema ureteral humana como organizador de la geometría tisular y la viabilidad celular durante el desarrollo del riñón embrionario humano.

2.4 Organoides de riñón derivados de células madre para entender la infección por SARS-CoV-2 y estudiar la COVID19.

A principios de diciembre de 2019, un nuevo coronavirus, coronavirus de tipo 2 causante de síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), apareció en humanos en Wuhan (China), y desde entonces se ha diseminado a nivel mundial (Q. Li et al., 2020; Zhu et al., 2020). A día 18 de mayo de 2021, el re-

cuento de casos confirmados de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) había superado los 164 millones con 3,39 millones de muertes confirmadas.

En base al análisis de la secuencia del genoma completo, el SARS-CoV-2 muestra una alta homología con los coronavirus relacionados con el SARS (P. Zhou et al., 2020). Los coronavirus son una gran familia de virus de ARN monocatenario (ss-RNA) asociados con enfermedades respiratorias en humanos. La mayoría de los coronavirus provocan síntomas clínicos no graves, excepto el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) (RD Smith, 2006), el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) (O’Keefe, 2016) y ahora el SARS -CoV-2. Todas estas enfermedades están relacionadas con una alta tasa de mortalidad. En este sentido, el SARS fue identificado como nueva enfermedad por primera vez en 2003 y asociada a un nuevo coronavirus identificado como patógeno del SARS (SARS-CoV) (Drosten et al., 2003). Desde diciembre de 2019, varios estudios han demostrado que el SARS-CoV-2 comparte múltiples similitudes con el SARS-CoV, incluida una alta conservación en el dominio de unión al receptor (RBD), lo que sugirió un receptor de célula huésped común. De hecho, la evidencia acumulada hoy en día muestra que la unidad de superficie de la proteína “espícula” [del inglés *spike* (S)] del SARS se acopla a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como receptor de entrada. Este paso es seguido por el cebado de proteasa TMPRSS2 que se requiere para la fusión e internalización del complejo ACE2-spike viral (Hoffmann et al., 2020; Letko et al., 2020; Walls et al., 2020). Tras la fusión de las membranas virales y celulares, las partículas virales entran en las células y se establece la infección por SARS-CoV (Bourgonje et al., 2020; Imai et al., 2005; Kuba et al., 2005; W. Li et al., 2003). Además, en la actualidad, otros estudios recientes han sugerido que la proteína *spike* del SARS-

CoV-2 se une directamente a ACE2 humano con una afinidad aún mayor que la proteína *spike* del SARS-CoV (Walls et al., 2020; Wan et al., 2020).

ACE2 es un homólogo de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y tiene un papel esencial en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA), interviniendo en la regulación de la vasoconstricción, reabsorción renal de sodio y secreción de potasio, síntesis de aldosterona, elevación de la presión arterial e inducción de vías inflamatorias y profibróticas (Ferrario et al., 2005). Los síntomas más comunes de los pacientes infectados con SARS-CoV-2 son fiebre y tos y esto puede explicarse por la expresión de ACE2 en células epiteliales alveolares tipo II (Y. Zhao et al., 2020), que son clave para el intercambio de gases pulmonares. La lesión de estas células durante la infección por SARS-CoV-2 explica la lesión pulmonar grave asociada con esta enfermedad, sin embargo, se ha observado una disfunción multiorgánica en pacientes con COVID-19 (Guan et al., 2020). Es importante destacar que diferentes trabajos han demostrado la expresión de ACE2 en múltiples tejidos extrapulmonares que incluyen corazón, riñones, vasos sanguíneos e intestino (Crackower et al., 2002; Danilczyk & Penninger, 2006), mostrando la amplia distribución de ACE2 en todo el cuerpo humano. El daño y la disfunción de múltiples órganos asociados con el SARS-CoV-2 incluyen disfunción miocárdica (Bonow et al., 2020), trastornos gastrointestinales y hepáticos (Fan et al., 2020) y lesión renal aguda. A este respecto, se ha postulado que la entrada de células del SARS-CoV-2 y los eventos patológicos ocurren principalmente en las células de las vías respiratorias y una mayor diseminación de la infección está relacionada con la expresión local de ACE2. En el contexto renal, trabajos previos ya han demostrado que ACE2 se expresa fuertemente en los túbulos proximales del riñón (Danilczyk & Penninger, 2006). Dado que ACE2 existe tanto en forma

circulante unida a la membrana como soluble, una terapia propuesta para la enfermedad por COVID19 sería la administración de la forma soluble de ACE2 (sACE2). De esta manera, sACE2 actuaría como un señuelo para interferir con la unión del SARS-CoV-2 al ACE2 de longitud completa que está unido a la membrana.

El estudio de las interacciones ACE2-SARS-Cov-2 y las cascadas moleculares posteriores a la interacción virus-célula se ha basado principalmente en el uso de modelos animales, células animales de humanos o primates (incluidas las líneas celulares Caco-2 o VeroE6, respectivamente) o simples cultivos celulares utilizando células humanas inmortalizadas. Los modelos de estudio mencionados presentan varias limitaciones, tales como barreras de especies y la posible falta de células diana específicas. En este sentido, los organoides renales representan un enfoque *in vitro* más fisiológico en el que estudiar el ACE2-SARS-CoV-2. Finalmente, estos sistemas modelo están proporcionando conjuntos de herramientas rápidos y efectivos para interrogar y apuntar a las interacciones ACE2-SARS-CoV-2, así como para explorar compuestos terapéuticos que bloquean o interrumpen estos procesos.

En la literatura trabajos iniciales generaron organoides bronquiales humanos para para la investigación del SARS-CoV-2 (Han et al., 2020; Suzuki et al., 2020). Brevemente, los autores demostraron que sus organoides era susceptibles a la infección por SARS-CoV-2 y podían evaluar los efectos antivirales de los compuestos terapéuticos candidatos a COVID-19, incluido el camostat (Suzuki et al., 2020). Como se mencionó anteriormente, además del daño pulmonar causado por la neumonía, el SARS-CoV-2 afecta a varios órganos como el riñón, el hígado, y el sistema cardiovascular. Por esta razón, hemos dirigido recientemente, el primer estudio que muestra que el sobrenadan-

te de organoides de riñón infectados con SARS-CoV-2 pueden infectar eficazmente las células Vero E6, lo que demuestra que los organoides renales producen virus progenie infeccioso (Monteil, et al., 2020). Además, pudimos explotar nuestra plataforma para demostrar que el compuesto APN01 (nombre comercial de la proteína recombinante soluble humana para ACE2) podía reducir entre 1000 y 5000 veces la amplificación del RNA del virus en células Vero E6 y en organoides renales.

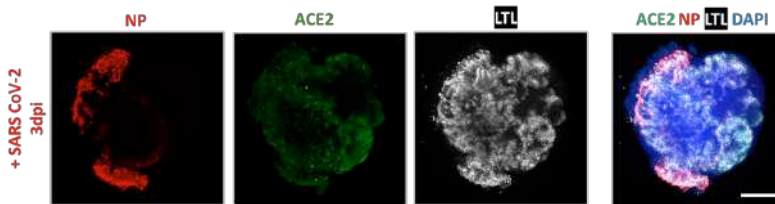


Figura 7. Infección con partículas virales de SARS-CoV-2 aisladas y propagadas a partir de un individuo positivo para COVID19 en organoides renales. Imágenes representativas de análisis de microscopía confocal para la expresión de la proteína del virus nuclear (del inglés Nuclear Protein, NP, en rojo), junto a ACE2 (en verde) en estructuras tubulares demarcadas con la lectina Lotus Tetraglobus (LTL, en blanco) 3 días después de la infección (3dpi).

En la misma línea, el trabajo de Zhao y sus colegas ha demostrado que los organoides ductales del hígado humano son permisivos a la infección por SARS-CoV-2 y apoyan la replicación (B. Zhao et al., 2020). Curiosamente, la infección por virus afectó las funciones de transporte de ácidos biliares de los colangiocitos (B. Zhao et al., 2020). Este efecto podría ser la razón de la acumulación de ácidos biliares y el consiguiente daño hepático en pacientes con COVID-19. Es importante destacar que el intestino es otro órgano diana viral (Z. Zhou et al., 2020) y dos laboratorios independientes informaron recientemente que los organoides intestinales humanos, que se establecieron a partir de células madre del epitelio intestinal primario, apoyan la replicación del SARS-CoV-2 (Lamers et al., 2020; J. Zhou et al., 2020b).

Para explorar más a fondo la capacidad de la tecnología de organoides para identificar tratamientos para la COVID19, nuestro estudio además exploró cómo el SARS-CoV-2 puede infectar directamente los organoides de los vasos sanguíneos humanos diferenciados de CMPIs humanas (Monteil, et al., 2020). Estos hallazgos fueron confirmados recientemente por Varga y sus colegas que detectaron la presencia de elementos virales dentro de las células endoteliales y una acumulación de células inflamatorias en muestras humanas (Varga et al., 2020). En conjunto, nuestro estudio junto con las observaciones realizadas por Vargas, sugieren que la infección por SARS-CoV-2 induce inflamación en los vasos sanguíneos en varios órganos como consecuencia directa de la participación del virus. Aún así, si bien es cierto que los organoides de células madre pluripotentes humanas pueden reproducir la patología de COVID-19 en tejidos específicos sobre los que se modelan, aún falta demostrar que estos puedan reproducir síntomas sistémicos asociados con las respuestas de todo el cuerpo a la infección viral.



❖ 3. BIBLIOGRAFÍA

Sebastiano, V. et al., 2011. In Situ Genetic Correction of the Sickle Cell Anemia Mutation in Human Induced Pluripotent Stem Cells Using Engineered Zinc Finger Nucleases. *Stem Cells (Dayton, Ohio)*, 29(11), pp.1717–1726. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3285772/>.

Wagner, J.E. et al., 2007. Unrelated donor bone marrow transplantation for the treatment of Fanconi anemia. *Blood*, 109(5), pp.2256–2262. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1801062/>.

Yoshida, N. et al., 2014. First-line treatment for severe aplastic anemia in children: bone marrow transplantation from a matched family donor versus immunosuppressive therapy. *Haematologica*, 99(12), pp.1784–1791. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4258757/>.

Keating, A. et al., 2013. Autologous blood cell transplantation versus HLA-identical sibling transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: a registry study from the Center for International Blood and Marrow Transplantation Research. *Haematologica*, 98(2), pp.185–192. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3561424/>.

Appelbaum, F.R. et al., 2015. Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network State of the Science Symposium 2014. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 21(2), pp.202–224. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4426907/>.

- Griffith, L.M. et al., 2014. Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) Report. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 133(2), pp.335–347.e11. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3960312/>.
- Gurdon, J.B. & Melton, D.A., 2008. Nuclear reprogramming in cells. *Science (New York, N.Y.)*, 322(5909), pp.1811–1815.
- GURDON JB, ELSDALE TR, F.M., 1958. Sexually mature individuals of *Xenopus laevis* from the transplantation of single somatic nuclei. *Nature*, 182(4627), pp.64–5.
- Gurdon, J.B., 2013. The egg and the nucleus: A battle for supremacy (nobel lecture). *Angewandte Chemie - International Edition*, 52(52), pp.13890–13899.
- Gurdon, J.B. & Byrne, J. a., 2005. The first half-century of nuclear transplantation. *Bioscience Reports*, 24(4-5), pp.547–557.
- Hochedlinger, K. & Jaenisch, R., 2002. Monoclonal mice generated by nuclear transfer from mature B and T donor cells. *Nature*, 415(6875), pp.1035–1038. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/nature718>.
- Wilmut, I. et al., 1997. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature*, 385(6619), pp.810–813. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/385810a0>.
- Evans MJ, K.M., 1981. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature*, 292(5819), pp.154–6.
- Thomson, J.A., 1998. Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts. *Science*, 282, pp.1145–1147.
- Huang, N.F. et al., 2006. Myotube assembly on nanofibrous and micropatterned polymers. *Nano Letters*, 6, pp.537–542.

- Hwang, Y. et al., 2014. WNT3A promotes myogenesis of human embryonic stem cells and enhances in vivo engraftment. *Scientific reports*, 4, p.5916. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25084050>.
- Kehat, I. et al., 2001. Human embryonic stem cells can differentiate into myocytes with structural and functional properties of cardiomyocytes. *J Clin Invest*, 108(3), pp.407–414.
- Zhang, S.C. et al., 2001. In vitro differentiation of transplantable neural precursors from human embryonic stem cells. *Nature biotechnology*, 19(12), pp.1129–33. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11731781>.
- Touboul, T., Vallier, L. & Weber, A., 2010. Robust differentiation of fetal hepatocytes from human embryonic stem cells and iPS. *Medecine sciences : M/S*, 26(12), pp.1061–1066.
- Wang, Z.Z. et al., 2007. Endothelial cells derived from human embryonic stem cells form durable blood vessels in vivo. *Nat Biotech*, 25(3), pp.317–318. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/nbt1287>.
- Ying, Q.-L. et al., 2015. BMP Induction of Id Proteins Suppresses Differentiation and Sustains Embryonic Stem Cell Self-Renewal in Collaboration with STAT3. *Cell*, 115(3), pp.281–292. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00847-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00847-X).
- Schulz, L.C. et al., 2008. Human Embryonic Stem Cells as Models for Trophoblast Differentiation. *Placenta*, 29(SUPPL.), pp.10–16.
- Bjorklund, L.M. et al., 2002. Embryonic stem cells develop into functional dopaminergic neurons after transplantation in a

- Parkinson rat model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(4), pp.2344–2349.
- Min, J.-Y. et al., 2002. Transplantation of embryonic stem cells improves cardiac function in postinfarcted rats. *Journal of Applied Physiology*, 92(1), pp.288–296. Available at: <http://jap.physiology.org/content/92/1/288.abstract>.
- Lee, D.H. et al., 2004. Enhancement of re-closure capacity by the intra-amniotic injection of human embryonic stem cells in surgically induced spinal open neural tube defects in chick embryos. *Neuroscience Letters*, 364(2), pp.98–100.
- Schwartz, S.D., Hubschman, J.-P., et al., 2015. Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. *The Lancet*, 379(9817), pp.713–720. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60028-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60028-2).
- Schwartz, S.D., Regillo, C.D., et al., 2015. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt’s macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. *The Lancet*, 385(9967), pp.509–516. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61376-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61376-3).
- Takahashi, K. et al., 2007. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*, 131, pp.861–872. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18035408>.
- Takahashi, K. & Yamanaka, S., 2006. Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell*, 126, pp.663–676.
- Blau, H.M., Chiu, C.P. & Webster, C., 1983. Cytoplasmic activation of human nuclear genes in stable heterokaryons. *Cell*, 32, pp.1171–1180.

- Kunisato, A. et al., 2010. Generation of induced pluripotent stem cells by efficient reprogramming of adult bone marrow cells. *Stem cells and development*, 19, pp.229–238.
- Hanna, J. et al., 2008. Direct Reprogramming of Terminally Differentiated Mature B Lymphocytes to Pluripotency. *Cell*, 133(2), pp.250–264.
- Kocafe, Ç. et al., 2010. Reprogramming of Human Umbilical Cord Stromal Mesenchymal Stem Cells for Myogenic Differentiation and Muscle Repair. *Stem Cell Reviews and Reports*, 6(4), pp.512–522.
- Sun, N., Panetta, N.J., et al., 2009. Feeder-free derivation of induced pluripotent stem cells from adult human adipose stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106, pp.15720–15725.
- Aasen, T. et al., 2008. Efficient and rapid generation of induced pluripotent stem cells from human keratinocytes. *Nature biotechnology*, 26, pp.1276–1284.
- Giorgetti, a, 2009. Generation of induced pluripotent stem cells from human cord blood using OCT4 and SOX2. *Cell Stem Cell*, 5, pp.353–357. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2009.09.008>.
- Kim, D. et al., 2009. Generation of human induced pluripotent stem cells by direct delivery of reprogramming proteins. *Cell stem cell*, 4, pp.472–476.
- Kim, K. et al., 2011. Donor cell type can influence the epigenome and differentiation potential of human induced pluripotent stem cells. *Nat Biotech*, 29(12), pp.1117–1119. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/nbt.2052>.

- Aoi, T. et al., 2008. Generation of pluripotent stem cells from adult mouse liver and stomach cells. *Science (New York, N.Y.)*, 321(5889), pp.699–702.
- Liu, H. et al., 2010. Generation of Endoderm derived Human iPS cells from Primary Hepatocytes. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 51(5), pp.1810–1819. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2925460/>.
- Montserrat, N. et al., 2012. Generation of induced pluripotent stem cells from human renal proximal tubular cells with only two transcription factors, OCT4 and SOX2. *The Journal of biological chemistry*, 287, pp.24131–8. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3397840&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- Zhou, W. & Freed, C.R., 2009. Adenoviral Gene Delivery Can Reprogram Human Fibroblasts to Induced Pluripotent Stem Cells. *STEM CELLS*, 27(11), pp.2667–2674. Available at: <http://dx.doi.org/10.1002/stem.201>.
- Si-Tayeb, K. et al., 2010. Highly efficient generation of human hepatocyte-like cells from induced pluripotent stem cells. *Hepatology*, 51(1), pp.297–305. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.23354/full>.
- Okita, K. et al., 2008. Generation of mouse induced pluripotent stem cells without viral vectors. *Science (New York, N.Y.)*, 322(5903), pp.949–953.
- Kaji, K. et al., 2009. Virus free induction of pluripotency and subsequent excision of reprogramming factors. *Nature*, 458(7239), pp.771–775. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2667910/>.
- Woltjen, K. et al., 2009. piggyBac transposition reprograms fibroblasts to induced pluripotent stem cells. *Nature*,

- 458(7239), pp.766–770. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3758996/>.
- Warren, L. et al., 2010. Highly efficient reprogramming to pluripotency and directed differentiation of human cells with synthetic modified mRNA. *Cell Stem Cell*, 7, pp.618–630.
- Anokye-Danso, F. et al., 2011. Highly efficient miRNA-mediated reprogramming of mouse and human somatic cells to pluripotency. *Cell Stem Cell*, 8, pp.376–388.
- Miyoshi, N. et al., 2015. Reprogramming of Mouse and Human Cells to Pluripotency Using Mature MicroRNAs. *Cell Stem Cell*, 8(6), pp.633–638. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2011.05.001>.
- Zhou, H. et al., 2009. Generation of Induced Pluripotent Stem Cells Using Recombinant Proteins. *Cell Stem Cell*, 4, pp.381–384.
- Kim, D. et al., 2009. Generation of human induced pluripotent stem cells by direct delivery of reprogramming proteins. *Cell stem cell*, 4, pp.472–476.
- Fusaki, N. et al., 2009. Efficient induction of transgene-free human pluripotent stem cells using a vector based on Sendai virus, an RNA virus that does not integrate into the host genome. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and biological sciences*, 85, pp.348–362.
- Lyssiotis, C.A. et al., 2009. Reprogramming of murine fibroblasts to induced pluripotent stem cells with chemical complementation of Klf4. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106 (22), pp.8912–8917. Available at: <http://www.pnas.org/content/106/22/8912.abstract>.
- Hayes, M. & Zavazava, N., 2013. Strategies to Generate Induced Pluripotent Stem Cells. In N. Zavazava, ed.

- Embryonic Stem Cell Immunobiology SE* - 6. Methods in Molecular Biology. Humana Press, pp. 77–92. Available at: http://dx.doi.org/10.1007/978-1-62703-478-4_6.
- Grigoriadis, a. E., Heersche, J.N.M. & Aubin, J.E., 1988. Differentiation of muscle, fat, cartilage, and bone from progenitor cells present in a bone-derived clonal cell population: Effect of dexamethasone. *Journal of Cell Biology*, 106(6), pp.2139–215
- Cameron, H.A. & McKay, R., 1998. Discussion point. Stem cells and neurogenesis in the adult brain. *Current Opinion in Neurobiology*, 8(5), pp.677–680.
- Roncalli, J. et al., 2011. 058 The ongoing MESAMI translational research program. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*, 3(1), p.19. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187864801170060X>.
- Jeevanantham, V. et al., 2013. Clinical Trials of Cardiac Repair with Adult Bone Marrow- Derived Cells. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 1036, pp.179–205. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4270749/>.
- Poulsom, R. et al., 2002. Adult stem cell plasticity. *The Journal of Pathology*, 197(4), pp.441–456. Available at: <http://dx.doi.org/10.1002/path.1176>.
- Rangappa, S., Makkar, R. & Forrester, J., 2010. Current Status of Myocardial Regeneration: New Cell Sources and New Strategies. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*, 15(4), pp.338–343.
- MOSCONA, A., & MOSCONA, H. (1952). The dissociation and aggregation of cells from organ rudiments of the early chick embryo. *Journal of Anatomy*, 86(3), 287–301

- GROBSTEIN, C. (1953). Inductive epitheliomesenchymal interaction in cultured organ rudiments of the mouse. *Science (New York, N.Y.)*, 118(3054), 52–55.
- GROBSTEIN, C. (1956). Trans-filter induction of tubules in mouse metanephrogenic mesenchyme. *Experimental Cell Research*, 10(2), 424–440.
- Dressler, Gregory R. (2006). The cellular basis of kidney development. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 22, 509–529.
- Wilson, H. V. On some phenomena of coalescence and regeneration in sponges. *J. Exp. Zool.* 5, 245–258 (1907).
- Harrison, R. G. Observations on the living developing nerve fiber. *Exp. Biol. Med.* 140–143 (1906). doi:<https://doi.org/10.3181/00379727-4-98>
- Strangeways, T. S. P. & Fell, H. B. Experimental Studies on the Differentiation of Embryonic Tissues Growing in vivo and in vitro.--II. The Development of the Isolated Early Embryonic Eye of the Fowl when Cultivated in vitro. *Proc. R. Soc. B Biol. Sci.* 100, 273–283 (1926).
- Trowell, O. A. A modified technique for organ culture in vitro. *Exp. Cell Res.* 6, 246–248 (1954).
- Trowell, O. A. EXPERIMENTS ON LYMPH NODES COLTURED IN VITRO. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 59, 1066–1069 (1955).
- Galtsoff, P. S. Regeneration after dissociation (an experimental study on sponges) I. Behavior of dissociated cells of microciona prolifera under normal and altered conditions. *J. Exp. Zool.* 42, 183–221 (1925).

de Morgan, W. & Drew, G. H. A Study of the Restitution Masses formed by the Dissociated Cells of the Hydroids *Antennularia Ramosa* and *A. Antennina*. *J. Mar. Biol. Assoc. United Kingdom* **10**, 440–463 (1914).

Holtfreter J. The mechanism of embryonic induction and its relation to parthenogenesis and malignancy. in *In Symposia of the Society for Experimental Biology* Cambridge University Press, Cambridge, England, UK (1948)

Lasfargues, E. Y. Cultivation and behavior in vitro of the normal mammary epithelium of the adult mouse. *Anat. Rec.* **127**, 117–129 (1957).

Swarm, R. L. Transplantation of a murine chondrosarcoma in mice of different inbred strains. *J. Natl. Cancer Inst.* **31**, 953–975 (1963).

Orkin, R. W. *et al.* A murine tumor producing a matrix of basement membrane. *J. Exp. Med.* **145**, 204–220 (1977).

Kleinman, H. K. & Martin, G. R. Matrigel: Basement membrane matrix with biological activity. *Seminars in Cancer Biology* **15**, 378–386 (2005).

Streuli, C. H. & Bissell, M. J. Expression of extracellular matrix components is regulated by substratum. *J. Cell Biol.* **110**, 1405–1415 (1990).

Barcellos-Hoff, M. H., Aggeler, J., Ram, T. G. & Bissell, M. J. Functional differentiation and alveolar morphogenesis of primary mammary cultures on reconstituted basement membrane. *Development* **105**, 223–235 (1989).

Eiraku, M. *et al.* Self-organizing optic-cup morphogenesis in three-dimensional culture. *Nature* **472**, 51–58 (2011).

Lancaster, M. A. *et al.* Cerebral organoids model human brain development and microcephaly. *Nature* **501**, 373–379 (2013).

- Shankland, S. J., Pippin, J. W., Reiser, J., & Mundel, P. (2007). Podocytes in culture: Past, present, and future. *Kidney International*, 72(1), 26–36.
- Romagnani, P., & Anders, H. J. (2013). What can tubular progenitor cultures teach us about kidney regeneration? *Kidney International*, 83(3), 351–353.
- Romagnani, P., Lasagni, L., & Remuzzi, G. (2013). Renal progenitors: An evolutionary conserved strategy for kidney regeneration. *Nature Reviews Nephrology*, 9(3), 137–146.
- Song, B., Smink, A. M., Jones, C. V., Callaghan, J. M., Firth, S. D., Bernard, C. A., Laslett, A. L., Kerr, P. G., & Ricardo, S. D. (2012). The Directed Differentiation of Human iPS Cells into Kidney Podocytes. *PLoS ONE*, 7(9), 1–9.
- Narayanan, K., Schumacher, K. M., Tasnim, F., Kandasamy, K., Schumacher, A., Ni, M., Gao, S., Gopalan, B., Zink, D., & Ying, J. Y. (2013). Human embryonic stem cells differentiate into functional renal proximal tubular-like cells. *Kidney International*, 83(4), 593–603.
- Mae, S. I., Shono, A., Shiota, F., Yasuno, T., Kajiwara, M., Gotoda-Nishimura, N., Arai, S., Sato-Otubo, A., Toyoda, T., Takahashi, K., Nakayama, N., Cowan, C. A., Aoi, T., Ogawa, S., McMahan, A. P., Yamanaka, S., & Osafune, K. (2013). Monitoring and robust induction of nephrogenic intermediate mesoderm from human pluripotent stem cells. *Nature Communications*, 4
- Xia, Y., Nivet, E., Sancho-Martinez, I., Gallegos, T., Suzuki, K., Okamura, D., Wu, M.-Z., Dubova, I., Esteban, C. R., Montserrat, N., Campistol, J. M., & Belmonte, J. C. I. (2013). Directed differentiation of human pluripotent cells to ureteric bud kidney progenitor-like cells. *Nature Cell Biology*, 15(12), 1507–1515

- Takasato, M., Er, P. X., Becroft, M., Vanslambrouck, J. M., Stanley, E. G., Elefanty, A. G., & Little, M. H. (2014). Directing human embryonic stem cell differentiation towards a renal lineage generates a self-organizing kidney. *Nature Cell Biology*, *16*(1), 118–126.
- Takasato, Minoru, Er, P. X., Chiu, H. S., Maier, B., Baillie, G. J., Ferguson, C., Parton, R. G., Wolvetang, E. J., Roost, M. S., Chuva de Sousa Lopes, S. M., & Little, M. H. (2015). Kidney organoids from human iPS cells contain multiple lineages and model human nephrogenesis. *Nature*, *526*(7574), 564–568
- Lam, A. Q., Freedman, B. S., Morizane, R., Lerou, P. H., Valerius, M. T., & Bonventre, J. V. (2014). Rapid and efficient differentiation of human pluripotent stem cells into intermediate mesoderm that forms tubules expressing kidney proximal tubular markers. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, *25*(6), 1211–1225.
- Taguchi, A., Kaku, Y., Ohmori, T., Sharmin, S., Ogawa, M., Sasaki, H., & Nishinakamura, R. (2014). Redefining the in vivo origin of metanephric nephron progenitors enables generation of complex kidney structures from pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*, *14*(1), 53–67.
- Garreta, E., Prado, P., Tarantino, C., Oria, R., Fanlo, L., Martí, E., Zalvidea, D., Trepap, X., Roca-Cusachs, P., Gavaldà-Navarro, A., Cozzuto, L., Campistol, J. M., Belmonte, J. C. I., Pozo, C. H. del, & Montserrat, N. (2019). Fine tuning the extracellular environment accelerates the derivation of kidney organoids from human pluripotent stem cells. *Nature Materials*.
- Lindström, N. O., Tran, T., Guo, J., Rutledge, E., Parvez, R. K., Thornton, M. E., Grubbs, B., McMahan, J. A., & McMahan, A. P. (2018). Conserved and divergent molecular

- and anatomic features of human and mouse nephron patterning. *Journal of the American Society of Nephrology*, 29(3), 825–840.
- Kumar Gupta, A., Sarkar, P., Wertheim, J. A., Pan, X., Carroll, T. J., & Oxburgh, L. (2020). Asynchronous mixing of kidney progenitor cells potentiates nephrogenesis in organoids. *Communications Biology*, 3(1).
- Bantounas, I., Ranjzad, P., Tengku, F., Silajdžić, E., Forster, D., Asselin, M. C., Lewis, P., Lennon, R., Plagge, A., Wang, Q., Woolf, A. S., & Kimber, S. J. (2018). Generation of Functioning Nephrons by Implanting Human Pluripotent Stem Cell-Derived Kidney Progenitors. *Stem Cell Reports*, 10(3), 766–779.
- Sharmin, S., Taguchi, A., Kaku, Y., Yoshimura, Y., Ohmori, T., Sakuma, T., Mukoyama, M., Yamamoto, T., Kurihara, H., & Nishinakamura, R. (2016). Human induced pluripotent stem cell-derived podocytes mature into vascularized glomeruli upon experimental transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*, 27(6), 1778–1791.
- van den Berg, C. W., Ritsma, L., Avramut, M. C., Wiersma, L. E., van den Berg, B. M., Leuning, D. G., Lievers, E., Koning, M., Vanslambrouck, J. M., Koster, A. J., Howden, S. E., Takasato, M., Little, M. H., & Rabelink, T. J. (2018). Renal Subcapsular Transplantation of PSC-Derived Kidney Organoids Induces Neo-vasculogenesis and Significant Glomerular and Tubular Maturation In Vivo. *Stem Cell Reports*, 10(3), 751–765.
- Tanigawa, S., Islam, M., Sharmin, S., Naganuma, H., Yoshimura, Y., Haque, F., Era, T., Nakazato, H., Nakanishi, K., Sakuma, T., Yamamoto, T., Kurihara, H., Taguchi, A., & Nishinakamura, R. (2018). Organoids from Nephrotic Disease-Derived iPSCs Identify Impaired NEPHRIN

- Localization and Slit Diaphragm Formation in Kidney Podocytes. *Stem Cell Reports*, 11(3), 727–740
- Homan, K. A., Gupta, N., Kroll, K. T., Kolesky, D. B., Skylar-Scott, M., Miyoshi, T., Mau, D., Valerius, M. T., Ferrante, T., Bonventre, J. V., Lewis, J. A., & Morizane, R. (2019). Flow-enhanced vascularization and maturation of kidney organoids in vitro. *Nature Methods*, 16(3), 255–262.
- Low, J. H., Li, P., Chew, E. G. Y., Zhou, B., Suzuki, K., Zhang, T., Lian, M. M., Liu, M., Aizawa, E., Rodriguez Esteban, C., Yong, K. S. M., Chen, Q., Campistol, J. M., Fang, M., Khor, C. C., Foo, J. N., Izpisua Belmonte, J. C., & Xia, Y. (2019). Generation of Human PSC-Derived Kidney Organoids with Patterned Nephron Segments and a De Novo Vascular Network. *Cell Stem Cell*.
- Kim, A. D., Lake, B. B., Chen, S., Wu, Y., Guo, J., Parvez, R. K., Tran, T., Thornton, M. E., Grubbs, B., McMahan, J. A., Zhang, K., & McMahan, A. P. (2019). Cellular Recruitment by Podocyte-Derived Pro-migratory Factors in Assembly of the Human Renal Filter. *iScience*, 20, 402–414
- Costantini, F., & Kopan, R. (2010). Patterning a complex organ: Branching morphogenesis and nephron segmentation in kidney development. *Developmental Cell*, 18(5), 698–712.
- Combes, A. N., Phipson, B., Lawlor, K. T., Dorison, A., Patrick, R., Zappia, L., Harvey, R. P., Oshlack, A., & Little, M. H. (2019). Single cell analysis of the developing mouse kidney provides deeper insight into marker gene expression and ligand-receptor crosstalk. *Development (Cambridge, England)*.
- Combes, A. N., Zappia, L., Er, P. X., Oshlack, A., & Little, M. H. (2019). Single-cell analysis reveals congruence between kidney organoids and human fetal kidney. *Genome Medicine*.

- Menon, R., Otto, E. A., Kokoruda, A., Zhou, J., Zhang, Z., Yoon, E., Chen, Y. C., Troyanskaya, O., Spence, J. R., Kretzler, M., & Cebrián, C. (2018). Single-cell analysis of progenitor cell dynamics and lineage specification in the human fetal kidney. *Development (Cambridge)*, *145*(16 Special Issue). <https://doi.org/0000000178693>
- Hochane, M., van den Berg, P. R., Fan, X., Bérenger-Currias, N., Adegeest, E., Bialecka, M., Nieveen, M., Menschaart, M., Chuva de Sousa Lopes, S. M., & Semrau, S. (2019). Single-cell transcriptomics reveals gene expression dynamics of human fetal kidney development. In *PLoS Biology* (Vol. 17, Issue 2).
- Little, M. H., & Combes, A. N. (2019). Kidney organoids: Accurate models or fortunate accidents. *Genes and Development*, *33*(19–20), 1319–1345.
- Georgas, K. M., Chiu, H. S., Lesieur, E., Rumballe, B. A., & Little, M. H. (2011). Expression of metanephric nephron-patterning genes in differentiating mesonephric tubules. *Developmental Dynamics*, *240*(6), 1600–1612
- Taguchi, A., & Nishinakamura, R. (2017). Higher-Order Kidney Organogenesis from Pluripotent Stem Cells. *Cell Stem Cell*, *21*(6), 730-746.e6.
- Ganeva, V., Unbekandt, M., & Davies, J. A. (2011). An improved kidney dissociation and re-aggregation culture system results in nephrons arranged organotypically around a single collecting duct system. *Organogenesis*, *7*(2).
- Zhou, P., Yang, X. Lou, Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H. R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C. L., Chen, H. D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R. Di, Liu, M. Q., Chen, Y., Shen, X. R., Wang, X., ... Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*.

- Zhou, Z., Zhao, N., Shu, Y., Han, S., Chen, B., & Shu, X. (2020). Effect of Gastrointestinal Symptoms in Patients With COVID-19. *Gastroenterology*, 158(8), 2294–2297.
- Smith, R. D. (2006). Responding to global infectious disease outbreaks: Lessons from SARS on the role of risk perception, communication and management. *Social Science and Medicine*.
- O’Keefe, L. C. (2016). Middle east respiratory syndrome coronavirus. *Workplace Health and Safety*.
- Drosten, C., Günther, S., Preiser, W., van der Werf, S., Brodt, H.-R., Becker, S., Rabenau, H., Panning, M., Kolesnikova, L., Fouchier, R. A. M., Berger, A., Burguière, A.-M., Cinatl, J., Eickmann, M., Escriou, N., Grywna, K., Kramme, S., Manuguerra, J.-C., Müller, S., ... Doerr, H. W. (2003). Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *New England Journal of Medicine*.
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*.
- Letko, M., Marzi, A., & Munster, V. (2020). Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nature Microbiology*.
- Walls, A. C., Park, Y. J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., & Velesler, D. (2020). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*.

- Wan, Y., Shang, J., Graham, R., Baric, R. S., & Li, F. (2020). Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *Journal of Virology*
- Ferrario, C. M., Trask, A. J., & Jessup, J. A. (2005). Advances in biochemical and functional roles of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7) in regulation of cardiovascular function. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 289(6), H2281-90
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., ... Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*
- Crackower, M. A., Sarao, R., Oudit, G. Y., Yagil, C., Kozieradzki, I., Scanga, S. E., Oliveira-dos-Santos, A. J., da Costa, J., Zhang, L., Pei, Y., Scholey, J., Ferrario, C. M., Manoukian, A. S., Chappell, M. C., Backx, P. H., Yagil, Y., & Penninger, J. M. (2002). Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*, 417(6891), 822–828.
- Danilczyk, U., & Penninger, J. M. (2006). Angiotensin-converting enzyme II in the heart and the kidney. *Circulation Research*, 98(4), 463–471.
- Fan, Z., Chen, L., Li, J., Cheng, X., Yang, J., Tian, C., Zhang, Y., Huang, S., Liu, Z., & Cheng, J. (2020). Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clinical Gastroenterology and Hepatology : The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 18(7), 1561–1566.

- Bonow, R. O., Fonarow, G. C., O’Gara, P. T., & Yancy, C. W. (2020). Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) with Myocardial Injury and Mortality. In *JAMA Cardiology*.
- Fan, Z., Chen, L., Li, J., Cheng, X., Yang, J., Tian, C., Zhang, Y., Huang, S., Liu, Z., & Cheng, J. (2020). Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clinical Gastroenterology and Hepatology : The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 18(7), 1561–1566.
- Monteil, V., Kwon, H., Prado, P., Hagelkrüys, A., Wimmer, R. A., Stahl, M., Leopoldi, A., Garreta, E., Hurtado Del Pozo, C., Prosper, F., Romero, J. P., Wirnsberger, G., Zhang, H., Slutsky, A. S., Conder, R., Montserrat, N., Mirazimi, A., & Penninger, J. M. (2020). Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE2. *Cell*, 181(4), 905-913.e7.
- Suzuki, T., Itoh, Y., Sakai, Y., Saito, A., Okuzaki, D., Motooka, D., Minami, S., Kobayashi, T., Yamamoto, T., Okamoto, T., & Takayama, K. (2020). Generation of human bronchial organoids for SARS-CoV-2 research. *BioRxiv*, 2020.05.25.115600
- Zhao, B., Ni, C., Gao, R., Wang, Y., Yang, L., Wei, J., Lv, T., Liang, J., Zhang, Q., Xu, W., Xie, Y., Wang, X., Yuan, Z., Liang, J., Zhang, R., & Lin, X. (2020). Recapitulation of SARS-CoV-2 infection and cholangiocyte damage with human liver ductal organoids. In *Protein & cell* (Vol. 11, Issue 10, pp. 771–775).
- Lamers, M. M., Beumer, J., van der Vaart, J., Knoops, K., Puschhof, J., Breugem, T. I., Ravelli, R. B. G., Paul van Schayck, J., Mykytyn, A. Z., Duimel, H. Q., van Donselaar,

- E., Riesebosch, S., Kuijpers, H. J. H., Schipper, D., van de Wetering, W. J., de Graaf, M., Koopmans, M., Cuppen, E., Peters, P. J., ... Clevers, H. (2020). SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science (New York, N.Y.)*, 369(6499), 50–54.
- Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., Mehra, M. R., Schuepbach, R. A., Ruschitzka, F., & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. In *Lancet (London, England)* (Vol. 395, Issue 10234, pp. 1417–1418).



Discurso de contestación

Excmo. Sr. Dr. José Ramón Calvo Fernández

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia Europea de Doctores
Excmos. Sres. Académicos,
Sras. y Sres.

Permítanme iniciar mi intervención en este Solemne Acto Académico, manifestando mi agradecimiento a la Junta de Gobierno de la RAED y en especial a su presidente, actualmente en funciones, Excmo. Sr. Dr. D. Alfredo Rocafort Nicolau por el honor que representa para mi introducir a esta Real corporación a la Dra. Nuria Montserrat

Hacer la *laudatio* a una amiga muy querida y admirada, es al tiempo un placer y una responsabilidad. Es un placer porque significa ensalzar y describir, los logros profesionales que ameritan de manera extraordinaria la entrada en nuestra corporación de un nuevo miembro tan distinguido como la Dra. Montserrat. Pero es al tiempo una enorme responsabilidad ya que elegir de manera objetiva y serena, cuales de sus innumerables méritos hay que ponderar y destacar en el tiempo que disponemos para ello, convierte esta tarea en un ejercicio de reflexión, análisis y al final de síntesis.

Debo empezar estas palabras recordando que, tiempo atrás, algún miembro de esta corporación se manifestaba contrario a la entrada de académicos que no hubiesen alcanzado una edad que, en su opinión fuera acorde con una madurez ya cercana a la jubilación y recuerdo mi frontal oposición a ese criterio de la edad con un argumento simple. La edad nunca puede ser un criterio de selección uniforme y excluyente, igual que no lo es el número de páginas que tiene un trabajo de investigación para valorar la trascendencia de su contenido, o la edad no es un criterio que permita excluir a un músico de excelencia de una

formación orquestal. Es un hecho constatable que hay personas que, a pesar de sus años, nunca alcanzarán méritos que les distinguan de manera especial, pero en cambio hay otros, y tenemos varios ejemplos en esta corporación, que, a pesar de su juventud, aportan un currículum excepcional y de un nivel de excelencia académica y profesional con el muchos no podemos ni soñar.

El Curriculum vitae de la Dra. Montserrat es fácil de adjetivar. Brillante, completo y de una gran coherencia.

La Dra. Montserrat estudió Biología en la Universidad de Barcelona donde también realizó su máster y doctorado. Durante ese periodo y en los años posteriores, completó su formación en diferentes laboratorios internacionales utilizando diversos modelos animales con capacidad de regenerar sus órganos, así como células madre. Durante más de una década, sus investigaciones se han centrado entender cómo a partir de las células madre embrionarias se generan todas las células de nuestro organismo. Asimismo, su incesante curiosidad para poder trasladar estos conocimientos a aplicaciones más inmediatas la ha llevado a desarrollar caminos innovadores para explotar todo el potencial de esas células madre. Su laboratorio combina, entre diferentes disciplinas, la ingeniería de tejidos, la bioimpresión 3D, o la edición genética para poder llevar a cabo diferentes proyectos que la han llevado a publicar más de 60 trabajos científicos, la mayoría de ellos en revistas del máximo impacto, incluyendo Nature, Science, o Cell que son seguramente la meca en la que todo investigador de ciencias básicas o aplicadas aspira a asomarse algún día y que en el caso de la Dra. Montserrat se ha convertido en cotidiano.

Pero su trabajo no se limita a encerrarse en el laboratorio y dedicar horas y horas cual monje en una cartuja. No, estimados académicos, Señoras y Señores. Ella aplica el precepto latino

de *Largire Exiens*, cuando salgas difunde, y es algo con lo que disfruta y ejerce nuestra nueva académica y es un placer que además compartimos al hacer divulgación científica.

Su participación en más de 200 actividades en los últimos años incluyendo apariciones en televisión, radio o prensa escrita, y más de 150 conferencias en ámbitos no solo profesionales sino en otros como como escuelas, bibliotecas o asociaciones de pacientes atestiguan ese amor a la divulgación. Y creo que es de importancia destacar por su relevancia, entre sus intervenciones públicas mas destacadas, la invitación a participar como experta en el foro económico mundial de Davos.

Otra de las facetas a las que dedica su tiempo como divulgadora científica es en fomentar el gusto por las carreras científica entre jóvenes sobre todo en los ámbitos relacionados con las carreras descritas por el acrónimo inglés STEM, es decir, Ciencias, Tecnologías, Ingeniería y Matemáticas.

Esta labor la llevó a ser escogida por el Ayuntamiento de Barcelona como comisaria de las dos últimas bienales de ciencia y ciudad. Una, en el 2019, en que tuvimos la suerte de compartir esta actividad a la que se sumó otra de nuestras académicas, la Dra. Sonia Fernández Vidal, y la que está próxima a celebrarse en estos días.

Su gran intuición científica la ha llevado también a trasladar sus hallazgos de investigadora básica a aplicaciones clínicas concretas, como tendré ocasión de explicar a lo largo de esta exposición, gracias a sus colaboraciones permanentes con otros grandes referentes internacionales en esta materia.

Además de todo lo descrito, aún encuentra tiempo para combinar su actividad investigadora con las labores gerenciales como

subdirectora del CMRB (2011-13) o del IBEC (2018-hoy) y todo eso, lo que aporta aún más mérito si cabe como el que tienen todas las mujeres que se encuentran en esa situación, siendo madre de tres niños pequeños.

Y. ahora permítaseme, Sr. Presidente y Sres. Académicos, que me centre más en la faceta que le ha aportado más notoriedad pública internacional a nuestra nueva académica.

La Doctora Montserrat se interesó por la regeneración de órganos y las células madre durante su formación de maestría y doctorado que finalizó en 2006. Ese mismo año obtuvo una beca posdoctoral de la Fundação para a Ciência e Tecnologia (Portugal). En 2007 fue contratada como investigador postdoctoral en el Hospital de Santa Creu i Sant Pau de Barcelona. En 2008 se traslada al Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona (CMRB), bajo la dirección del Dr. Juan Carlos Izpisua gran investigador a quien ella considera uno de sus maestros, apoyada por una beca Juan de la Cierva.

Allí participa en el desarrollo de estrategias para la generación y almacenamiento de nuevas células madre pluripotentes inducidas (iPSC). En 2010 fue coautora de un trabajo pionero y que le abrió las puertas del olimpo internacional de la ciencia que describía cómo reprogramar las células madre de la sangre del cordón umbilical, lo cual se logra por primera vez (Nature Protocols, 2010).

A partir de ahí emerge la gran capacidad investigadora de nuestra nueva académica y hace lo que todo buen investigador: pensar, reflexionar y actuar. Y de ese análisis surge la brillante idea de que las células madre pluripotentes inducidas, podrían obtenerse mediante nuevos factores. El resultado de esa investigación dio como resultado una nueva publicación de altísimo

impacto en *Cell Stem Cell* (2013), en la que es la primera firmante. También colabora en la misma época en otros proyectos destinados a caracterizar la integridad genómica de las iPSC humanas (*Nature* 2012) así como en la diferenciación de las iPSC hacia diferentes linajes que resultan en publicaciones en *Stem Cells* 2011; *Nature* 2012; *Nature Methods* 2012, *Nature Cell Biology* 2013, *Nature Communications* 2014. También participó en la generación de plataformas para el estudio de la progresión de enfermedades mediante iPSCs (*Nature* 2012, *Nature Communications* 2014).

Siempre fascinada por comprender la naturaleza de los procesos de regeneración y desarrollo, fue coautora de un trabajo que describe cómo la activación de vías endógenas podría reactivarse artificialmente y promover la regeneración del corazón en mamíferos (*Cell Stem Cell*, 2014). Su experiencia en el campo de la regeneración de órganos y la reprogramación somática le ayudó a desarrollar un proyecto masivo de inducción de programas endógenos de regeneración del riñón de mamífero que fue tan trascendente que consiguió ser uno de los pocos trabajos que resultó seleccionado para ser financiado por parte del prestigioso European Research Council (ERC), dentro de la convocatoria de 2014. En esas mismas fechas alcanza la categoría de Junior Group Leader en el Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC) y recibe la prestigiosa beca Ramon y Cajal, siendo la primera candidata seleccionada al obtener 100/100 puntos en el área de biomedicina en esa convocatoria. Eso le sirvió para configurar y crear su propio grupo de investigación. Desde entonces, ha liderado diferentes trabajos sobre la aplicación de la tecnología organoide al estudio del desarrollo tisular y enfermedades humanas que han sido publicados en revistas tales como *Nature Materials*, *Cell*, *Biomaterials*, entre otros. Ha liderado el primer trabajo sobre la generación de organoides renales vascularizados y más recientemente también ha lidera-

do la primera prueba de concepto para el uso de organoides renales para comprender y atacar la infección por SARS-CoV-2 identificando un compuesto de uso clínico que bloquea la entrada viral en células humanas y que actualmente se encuentra en ensayo clínico en pacientes con COVID19.

Su artículo de Cell ha sido destacado como uno de los artículos de referencia en el año, tanto en Nature Reviews Nephrology como en la revista Nature, y también ha atraído una atención notable (más de 200 comunicados de prensa nacionales y 30 de radio / televisión) y ha sido premiado como la «Mejor publicación de investigación biomédica 2020» Recientemente, ha dirigido el primer trabajo sobre la identificación de reguladores metabólicos que protegen el túbulo renal de una lesión aguda aprovechando la tecnología de organoides renales (Cell Metabolism, 2020). Y ha sido designada por el Instituto de Salud Carlos III para coordinar todos los centros españoles que trabajan en esta tecnología. Como habrán podido descubrir con el extracto somero de este CV, esta institución debe sentir el legítimo orgullo de tener entre unos de sus miembros a una académica como la Dra. Nuria Montserrat. Creo que no exagero nada, y así lo han dicho otros menos influenciados que yo por el cariño personal que le profeso, que no sería extraño que, en unos años, nuestra nueva académica esté compitiendo en la línea de llegada por el más alto galardón que se otorga en las ciencias, que es el Premio Nobel. Ojalá eso sea una realidad y que podamos verlo los que ahora asistimos a este acto.

Y a continuación como es costumbre y precepto en esta Real Corporación paso a describir de manera somera su excelente discurso al que poco cabe añadir ante su claridad y precisión.

Explica nuestra nueva colega como su fascinación por comprender cómo se desarrollan los tejidos, la ayudó a comenzar

a investigar en revelar los primeros procesos que fallan cuando se enferman. Haciendo uso de células madre pluripotentes humanas (hPSC), formula una serie de preguntas fundamentales con un enfoque particular en los tejidos del corazón y los riñones. Para lograr este objetivo, desarrolla nuevas herramientas y metodologías, que incluyen la generación de líneas celulares de hPSCs, la derivación de hPSCs-organoides y la formulación de materiales biomiméticos / estrategias de bioingeniería que emulan el medio tisular. En su discurso ha descrito como su investigación se centra en comprender cómo las condiciones sistémicas del tipo de diabetes o hiperlipidemia, entre otras y las limitaciones físicas (es decir, cambios en la composición y rigidez de la matriz extracelular, entre otras) conducen a enfermedades en los tejidos del riñón y el corazón. Y con esa mismas herramientas tecnológicas investiga, a raíz de la aparición de la pandemia, en como atacar la infección por SARS-CoV-2 usando cultivos similares a los órganos diseñados por microingeniería, lo que reveló además la utilidad de estos sistemas para avanzar en la comprensión sobre el SARS-CoV-2, sus interacciones con el hospedador y ayudar además a identificar compuestos terapéuticos para tratar la COVID19.

Ha hecho una exposición clara y concisa sobre la utilidad de los organoides de riñón humano que tan bien pueden modelar la complejidad de los tejidos renales in vivo y nos ha descrito como si de una novela se tratase, como los organoides renales poseen el potencial de recrear de manera autónoma parte de los eventos que guían la segmentación de las nefronas durante el desarrollo embrionario del riñón. Por otro lado, también nos describió, como aprovechando a la membrana corioalantoide (MC) durante el desarrollo embrionario del polluelo se puede promover aún más el crecimiento organoide renal, así como la organización de las células endoteliales endógenas presentes en los organoides en el momento de la implantación.

Este fue el elegante e inteligente abordaje, que le permitió por primera vez, aprovechar el modelo de Membrana Corioalantoide como un biorreactor “*in ovo*” que organizase las células endoteliales de los organoides de riñón de una manera similar a la observada en los glomérulos humanos durante el desarrollo embrionario.

Y me gustaría destacar igualmente como la Dra. Montserrat planteó lo que es imprescindible en cualquier investigación del nivel del que estamos hablando y que es exponer las limitaciones y los retos a los que se enfrenta tanto en aspectos conceptuales como técnicos y que estoy seguro que, con el espléndido equipo de investigadores que ha podido formar, y con su sapiencia, capacidad, imaginación y maestría, podrá irlos soslayando para hallar esas respuestas que es lo que convierte en fascinante a este proceso de búsqueda que Severo Ochoa describía tan poéticamente como la inigualable emoción de descubrir.

Muchas gracias, Dra. Montserrat, por sus contribuciones a la ciencia y al conocimiento que no dudo que seguirán siendo cada vez mayores y mejores. Gracias por ayudarnos a conocer y aprender de manera tan clara un tema que a muchos de nosotros nos es desconocido, y por acercarnos con su capacidad didáctica, al futuro que nos espera y a las nuevas fronteras *éticas y profesionales* a las que nos enfrentamos y, sobre todo, para afrontar con su reconocido optimismo y energía los retos que la ciencia, la tecnología y también el pensamiento filosófico que subyace detrás de muchos de sus descubrimientos, nos permiten vislumbrar desde ahora mismo a través de su exposición. Creo sin duda que, desde hoy, esta Real Corporación que se honra en recibirla, tendrá argumentos más que sobrados para opinar con mayor precisión sobre los conceptos que nos ha expuesto durante su discurso de ingreso y me permito recomen-

dar vivamente a todos aquellos que estén interesados en estos temas, lean con atención las muy documentadas ideas que se desarrollan de manera mas extensa en el libro que nos ha preparado nuestra nueva académica.

Doctora Montserrat, querida Nuria. Bienvenida a esta tu nueva casa. Muchas gracias.

He dicho.



**PUBLICACIONES DE LA REAL ACADEMIA
EUROPEA DE DOCTORES**

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 Llorc 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 Llorc 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. Xavier Añoveros 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. Àngel 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 Empresariales, 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 transformació del negoci jurídic 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 Empresariales, 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 Em-

presarials, 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 Llord 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 García, 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 Plannell 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 Excm. Sra. Dra. Rosamarie Cammany Dorr, Doctora en Sociologia de la Salut, i contestació per l'Excm. 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 Vilaríño, 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 Empresariales i contestació per l'acadèmica de número Excma. 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 Empresariales) 2009.

El legado de Jean Monnet (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. 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 Empresariales) 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 Llorc 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 Llorc, 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 Empresariales) 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*”, Excma. 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 Excma. Sra. Dra. Montserrat Guillén i Estany, Doctora en Ciències Econòmiques i Empresariales, i contestació per l'acadèmica de número Excma. 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.

**Colección Real Academia Europea de Doctores
Fundación Universitaria Eserp**

1. *La participació del Sistema Nervios 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 Añoveros 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 Maria 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 Llort 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 Ma-

ría 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 filosofía 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

Colección Real Academia Europea de Doctores

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 Añoberos 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 Mgfco. 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 Bueno 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
57. *Salud periodontal y salud general: la alianza necesaria* (Discurso de ingreso de la académica numeraria Excma. Sra. Dra. Nuria Vallcorba Plana, Doctora en Odontología y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Jaime Rodrigo de Larrucea, Doctor en Derecho y Doctor en Ingeniería Náutica) 2017.
ISBN: 978-84-617-9253-5, Depósito Legal: B 8541-2017
58. *Gobierno y administración en la empresa familiar* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. José Manuel Calavia Molinero, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Doctor en Derecho) 2017.
ISBN: 978-84-697-2296-1, Depósito Legal: B 10562-2017
59. *Darwin, Wallace y la biología del desarrollo evolutiva* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. Daniel Turbón Borrega, Doctor en Filosofía y Letras y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Felio Vilarrubias Guillamet, Doctor en Derecho) 2017.
ISBN: 978-84-697-2678-5, Depósito Legal: B 11574-2017
60. *EL asesoramiento financiero, la figura del Asesor Financiero y de las E.A.F.I.s* (Discurso de ingreso de la académica de número Excma. Sra. Dra. Montserrat Casanovas Ramon, Doctora en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Maria Gay de Liébana Saludas, Doctor en Ciencias Económicas y Doctor en Derecho) 2017.
ISBN: 978-84-697-3635-7, Depósito Legal: B 15061-2017
61. *Dieta Mediterránea: una visión global / La nutrición comunitaria en el siglo XXI* (Discursos de ingreso de los académicos de número Excmo. Sr. Dr. Lluís Serra Majem, Doctor en Medicina y Excmo. Sr. Dr. Javier Aranceta Bartrina, Doctor en Medicina y Cirugía, contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Ramón Calvo Fernández, Doctor en Medicina y Cirugía, y la Excma. Sra.

- Dra. Maria dels Àngels Calvo Torras, Doctora en Veterinaria y Doctora en Farmacia) 2017.
ISBN: 978-84-697-4524-3, Depósito Legal: B 17729-2017
62. *La conquista del fondo del ojo* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. Borja Corcóstegui, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós, Doctor en Medicina y Cirugía) 2017.
ISBN: 978-84-697-4905-0, Depósito Legal: B 22088-2017
63. *Barcelona, Galería Urbana* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. Juan Trias de Bes, Doctor en Arquitectura y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Jaime Rodrigo de Larrucea, Doctor en Derecho y Doctor en Ingeniería Náutica) 2017.
ISBN: 978-84-697-4906-7, Depósito Legal: B 24507-2017
64. *La influencia del derecho español en México* (Discurso de ingreso del académico Correspondiente para México Excmo. Sr. Dr. Jesús Gerardo Sotomayor Garza, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Jordi Martí Pidelaserra, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2017.
ISBN: 978-84-697-5210-4 , Depósito Legal: B 25165-2017
65. *Delito fiscal y proceso penal: crónica de un desencuentro* (Discurso de ingreso del académico Correspondiente Excmo. Sr. Dr. Joan Iglesias Capellas, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Emili Gironella Masgrau, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2017.
ISBN: 978-84-697-6524-1, Depósito Legal: B 25318-2017
66. *Laïcitat i laïcisme en l'occident europeu* (Discurs d'ingrés de l'Emm. i Rvdm. Dr. Lluís Martínez Sistach, Doctor en Dret Canònic i Civil, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Francesc Torralba Roselló, Doctor en Filosofia i Doctor en Teologia) 2017.
ISBN: 978-84-697-6525-8, Depósito Legal: B 28921-2017
67. *Lo disruptivo y el futuro: tecnología y sociedad en el siglo XXI* (Discurso de ingreso del académico Correspondiente Excmo. Sr. Dr. Luis Pons Puiggrós, Doctor en Administración y Dirección de Empresas, y con-

- testación del Académico de Número Excmo. Sr. Dr. José Ramón Calvo Fernández, Doctor en Medicina) 2017.
ISBN: 978-84-697-8211-8, Depósito Legal: B 29804-2017
68. *Avances Tecnológicos en Implantología Oral: hacia los implantes dentales inteligentes* (Discurso de ingreso del académico de Número Excmo. Sr. Dr. Xavier Gil Mur, Doctor en Ingeniería Química y Materiales, Rector de la Universidad de Catalunya y contestación del Académico de Número Excmo. Sr. Dr. Jaime Rodrigo de Larrucea, Doctor en Derecho y Ingeniería Náutica) 2018.
ISBN: 978-84-697-9148-6, Depósito Legal: B 1862-2018.
69. *La función del marketing en la empresa y en la economía* (Discurso de ingreso del académico de Número Excmo. Sr. Dr. Carlo Maria Gallucci Calabrese, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación del Académico de Número Excmo. Sr. Dr. Jaime Rodrigo de Larrucea, Doctor en Derecho y Ingeniería Náutica) 2018.
ISBN: 978-84-697-9161-5, Depósito Legal: B 1863-2018
70. *El nuevo materialismo del siglo XXI: Luces y sombras* (Discurso de ingreso de l académica de Número Excma. Sra. Dra. Mar Alonso Almeida, Dra. en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación del Académico de Número Excm. Sr. Dr. Pedro Aznar Alarcón, Doctor en Económicas y Administración de empresas) 2018.
ISBN: 978-84-09-00047-0 , Depósito Legal: B 5533-2018
71. *La dinámica mayoría – minoría en las sociedades de capital* (Discurso de ingreso del académico Correspondiente Excmo. Sr. Dr. Rodolfo Fernández-Cuellas, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Emili Gironella Masgrau, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2018.
ISBN: 978-84-09-00419-5 , Depósito Legal: B 6898-2018
72. *Rubén Darío, Japón y Japonismo* (Discurso de ingreso del Académico de Honor, Hble. Sr. Naohito Watanabe, Cónsul General del Japón en Barcelona y contestación por el académico de número Excmo. Excmo. Sr. Dr. José María Bové Montero. Doctor en Administración y Dirección de Empresas) 2018.
ISBN: 978-84-09-01887-1, Depósito Legal: B 12410-2018

73. *Farmacología Pediátrica: pasado, presente y perspectivas de futuro* (Discurso de ingreso de la académica correspondiente Excma. Sra. Dra. M^a Asunción Peiré García, Doctora en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pere Gascón Vilaplana, Doctor en Medicina) 2018.
ISBN: 978-84-09-02147-5 , Depósito Legal: B-13911-2018
74. *Pluralismo y Corporativismo. El freno a la Economía dinámica* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. Juan Vicente Sola, Doctor en Derecho y Economía y contestación por el académico de Honor Excmo. Sr. Dr. Edmund Phelps, Premio Nobel de Economía 2006) 2018.
ISBN: 978-84-09-02544-2 , Depósito Legal: B-15699-2018
75. *El Valor del liderazgo* (Discurso de ingreso de la académica de número Excma. Sra. Dra. Mireia Las Heras Maestro, Doctora en Dirección de Empresas y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. José Antonio Segarra, Doctor en Administración de Empresas) 2018.
ISBN: 978-84-09-02545-9 , Depósito Legal: B-15700-2018
76. *Reflexiones sobre la autoría de las publicaciones científicas* (Discurso de ingreso de la académica Correspondiente Excma. Sra. Dra. Marta Pulido Mestre, Doctora en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós, Doctor en Medicina y Cirugía) 2018.
ISBN: 978-84-09-03005-7, Depósito Legal: B-16369-2018
77. *Perspectiva humanística de la bioética en estomatología / odontología* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic Numerari Excm. Sr. Dr. Josep M. Ustrell i Torrent, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic Numerari Excm. Sr. Dr. Ferran Guedea Edo, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2018.
ISBN: 978-84-09-04140-4, Depósito Legal: B-21704-2018
78. *Evolución de la información relacionada con la alimentación y la nutrición: retos de adaptación por el consumidor* (Discurso de ingreso del académico Correspondiente Excmo. Sr. Dr. Rafael Urrialde de Andrés, Doctor en Ciencias Biológicas y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. Lluís Serra Majem, Doctor en Medicina) 2018.
ISBN: 978-84-09-0523-9, Depósito Legal: B-3763-2018

79. *Del neurocirujía mística de la antigüedad, a los retos que enfrenta en el siglo XXI. Los cambios de paradigma según la evolución de la neurocirugía en el tiempo.* (Discurso de ingreso del académico Correspondiente Excmo. Sr. Dr. Jesús Lafuente Baraza, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. Luis Carrière Lluch, Doctor en Odontología) 2018.
ISBN: 978-84-09-05288-2, Depósito Legal: B-24477-2018
80. *La Unitat de Tuberculosi Experimental. 20 anys d'història / The Experimental Tuberculosis Unit: 20 years of history* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic Numerari Excm. Sr. Dr. Pere Joan Cardona Iglesias, Doctor en Medicina, i contestació per l'acadèmic Numerari Excm. Sr. Dr. Emili Gironella Masgrau, Doctor en Ciències Econòmiques) 2018.
ISBN: 978-84-09-056972, Depósito Legal: B25357-2018
81. *Noucentisme, avantguardisme i model de país: la centralitat de la cultura* (Discurs d'ingrés de l'acadèmica Numeraria Excma. Sra. Dra. Mariàngela Vilallonga Vives, Doctora en Filologia Clàssica, i contestació per l'acadèmica Numeraria Excma. Sra. Dra. M. Àngels Calvo Torras, Doctora en Veterinària) 2018.
ISBN: 978-84-09-0680-1, Depósito Legal: B-26513-2018
82. *Abrir las puertas de la Biblioteca de Alejandría* (Discurso de ingreso de la académica numeraria Excma. Sra. Dra. Sònia Fernández-Vidal, Doctora en Física, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. José Ramón Calvo Fernández, Doctor en Medicina y Cirugía) 2018.
ISBN: 978-84-09-06366-6, Depósito Legal: B-26855-2018
83. *Una mirada a Santiago Ramón y Cajal en su perfil humano y humanista* (Discurso de ingreso de la académico de número Excmo. Sr. Dr. Joaquín Callabed Carracedo, Doctor en Medicina y Cirugía, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós, Doctor en Medicina, Cirugía y Farmacia) 2019.
ISBN: 978-84-09-07209-5, Depósito Legal: B-29489-2018
84. *Paradigmas financieros en tela de juicio* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. Joan Massons i Rabassa, Doctor en Administración y Dirección de Empresas, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. José Maria Gay de Liébana Saludas, Doctor en Económicas y Derecho) 2019.
ISBN: 978-84-09-08163-9, Depósito Legal: DL: B-2390-2019

85. *La contabilidad y sus adaptaciones sectoriales. El caso especial del sector hotelero* (Discurso de ingreso del Académico Correspondiente Excmo. Sr. Dr. Ramón M. Soldevila de Monteys, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. Juan Francisco Corona Ramón, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2019.
ISBN: 978-84-09-08554-5, Depósito Legal: B-4341-2019
86. *La lógica difusa en la decisión de inversión empresarial frente al riesgo: veinte años entre la investigación pura y la aplicada* (Discurso de ingreso del Académico Correspondiente Excmo. Sr. Dr. Richard Onses, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Doctor en Derecho) 2019.
ISBN: 978-84-09-08897-3, Depósito Legal: B-5552-2019
87. *De la Tierra a la Luna* (Discurso de ingreso de los Académicos de Honor Excmo. Sr. Joan Roca i Fontané, Excmo. Sr. Josep Roca i Fontané y Excmo. Sr. Jordi Roca i Fontané), y contestación por los académicos de Número Excmo. Sr. Dr. José Ramón Calvo Fernández, Excmo. Sr. Dr. Juan Francisco Corona Ramón, Excmo. Sr. Dr. Santiago Castellà Surribas) 2019.
ISBN: 978-84-09-09831-6, Depósito Legal: B-8886-2019
88. *De la belleza de los materiales a las artes y las tecnologías avanzadas para la sociedad innovadora del siglo XXI* (Discurso de ingreso del Académico de Número Excmo. Sr. Dr. Josep Maria Guilemany Casadamon, Doctor en Ciencias Químicas, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. Javier Gil Mur, Doctor en Ingeniería Química y Materiales) 2019.
ISBN: 978-84-09-09832-3, Depósito Legal: B-8887-2019
89. *Los Retos de la Sociedad Civil en una Democracia Avanzada* (Discurso de ingreso del Académico de Número Excmo. Sr. Dr. Aldo Olcese Santonja, Doctor en Economía Financiera y Presidente de la Fundación Independiente, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. Alfredo Rocafort Nicolau, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales y Doctor en Derecho) 2019.
ISBN: 978-84-09-10202-0, Depósito Legal: B-9670-2019

90. *Los dientes del comer al lucir: evolución de los materiales odontológicos y cambios sociales* (Discurso de ingreso del Académico de Número Excmo. Sr. Dr. Lluís Giner Tarrida, Doctor en Medicina y Cirugía, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós, Doctor en Medicina, Cirugía, Farmacia, Ciencias de la Salud) 2019. ISBN: 978-84-09-10543-4, Depósito Legal: B-10575-2019
91. *Sujeto de la creatividad para ser más competitivos: El individuo creativo* (Discurso de ingreso como Académico de Honor Excmo. Sr. Joan B. Renart Cava, Presidente de Vichy Catalan Corporation, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós, Doctor en Medicina, Cirugía, Farmacia, Ciencias de la Salud) 2019. ISBN: 978-84-09-10544-1, Depósito Legal: B-10576-2019
92. *Societat plural i religions* (Discurs d'ingrés a la Reial Acadèmia Europea de Doctors, com Acadèmic Numerari Excm. Sr. Dr. Antoni Matabosch i Soler, Doctor en Teologia, i contestació de l'Acadèmic Numerari Excm. Sr. Dr. David Jou i Mirabent, Doctor en Física) 2019. ISBN: 978-84-09-10917-3, Depósito Legal: B-12209-2019
93. *Marketing Cuántico, un nuevo paradigma de Marketing para dar un salto en la gestión de los clientes* (Discurso de ingreso como Académico Correspondiente Excmo. Sr. Dr. Josep Alet i Vilaginés, Doctor en Ciencias Económicas, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós, Doctor en Medicina, Cirugía, Farmacia, Ciencias de la Salud: Neurociencia Básica y Aplicada) 2019. ISBN: 978-84-09-11658-4, Depósito Legal: B-14360-2019
94. *La confianza razonada: un medio para la gestión de la incertidumbre en los procesos de las organizaciones* (Discurso de ingreso como Académico Correspondiente Excmo. Sr. Dr. José Ángel Brandín Lorenzo, Doctor en Gobierno y Cultura de las Organizaciones, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. José Daniel Barquero Cabrero, Doctor en Ciencias Sociales y Humanas, Doctor en Ciencias Jurídicas y Económicas y Doctor en Administración y Alta Dirección de Empresas) 2019. ISBN: 978-84-09-11704-8 Depósito Legal: B-14896-2019

95. *¿Estamos preparados para la próxima crisis?* (Discurso de ingreso como Académico de Número Excmo. Sr. Dr. Frederic Borràs Pàmies, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. José M^a Gay de Liébana Saludas, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales y Doctor en Derecho) 2019. ISBN: 978-84-09-1261-2, Depósito Legal: B-16314-2019
96. *El Patrimonio Mundial Cultural, Natural e Inmaterial de España* (Excmo. Sr. Dr. Ignacio Buqueras y Bach, Doctor en Ciencias de la Información, Presidente de la Asociación para la Difusión y Promoción del Patrimonio Mundial de España. ADIPROPE, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. Aldo Olcese Santonja Doctor en Economía Financiera y Presidente de la Fundación Independiente) 2019. ISBN: 978-84-95242-97-6, Depósito Legal: M-18770-2019
97. *Del Milagro de Israel a la inversión inmobiliaria en España* (Discurso de ingreso como Académico Correspondiente Excmo. Sr. Dr. Alberto Antolí y Méndez, Doctor en Derecho, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. José Daniel Barquero Cabrero, Doctor en Ciencias Sociales y Humanas, Doctor en Ciencias Jurídicas y Económicas y Doctor en Administración y Alta Dirección de Empresas) 2019. ISBN: 978-84-09-12362-9, Depósito Legal: B-18106-2019
98. *El actual cambio climático: una visión holística de la crisis climática* (Discurso de ingreso como Académico Numerario Excmo. Sr. Dr. José María Baldasano Recio, Doctor en Ciencias Químicas, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. José María Gay de Liébana Saludas, Doctor en Económicas y Derecho) 2019. ISBN: 978-84-09-13018-4, Depósito Legal: B-18439-2019
99. *Genética Molecular y Biocronogerontología en la era Postgenómica. Sirtuinas. Anti-Aging.Klotho ¿Son las Sirtuinas el buscado “Elixir de Juventud”? El Filum Galénico de la Familia Corominas (200 años)* (Discurso de ingreso como Académico Numerario Exmo Sr. Dr. D. August Corominas, Doctor en Medicina y Cirugía, y contestación por el académico de Número Exmo Sr.Dr. Pedro Clarós, Doctor en Medicina y Cirugia, Doctor en Farmacia y Doctor en Neurociencia Básica y Aplicada) 2019. ISBN: B-20257-2019, Depósito Legal: 978-84-09-13609-4

100. *Intraemprendiendo. Emprender dentro de la empresa* (Discurso de ingreso como Académico Numerario Excmo Sr. Dr. D. Pedro Nueno Inieta, Doctor en Administración y Dirección de empresas, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. José Ramón Calvo Fernández, Doctor en Medicina y Cirugía) 2019.
ISBN: 978-84-09-13610-0, Depósito Legal: B-22727-2019
101. *Evolución y revolución en el conocimiento científico de la ingesta dietética en España* (Discurso de ingreso como Académico Numerario Excmo. Sr. Dr. Gregorio Varela Moreiras, Doctor en Farmacia, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. Javier Aranceta Bartrina, Doctor en Medicina y Cirugía) 2019.
ISBN: 978-840915176-9, Depósito Legal: B-24283-2019
102. *Días de campo* (Discurso de ingreso como Académico Numerario Excmo. Sr. Dr. Emilio Gil Moya, Doctor en Ingeniería Agrónoma, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. Javier Gil Mur, Doctor en Ingeniería Química y Metalurgia) 2019.
ISBN: 978-84-09-15178-3, Depósito Legal: B-24284-2019
103. *Triangulaciones post-impresionistas* (Discurso de ingreso como académico Correspondiente Excmo Sr. Dr. D. Ramón-Ricardo Vidal y Plana, Doctor en Ciencias Biológicas y en Farmacología, y contestación por el académico Correspondiente Excmo. Sr. Dr. Richard Onses, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2019.
ISBN: 978-84-09-15343-5, Depósito Legal: B-24757-2019
104. *Panamá, puente entre continentes* (Discurso de ingreso como Académico Correspondiente por la República de Panamá Excmo Sr. Dr. D. Alejandro Pursals Puig, Doctor en Economía, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. José María Gay de Liébana, Doctor en Economía) 2019.
ISBN: 978-84-09-16516-2, Depósito Legal: B-26904-2019
- 105 *Revisitando la confiabilidad situacional: fundamento de la confianza razonada* (Discurso de ingreso como Académico Numerario Excmo. Sr. Dr. José Ángel Brandín Lorenzo, Doctor en Gobierno y Cultura de las Organizaciones, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. José Daniel Barquero Cabrero, Doctor en Ciencias Sociales

y Humanas, Ciencias Jurídicas y Económicas y en Administración y Alta Dirección de Empresas) 2020.
ISBN: 978-84.09-23779-1

106. *Desde los presupuestos públicos hacia una nueva sociedad. El caso de Dinamarca y las aportaciones de Big Data* (Discurso de ingreso como Académica Numeraria Excm. Sra. Dra. Mercedes Pifarré Llor, Doctora en Ciencias Económicas y Empresariales, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. Jordi Martí Pidelaserra, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2020.
ISBN: 978-84-09-23781-4

107 *La correspondencia de Martin Heidegger, testimonio de su giro político* (Discurso de ingreso como Académico Numerario Excmo. Sr. Dr. Raimund Herder, Doctor en Filosofía, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. Francesc Torralba Roselló, Doctor en Filosofía y Ciencias de la Educación) 2020.
ISBN: 978-84-09-18-774-4, Depósito Legal: B-5846-2020

108. *El aritmómetro electromecánico de Torres Quevedo (1920), primer ordenador. Conmemoración de su centenario (2020) a la luz de la historia de la ciencia del último siglo* (Discurso de ingreso como Académico de Excmo. Sr. Dr. Francisco González de Posada, Doctor en Ingeniería de Caminos, Canales y Puertos, Doctor en Teología, Doctor en Filosofía, Doctor en Sociología, Doctor en Medicina y Doctor en Filología Hispánica, y contestación por el académico de Número Excmo. Sr. Dr. José Ramón Calvo Fernández, Doctor en Medicina y Cirugía) 2020.
ISBN: 978-84-09-23780-7

109. *La imagen de marca de país. Posicionamiento o reposicionamiento de las naciones en el tablero mundial* (Discurso de ingreso como Excm. Sra. Dra. M. Esther Subirá Lobera, Doctora en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación por la Excm. Sra. Dra. Montserrat Casanovas Ramon, Doctora en Ciencias Económicas y Empresariales) 2020.
ISBN: 978-84-09-23782-1

110. *De com parlen els virus a la Biotecnologia* (Discurs d'ingres com Acadèmica Numeraria Excma. Sra. Rosa Maria Pintó i Solé, Doctora en Biologia i contestació per l'Excm. Sr. Albert Bosch i Navarro, Doctor en Biologia) 2021.
ISBN: 978-84-09-25670-9
111. *Cambio de Paradigma en la Medicina: La Leucemia Linfocítica Crónica como Ejemplo de Medicina de Precisión* (Discurso de ingreso como Académica Numeraria Excma. Sra. D. Carolina Moreno Atanasio, Doctora en Medicina y Cirugía por la UB y contestación por la Excma. Sra. Dra. María de los Ángeles Calvo Torras, Doctora en Farmacia por la UB y Doctora en Veterinaria por la UCM) 2021.
ISBN: 978-84-09-25671-6
112. *La justicia, el derecho y la genética: una nueva igualdad de oportunidades* (Discurso de ingreso como Académico Correspondiente Excmo. Sr. Dr. Óscar López Martínez de Septién, Doctor en Derecho y contestación por la Excma. Sra. Dra. Teresa Freixes Sanjuán, Doctora en Derecho) 2021.
ISBN: 978-84-09-25672-3
113. *Networking, el arte de generar relaciones profesionales* (Discurso de ingreso como Académica Correspondiente Excma. Sra. Dra. Cecilia Kindelán Amorrigh, Doctora en Comunicación y contestación por la Excma. Sra. Dra. M. Àngels Calvo Torras, Doctora en Farmacia y en veterinaria) 2021.
ISBN: 978-84-09-27478-9
114. *Buscando la excelencia comercial. La dirección de equipos en tiempos de Pandemia* (Discurso de ingreso como Excmo. Sr. Dr. Cosimo Chiesa, Doctor en Derecho y contestación por el Excm. Sr. Dr. Pedro Nueno Iniesta, Doctor en Administración y Dirección de Empresas) 2021.
ISBN: 978-84-09-28449-8
115. *Terminales portuarias de contenedores y la eficiencia de la infraestructura en España.* (Discurso de ingreso como Académico Correspondiente Excmo. Sr. Dr. Amable V. Esparza Lorente, Doctor en Ingeniería Náutica y contestación por el Excmo. Sr. Dr. Xabier Añoveros Trias de Bes,

Doctor en Derecho, Económicas, Humanidades y en Historia) 2021.
ISBN: 978-84-09-28450-4, Depósito Legal: B-5992-2021

116. *Tratamiento de las hemianopsias homónimas con los prismas adosados de Palomar*. (Discurso de ingreso como Académico Correspondiente Excmo. Sr. Dr. Fernando-J. Palomar Mascaró, Doctor en Optometría y contestación por el Excmo. Sr. Dr. Xabier Añoveros Trias de Bes, Doctor en Derecho, Económicas, Humanidades y en Historia) 2021.
ISBN: 978-84-09-29493-0, Depósito Legal: B-7077-2021

117. *Entendiendo la biología y funcionamiento de las células madre pluripotentes: un viaje en el tiempo para generar mini-órganos à la carte en el laboratorio* (Discurso de ingreso como Académica de Número Excma. Sra. Dra. Nuria Montserrat Pulido, Doctora en Biología y contestación Y contestación del Académico de Número Excmo. Sr. Dr. José Ramón Calvo Fernández, Doctor en Medicina y Doctor en Cirugía) 2021.
ISBN: 978-84-09-29494-7, Depósito Legal: B-10169-2021



RAD Tribuna Plural. La revista científica. 1ª Etapa**REVISTA 1 - Número 1/2014**

Globalización y repliegue identitario, *Ángel Aguirre Baztán* El pensamiento 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 Maria 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 Luis 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 Góikoechea 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*. Problemática 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 Acadè-

mica: 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 Giral*. 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*.

Edició impresa ISSN: 2339-997X, Edició electrònica: 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 Tejera 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 empre-

dedora 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 Acadèmica: 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 ecològica: 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 Excma. 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 Excma. 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: Potestas 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 *Excmo. 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, *Excmo. 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: Mompo 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 am-

biental 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

REVISTA 14 - Número 1/2017

Debate: La amenaza interna de la Unión Europea - La amenaza interna de la Unión Europea Refundar Europa, *Santiago José Castellà*. Rumbo económico en 2017, ¿marcado por la brújula política?, *José María Gay de Liébana*. Debate: Juan Clarós cambió la historia de Cataluña en la guerra de la Independencia 1808-1814, *Pedro Clarós*, *Leticia Darna*, *Domingo Neuenschwander*, *Óscar Uceda*. Presentación del libro: Sistemas federales. Una comparación internacional - Presentación, *Teresa Freixes*. Introducción, *Mario Kölling*. El federalismo en Alemania hoy, *Roland Sturm*. La ingeniería política del federalismo en Brasil, *Celina de Souza*. La construcción federal desde la ciudad, *Santiago José Castellà*. Debate: Empresa familiar. Más allá de la tercera generación- Empresa familiar. Más allá de la tercera generación. El resto de la sucesión, *Juan Francisco Corona*. Empresa familiar, *José Manuel Calavia*. Debate: La situación hipotecaria en España tras las sentencias del tribunal de justicia de la Unión Europea y del Tribunal Supremo – Presentación, *Alfonso Hernández-Moreno*. Origen de la crisis hipotecaria y activismo judicial, *Fernando P. Méndez*. La evolución legislativa y jurisprudencial en la calificación registral en materia de hipotecas, *Rafael Arnáiz*. El consentimiento informado y el control de transparencia, *Manuel Ángel Martínez*. Cláusulas suelo, intereses moratorios y vencimiento anticipado, *Antonio Recio*. El problema psíquico y psicológico en Don Quijote, *Xabier Añoveros*. El análisis y la gestión del riesgo a partir de

la Evaluación Formal de la Seguridad (EFS/FSA): un nuevo modelo de seguridad portuaria, *Jaime Rodrigo*. Entrevista, *José Ramón Calvo*. Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica ISSN 2385-345X. Depósito Legal: B 12510 – 2014. Págs. 468

REVISTA 15 - Número 2/2017

Debate: Lutero 500 años después 1517-2017). Presentación, *Josep-Ignasi Saranyana*. Martín Luter en el seu context històric, *Salvador de Brocà*. Martín Luter y los inicios de la Reforma protestante, *Josep Castanyé*. Die theologische Entwicklung Martin Luthers und die *Confessio Augustana*. *Holger Luebs*. Lutero como creador de la lengua literaria alemana moderna, *Macià Riutort*. Debate: Mejora de la viabilidad de las empresas familiares. Empresa familiar: Incrementar su supervivencia, *Miguel Ángel Gallo*. De la Gobernanza y su ausencia: Gestión pública y Alta dirección en la forja del Estado Mexicano (1821-1840), *Enrique Sada Sandoval*. Los huevos tóxicos o la eficacia de una RASFF, *Pere Costa*. Control de Micotoxinas en la alimentación y salud pública, *Byron Enrique Borja Caceido y M. Àngels Calvo*. La aplicación parcial del principio de subsidiaridad es contraria al Tratado de la UE, se enfrenta al principio de solidaridad y fomenta los nacionalismos de Estado, *Félix de la Fuente Pascual*. Costa Brava 2020 Reserva de la Biosfera. Retos y oportunidades de innovar integrando el uso sostenible del territorio y el mar, *Miquel Ventura*. 1r Encuentro Científico. Convergencia de caminos: Ciencia y empresa RAED- IESE-ULPGC. III Acto Internacional. Congreso Europeo de Investigaciones Interdisciplinaria: La evolución de la ciencia en el siglo XXI. Entrevista, *Pedro Clarós*. Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica ISSN 2385-345X. Depósito Legal: B 12510 – 2014. Págs. 242.

REVISTA 16 - Número 3/2017 Monográfico Núm.3

III Acto Internacional. Congreso Europeo de Investigaciones Interdisciplinarias “La evolución de la Ciencia en el Siglo XXI”. Conferencia Inaugural: Limits to taxation, *Dr. Juan Francisco Corona*. Bloque Ciencias Humanas y Sociales: La crisi della democrazia rappresentativa, *Dra. Paola Bilancia*. El reto de mejorar la información financiera de las empresas, *Dr. Frederic Borràs*. Financial reporting and auditing in a global environment, *Dr. José María Bové*. La emergencia de las

ciudades en la nueva sociedad internacional: ¿Hacia la ciudad estado?, *Dr. Santiago José Castellà*. Déficit, deuda e ilusión financiera, *Dr. Juan Francisco Corona*. Europa en la encrucijada, *Dra. Teresa Freixes*. Empresa familiar: Incrementar su supervivencia, *Dr. Miguel Ángel Gallo*. Algunas consideraciones críticas acerca delretracto de créditos litigiosos y el derecho a la vivienda, *Dr. Alfonso Hernández-Moreno*. El cambio climático y su comunicación: factores determinantes para su comprensión, *Dra. Cecilia Kindelán*. Comentarios sobre la empresa partiendo de los conceptos de rentabilidad y productividad, *Dr. Jordi Martí*. Academic contributions in Asian tourism research: A bibliometric analysis, *Dr. Onofre Martorell*, *Dr. Marco Antonio Robledo*, *Dr. Luis Alberto Otero* *Dra. Milagros Vivel*. El Fondo de Comercio Interno registrado como una innovación en la Contabilidad, *Dr. Agustín Moreno*. Laicidad y tolerancia: vigencia de Voltaire en la Europa de hoy, *Dr. Joan-Francesc Pont*. La toma de decisiones empresariales inciertas mediante el uso de técnicas cualitativas, *Dr. Alejandro Pursals*. Presente y futuro de la Unión Europea: El papel de la educación y la universidad, *Dr. José Regidor*. El derecho y la legislación proactiva: nuevas perspectivas en la ciencia jurídica, *Dr. Jaime Rodrigo*. Assess the relative advantages and disadvantages of absorption costing and activity based costing as alternative costing methods used to assess product costs, *Alba Rocafort*. Instrumentos para la creación de empleo: Las cooperativas de trabajo, *Dr. José Luis Salido*. Acotaciones a la cultura de la edad moderna occidental, *Dr. Enrique Tierno*. Bloque Ciencias de la Salud: ¿Cómo debemos enfocar el tratamiento mediante implantes dentales?, *Dr. Carlos Aparicio*. Estilos de vida y cáncer. Situación Actual, *Dr. Albert Biete*. Alzheimer, síndrome de Down e inflamación, *Dr. Rafael Blesa*, *Dra. Paula Moral Rubio*. Foodborne viruses, *Dr. Albert Bosch*, *Dra. Susana Guix i Dra. Rosa M. Pintó*. Resistencias a los antimicrobianos y alimentación animal, *Dra. M. Àngels Calvo*, *Dr. Esteban Leandro Arosemena*. Tabaco o Salud: Los niños no eligen, *Dr. José Ramón Calvo*. La enfermedad calculosa urinaria: situación actual de los nuevos paradigmas terapéuticos, *Dr. Joaquim Gironella*. La organización hospitalaria, factor de eficiencia, *Dr. Francisco Javier Llovera*, *Dr. Lluís Asmarats*, *Javier Soriano*. Esperanza de vida, longevidad y función cerebral, *Dr. José Regidor*. Nueva metodología para el tratamiento del TDAH mediante el ejercicio físico, *Dra. Zaira Santana*, *Dr. José Ramón Calvo*. Conferencia de clausura: La Bioingeniería en el tratamiento de la sordera profunda, *Dr. Pedro Clarós*. Conferencia especial: Agustín de Betancourt. Un ingeniero ge-

nial de los siglos XVIII y XIX entre España y Rusia, *Dr. Xabier Añoveros Trias de Bes*. Entrevista: *Dr. Xabier Añoveros Trias de Bes*.

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

Depósito Legal: B 12510 – 2014. Págs. 560.

REVISTA 17 - Número 4/2017

Debate: Centenario de un Premio Nobel: Camilo José Cela, *Dr. Xabier Añoveros Trias de Bes*, *Julio Pérez Cela* y *Adolfo Sotelo Vázquez*. Debate: Nociones del infinito, Presentación: *Dr. Daniel Turbón Borrega*. Ponencias: Les nocions d'infinít en matemàtiques, *Dra. Pilar Bayer Isant*. El infinito en cosmología, *Dr. David Jou Mirabent*. ¿Podemos entender lo infinito, si somos finitos, *Antoni Prevosti Monclús?*. La teología ante el infinito, *Dr. Josep-Ignasi Saranyana Closa*. Une nouvelle vision pour l'Europe: engagement citoyen et volonté humaniste, *Dra. Ina Piperaki*. Artículos: Homenaje a la universidad de Salamanca en sus 800 años de existencia (1218-2018), *Dr. Ángel Aguirre Baztán*. Aproximación al concepto de minoría para su protección jurídica internacional: criterios de clasificación, *Dr. Santiago José Castellà*. Ortotoxicidad medicamentosa, *Dr. Pedro Clarós*, *Dra. M. Àngels Calvo* y *Dra. Ana María Carmona*. Regeneración de las células ciliadas del oído interno mediante la terapia génica con CGF 166, *Dr. Pedro Clarós*, *Dra. Maria Àngels Calvo* y *Dra. Ana María Carmona*. Influencia de las hormonas sexuales en la voz de las cantantes de ópera, *Dr. Pedro Clarós* y *Dr. Francisco López-Muñoz*. Nanotecnología frente al cáncer, *Inés Guix Sauquet* y *Dr. Ferran Guedea Edo*. El derecho y la legislación proactiva: nuevas perspectivas en la ciencia jurídica, *Dr. Jaime Rodrigo*. Ingresos de Académicos: Delicte fiscal i procés penal: crònica d'un mal encaix, *Dr. Joan Iglesias Capellas*. La conquista del fondo de ojo, *Dr. Borja Corcóstegui*. Laïcitat i laïcisme en l'occident europeu, *Cardenal Lluís Martínez Sistach*. Lo disruptivo y el futuro: tecnología y sociedad en el siglo XXI, *Dr. Luis Pons Puiggrós*. La influencia del derecho español en México, *Dr. Jesús Gerardo Sotomayor*. Barcelona, galería urbana, *Dr. Juan Trias de Bes*. Entrevista: *Dr. Ramón Cugat*.

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

Depósito Legal: B 12510 - 2014. Págs. 316

REVISTA 18 - *Monográfico Núm. 4*

Ponencias Roma 2018. Marketing Cuántico, un paradigma de marketing para dar un salto en la comprensión y gestión de los clientes como partículas humanas, actoras fundamentales en el mercado, *Dr. Alet Vilagínés, Josep, Académico Correspondiente electo de la RAED.* Los Papas, el Vaticano en su aspecto artístico y sus archivos Secretos, *Dr. Añoveros Trias de Bes, Xabier, Académico Numerario y Vicepresidente de la RAED.* La ética en un mundo glocal, *Dra. Arteaga Serrano, Rosalía, Académica de Honor de la RAED.* Impactos y vulnerabilidad en la Península Ibérica frente al actual cambio climático, *Dr. Baldasano Recio, José M^a Académico Numerario electo de la RAED.* Joan Abelló, un artista aventurero, *Sr. Bentz Oliver, José Félix, Presidente del Reial Cercle Artístic de Barcelona.* Nuevas bases para la auditoría del futuro, *Dr. Borrás Pàmies, Frederic, Académico Correspondiente de la RAED.* Sistemas Federales, *Dr. Bové Montero, José M^a, Académico Numerario de la RAED.* De Oliver Twist al Premio Nobel, *Dr. Calvo Fernández, José Ramón, Académico Numerario y Presidente del Instituto de Cooperación Internacional de la RAED.* Impacto de la contaminación microbiológica ambiental en la salud respiratoria: casos prácticos, *Dra. Calvo Torras, M. Àngels Académica Numeraria y Vicepresidenta de la RAED.* El Origen de la voz en el hombre: ¿Desde cuándo, ¿cómo y por qué el hombre habla? *Dr. Clarós, Pedro, Académico Numerario y Vicepresidente de la RAED.* La resurrección de la Ruta de la Seda, *Dr. Corona Ramón, Joan Francesc, Académico Numerario de la RAED.*

La donación de órganos en España. Una labor bien hecha, *Dr. García-Valdecasas, Juan Carlos, Académico Numerario de la RAED.* Fotonucleación de la glándula prostática obstructiva con Láser Tulio (Thulep), *Dr. Gironella Coll, Joaquim, Académico Numerario de la RAED.* Cambio Climático: desinformación y silencio mediático, *Dra. Kindelan Amorrich, Cecilia, Miembro del Instituto de Cooperación Internacional de la RAED.* Del adulterio y amancebamiento a las parejas de hecho, *Dr. Lecumberri Martí, Enrique, Académico de Honor de la RAED.* Lectura de la información Empresarial: De auditores a Blockchain, *Dr. Martí Pidelaserra, Jordi, Académico Numerario y Tesorero de la RAED.* Isaac Peral, un héroe traicionado por la mediocridad de los políticos, *Sr. Murrillo Rosado, Manuel*

Director de Comunicación de la RAED. Justificación ética y científica de los ensayos clínicos en pediatría, *Dra. Peiré García, M^a Asunción, Académica Correspondiente de la RAED.* Erasmo de Rotterdam: el helénismo constructor de una Europa humanista, *Dr. Pont Clemente, Joan*

Francesc Académico Numerario y Miembro de la Junta de Gobierno de la RAED. De Corruptione, Dr. Tierno Pérez-Relaño, Enrique, Académico Numerario de la RAED. Artículos Premios Nobel Académicos de Honor de la RAED. LIGO and the detection of gravitational waves, Listening to Space with LIGO, Dr. Barrish, Barry C., Premio Nobel de Física 2017 y Académico de Honor de la RAED. Proteolysis: from the lysosome to ubiquitin and the proteasome .., The ubiquitin-proteasome pathway: on protein death and cell life, Dr. Ciechanover, Aaron, Premio Nobel de Química 2004 y Académico de Honor de la RAED. Are we really made of Quarks?, Dr. Friedman, Jerome Isaac Premio Nobel de Física 1990 y Académico de Honor de la RAED. CIESLAG 2º Concurso Tesis Doctorales Méjico 2018 – Abstracts. La generación Z: Formas generales de comportamiento, intereses, opiniones y actitudes durante la vida, Dr. Del Bosque, Tomás Francisco, Premio a la mejor Tesis Doctoral - Área de Humanidades y Ciencias de la Conducta. Asociación de los polimorfismos -308 G/A del gen TNF- α , Pro12Ala del PPAR-gamma y Trp64arg del gen ADR β 3 con el desarrollo de perfil lipídico aterogénico en sujetos VIH+ con TAR, Dr. Román Gámez, Ramón, Premio a la mejor Tesis Doctoral - Área de Medicina y Ciencias de la Salud. Medición del capital intelectual: propuesta de un modelo de indicadores en instituciones de educación superior del subsistema de universidades tecnológicas y politécnicas, Dr. Heredia Martínez, Ramón Accésit nº 2 - Área de Ciencias Sociales. Economía y Administración Gestión integral de mantenimiento basado en el modo de falla de los procesos críticos y la familia de puestos estratégicos que mejora los rendimientos en la industria textil en México, Dr. Vaquera Hernández, Joel, Accésit nº 1 - Área de Ciencias Sociales, Economía y Administración Publicaciones.

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

Depósito Legal: B 12510 – 2014. Págs. 650.





EL DR. JOSE RAMÓN CALVO, Médico y Doctor por la Universidad de Córdoba.

Profesor de la Universidad de Las Palmas de GC, recibe durante dos años consecutivos el premio al mejor profesor de la Universidad en el área de Ciencias de la Salud. Fue Secretario general de la 2ª Conferencia Europea y 1ª Iberoamericana de Tabaco o Salud.

Ha sido el creador del Campus de Excelencia, en el que han participado más de 500 jóvenes y 50 Premios Nobel. Ha dirigido 14 Tesis Doctorales, es autor, editor o coautor de 13 libros, y de mas de 50 publicaciones. Desde el año 2011 es ponente del proyecto internacional liderado por Al Gore, Climate Reality Project.

“Sólo se ve bien con el corazón; lo esencial es invisible para los ojos”

Antoine de Saint-Exupéry

“Es posible reconocer la verdad por su belleza y simplicidad”

Richard Phillips Feynman

Nuria Montserrat Pulido

1914 - 2021

Colección Real Academia Europea de Doctores



**Generalitat
de Catalunya**

