



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

LA VITAMINA A: UNA MOLÉCULA ESENCIAL Y UNA PARADOJA CIENTÍFICA

Discurso de Recepción como Académica de Número

Ilma. Sra. Dra. Dña. M. Teresa Barber Sanchis

Discurso de contestación de la Académica de Número

Ilma. Sra. Dra. Dña. M. Adela Valero Aleixandre

Leídos en Valencia el día 20 de diciembre de 2023

La vitamina A: una molécula esencial y una paradoja científica
© Teresa Barber Sanchis, 2023

I.S.B.N. 978-84-126880-9-2

Edición e impresión:

Art Gráfico, Fotografía y Artes Gráficas S.L.
C/ San Francisco de Borja, 12 bajo. 46007 Valencia
www.artgrafic.es · correo@artgrafic.es · 96 384 13 10

Impreso en España
Valencia, 2023

Este libro no podrá ser reproducido, ni total ni parcialmente, sin el permiso previo y por escrito de su autor. Ninguna de las partes de la misma puede ser reproducida, almacenada ni transmitida en ninguna forma ni por medio alguno, electrónico, mecánico o de grabación, incluido fotocopias, o por cualquier otra forma.
Reservados todos los derechos.



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

LA VITAMINA A: UNA MOLÉCULA ESENCIAL Y UNA PARADOJA CIENTÍFICA

Discurso de Recepción como Académica de Número
Ilma. Sra. Dra. Dña. M. Teresa Barber Sanchis

Discurso de contestación de la Académica de Número
Ilma. Sra. Dra. Dña. M. Adela Valero Aleixandre

Leídos en Valencia el día 20 de diciembre de 2023

Discurso de Recepción
como Académica de Número

**LA VITAMINA A:
UNA MOLÉCULA ESENCIAL
Y UNA PARADOJA CIENTÍFICA**

M. Teresa Barber Sanchis

Excelentísimo Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana,

Ilustrísimos Señoras y Señores Académicos,

Ilustrísimas Autoridades, Ilustrísima Sra. Decana de la Facultad de Farmacia,

Queridos Familiares, Compañeros y Amigos,

Señoras y Señores,

Mis primeras palabras en este acto deben ser sinceramente de satisfacción y agradecimiento. Satisfacción, por haberme designado para formar parte de esta Institución, ya que es para mí un gran orgullo y un gran honor asumir la responsabilidad de pertenecer a esta Ilustre Academia, y agradecimiento, quiero comenzar mi intervención dando las gracias a los Señores Académicos que presentaron mi candidatura como Académica de Número en esta Institución, sección “Ciencias básicas: Bioquímica”, profesor Gerardo Stübing, profesor Agustín Llopis y profesora Adela Valero, compañeros y amigos de toda

mi vida como farmacéutica, así como agradecimiento también a toda la Junta directiva de esta Academia, por aprobar de forma unánime esta propuesta. En el caso de la profesora Adela Valero, con la que he compartido cargos, y a la que me une una profunda amistad, este reconocimiento es doble, por el honor de que haya aceptado realizar el discurso de recepción en este acto.

Quiero agradecer, en este día tan especial para mí, al Profesor José Ricardo Cabo Soler el haberme dado la oportunidad de iniciarme en mi carrera profesional universitaria en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universitat de València. Gracias por todos sus consejos, por sus enseñanzas y por su desinteresado apoyo en todo momento. A los profesores Javier Martí y Antonio Jordá, que nos dejaron prematuramente, con los que inicié mi andadura científica, pero sobre todo por ser mis incondicionales amigos; al profesor Giorgio Lenaz, de la Universidad de Bolonia, por aceptarme en su equipo de investigación, brindarme su amistad y la de su familia y enseñarme no solo ciencia, sino también humildad y respeto a los demás.

Y, como señala nuestro Premio Nobel, Santiago Ramón y Cajal, en su libro “Reglas y Consejos sobre Investigación Científica”: *“el azar afortunado suele ser casi siempre el premio del esfuerzo perseverante”*. El esfuerzo perseverante es, efectivamente, una condición necesaria, pero rara vez suficiente, para lograr siquiera los objetivos más modestos. El esfuerzo en la investigación científica requiere colaboración: *“sólo se aguanta una civilización si muchos aportan su colaboración al esfuerzo”*, dice, en sentido amplio, José Ortega y Gasset. Indudablemente, la colaboración es un pilar básico en investigación. Por ello, quiero también dar las gracias a todos mis compañeros de la Facultad de Farmacia de la Universitat de València, del Centro de Investigación del Hospital Universitario La Fé de Valencia, de la Fundación para la Investigación del Hospital Clínico de la Comunidad Valenciana INCLIVA y, muy especialmente, del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universitat de València; han sido años de mucha entrega al trabajo, de grandes retos y satisfacciones y he tenido la fortuna de sentirme siempre querida y apoyada por todos. Juntos hemos aprendido a aprender, y juntos hemos aprendido también a enseñar. Deseo agradecer de forma significativa su cooperación a mis compañeros de investigación, y quiero nombrar de forma muy especial al profesor Joa-

quín Timoneda, al profesor Luis Torres y al profesor Juan Viña, Académico Numerario de esta Ilustre Corporación; con ellos he colaborado durante muchos años, y a ellos me une no solo una gran amistad, sino también una gran complicidad intelectual.

No puedo olvidar dar las gracias a los que compartieron conmigo responsabilidades y cargos de Gobierno en la Universitat de València, muy especialmente en la Facultat de Farmàcia, muchos de los cuales están hoy aquí, siempre he recibido de ellos su valiosa cooperación, sus buenos consejos y su inestimable amistad.

Agradezco también muy sinceramente a todos los presentes que han tenido a bien acompañarme en un día tan significativo para mí.

Y, finalmente, mi más sincero agradecimiento a mis amigos y en especial a mi familia, a mis hermanos (as), un recuerdo muy cariñoso a mis padres que siempre me apoyaron en mi trabajo, y que hubieran disfrutado con orgullo de este día. A mi marido, Paco, que ha sido mi soporte y continuado estímulo en toda mi trayectoria, siempre he contado con su cariño, su contagioso entusiasmo y todo su apoyo en cualquier momento y decisión. A nuestros hijos, Paco, Teresa y Marta, nuestra gran ilusión y nuestro orgullo, a los que añado, con todo mi cariño, a Esther, Josep y Víctor, para nosotros, tres hijos más. Y, no puedo acabar sin referirme a los pequeños Mateo y Nuria, Emma y Teresa, nuestros más preciados tesoros. A todos vosotros, gracias por estar ahí.

Paso a continuación a presentarles a ustedes mi discurso de ingreso como Académica de Número en esta Ilustre Institución que versará sobre “La vitamina A: una molécula esencial y una paradoja científica”, a cuyo estudio he dedicado la mayor parte de mi investigación en los últimos 25 años. Intentaré hacer un análisis adecuado de los aspectos moleculares y clínicos más significativos que evidencian el papel clave y sorprendentemente paradójico de la vitamina A en nuestro organismo, con el debido rigor científico, aunque con el propósito de que resulte de interés para todos los aquí presentes. Es mi intención enfatizar la indiscutible conexión que existe entre la investigación básica bioquímica y su traslación a la clínica, siempre entrelazadas, dependientes una de la otra para poder avanzar y, determinante esta última, de las condiciones de salud del ser humano. Como puso de manifiesto una de las grandes figuras de la Biología Molecular moderna y Premio

Nobel Max Perutz: *“El principal objetivo de la ciencia, aparte de las predicciones, es desarrollar paradigmas o teorías para mejorar, fundamentalmente, la condición humana”.*

Introducción

En el binomio salud-enfermedad intervienen, como mecanismos subyacentes, tanto los factores genéticos, como los factores ambientales y de estilo de vida. Entre estos últimos, la nutrición ha adquirido cada vez más importancia. Actualmente, existe una creciente preocupación por el mantenimiento de una nutrición adecuada, ya que ello puede influir de forma muy importante tanto en nuestro metabolismo como en la regulación de nuestros sistemas homeostáticos, llegando incluso a afectar la expresión de nuestros genes.

Los avances bioquímicos de los últimos años han permitido demostrar que el genoma humano es sensible al entorno nutricional, de modo que los nutrientes que ingerimos diariamente durante una etapa de nuestra vida pueden modular la expresión génica, sin alterar ello la secuencia del DNA. Son los mecanismos epigenéticos, que pueden tener un impacto negativo en la salud y predisponer de ese modo al desarrollo de enfermedades, o bien, tener un efecto protector.

La aparición de enfermedades crónicas en la edad adulta es debida, en parte, a factores genéticos, y en parte se debe a la alteración de la información epigenética, modificaciones bioquímicas que, como se ha dicho anteriormente, afectan a la expresión de nuestros genes sin alterar la secuencia de nuestro DNA y que, como está demostrado, puede conferir mayor susceptibilidad a ciertas enfermedades metabólicas, como obesidad y diabetes, cardiovasculares, cáncer, neuropsiquiátricas y del sistema reproductor. Estas “marcas” epigenéticas en nuestros genes se deben mayoritariamente a exposiciones a determinadas situaciones ambientales y nutricionales a lo largo de la vida del individuo, teniendo su mayor impacto durante la etapa gestacional. La regulación epigenética confiere plasticidad al genoma, presenta un alto grado de estabilidad y es heredable, y por tanto, es transmisible a la herencia.

Entre los factores más significativos que influyen en estos mecanismos moduladores de nuestro genoma se encuentra la Nutrición, ya que la ingesta de alimentos es un factor al que todo ser humano está expuesto permanentemente, desde la concepción hasta el final de sus días. En las últimas décadas, uno de los cambios más notables en nuestro sistema alimentario, en particular, en países desarrollados, ha sido el extenso uso de los suplementos vitamínicos. Por lo tanto, es posible que la ingesta inadecuada de vitaminas pueda contribuir a cambios epigenéticos (*Barker, 2004; Bar-El Dadon & Reifen, 2017; Mo et al., 2022*).

Es mi intención exponer de manera concisa, mediante una escogida revisión de estudios bioquímicos y ensayos clínicos, que la vitamina A es un nutriente esencial para la vida, que desempeña funciones fisiológicas complejas más allá del tratamiento de su deficiencia, que es un potente agente terapéutico en la práctica clínica con un gran potencial farmacológico, siendo utilizado en un gran número de ensayos clínicos, y cómo los niveles de vitamina A en el organismo repercuten, tanto en nuestro metabolismo y homeostasia celular, como también modificando la expresión de nuestros genes.

Los numerosos descubrimientos en relación con la **hipovitaminosis A** e **hipervitaminosis A** han llevado al establecimiento de un concepto que, en el año 2000, Charles S. Lieber denominó **ventana terapéutica de la vitamina A**, rango de seguridad o recomendación del

mantenimiento de sus niveles dentro del rango fisiológico, ya que tanto niveles insuficientes como niveles excesivos en el organismo pueden causar efectos adversos. Lo que añade, además, un valioso interés al estudio de esta vitamina, única entre todas, es que, sorprendentemente, tanto la hipovitaminosis A como la hipervitaminosis A causan alteraciones en el organismo que son paradójicamente similares en ambas situaciones, como se ha determinado en procesos de fibrosis en diferentes tejidos, embriotoxicidad, alteración de la visión, carcinogénesis, daño óseo, lesiones de piel y mucosa y hepatotoxicidad (Rothman et al., 1995; Griffiths, 2000; Lieber, 2000; Chapman, 2012; Silva et al., 2013; Schenk et al., 2014; Timoneda et al., 2018; Trainor, 2022; Chen et al., 2023) (Figura 1).

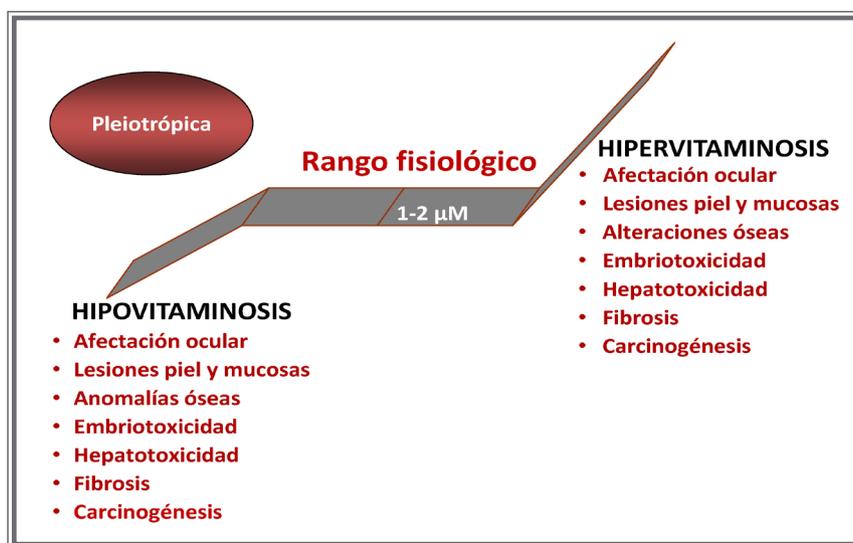


FIGURA 1. IMPORTANCIA DE MANTENER LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE RETINOIDES DENTRO DEL RANGO FISIOLÓGICO (1-2 μM). Tanto niveles insuficientes como niveles excesivos de vitamina A, muestran efectos adversos en el organismo humano y, paradójicamente, estos efectos adversos son similares en ambas situaciones (adaptado de Barber et al., 2012).

Todo ello se traduce en una gran cantidad de trabajos de investigación publicados en los últimos años sobre vitamina A que analizan, desde un punto de vista bioquímico y clínico estos procesos, de entre los que resumiré los más significativos.

Vitamina A: una molécula esencial para la vida

“El descubrimiento de las vitaminas es uno de los mayores logros científicos en nuestra comprensión de salud y enfermedad” y “es una de las aportaciones más importantes de la ciencia a la humanidad”

(Eggersdorfer M., 2012; Semba, 2012).

El conocimiento científico no tiene un carácter estático ni definitivo, los avances en investigación confieren a la ciencia una naturaleza dinámica y en permanente evolución, siempre sometida a posteriores comprobaciones, reinterpretaciones e incluso rectificaciones. Karl Popper, uno de los filósofos de la ciencia más audaces e importantes del siglo XX afirmaba que el conocimiento tiene un carácter provisional: *“La ciencia nunca persigue la ilusoria meta de que sus respuestas sean definitivas”* (Popper, 1934). Como refiere Thomas S. Kuhn, otro de los grandes filósofos de la ciencia del siglo XX: *“Gracias a la investigación científica siempre habrá descubrimientos de nuevos e inesperados fenómenos que permitan a los científicos la construcción de nuevas teorías que puedan justificar estos fenómenos, incluso si desafían las teorías existentes”* (Kuhn, 1962).

Este principio científico general es atribuible a la bioquímica nutricional. Durante la primera mitad del siglo XX las vitaminas eran consideradas factores orgánicos esenciales que no pueden ser sintetizadas por el organismo humano, debían ser ingeridos en la dieta y eran preventivas de enfermedades carenciales como raquitismo, escorbuto, beriberi, pelagra y ceguera nocturna. Así, la primera mitad del siglo XX se caracterizó por el descubrimiento de las vitaminas que hoy conocemos y el establecimiento de los requerimientos nutricionales para evitar enfermedades carenciales. Frederick G. Hopkins en 1906 afirmó que *“ningún animal podía sobrevivir con una mezcla de proteína pura, grasa, hidratos de carbono, sales y agua”*. En 1912, el bioquímico polaco Casimir Funk, estudiando la vitamina B1 o tiamina, adjudicó el nombre de vitaminas a estas *“aminas vitales”* para el organismo, bajo la creencia de que la estructura de todas ellas era similar a la de la tiamina o vitamina B1, aunque en la mayoría de estos compuestos la estructura química no corresponde a la de una amina. En 1913, Elmer McCollum y Marguerite Davis, de la Universidad de Wisconsin, descubrieron la vitamina A, vitamina liposoluble que corresponde, en sentido estricto, a la estructura del todo-*trans*-retinol. En 1916, McCollum introdujo las letras mayúsculas A–D para diferenciar las diferentes vitaminas entre sí (posteriormente, se adicionó la nomenclatura de las vitaminas E y K). A la vitamina A le fue asignada esta primera vocal porque su esencialidad fue la que se describió en primer lugar, a principios del siglo XX. Su estructura química fue elucidada por Paul Karrer en 1932 y ya, aproximadamente en 1950, en el límite de la primera mitad del siglo XX, se habían descubierto, aislado, sintetizado y establecido su función en la prevención de las enfermedades carenciales de las 13 vitaminas que conocemos hoy en día; resultado de estos avances fue la concesión de 15 premios nobel (*Eggersdorfer et al., 2012; Semba, 2012*).

Sin embargo, la ciencia continuó aportando nuevos conocimientos en este campo y, desde aquellos estudios clásicos, hasta el momento actual, los avances científicos han permitido establecer una nueva teoría, un completo cambio conceptual: las vitaminas, más allá de la prevención de las enfermedades deficitarias o carenciales, ejercen importantes funciones fisiológicas y clínicas. De este modo, en la segunda mitad del siglo XX, la comunidad científica, planteándose nuevas preguntas, centró su investigación en la elucidación de otras funciones fisiológicas de las vitaminas, más allá de la prevención de enfermeda-

des por su deficiencia, describiéndose nuevas e importantes propiedades bioquímicas y farmacológicas de las mismas.

Actualmente, hacia finales del siglo XX y principios del siglo XXI, se produce la llamada **revolución de los retinoides** (Bollag, 1996), con la elucidación de los receptores para vitamina A y derivados con su misma actividad biológica. Este hecho, que se remonta a tan sólo 35 años atrás, está produciendo un enorme progreso en diferentes campos bioquímicos y clínicos. Sus metabolitos fisiológicos y sus miles de análogos sintéticos están siendo evaluados en investigación experimental; la síntesis farmacéutica, que obtuvo por vez primera la vitamina A antes de 1950, ha logrado ya varias generaciones de potentes retinoides sintéticos, mucho más activos que los retinoides naturales; estos, constituyen un importante potencial farmacológico en la práctica clínica en el que, por un lado, se han intentado minimizar los efectos secundarios y, por otro, conseguir indicaciones más concretas y efectivas. Las muchas aplicaciones que sus funciones biológicas brindan representan una revolución en el campo de la quimioterapia y quimioprevención, constituyendo una posible solución viable para múltiples dianas terapéuticas, entre las que destacan diversos tipos de cáncer, otras enfermedades no transmisibles y enfermedades neurodegenerativas. Diversos retinoides, seleccionados por sus propiedades farmacológicas y clínicas, están siendo evaluados en numerosos ensayos clínicos (para detalles ver *Clinical Trials. Gov.*, un servicio del *National Institute of Health*, (NIH) USA; enlaces: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/results?intr=%22Vitamin+A%22>, <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/results/map?term=retinoic+acid>, (acceso 2023).

Los futuros avances en la materia permitirán alcanzar nuevas metas en la prevención y tratamiento de numerosas patologías, así como en la medicina regenerativa. De hecho, la señalización por ácido retinoico y receptores del ácido retinoico facilitan la reprogramación de células somáticas en células madre pluripotentes inducidas con factores genéticos definidos, OCT4, MYC, KLF4 y SOX2 (4F-Yamanaka) (Yang *et al.*, 2015). Recientemente se ha descrito, además, que la señalización por ácido retinoico es un regulador crítico de la totipotencia. Todo ello resulta ser muy prometedor para la reprogramación celular y la medicina regenerativa (Zhong *et al.*, 2022).

Por otra parte, los avances en biología molecular, junto a los adelantos tecnológicos que permiten el procesamiento de enormes conjuntos de datos, ayudarán a comprender los mecanismos subyacentes a numerosos efectos específicos que siguen sin estar esclarecidos. La relación entre los cambios genéticos inducidos por micronutrientes y los procesos fisiopatológicos posteriores se entrelaza con el nacimiento de una nueva era, la Genómica Nutricional, en la que el conocimiento de la regulación de la expresión génica por nutrientes, su interrelación con aspectos proteómicos, metabolómicos y la nutrición personalizada adquieren un papel crucial.

La vitamina A es una de las vitaminas liposolubles. Estrictamente corresponde a la estructura del todo-*trans*-retinol (*Figura 2*), estructura con 20 átomos de carbono, compuesta por un anillo no aromático (grupo hidrofóbico, ciclohexeno trimetilado), una cadena lateral poliprenoide (dobles enlaces todo-*trans*) y un grupo funcional polar (grupo hidrofílico, CH₂OH), aunque es un término usado de forma genérica para todos los retinoides, derivados naturales de la vitamina A y análogos estructurales naturales o sintéticos que presentan su misma actividad biológica (*McLaren & Kraemer, 2012a*). Es un micronutriente esencial que no puede ser sintetizado por el organismo humano y debe obtenerse, por tanto, de la dieta.

La vitamina A es una vitamina pleiotrópica, es la vitamina con mayor diversidad de funciones esenciales en el organismo humano (*Al Tanoury et al., 2013*). Está implicada en múltiples procesos fisiológicos desde el desarrollo embrionario hasta la vida adulta. Es necesaria en la embriogénesis, particularmente en el desarrollo del cerebro, región craneofacial, extremidades y órganos, esencial en la diferenciación y proliferación celular, crecimiento, mantenimiento de los epitelios y arquitectura tisular, inmunidad, transducción de la luz en la visión, apoptosis, señalización redox, metabolismo lipídico y homeostasis energética.

Estudios recientes han demostrado que los retinoides están también implicados en varias situaciones patológicas como enfermedades cardiovasculares, resistencia a la insulina, osteoporosis y obesidad. La amplia variedad de sus funciones se debe, en gran medida, a la existencia de diferentes derivados con actividad biológica, a la diversidad de sus mecanismos de acción y a la multiplicidad de sus dianas. El ácido retinoico, el metabolito más activo, (*Figura 2*), solo interviene en algunas

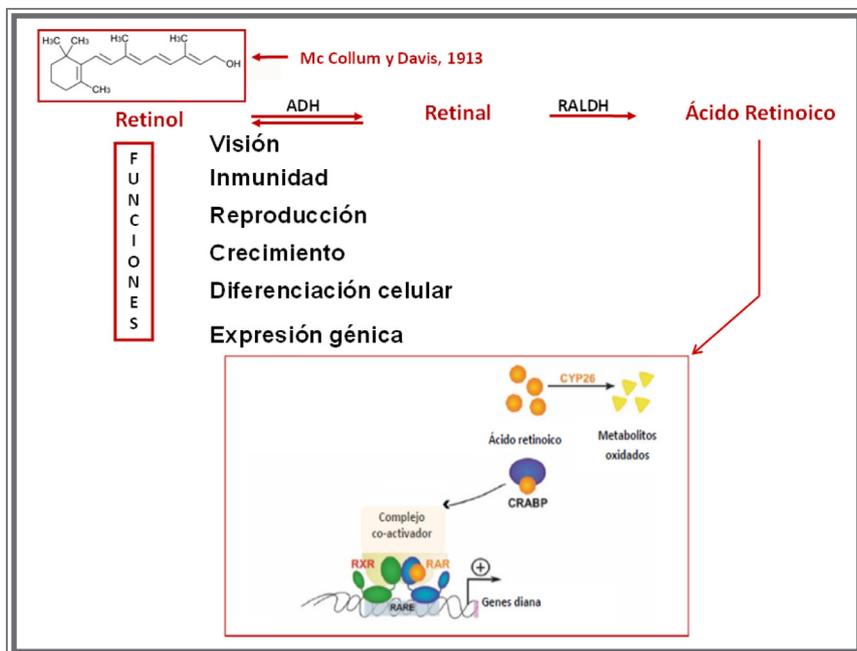


FIGURA 2.- VITAMINA A: FUNCIONES. El retinol es convertido en ácido retinoico en dos etapas, oxidación a retinal en una reacción reversible catalizada por la enzima aldehído deshidrogenasa (ADH) y posterior oxidación a ácido retinoico en una reacción irreversible catalizada por la enzima retinaldehído deshidrogenasa (RALDH). El ácido retinoico se une a receptores nucleares activando la transcripción de genes diana. RAR: receptores del ácido retinoico. RXR: receptores de retinoides X. RARE: elementos de respuesta al ácido retinoico. CRABP: proteínas intracelulares de unión a ácido retinoico. CYP26: citocromo P450 subfamilia 26.

de las funciones del retinol, como son la expresión génica, la diferenciación celular, el desarrollo embrionario y el crecimiento (De Luca, 1991; Berry & Noy, 2009; Al Tanoury et al., 2013; Timoneda et al., 2018; Yee et al., 2021).

La importancia de esta vitamina en el mantenimiento de la morfología epitelial de varios órganos fue descrita hace mucho tiempo, unos 100 años, en animales de experimentación (Wolbach & Howe, 1925). La vitamina A es completamente imprescindible para el desarrollo embrionario (Mason, 1935). Su papel clave en embriología y organogénesis fue reconocido hace también bastantes años con el estudio de las

malformaciones morfológicas en la descendencia de animales gestantes deficientes en esta vitamina. Estas malformaciones abarcan desde agenesia de órganos hasta la presencia de órganos rudimentarios o hipoplásicos, dependiendo de la gravedad de la deficiencia (*Wilson et al., 1953*). La adición de retinol a la dieta de las hembras durante momentos específicos del embarazo previene la aparición de anomalías, lo que indica claramente que la vitamina A es fundamental para el desarrollo normal de los órganos. Otro de los datos más sorprendentes y representativos que demuestran la esencialidad de esta vitamina en la organogénesis durante la etapa embrionaria es que animales que no expresan la retinaldehído deshidrogenasa 2 (*knockout*), enzima que es requerida para la oxidación de retinal a ácido retinoico, mueren a mitad de la gestación, con anomalías craneofaciales, graves alteraciones en las caderas, malformaciones cardíacas y defectos gastrointestinales (*Niederreither et al., 1999; Trainor, 2022*).

De este modo puede afirmarse que las aproximaciones científicas y las observaciones clínicas ponen de manifiesto que la vitamina A es una molécula esencial para la vida del ser humano, desde la embriogénesis hasta el final de su vida adulta.

Vitamina A: flujo intertisular

La vitamina A no puede ser sintetizada por el organismo humano y debe ser obtenida como micronutriente en la dieta, principalmente a partir de dos fuentes. La primera de ellas es la vitamina A preformada (fundamentalmente ésteres de retinilo) que se halla en alimentos de origen animal, como aceites de pescado, huevos, vísceras, productos lácteos y sobre todo hígado. También es la forma utilizada en alimentos fortificados. La segunda fuente dietética son los carotenoides provitamina A, que son parcialmente convertidos en vitamina A en la mucosa intestinal y están presentes en frutas coloreadas y en verduras, como naranja, albaricoque, mango, melocotón, melón, caquis, zanahorias, espinacas y legumbres. El requisito que determina la actividad provitamina A es disponer al menos de un anillo β -ionona unido a una cadena poliénica de 11 átomos de carbono. De entre los carotenoides, de los que en la naturaleza hay más de 600, únicamente 50 exhiben actividad provitamina A, y es el β -caroteno, de entre ellos, el más activo, ya que incorpora dos moléculas de retinol. La biodisponibilidad de vitamina A es superior cuando los alimentos son de procedencia animal (vitamina A preformada), por el tipo de matriz

en que se ven envueltos los carotenoides (bioaccesibilidad) y que repercute en su nivel de absorción, y por su conversión en vitamina A (bioconversión). Ello implica que una mayor cantidad de carotenoides provitamina A y, por tanto, una mayor cantidad de frutas y verduras ricas en carotenos sea necesario ingerir para cubrir los requerimientos de vitamina A (Eroglu & Harrison, 2013).

Los requerimientos de vitamina A deben garantizar las reservas hepáticas adecuadas de vitamina A ($>20\mu\text{g g}^{-1}$ de hígado) y se expresan en equivalentes de actividad retinol (RAE). $1\mu\text{g}$ RAE equivale a la actividad biológica asociada a $1\mu\text{g}$ de de todo-*trans*-retinol y equivale a $12\mu\text{g}$ de β -caroteno. También pueden expresarse como unidades internacionales (UI), siglas principalmente utilizadas en las etiquetas de alimentos y suplementos. 1UI equivale a $0.3\mu\text{g}$ de retinol o a $0.3\mu\text{g}$ de RAE. La pauta dietética recomendada (*recommended dietary allowance, RDA*) es de $900\mu\text{g}$ de RAE/día en hombres y de $700\mu\text{g}$ de RAE/día en mujeres. Existen numerosos factores que pueden hacer fluctuar los requerimientos de vitamina A, los cuales incluyen infecciones parasitarias, enfermedades intestinales o hepáticas, reservas de zinc y hierro, grasa alimentaria, malnutrición proteica, xenobióticos, ingesta de alcohol, estrés y tanto la matriz como el procesado alimentario. Al contrario de lo que ocurre con la vitamina A, no existen ingestas dietética recomendadas de carotenoides provitamina A (Lieber, 2000; WHO, 2009; Barber et al., 2012). Los requerimientos actuales en diferentes etapas de la vida se pueden consultar en el enlace (NIH, 2022): <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminA-Consumer/#:~:text=Vitamin%20A%20is%20important%20for,and%20other%20organs%20work%20properly> y también pueden consultarse en la guía de ingestas recomendadas que publica el Comité de Expertos de la *National Academy of Sciences*, USA (NAS, 2006).

La absorción de los retinoides depende de enzimas específicas, proteínas de unión y transportadores y tiene lugar en los enterocitos de la parte proximal del intestino delgado (Figura 3). Para la correcta absorción de los retinoides, dada su naturaleza liposoluble, deben ser ingeridos en presencia de lípidos comunes. Los ésteres de retinilo deben ser previamente hidrolizados a retinol, que junto con el retinol libre en alimentos, es absorbido por el enterocito, bien por difusión facilitada por un transportador, o por difusión simple. El caroteno es

también absorbido en los enterocitos y requiere un transportador de membrana. Una vez absorbido debe escindirse dando lugar a retinol (escisión central dando dos moléculas de retinol). Posteriormente todo el retinol obtenido, tanto de la vitamina A preformada, como de los carotenoides, vuelve a esterificarse y se incorpora en las lipoproteínas circulantes que transportan los lípidos de la dieta, los **quilomicrones**. Los quilomicrones son secretados al sistema linfático y de ahí al torrente circulatorio a través del conducto torácico. Los remanentes de los quilomicrones, resultantes de la acción de la enzima lipoproteína lipasa, son captados por los hepatocitos en un proceso de endocitosis mediado por receptores específicos. Los ésteres de retinol que contienen estos remanentes son de nuevo hidrolizados a retinol. En los hepatocitos se almacena el 90% del retinol, mayoritariamente en las células Ito o células estelares, de nuevo como ésteres (la enzima responsable de su reesterificación es la enzima lecitina-retinol aciltransferasa); el retinol también puede oxidarse transformándose en sus principales derivados biológicamente activos, retinaldehído o retinal y ácido retinoico (*Figura 3*). La existencia de células estelares en otros tejidos como páncreas, intestino, ojo, pulmón y riñón sugiere que estos tejidos están adaptados a almacenar también vitamina A.

Las reservas hepáticas de vitamina A sirven como reservorio para tamponar la fluctuación dietética y regular los niveles plasmáticos de retinol en el rango 1-2 μ M, en función de su utilización por parte de los tejidos extrahepáticos. Estas reservas pueden ser movilizadas en caso de necesidad y secretarse al plasma como retinol, formando un complejo con la proteína de unión a retinol, RBP4. El complejo resultante se asocia en plasma con la transtirretina (TTR), la proteína plasmática responsable del transporte de la hormona tiroidea (conocida como prealbúmina), lo cual permite reducir la filtración glomerular de retinol. De este modo el retinol es transferido a diferentes tejidos en un proceso mediado por receptor (posiblemente STRA6). En el interior de los diferentes tejidos, el retinol en parte es oxidado a retinal, que además de otras funciones, actúa en el ojo como un cromóforo crítico en el ciclo visual. Las concentraciones de retinal son muy bajas en todos los tejidos, excepto en la retina, ya que las constantes cinéticas favorecen su reducción a retinol o su oxidación irreversible a ácido retinoico. El ácido retinoico es el derivado de la vitamina A con mayor actividad biológica, que tanto en su forma *todo-trans* (tretinoína) como *9-cis*,

regula, mediante su unión a receptores nucleares específicos, la expresión de múltiples genes. Se han descrito proteínas celulares de unión para retinol y retinal (CRBP) y unión a ácido retinoico (CRABP), que facilitan su metabolismo y acción. Retinal y ácido retinoico tras su degradación por el citocromo CYP (CYP26) son conjugados finalmente en el hígado con ácido glucurónico y eliminados por bilis y orina (Figura 3) (D'Ambrosio et al., 2011; Das et al., 2014; Timoneda et al., 2018).

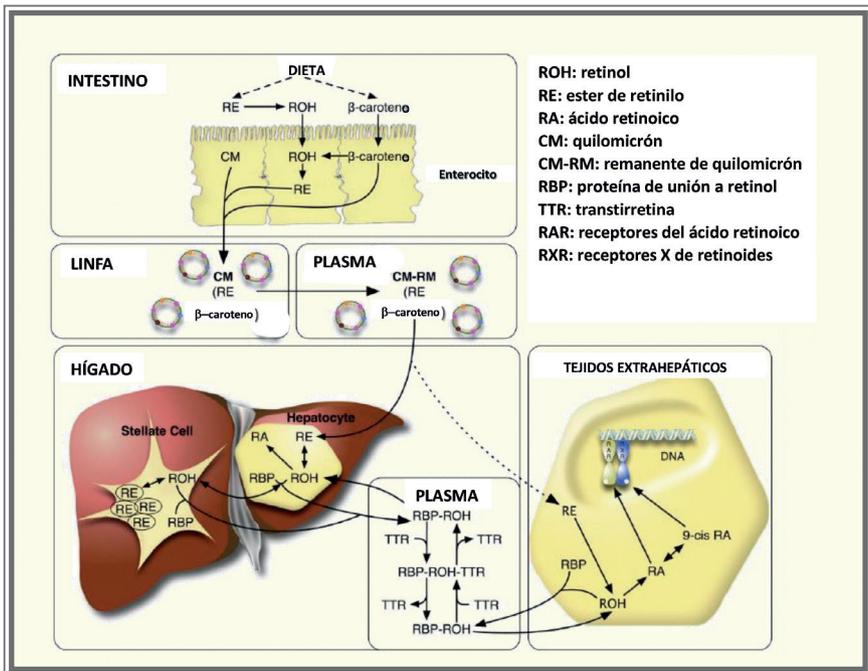


FIGURA 3.-FLUJO INTERTISULAR DE VITAMINA A. La vitamina A entra en el enterocito como retinol, o como carotenoide. Posteriormente, una vez incorporados en los quilomicrones, estos, tras la acción de la lipoproteína lipasa, son captados como remanentes de quilomicrón por el hígado, transformados en retinol y almacenados en las células estelares como ésteres de retinilo. Cuando se requiere, la reserva de vitamina A es movilizada y secretada como complejo retinol-RBP al plasma. De este modo el retinol es transferido a diferentes tejidos en un proceso mediado por receptor. En el interior celular el retinol es oxidado a retinal, que ejerce su función en la visión (transducción visual en los tejidos del ojo) y a ácido retinoico, producto final de la oxidación del retinol, que regula la transcripción génica por unión a los receptores RAR y RXR (adaptado de Barber et al., 2012).

Receptores del ácido retinoico: la revolución de los retinoides

La llamada “*revolución de los retinoides*” (Bollag, 1996) comenzó tras la descripción de los receptores del ácido retinoico alrededor de 1990 (Chambon, 1996; Petkovich & Chambon, 2022). Este hallazgo puso de manifiesto cómo unas moléculas estructuralmente tan sencillas pueden ejercer tales efectos pleiotrópicos. El ácido retinoico ejerce su función tras su unión a dos tipos de receptores, los receptores del ácido retinoico (RAR) y los receptores de retinoides X (RXR), cada uno con tres subtipos (α , β y γ) y cada uno de ellos con diferentes isoformas. Los receptores nucleares de los retinoides actúan como factores de transcripción activados por ligandos específicos, estereoisómeros del ácido retinoico. En ambas subfamilias de receptores se ha caracterizado un dominio de unión a DNA y un dominio de unión específica al ligando, unidos entre sí por una región que sirve también como señal de translocación nuclear. Los RAR requieren heterodimerización con los RXR para su unión a DNA y posterior acción. El ácido todo-*trans*-ácido

retinoico es el isómero predominante *in vivo* y es un ligando de alta afinidad para los RAR, mientras que 9-*cis*-retinoico es ligando tanto de RAR como de los RXR. Los RAR-RXR se unen a regiones específicas del DNA, denominadas elementos de respuesta al ácido retinoico (RARE), en las regiones de los promotores de los genes diana controlando su transcripción (Chambon, 1996; Evans & Kaye, 1999). Mediante la activación de los RAR-RXR por el ácido retinoico, se reclutan acetil transferasas, promoviendo la acetilación de las histonas asociadas al DNA de los promotores. En consecuencia, se abre la cromatina y se exponen los elementos de unión del complejo del ácido ribonucleico (RNA) polimerasa II (Figura 4).

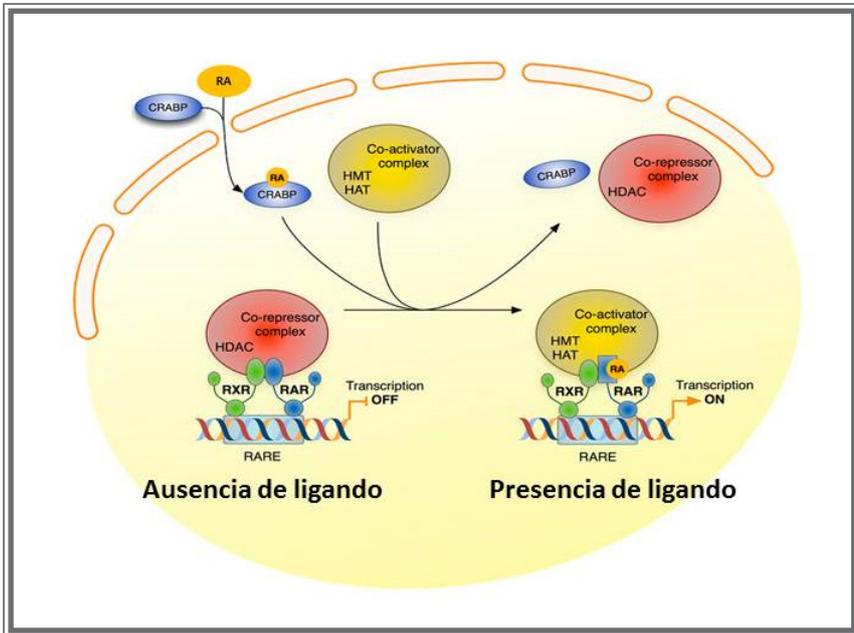


FIGURA 4.- RECEPTORES DEL ÁCIDO RETINOICO. El retinol transferido a los diferentes tejidos es esterificado y almacenado como ésteres de retinilo o metabolizado a ácido retinoico (RA). Las proteínas celulares de unión a retinol y a ácido retinoico (CRABP) participan en estos procesos. El complejo CRABP-ácido retinoico (CRABP-RA) es translocado al núcleo, donde se une a los receptores de ácido retinoico (RAR) iniciando la transcripción génica. Este efecto es producido incluso en ausencia de agonistas de receptores RXR, aunque la unión de agonistas a ambos receptores mejora la eficiencia transcripcional (adaptado de Barber et al., 2014).

El ácido todo-*trans*-retinoico, aunque con menor afinidad, también puede unirse y activar a los receptores activados por el factor de proliferación peroxisomal PPAR β/δ , que participan en la regulación del metabolismo energético y lipídico, y están implicados en la resistencia a la insulina. Por todo ello, el ácido retinoico puede considerarse un potente regulador del metabolismo. El ácido retinoico también ejerce efectos extranucleares y no transcripcionales, por ejemplo, al inducir una activación rápida y transitoria de cascadas de señalización (quinasas). Otras rutas de señalización, como las que implican al factor de crecimiento transformante β /Smad (TGF- β /Smad), también son moduladas de manera no transcripcional por el ácido retinoico. Por otra parte, tanto retinol como retinaldehído ejercen su acción en complejas rutas de señalización modulando efectos transcripcionales. De este modo, la suma de los programas transcripcionales y los efectos no genómicos de los retinoides controla la expresión de más de 500 genes, interacciona con la actividad transcripcional de otros factores de transcripción e integra su información con otras vías de señalización. La existencia de diferentes retinoides con actividad biológica, la diversidad de sus mecanismos de acción y la variedad de los diferentes participantes implicados justifican la compleja acción de la vitamina A y son responsables de su pleiotropismo y de su considerable potencial terapéutico (Ziouzenkova *et al.*, 2007; Berry *et al.*, 2011; Al Tanoury *et al.*, 2013; Barber *et al.*, 2014).

Deficiencia de Vitamina A: consideraciones básicas y clínicas

La importancia sanitaria de la deficiencia de vitamina A a nivel mundial es indiscutible y, por tanto, el interés de su estudio y de su posible prevención. Según la Organización Mundial de la Salud, la deficiencia de vitamina A constituye, junto con la desnutrición proteica, el trastorno nutricional más común en el mundo. Afecta de forma grave, sobre todo, a la población infantil en más de un 50% de países. Se estima que 250 millones de niños en edad preescolar en los países en vías de desarrollo, especialmente en África subsahariana y Asia, sufren deficiencia bioquímica y 5 millones están clínicamente afectados. La deficiencia de vitamina A se asocia con una morbilidad y mortalidad significativas por infecciones infantiles comunes y es la principal causa evitable de ceguera infantil en el mundo. Cada año, entre 250.000 y 500.000 niños con deficiencia de vitamina A quedan ciegos y la mitad de ellos mueren antes de los 12 meses después de haber perdido la vista. La deficiencia de vitamina A también contribuye a la mortalidad

materna y a alteraciones graves en el embarazo y la lactancia, además es importante en el desarrollo neonatal en estos países. El hígado fetal almacena sólo una pequeña cantidad de vitamina A durante la gestación y, por tanto, el recién nacido alimentado exclusivamente con lactancia materna depende del suministro externo de vitamina A en la leche materna. Por tanto, la deficiencia de vitamina A repercute en la madre y en la descendencia, a corto y largo plazo, ya que la vitamina A interviene en numerosas funciones postnatales (*WHO, 2009; Cabezuelo et al., 2019; UNICEF, 2019; WHO, 2023a*).

Dadas las múltiples funciones fisiológicas en las que están implicados los retinoides, numerosos estudios básicos y clínicos demuestran que la deficiencia de vitamina A provoca un amplio espectro de manifestaciones clínicas, algunas de ellas ya comentadas en el epígrafe de esencialidad de la vitamina A, que la convierten en una de las enfermedades carenciales de mayor morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Las principales manifestaciones clínicas incluyen **xerofthalmia** (sequedad de la conjuntiva y pérdida de transparencia), acompañada de **nictalopía** (ceguera nocturna), **hiperqueratosis**, **alteraciones del crecimiento y de la reproducción**, **embriotoxicidad**, aumento de **susceptibilidad a determinados cánceres**, **hepatotoxicidad**, **fibrosis**, **enfermedades respiratorias**, **sepsis puerperal**, **anomalías óseas** y mayor **susceptibilidad a infecciones severas** tales como sarampión y otras. Efectivamente, pocos años tras su descubrimiento los numerosos ensayos clínicos de suplementación con esta vitamina le otorgaron el término de vitamina “anti-infecciosa”. Como resultado de la publicidad que en su momento se realizó y la creencia popular, el paradigma de la vitamina A como vitamina “anti-infecciosa” fue mundialmente aceptado y la administración de aceite de hígado de bacalao se convirtió en parte de la rutina matutina de millones de niños en América y Europa (*Semba, 1999; Timoneda et al., 2018*).

La concentración fisiológica plasmática de vitamina A, que como se ha dicho anteriormente se encuentra en un rango entre 1-2 μ M, está bajo control homeostático estricto y, en consecuencia, sólo se producen cambios mínimos en las concentraciones plasmáticas de retinol si las reservas hepáticas disminuyen por debajo de niveles críticos, aproximadamente 20 μ g g⁻¹ de hígado (*NAS, 2006; Barber et al., 2012*). Las reservas de vitamina A del hígado se pueden medir indirectamente

a través de la relación prueba de dosis-respuesta (*McLaren & Kraemer, 2012b*), que se considera el indicador “*gold standard*” de vitamina A en el organismo; sin embargo, para fines clínicos, los niveles plasmáticos de retinol, por sí solos, son suficientes y son los que se utilizan habitualmente para documentar una deficiencia significativa de vitamina A (*Ross et al., 2004; NIH, 2022*). Un valor por debajo de $0,70\mu\text{M}$ en los niveles séricos de retinol representa deficiencia de vitamina A según la OMS. Estas cifras en plasma revelan concentraciones tisulares de esta vitamina que implican un riesgo aumentado de efectos adversos para la salud. Concentraciones séricas de retinol inferiores a $0,35\mu\text{M}$ son indicativos de deficiencia grave y se asocian con marcados aumentos en el riesgo de las manifestaciones clínicas (*NIH, 2022; Stevens et al., 2022; WHO, 2023a*).

La deficiencia endémica en los países subdesarrollados se debe a una escasa ingesta de vitamina A y β -carotenos y suele ir acompañada de la deficiencia de otros nutrientes. Influye también en ella la malabsorción provocada por diarreas, infecciones e infestaciones. Los estudios de la OMS muestran que la ingesta de vitamina A se ve especialmente disminuida en países del Este, donde su población tiene un acceso muy limitado a alimentos que contienen fuentes alimentarias de origen animal (vitamina A preformada), y no suelen consumir alimentos que contengan β -caroteno, abundantes en verduras y frutas, relativamente caras, siendo el arroz, un alimento pobre en vitaminas, la base de la dieta. La ingesta es media en Latinoamérica y África, y es alta en Europa y Norte América, en términos comparativos (*WHO, 2009*).

Aunque se ha hecho un esfuerzo considerable en el control de la deficiencia de vitamina A o hipovitaminosis A en los últimos años, esta deficiencia sigue siendo un importante problema de salud pública en el mundo y tiene notables implicaciones para la política sanitaria global (*Barber et al., 2012; Stevens et al., 2022, Bener et al., 2023*). De hecho, en países subdesarrollados, donde la deficiencia es común, los niños tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades respiratorias (como neumonía) e infecciones (como sarampión y diarrea). Es más, en aquellas poblaciones deficientes en vitamina A es normal hallar, conjuntamente, una alta prevalencia de infección y una dieta insuficiente. En estos casos, en los que la deficiencia es capaz de agravar las infecciones, estas favorecen una disminución de la ingesta por falta de apetito

y aceleran las pérdidas de vitamina A, tanto por un aumento de su metabolismo como de su excreción (mayor eliminación renal de retinol y de RBP), agravando el cuadro clínico. Este círculo vicioso de deficiencia e infección supone una de las consecuencias más alarmantes de la deficiencia de esta vitamina que la convierten en un problema de alto impacto mundial (Hughes & Kelly, 2006).

La magnitud sanitaria actual del problema queda reflejada en documentos de la OMS, uno de cuyos objetivos prioritarios es la erradicación de la hipovitaminosis A y sus trágicas consecuencias, incluyendo ceguera, enfermedades y muerte prematura. Durante los últimos años, la mejora global en el control de la deficiencia se ha logrado mediante la promoción de la lactancia materna, la intensificación de la distribución de suplementos, la fortificación de alimentos y programas de horticultura y educación (WHO, 2023b). Los objetivos de esta determinación, adoptada hace algunos años, han sido revalidados en 2023, en un informe de la Asamblea General de Naciones Unidas adoptado por consenso “Década de Acción de las Naciones Unidas sobre la Nutrición (2016-2025)”. En este documento actual se reafirma el compromiso de los Estados Miembros de emprender la implementación sostenida y coherente de políticas y programas y mayores inversiones para eliminar la malnutrición en todas sus formas (informe disponible en el enlace: <https://www.un.org/nutrition/news/un-general-assembly-adopts-resolution-un-decade-action-nutrition>, acceso 2023).

Como anteriormente les he comentado, la ingesta de vitamina A en Europa y Norte América es alta, en términos comparativos, con la ingesta en países subdesarrollados. Sin embargo, es importante señalar que más del 20% de la población de los países desarrollados no alcanza los dos tercios de la ingesta recomendada y tiene unas concentraciones plasmáticas y hepáticas de vitamina A inferiores a los aceptados como normales. Esta disminución de ingesta y niveles plasmáticos difiere de la hipovitaminosis primaria propia de los países en vías de desarrollo, y es consecuencia de los hábitos sociales y dietéticos que predominan en determinados grupos de riesgo en la sociedad moderna actual, como aquellas culturas en las que el consumo de alimentos de origen animal es reducido o nulo y las frutas y vegetales representan la base de su alimentación; en ese caso, los aportes de vitamina A dependen por completo de la ingesta de productos ricos en carotenoides y estos no

constituyen una fuente suficiente de vitamina A. También debe considerarse la tendencia actual a reducir la ingesta de grasa en dietas de control de peso corporal, el alcoholismo, determinados trastornos de la alimentación como la anorexia nerviosa y la bulimia e incluso el efecto de xenobióticos (tóxicos ambientales, drogas y agentes farmacológicos). Existen factores, al margen de la ingesta dietética, que pueden favorecer la deficiencia en países desarrollados como la deficiencia de hierro, especialmente extendida entre las niñas, que reduce la movilización de vitamina A a la sangre desde el hígado, estrés, malabsorción intestinal, patologías hepáticas y renales y el hipertiroidismo. Es importante, por tanto, considerar la deficiencia subclínica que está aumentando de forma considerable, ya que la hipovitaminosis A, incluso en su forma subclínica y asintomática, aumenta la morbilidad y la mortalidad por diversas infecciones y, en particular, del tracto respiratorio (*Bendich & Langseth, 1989; Whatham et al., 2008; WHO, 2009; Barber et al., 2012; Parafita-Fernández et al., 2015; Faustino et al., 2016; WHO, 2023a*).

Suplementación con Vitamina A: consideraciones básicas y clínicas

Entre las aproximaciones que recomienda la OMS para la reducción de la hipovitaminosis A en poblaciones de alto riesgo se incluyen programas de suplementación, de fortificación de alimentos y de suplementación farmacológica con dosis adecuadas de vitamina A en cápsulas. Estos programas han permitido reducir la mortalidad infantil y ha sido uno de los mayores avances en Salud Pública de los últimos tiempos. La suplementación con vitamina A en niños, ha permitido reducir la mortalidad por sarampión en, aproximadamente, un 60% y la mortalidad total en niños mayores de 6 meses en un 23%, aproximadamente (*Checkley et al., 2010*). También se ha conseguido la mejora y normalización de la respuesta del sistema inmune frente a otras posibles infecciones.

Las infecciones de las vías respiratorias inferiores siguen siendo la enfermedad transmisible que causa más mortalidad en todo el mundo ocupando el cuarto lugar entre las principales causas de muerte. Sin embargo, el número de muertes ha disminuido sustancialmente: en 2019 se cobró 2,6 millones de vidas, 460.000 menos que en 2000. En países de bajos ingresos junto con otro tipo de infecciones es la principal causa de muerte pediátrica mundial (*WHO, 2020*). Como ya demostraron en un estudio Sommer y sus colegas "el riesgo de enfermedad respiratoria y diarrea está más estrechamente relacionado con el estado de vitamina A que con el estado nutricional general". Muchos de los efectos de la desnutrición son, por tanto, mediados a través del sistema inmunológico (*Sommer et al., 1984*).

Generalmente se acepta que los suplementos son, por tanto, beneficiosos y reducen infecciones de las vías respiratorias, pero este no es siempre el caso y la suplementación sigue siendo controvertida. La OMS, en 1995, concluyó que "*la suplementación de niños con neumonía de entre 6 meses y 5 años de edad no tiene efectos generales consistentes, efecto protector o perjudicial, sobre la mortalidad específica por neumonía en estos niños*". Otros estudios, también han demostrado que la administración de vitamina A se asocia a un incremento de infección por neumonía en niños bien nutridos. Por lo tanto, ¿cómo es posible que un agente que reduce el total de muertes infantiles en un 30% en ensayos clínicos no tenga ningún efecto sobre la principal causa de muerte (neumonía) o que incluso pueda ser perjudicial?

La respuesta a esta paradoja puede ser simple y elimina cualquier noción de que la vitamina A pueda administrarse indiscriminadamente a todos los niños. La vitamina A puede proteger contra la neumonía en niños desnutridos (que probablemente tengan deficiencia de vitamina A) y, sorprendentemente, sea perjudicial para los niños adecuadamente nutridos y fallecen por neumonía. Por tanto, existe un efecto diferencial de la administración de vitamina A en función del estado nutricional y, aún 20 años después, este sorprendente efecto se sigue observando en algunos países (*WHO, 1995; Griffiths, 2000; Sareen & Kapil, 2016*).

La vitamina A juega un papel clave, entre otros, en la diferenciación y proliferación celular, inmunidad, apoptosis y señalización. En consecuencia, numerosos estudios se han centrado en la asociación

entre la vitamina A y diversos tipos de cáncer. El cáncer es un problema mundial en aumento, con 19,3 millones de casos nuevos y 9,9 millones de muertes en 2020 (Fagbohun et al., 2023). El efecto de la vitamina A en la incidencia y el desarrollo del cáncer ha despertado un gran interés y ha planteado preguntas cruciales en el campo de la oncología y la nutrición. Los numerosos estudios y ensayos clínicos han demostrado que los retinoides naturales permiten una completa remisión de la patología en un 90% de los casos de leucemia promielocítica aguda (Lo-Coco et al., 2010, 2016). Diversos estudios relacionan también la ingesta de vitamina A con un menor riesgo de padecer gliomas, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de mama y cáncer de pulmón (Larsson et al., 2007; Aune et al., 2012; Yu et al., 2015; Fagbohun et al., 2023).

No obstante, los resultados son controvertidos, ya que diversos ensayos han mostrado una asociación inversa entre la ingesta de carotenoides y la incidencia de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas con alto consumo de alcohol, así como en fumadoras. Este hecho, puede deberse a que, tal como se ha demostrado, un consumo elevado de alcohol favorece el cáncer de mama en mujeres pre y post menopáusicas (Zhang et al., 1999; Cho et al., 2003; World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research., 2018).

En relación con el cáncer de pulmón, la principal causa de mortalidad por cáncer en hombres y una de las principales causas de mortalidad por cáncer en ambos sexos (es el cáncer con mayor incidencia mundial actualmente junto al cáncer de mama) (World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research, 2020), diversos ensayos clínicos de carácter multicéntrico, randomizado, doble ciego y controlado con placebo, donde se administraron diariamente β -carotenos y/o vitamina A, tras cuatro años, no demostraron resultados positivos que relacionaran la ingesta de vitamina A/beta-carotenos con un menor riesgo de padecerlos. Por tanto, los ensayos fueron paralizados y ninguno de estos ensayos pudo ser completado. En el *Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial* (CARET), donde se evaluó la eficacia de la vitamina A y β -caroteno entre los fumadores (25.000 UI de vitamina A + 30mg de β -caroteno al día), se demostró un incremento de un 28% de incidencia de cáncer de pulmón en el grupo de tratamiento, después de 4 años de seguimiento, en comparación con

el grupo placebo y un aumento en el riesgo de mortalidad total. Este estudio tuvo que ser detenido (*Ommen et al., 1996*); al igual ocurrió en el *Physician Health Trial and Women's Health Study in New England*, estudio que evaluó la eficacia del β -caroteno y tuvo que ser paralizado (*Bates, 1995*). Resultados similares se obtuvieron en el *Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention study* (ATBC), donde se demostró a lo largo de un promedio de seguimiento de 5-8 años, un 16% de incremento en la incidencia de cáncer de pulmón entre los fumadores con suplementación de β -caroteno (20mg al día) en comparación con los del grupo de placebo (*ATBC Prevention Study Group, 1994*). En el estudio prospectivo *Japan Public Health Centre-based*, los niveles más altos de ingesta dietética de retinol se asociaron con un mayor riesgo de cáncer de pulmón en hombres (*Narita et al., 2018*).

En consecuencia, el Informe en 2018 de Expertos de la Fundación Mundial para Investigación en Cáncer (WCRF) y el Instituto Americano para Investigación en Cáncer (AICR) concluyen que la ingesta diaria de vitamina A y β -caroteno puede estar asociada con la disminución de riesgos de algún tipo de cáncer, pero los suplementos de β -caroteno son una causa reconocida de cáncer de pulmón en fumadores actuales y de épocas anteriores (*World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research., 2018*). Causas posibles del fracaso de estos ensayos también pueden ser que varios de estos pacientes eran trabajadores expuestos al amianto o que ingerían más alcohol. Una posible explicación de estos efectos adversos de los suplementos con β -caroteno es que una ingesta excesiva de carotenoides pueda ejercer un efecto prooxidante en los pulmones. Investigaciones realizadas en hurones muestran asociación entre suplementación con caroteno y el tabaquismo, se observa un aumento de productos elevados de oxidación de caroteno asociado a un aumento en los indicadores de proliferación celular en pulmón y expresión de oncoproteínas como c-jun (*Wang et al., 1999; Wolf, 2002*). Por tanto, debe tenerse en consideración la posible interacción de la vitamina/provitamina A con posibles xenobióticos que potencien su toxicidad.

Este aumento de incidencia de cancer de pulmón como resultado de la suplementación con β -caroteno y/o vitamina A no se ha encontrado en otros ensayos, como en un ensayo aleatorio, doble ciego y controlado con placebo (*Physician's Health Study*), en el cual la suplementación

con β -caroteno a médicos varones (50mg en días alternos), durante un período de 12 años, no produjo beneficios ni daños en términos de incidencia de cáncer ni de enfermedades cardiovasculares, o incidencia de muerte por cualquier causa (*Hennekens et al., 1996*). El consumo de tabaco y alcohol asociados al de retinol también implica un riesgo superior de cáncer de esófago (*Graham et al., 1990*).

La suplementación diaria de vitamina A tiene implicaciones hepatotóxicas y ha sido asociada con el desarrollo de cirrosis hepática a dosis de 7500 μ g de RAE (25000 UI) (*Leo et al., 1982; Silva et al., 2013*). La administración de dosis farmacológicas de vitamina A puede tener un efecto prooxidante responsable, en parte, de la toxicidad demostrada por aumento de la administración de retinoides (*Livrea & Tesoriere, 1998*). El efecto hepatotóxico se ve potenciado de forma alarmante por el alcohol (*Lieber, 2000*). Estos suplementos suelen utilizarse de manera profiláctica, no están regulados como los medicamentos o alimentos y son de libre venta para el consumidor. Por lo tanto, los tratamientos deben ser utilizados de forma responsable y tener en cuenta las posibles interacciones de la vitamina A y/o provitamina A con xenobióticos que pueden potenciar la toxicidad o los efectos secundarios de los retinoides.

Estos ejemplos apoyan la evidencia actual que indica que, si bien una ingesta adecuada y completa de nutrientes y micronutrientes en los alimentos puede contribuir a reducir el riesgo de mortalidad por diversas causas, cáncer y enfermedades cardiovasculares entre ellas, la ingesta excesiva de suplementos puede tener un efecto adverso (*Li & Wertheimer, 2023*).

Como ya les dije al comienzo de este discurso, en la segunda mitad del siglo XX los nuevos avances científicos permitieron establecer que *las vitaminas, más allá de la prevención de las enfermedades deficitarias o carenciales, ejercen importantes funciones fisiológicas y clínicas*. Consecuentemente, diversos organismos internacionales de referencia indiscutible en Sanidad (OMS, NIH), profesionales pertenecientes a la clase médica (atención primaria y hospitalaria), así como estudios básicos y clínicos, reconocen la importancia sanitaria, no solo en países en vías de desarrollo, sino también en países desarrollados, de la administración de vitamina A en el tratamiento de patologías con diferentes etiologías. Es más, como se ha mencionado

anteriormente, es sabido que el 20% de la población de los países desarrollados no alcanza los dos tercios de la ingesta recomendada y tiene unas concentraciones plasmáticas y hepáticas de vitamina A inferiores a los aceptados como normales.

Por ello, en los países en vías de desarrollo, donde prevalecen deficiencias de micronutrientes específicos (como es el caso de la vitamina A), es recomendable la suplementación y fortificación de los alimentos, así como la suplementación farmacológica, pero solo en aquellos casos considerados apropiados.

Los suplementos vitamínicos y minerales pueden ayudar a niños pequeños con necesidades nutricionales especiales o ingestas marginales a lograr una ingesta adecuada, pero se debe tener cuidado para garantizar que los suplementos no conduzcan a una ingesta excesiva. En este contexto es importante resaltar que, actualmente, más del 70% de los adultos y un tercio de niños y adolescentes en Estados Unidos consume suplementos dietéticos, dato que en España es muy inferior. Ello puede contribuir a superar la ingesta máxima tolerable, mucho más determinante en el caso de la vitamina A, al tratarse de una vitamina liposoluble, dado que se acumula en tejidos (sobre todo en el hígado) y no se excreta con la facilidad de excreción que tienen las vitaminas hidrosolubles. La vitamina A se encuentra en estos preparados en forma de acetato de retinilo o palmitato de retinilo (vitamina A preformada), de beta-caroteno (provitamina A), o una combinación de ambas. Hasta la fecha, los ensayos aleatorios no han demostrado ningún beneficio de vitaminas y/o minerales sobre el riesgo de sufrir enfermedades no transmisibles en las personas sin deficiencia nutricional clínica, incluso pueden provocar consecuencias adversas. Los resultados contrastan con los hallazgos de estudios observacionales de difícil interpretación, ya que la suplementación está a menudo asociada al nivel socioeconómico y/o estilo de vida. Faltan estudios y evidencias sobre los posibles beneficios, así como sobre los efectos adversos a largo plazo de la ingesta excesiva de estos suplementos con vitamina/provitamina A. Por tanto, los diferentes estudios y fuentes actuales del Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos (NIH), indican que no existe evidencia actual para recomendar estos suplementos con el objetivo de reducir el riesgo de enfermedades no transmisibles entre poblaciones sin clínica nutricional (*Chen et al.*

2019; Zhang et al., 2020; NIH, 2022). La hipervitaminosis A, aun siendo un problema sanitario con una casuística menor que la hipovitaminosis A, en su forma aguda presenta sintomatología diversa como cefalea, náuseas y vómitos, y en la población infantil, además, abombamiento de la fontanela y de la presión intracraneal. La toxicidad clásica por exceso de vitamina A incluye, paradójicamente, efectos similares a su deficiencia: alteraciones visuales, dermatológicas, óseas, daño hepático, fibrosis, carcinogénesis y teratogénesis principalmente (Bendich & Langseth, 1989; Lieber, 2000; Chapman 2012; EFSA, 2015).

En este punto quisiera enfatizar en el recinto de esta Ilustre Institución, la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana, la importancia de la utilización de estos compuestos, los retinoides, como potentes instrumentos terapéuticos, acompañado de un uso adecuado. Se han obtenido ya por síntesis cuatro generaciones de retinoides, donde mejora su eficacia y se minimizan efectos secundarios. La indiscutible repercusión sanitaria que tiene la administración de los mismos en la práctica clínica y el elevado número de ensayos clínicos que se realizan actualmente permiten, desde la posible utilización de estos compuestos en el tratamiento de diversos tipos de cáncer, hasta su utilización en muchas otras enfermedades. Como se ha mencionado anteriormente, se están valorado los efectos de la administración de vitamina A en más de 1000 ensayos clínicos en el tratamiento de diversas patologías (infecciones, enfermedades pulmonares como enfermedad pulmonar obstructiva crónica –EPOC-, trastornos oculares -degeneración macular-, etc.), de los cuales, a fecha de hoy, más de 200 siguen en fase activa o de reclutamiento de pacientes (para detalles ver *Clinical Trials Gov., un servicio del National Institute of Health* (USA) enlace: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/results?intr=%22Vitamin+A%22>) (NIH, 2023a). También se está valorando el efecto de la administración del ácido retinoico en más de 500 ensayos clínicos, de los cuales, actualmente, más de 100 siguen en fase activa o de reclutamiento de pacientes. Estos ensayos van desde la posible utilización de este compuesto en el tratamiento del cáncer (esofágico, gástrico...), tratamiento de cánceres metastásicos no operables, leucemia, enfermedades renales, enfisema y otras enfermedades pulmonares, acné y mejora del perfil lipídico, entre otros. Enlace: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/results/map?term=retinoic+acid>, (NIH, 2023b).

El uso de ácido todo-*trans*-retinoico en la leucemia promielocítica aguda, induce la remisión completa en un alto porcentaje de pacientes (Tallman et al., 1997). El uso de isotretinoína (13-*cis* retinoico) para el acné se considera una terapia antiacné eficaz, aunque en dosis altas es teratogénica (Rothman et al., 1995). Los retinoides inhiben el crecimiento y la progresión de diversas neoplasias malignas, incluidos algunos cánceres de pulmón, boca, próstata y piel (Tripathi et al., 2019). El ácido todo-*trans*-retinoico, ha sido aprobado por la FDA (Food and Drug Administration, USA) para el tratamiento del linfoma y leucemia. Los beneficios de los retinoides en el cáncer de mama, primera causa de muerte en mujeres en todo el mundo, según la OMS, han sido demostrados tanto en investigaciones preclínicas como en ensayos clínicos (Jan et al., 2023).

Por tanto, un buen uso de estos compuestos es indiscutiblemente recomendable. Desde su significativa utilización en las enfermedades carenciales, hasta su uso terapéutico en múltiples enfermedades, especialmente por su actividad antifibrótica y antitumoral, pero siendo conscientes del riesgo de su uso en determinadas circunstancias. Desafortunadamente, los resultados de algunos estudios experimentales y ensayos clínicos son contradictorios, probablemente porque las actividades biológicas de los compuestos están influenciadas por factores genéticos, epigenéticos y ambientales, entre ellos consumo de alcohol y tabaco, y otros factores desconocidos. Por tanto, como he expuesto en algunos ejemplos, tanto el exceso como el defecto de vitamina A en el organismo provocan síntomas clínicos graves que pueden ser sorprendentemente similares. En 2022, el *Scientific Committee on Food* de la Unión Europea (SCF, UE), comité asesorado por la EFSA (*European Food Safety Authority*), estableció niveles de ingesta máximos tolerables de retinol, basándose en el riesgo de hepatotoxicidad y teratogenicidad, siendo de 3000µg de equivalentes de retinol diarios para hombres y mujeres. De la extrapolación de los niveles para adultos, se establecieron los niveles de ingesta máximos tolerables para la población infantil (SCF, 2022).

Esta aparente paradoja científica ha sido puesta en evidencia en algunos estudios (Griffiths, 2000; Lieber, 2000; Timoneda et al., 2018; Tripathi et al., 2019; Trainor, 2022; Chen et al., 2023) y es indiscutible el interés que suscitan preguntas, aún sin contestación, a cuya respuesta

hemos intentado contribuir con nuestro estudio desde la investigación básica.

¿Cuáles son los mecanismos que conducen al daño tisular sorprendentemente similar en la hiper e hipovitaminosis A? Resumiré en tres breves apartados algunos de nuestros estudios realizados en modelos de deficiencia de vitamina A y de sobredosis de retinoides que pueden responder a alguna de estas preguntas:

Descifrando paradojas. Importancia de la investigación básica

La vitamina A antioxidante/prooxidante?

La producción de radicales libres es resultado del normal funcionamiento de las células aeróbicas. Se caracterizan por poseer uno o más electrones desapareados y ser muy reactivos. Las especies reactivas de oxígeno (ROS) desempeñan un doble papel como compuestos tóxicos y beneficiosos para el sistema del organismo. En concentraciones bajas, tienen efectos beneficiosos y participan en diferentes procesos fisiológicos, como la regulación redox, respuestas mitogénicas, vías de señalización celular y función inmune, mientras que, en niveles altos, estas especies reactivas generan estrés oxidativo, efectos negativos o deletéreos sobre los sistemas biológicos. Estos radicales pueden provocar reacciones en cadena implicando ácidos grasos de los fosfolípidos de la membrana, dando lugar al proceso conocido como peroxidación lipídica, que provoca desorganización de la bicapa lipídica

y, consecuentemente, la alteración de las funciones de enzimas ligados a membranas y receptores. Además, la peroxidación lipídica produce liberación de nuevos radicales libres y aldehídos tóxicos capaces de inactivar enzimas y dañar otros componentes celulares, entre otros, de forma importante, la mitocondria y el DNA, tanto mitocondrial como nuclear. La presencia de membranas ricas en ácidos grasos poliinsaturados y su localización, próxima al lugar de consumo de oxígeno en la cadena respiratoria y producción de radicales libres, hacen que la mitocondria sea una de las dianas del ataque de estos compuestos que pueden alterar su estructura y función. El organismo dispone de múltiples sistemas, enzimáticos y no enzimáticos, de defensa antioxidante que protegen membranas y otros orgánulos y componentes celulares contra el efecto dañino de los radicales libres. Entre los sistemas no enzimáticos se encuentran las vitaminas E, C y A, algunos carotenoides, los licopenos, el glutatión, el urato y la bilirrubina (*Halliwell, 1997*).

La vitamina A y los retinoides biológicos son capaces de funcionar como potenciales antioxidantes o prooxidantes. Se ha demostrado que la actividad antioxidante/prooxidante de la vitamina A depende principalmente de la presión parcial de oxígeno y de la concentración de retinol. Sin embargo, en el compartimento lipófilo de las membranas, donde se supone que los retinoides desempeñan su papel, la pO_2 es muy baja (<10mm Hg) y los retinoides suelen estar en concentraciones nanomolares, lo que mejora su actividad antioxidante y previene los efectos prooxidantes (*Livrea & Tesoriere, 1998; Palace et al., 1999*). Sin embargo, esto puede ser bastante diferente si se administran cantidades farmacológicas de vitamina A en forma de suplementos y la actividad prooxidante podría explicar, al menos en parte, la toxicidad del exceso de retinoides. Por lo tanto, pueden producirse efectos indeseables por estrés oxidativo, tanto por deficiencia como por exceso de retinoides.

En nuestros estudios realizados tanto *in vivo* como *in vitro*, hemos demostrado por primera vez que la deficiencia de vitamina A causa daño oxidativo a las mitocondrias hepáticas y que esta situación puede revertirse con la suplementación con cantidades adecuadas de vitamina A (*Barber et al., 2000*). La deficiencia de vitamina A induce, en mitocondrias aisladas, un aumento en los niveles de MDA (malondialdehído), de la relación GSSG/GSH (relación glutatión oxidado / glutatión reduci-

do) y un aumento de 8-oxo-7,8-dihidro-2'-desoxiguanosina. Todos estos parámetros son indicativos de daño oxidativo al DNA mitocondrial.

Estos efectos van acompañados de cambios en la composición lipídica de las membranas mitocondriales y caída del potencial de membrana mitocondrial. También hemos demostrado que se produce una disminución de los niveles de mRNA mitocondrial hepático; la disminución de mRNA mitocondrial es un mecanismo general de defensa celular frente al estrés oxidativo (*Crawford et al., 1997*) y refuerza la evidencia de que en nuestro modelo de deficiencia *in vivo* de vitamina A se está produciendo un daño oxidativo mitocondrial. Este efecto está acompañado de una disminución del citocromo c y una alteración de la cadena de transporte electrónico mitocondriales (*Estornell et al., 1997*) (*Figura 5A*).

Todos los parámetros anteriormente indicados son diferentes señales descritas en la muerte celular fisiológica, apoptosis, en los que juega un papel primordial la mitocondria (*Green & Reed, 1998*). Sin embargo, los cambios inducidos por la deficiencia de vitamina A no se manifiestan en alteraciones de la estructura mitocondrial, como observamos mediante microscopía electrónica (*Estornell et al., 2000*), y tampoco fragmentación del DNA y liberación de citocromo c de las mitocondrias (*Borrás et al., 2003*), aunque se estimula la acumulación lipídica hepática macrovesicular y se elevan los niveles plasmáticos de la alanina aminotransferasa, un marcador de daño hepático (*Esteban-Preitel et al., 2010a*) (*Figura 5B*). De acuerdo con nuestras observaciones, un estudio de Leo y colaboradores (1983) no demuestra ningún cambio en la estructura mitocondrial hepática en la hipovitaminosis A. La falta de degeneración estructural de estas mitocondrias en nuestras condiciones de deficiencia de vitamina A probablemente facilita la restauración de los cambios después de la aportar una cantidad suficiente de vitamina A (*Barber et al., 2000*). Son, por tanto, cambios mitocondriales inducidos por hipovitaminosis prácticamente reversibles que se restablecen con la cantidad adecuada de vitamina A.

En trabajos posteriores demostramos que, así como la deficiencia de retinoides produce estrés oxidativo, la adición *in vivo* de retinoides en forma de ácido retinoico produce también un aumento de malondialdehído (MDA) y estrés oxidativo en pulmón. Hay que tener en consideración que las células pulmonares son las más expuestas a pre-

siones elevadas de oxígeno, favoreciéndose en ese tipo celular la acción prooxidante de estos compuestos (Esteban-Pretel et al., 2010b) (Figura 5C). En este mismo sentido, la adición de diferentes retinoides (retinol, retinal, ácido retinoico y palmitato de retinol) a fibroblastos dérmicos humanos cultivados *in vitro* provocan estrés oxidativo en estas células (Gimeno et al., 2003). Otros autores también han demostrado que la adición de retinol y retinal a cultivos de células HL-60 provoca la escisión del DNA celular y un aumento de la formación de la generación de superóxido (Murata y Kawanishi, 2000).

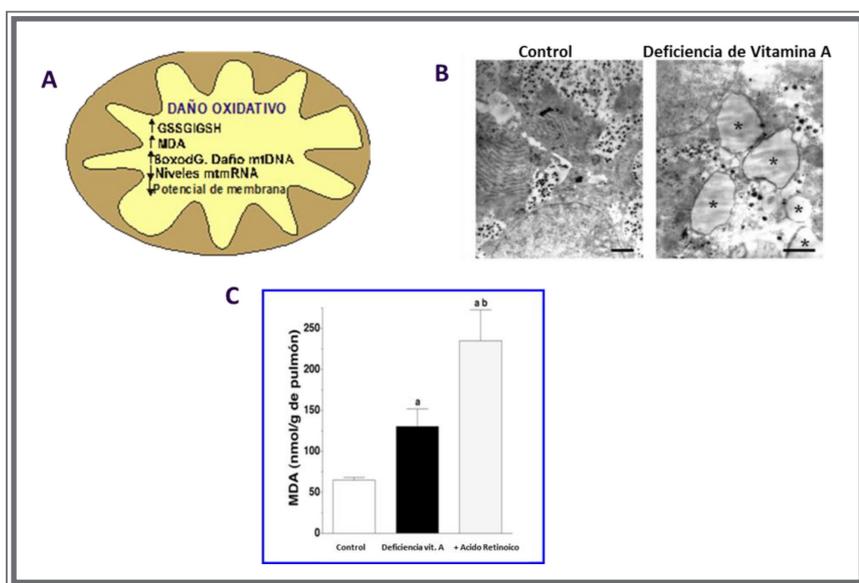


FIGURA 5.- A) LA DEFICIENCIA DE VITAMINA A IN VIVO INDUCE DAÑO OXIDATIVO MITOCONDRIAL.

B) LA DEFICIENCIA DE VITAMINA A IN VIVO INDUCE ACUMULACIÓN LIPÍDICA HEPÁTICA MACROVESICULAR. Microscopía electrónica de bigado control y deficiente en vitamina A. Los asteriscos indican vacuolas lipídicas en bigado deficiente que no se observan en bigado control. Barra de escala = 1µm (adaptado de Esteban-Pretel et al., 2010a).

C) LA ADICIÓN IN VIVO DE RETINOIDES (ÁCIDO RETINOICO) PRODUCE UN AUMENTO DE MALONDIALDEHÍDO Y ESTRÉS OXIDATIVO EN PULMÓN (a: diferencia significativa frente a control $p < 0,001$; b: diferencia significativa frente a deficiencia de vitamina A $p < 0,001$) (Esteban-Pretel et al., 2010b)

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) pueden contribuir de forma significativa al origen y progresión del cáncer y a enfermedades neurodegenerativas, aumentar mediadores de inflamación e inducir daño tisular (*Halliwell, 2012, 2013*). Es importante resaltar la potenciación del efecto prooxidante en personas fumadoras, expuestas a amianto o que ingieren cantidades significativas de alcohol donde los estudios mencionados anteriormente, como CARET y ATBC, han demostrado un aumento de incidencia de cáncer de pulmón con la administración de β -caroteno/vitamina A. Estudios recientes enfatizan la importancia de minimizar el daño oxidativo del DNA, por ser uno de los principales factores carcinogénicos. Además, las especies reactivas de oxígeno (ROS) enlazan con complejas vías de señalización, como mediadores de varios eventos moleculares y celulares, implicadas no solo en la carcinogénesis y metástasis, sino en la patogénesis de otras diversas enfermedades (renales, hepáticas, neurodegenerativas, pulmonares etc) (*Chaudhary et al., 2023; Fagbohun et al., 2023*).

Por tanto, en este apartado podemos concluir que, tanto la deficiencia como el exceso de retinoides, provocan según demostramos un aumento del estrés oxidativo celular. El exceso de especies reactivas de oxígeno puede dañar proteínas celulares, lípidos y DNA, dando lugar a lesiones celulares e inestabilidad genómica. Todo ello contribuye a numerosas alteraciones en el organismo responsables de diversas enfermedades humanas; trabajos recientes enfatizan la importancia de reducir el daño del DNA por radicales libres que predisponen marcadamente a la carcinogénesis. También el exceso de especies reactivas de oxígeno se asocia a enfermedades neurodegenerativas y daño tisular (*Carvalho et al., 2019; Fagbohun et al., 2023*).

Vitamina A y alteración de genes que controlan el ciclo celular

De entre los diversos factores de transcripción, proteínas que interaccionan con el DNA regulando la expresión génica, los miembros de la familia proteína activadora-1 (AP-1), factor de transcripción temprana inmediata inducible por mitógenos, desempeñan un papel central en numerosos procesos biológicos, como la regulación de la expresión de genes relacionados con la respuesta a citoquinas, factores de crecimiento, estrés e infecciones virales o bacterianas. De este modo, AP-1 controla diversos procesos celulares entre los que se incluyen proliferación y diferenciación celular, transformación maligna, apoptosis, defensa pulmonar, inflamación y respuesta inmune. La expresión y/o activación alterada de la proteína AP-1 por diferentes estímulos puede desregular la expresión génica, lo que da como resultado una proliferación y diferenciación celular aberrante, que puede conducir al desarrollo de diversas enfermedades humanas.

La vitamina A desempeña un papel clave en la proliferación y diferenciación celular y el proto-oncogen *c-Jun*, componente del complejo de transcripción AP-1, está implicado como regulador positivo de la proliferación celular y regulador negativo de la proteína p53 (proteína supresora de tumores), por lo que evaluamos su nivel de expresión en hígado y pulmón en un modelo de deficiencia crónica de vitamina A y en hipervitaminosis A. El estudio demuestra que los niveles celulares de vitamina A se correlacionan con la expresión de *c-Jun*, y modulan también la expresión de diferentes genes que controlan el ciclo celular como *p53*, *p21WAF1/CIF1* y *ciclina D1*. Los estudios realizados mediante la técnica de inmunoprecipitación de la cromatina (ChIP assay) muestran que el mecanismo que modula la expresión de *c-Jun* consiste en una modificación transcripcional directa inducida por el ácido retinoico y por los receptores nucleares-RAR. Estos resultados indican que los niveles de vitamina A pueden regular la incidencia de tumores en hígado y pulmón. El gen *p53*, juega un papel fundamental en la regulación y protección del genoma humano. Es conocido por su importancia crítica en la prevención del desarrollo y la progresión del cáncer, ya que codifica la proteína supresora de tumores p53, que actúa como un guardián

crítico del genoma, manteniendo la estabilidad genética y protegiendo contra la proliferación de células anormales. Las mutaciones en el gen *p53* se asocian con una amplia variedad de cánceres (*Wisdom et al., 1999; Mechta-Grigoriou et al., 2001*).

Anteriormente hemos descrito diferentes trabajos en los que se establece que una hipovitaminosis A puede estar relacionada con el aumento de incidencia de diversos tipos de cáncer. En otros estudios, el incremento de los niveles de vitamina A/beta-caroteno se relacionan también con una mayor incidencia de ciertos tipos de cáncer (ver epígrafes anteriores). Nuestro trabajo proporciona un mecanismo que puede explicar la regulación de los genes proliferativos de control celular por la vitamina A que justificaría la mayor incidencia de cáncer en fumadores suplementados con vitamina A/ β -caroteno. Este mecanismo consiste en la regulación directa que ejerce el ácido retinoico sobre la expresión de *c-Jun*, un regulador positivo de la proliferación celular y de la fase G1-S del ciclo celular. Los niveles elevados de *c-Jun* inducen un efecto positivo en la expresión de la ciclina D1, un descenso de p21 y la regulación negativa de p53. Esta proteína, que estabiliza el genoma, se encuentra disminuída en el modelo suplementado con vitamina A (*Figura 6*) (*Borrás et al., 2003*).

Por ello, podemos concluir que la proteína supresora de tumores p53, el guardian del genoma, un factor de transcripción involucrado en el mantenimiento de la integridad genómica al controlar la progresión del ciclo celular y la supervivencia celular, modula su expresión en diferentes niveles de vitamina A, disminuyendo en modelos de hipervitaminosis A. Estos resultados pueden justificar los hallazgos obtenidos en los ensayos clínicos en los que la suplementación con vitamina A/beta-caroteno producía efectos adversos, concretamente aumento del riesgo de carcinogénesis (*ATBC Prevention Study Group, 1994; Ommen et al., 1996; Narita et al., 2018*).

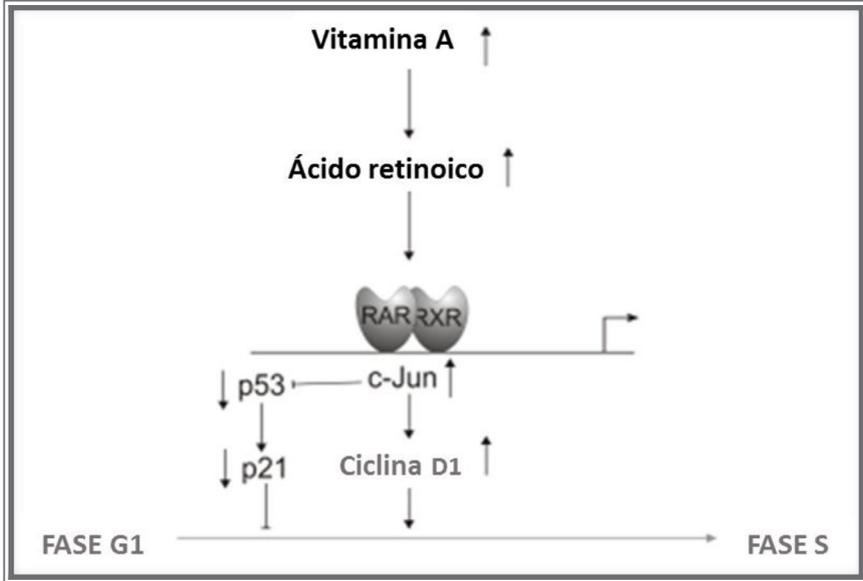


FIGURA 6.- PAPEL ESENCIAL DEL ÁCIDO RETINOICO EN EL CONTROL DEL CICLO CELULAR. En el núcleo, el ácido retinoico se une a RAR/RXR (receptores heterodiméricos de ácido retinoico). Los receptores unidos al ligando activan la expresión de c-Jun. Los niveles elevados de c-Jun regulan positivamente la expresión de ciclina D1 e inhiben la transcripción de p53 y p21 (adaptado de Borrás et al., 2003).

Impacto de los niveles de vitamina A en la fibrogénesis y en la transición epitelio-mesénquima

La matriz extracelular es una intrincada red de macromoléculas que ocupan el espacio extracelular de cualquier tejido y órgano, en estrecha asociación con la superficie celular. Además de estabilizar la estructura física de los tejidos, la matriz extracelular puede proporcionar señales específicas mediante interacción con la superficie celular. En su composición bioquímica se encuentran macromoléculas entrecruzadas como colágenos, lamininas, elastinas, fibronectinas, entactinas y proteoglicanos. Como el comportamiento celular, la diferenciación,

la apoptosis y la mecánica de los tejidos están influenciados por la matriz extracelular, sus modificaciones potencialmente comprometen la función de los órganos y pueden provocar enfermedades, como fibrosis y cáncer. Existe una matriz extracelular intersticial que constituye la mayor parte de la masa extracelular en la mayoría de los tejidos y les confiere una arquitectura e integridad definidas, y una membrana basal, forma altamente especializada de matriz en forma de lámina, que subyace a los epitelios y endotelios y rodea otros tejidos y tipos celulares como neuronas, fibras musculares y adipocitos, separándolos y conectándolos a la matriz intersticial adyacente. En ciertos tejidos, como glomérulo renal, alvéolo pulmonar, músculo y ciertas partes del sistema nervioso central, esta matriz intersticial se ha eliminado fusionándose las membranas basales de dos capas celulares yuxtapuestas. Las proteínas de la matriz extracelular, especialmente las de la membrana basal, están implicadas en la proliferación, migración y diferenciación celular, fundamentalmente a lo largo del desarrollo fetal y en procesos de mantenimiento y reparación tisular. Los niveles fisiológicos de vitamina A pueden modificar la composición de la matriz extracelular y dar lugar a alteraciones de la función e integridad de los órganos, ya que la señalización por retinoides participa en la expresión de las proteínas de la matriz extracelular, así como de sus receptores (Marín *et al.*, 2005; Van Dijk *et al.*, 2013; Barber *et al.*, 2014).

Entre los órganos que pueden verse afectados por cambios en los niveles de vitamina A nos hemos centrado en el pulmón, por ser este un órgano cuya patogénesis representa un importante problema de salud mundial y constituye una de las principales causas actuales de muerte en todo el mundo (WHO, 2020). La fibrosis pulmonar es un importante problema de salud mundial, caracterizado por una sustitución del parénquima pulmonar normal por tejido fibrótico acompañado de inflamación y depósito excesivo de colágeno. El acúmulo de matriz extracelular es la característica más destacada en la patogénesis de la enfermedad fibrótica. Provoca un deterioro progresivo de la función pulmonar, que conduce a una disminución irreversible de la capacidad de difusión de oxígeno del pulmón, teniendo un mal pronóstico con opciones terapéuticas limitadas, y actualmente no se disponen de medidas terapéuticas eficaces (Barber *et al.*, 2014). Las modificaciones de la matriz extracelular que ocurren en los modelos *in vivo* con hipovitaminosis A estudiados por nuestro grupo, sugieren

que la deficiencia de esta vitamina induce un proceso fibrogénico que podría beneficiarse potencialmente con el tratamiento con retinoides. La administración de ácido retinoico en modelos de hipovitaminosis A revierte prácticamente todas las alteraciones encontradas.

Sin embargo, los estudios que relacionan la vitamina A con el proceso de fibrogénesis son controvertidos. Diversos autores sugieren que el ácido retinoico apoya la regresión de la fibrosis y alivia la acumulación de matriz extracelular, mientras que otros estudios sugieren lo contrario: la vitamina A y el ácido retinoico exacerbaban la fibrosis en diferentes tejidos e inducen la acumulación de matriz extracelular (*Zhou et al., 2013*). En este sentido, diversos estudios realizados por Lieber en el año 2000, en los que se administran niveles elevados de vitamina A, muestran también que esta vitamina produce fibrosis (*Lieber, 2000*).

Otra de las características en la patogénesis de la fibrosis pulmonar es la alveolitis persistente y la acumulación de miofibroblastos. Los miofibroblastos, fibroblastos que expresan algunas características de diferenciación muscular, derivan de células mesenquimales residentes y células epiteliales que han experimentado una transdiferenciación. La transición epitelio-mesénquima es un proceso biológico en el que células epiteliales inmóviles y polarizadas se convierten en células mesenquimales con capacidad de migración, siendo la pérdida de E-cadherina y la adquisición de N-cadherina, uno de los principales cambios bioquímicos. El proceso epitelio-mesénquima desorganiza, por tanto, la capa epitelial permitiendo que las células se disocien, se transformen en mesénquima móvil, invadan el tejido circundante y migren al torrente circulatorio y de ese modo desempeña un papel clave en muchas enfermedades, como la fibrosis pulmonar y el cáncer de pulmón. Se considera que una alteración en la vía de señalización del factor transformante β (TGF- β) juega un papel clave en estos procesos (*Barber et al., 2014; Timoneda et al., 2018*).

En estudios previos, hemos demostrado que la deficiencia de vitamina A conduce a una hiperactivación de la señalización del TGF- β y del estrés oxidativo en pulmón (*Esteban-Pretel, 2010b*). También hemos observado en ese tejido una infiltración leucocitaria, alteraciones de la estructura y composición de la matriz extracelular, con engrosamiento de la membrana basal, y un depósito ectópico de colágeno I (marcador específico de mesénquima) por parte de las células epiteliales (*Esteban-*

Preitel, 2010b, 2013). Estos hallazgos sugieren que la deficiencia de vitamina A conduce a una transición epitelio-mesénquima en el pulmón. En estudios realizados *in vivo* por nuestro grupo hemos demostrado que, efectivamente, la hipovitaminosis A induce un intercambio entre E-cadherina y N-cadherina, así como un aumento de la expresión de furina (*Figura 7*), una proteína proconvertasa que regula los niveles de moléculas de adhesión, activa el factor TGF- β y otras citoquinas, por lo que promueve la transición epitelio-mesénquima en diferentes tipos celulares (*Jaaks & Bernasconi, 2017; Braun & Sauter, 2019*). La proconvertasa furina actúa también sobre glicoproteínas de la superficie celular de numerosos patógenos virales y bacterianos, como el SARS-CoV-2 (pandemia COVID-19), activando sus propias proteínas, aumentando su virulencia y propagación. Por tanto, una actividad anormal de furina puede tener graves consecuencias para la salud (*Sarohan et al., 2021*).

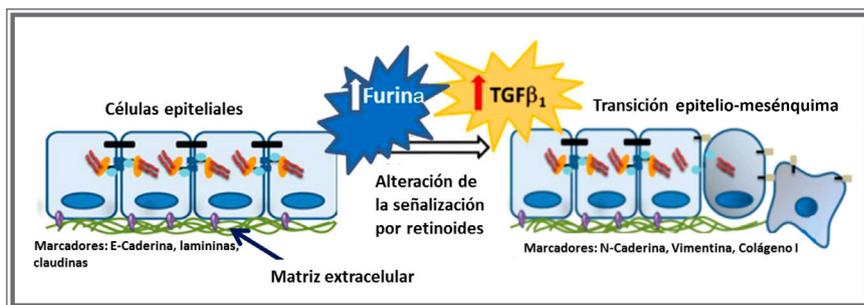


FIGURA 7.- LA ALTERACIÓN DE LA SEÑALIZACIÓN DE LOS RETINOIDES INDUCE LA TRANSICIÓN EPIHELIO-MESÉNQUIMA. La deficiencia de vitamina A induce hiperactivación de la señalización por TGF- β y alteración de varias proteínas de unión celular marcadoras de la transición epitelio-mesénquima en el pulmón. La expresión de la proproteína convertasa furina aumenta tanto en la deficiencia de vitamina A como con el tratamiento con ácido retinoico, lo que indica que los niveles de retinoides, tanto por encima como por debajo del rango fisiológico, modulan la transición epitelio-mesénquima, así como la capacidad de migración e invasión celular en el pulmón (*adaptado de Timoneda y cols, 2018*).

Por otro lado, nuestros resultados utilizando modelos de hipovitaminosis A *in vivo* e *in vitro* (cultivo de células pulmonares humanas) muestran que el tratamiento con ácido retinoico induce también la transición epitelio-mesénquima y aumenta la expresión de la proconvertasa furina. Un ensayo de inmunoprecipitación de la cromatina (ChIP assay) demuestra por primera vez que el ácido retinoico regula directamente la transcripción de la proteína furina.

Por tanto, ambas condiciones, hipo e hipervitaminosis A pueden provocar, según nuestros resultados, fibrogénesis, transición epitelio-mesénquima e incremento de los niveles de la proteína furina, proteína que se asocia a una variedad de enfermedades, tanto infecciosas como no infecciosas, tiene una actividad oncogénica y prometastásica y ha sido propuesta como un marcador potencial de neoplasias y de la capacidad de migración e invasión celular (*Braun & Sauter, 2019*).

Finalmente, como científicos, no hemos de olvidar que hemos elegido esta profesión por nuestra disposición a hacernos preguntas, por el intercambio de ideas, por el trabajo en equipo y la intención de forjar un camino hacia un futuro más saludable; por ello, lo importante es no dejar de hacerse preguntas.

¿Que impacto podría tener la vitamina A en la invasión viral y bacteriana?

La vitamina A juega un papel clave en el mantenimiento de las barreras epiteliales y en la regulación de la respuesta inmune, de hecho, es la denominada “vitamina antiinfecciosa”. Sin embargo, nuestros estudios muestran que, tanto su deficiencia como su exceso, aumentan los niveles de furina, una proteína que escinde y activa más de 150 sustratos de mamíferos, numerosos receptores y glicoproteínas de la superficie celular de diversos patógenos virales y bacterianos aumentando en estos su virulencia y propagación (*Braun & Sauter, 2019; Coutard et al., 2020*). ¿Pueden los niveles de vitamina A regular la activación y/o capacidad de infección de patógenos como toxinas bacterianas, ántrax, difteria..., y patógenos virales, herpesvirus, retrovirus, como HIV, coronavirus, como el SARS-CoV-2 responsable de la pandemia COVID-19, que cursa con afectación pulmonar?

Consideraciones finales

La vitamina A, es esencial para nuestra salud y está implicada en numerosos procesos fisiológicos, desde la gestación hasta la vida adulta, pero puede ser una espada de doble filo. Por un lado, la deficiencia de vitamina A es un grave problema de salud pública en más 122 países, afectando aproximadamente a 250 millones de niños en edad preescolar, de los que 5 millones muestran una sintomatología clínica grave. Numerosos estudios y Organizaciones Internacionales, entre ellas la Organización Mundial de la Salud, apoyan el beneficio de la suplementación de la población y la fortificación de los alimentos con vitamina A en países subdesarrollados con el fin de prevenir y tratar esta deficiencia y, aunque se han logrado grandes avances en los últimos años, los resultados siguen sin ser aún suficientes.

Como sanitarios hemos de considerar el gran potencial como instrumento terapéutico que presenta la vitamina A. Los últimos años han supuesto un gran avance en el estudio del uso de retinoides en clínica, tanto naturales como sintéticos, como agentes en la prevención y terapia de diferentes enfermedades tales como diversos tipos de cáncer, acné severo, psoriasis, enfermedades pulmonares, alteracio-

nes oculares, etc., y con un prometedor uso potencial en la medicina regenerativa, pero es crucial tener un entendimiento profundo de su mecanismo de actuación para usarlos de manera segura y efectiva. La reprogramación de células somáticas en células madre pluripotentes inducidas y/o totipotentes ha modificado nuestra comprensión de la diferenciación y desdiferenciación celular. La señalización por ácido retinoico y receptores RAR facilitan no solo la reprogramación de células somáticas en células madre pluripotentes inducidas con factores genéticos definidos, OCT4, MYC, KLF4 y SOX2 (4F-Yamanaka), sino que recientemente también se ha descrito que la señalización por ácido retinoico es un regulador crítico de la totipotencia.

Sin embargo, en otro contexto, la promesa preclínica de los retinoides no se ha traducido en utilidad clínica general en pacientes con determinados tipos de cáncer, como el cáncer de pulmón, especialmente en aquellos con antecedentes de tabaquismo. La administración de vitamina A/ β -carotenos en individuos donde concurre la presencia de otros hábitos, como el tabaco o el abuso de alcohol puede resultar muy perjudicial para el organismo; por tanto, se debe evitar rigurosamente su uso en estos pacientes y se deben prever cuidadosamente los riesgos y beneficios de cualquier práctica médica, valorando las limitaciones del estudio y respetando siempre los criterios médicos. Además, los retinoides, esenciales en el desarrollo embrionario, utilizados de forma sistémica en algunos tratamientos, como en el acné severo, son teratogénicos y, por tanto, deben ser prescritos bajo estrecha supervisión, evitando estrictamente su utilización en embarazadas y teniendo en cuenta que se requieren meses de suspensión del tratamiento hasta la posibilidad de un embarazo.

Se requiere una evaluación cuidadosa de la seguridad farmacológica y posibles efectos adversos de los preparados multivitamínicos, actualmente de amplia utilización en países desarrollados y, por el momento, no regulados como ocurre con los medicamentos o alimentos; la vitamina A es una vitamina liposoluble y como tal se acumula en el organismo pudiendo provocar toxicidad. No existen por el momento evidencias que indiquen su beneficio o su seguridad para el conjunto de la población, excepto en los grupos de riesgo de padecer carencia vitamínica. El consumo de suplementos con altas dosis de beta-caroteno incrementa el riesgo de padecer cáncer de pulmón en fumadores

actuales o población con hábito de tabaquismo anterior.

Con esta presentación he pretendido destacar la importancia de mantener los niveles de vitamina A dentro del rango fisiológico o ventana terapéutica de seguridad, ya que, como hemos podido observar, la vitamina A es una molécula única, esencial para la vida y multifuncional. Sin embargo, siendo una molécula esencial, no está exenta de toxicidad y niveles tanto por debajo como por encima de este rango fisiológico, causan efectos adversos en nuestro organismo, efectos que paradójicamente, pueden ser similares en ambas situaciones.

Como dijo uno de los más notables pensadores de la Ilustración, Immanuel Kant, *«Las paradojas en la ciencia son puertas de entrada a nuevos dominios del conocimiento y la comprensión.»* Esperamos con nuestro trabajo haber arrojado un poco de luz en estas controversias.

Con mi ingreso en esta prestigiosa Academia, me comprometo no solo a recibir el conocimiento brindado por esta Institución, sino también a contribuir activamente al crecimiento de esta comunidad académica y, en última instancia, de la profesión farmacéutica.

Finalizo mi exposición agradeciendo de nuevo a los Ilustrísimos e Ilustrísimas Académicas su generosidad al recibirme en esta Ilustre Institución depositaria de saberes, y de hacer servir esos saberes para beneficio de la humanidad.

Podemos terminar con los versos del poeta:

*“La virtud es vicio cuando sufre abuso [...].
Bajo la envoltura de esta tierna flor convive el veneno con la curación”.*

William Shakespeare
Tragedia de Romeo y Julieta

Demósele un buen uso a esta esencial y sorprendente molécula.

Muchas gracias a todos por su atención.

Bibliografía

- Al Tanoury Z, Piskunov A, Rochette-Egly C. *Vitamin A and Retinoid Signaling: Genomic and Nongenomic Effects*. *J Lipid Res*. 2013, 54, 1761-1775.
- ATBC. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group. *The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers*. *N Engl J Med*. 1994, 330, 1029-1035.
- Aune D, Chan DS, Vieira AR, Rosenblatt DA, Vieira R, Greenwood DC, Norat T. *Fruits, vegetables and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies*. *Breast Cancer Res Treat*. 2012, 134, 479-493.
- Barber T, Borrás E, Torres L, García C, Cabezuelo F, Lloret A, Pallardó FV, Viña JR. *Vitamin A deficiency causes oxidative damage to liver mitochondria in rats*. *Free Radic Biol Med*. 2000, 29, 1-7.
- Barber T, Esteban-Pretel G, Marín MP, Timoneda J. *Vitamin A: An Overview*. In *Vitamin A and Carotenoids: Chemistry, Analysis, Function and Effects*; Preedy, V.R., Ed.; Editorial: The Royal Society of Chemistry, London, UK, 2012, pp. 396-416.
- Barber T, Esteban-Pretel G, Marín MP, Timoneda J. *Vitamin A deficiency and alterations in the extracellular matrix*. *Nutrients*. 2014, 6, 4984-5017.

- Bar-El Dadon S, Reifen R. *Vitamin A and the epigenome*. Crit Rev Food Sci Nutr. 2017, 57, 2404-2411.
- Barker DJ. *The developmental origins of adult disease*. J Am Coll Nutr. 2004, 23, 588S-595S.
- Bates CJ. *Vitamin A*. The Lancet. 1995, 345, 31-35.
- Bendich A, Langseth L. *Safety of vitamin A*. Am J Clin Nutr. 1989, 49, 358-371.
- Bener A, Tewfik I, Zughair SM, Day AS. *Editorial: Global excellence in children and health*. Front Public Health. 2023, 11, 1286481.
- Berry DC, Noy N. *All-trans-retinoic acid represses obesity and insulin resistance by activating both peroxisome proliferation-activated receptor beta/delta and retinoic acid receptor*. Mol Cell Biol. 2009, 29, 3286-3296.
- Berry DC, Jin H, Majumdar A, Noy N. *Signaling by Vitamin A and Retinol-Binding Protein Regulates Gene Expression to Inhibit Insulin Responses*. Proc Natl Acad Sci USA. 2011, 108, 4340-4345.
- Bollag W. *The retinoid revolution. Overview*. FASEB J. 1996, 10, 938-939.
- Borrás E, Zaragoza R, Morante M, García C, Gimeno A, López-Rodas G, Barber T, Miralles VJ, Viña JR, Torres L. *In vivo studies of altered expression patterns of p53 and proliferative control genes in chronic vitamin A deficiency and hypervitaminosis*. Eur J Biochem. 2003, 270, 1493-1501.
- Braun E, Sauter D. *Furin-mediated protein processing in infectious diseases and cancer*. Clin Transl Immunology. 2019, 8, e1073.
- Cabezuelo MT, Zaragoza R, Barber T, Viña JR. *Role of Vitamin A in Mammary Gland Development and Lactation*. Nutrients. 2019, 12, 80.
- Carvalho Melo-Cavalcante AA, da Rocha Sousa L, Alencar MVOB, de Oliveira Santos JV, da Mata AMO, Paz MFCJ, de Carvalho RM, Nunes NMF, Islam MT, Mendes AN, Gonçalves JCR, da Silva FCC, Ferreira PMP, de Castro E Sousa JM. *Retinol palmitate and ascorbic acid: Role in oncological prevention and therapy*. Biomed Pharmacother. 2019, 109, 1394-1405.
- Chambon P. *A decade of molecular biology of retinoic acid receptors*. FASEB J. 1996, 10, 940-954.
- Chapman MS. *Vitamin A: history, current uses, and controversies*. Semin Cutan Med Surg. 2012, 31, 11-16.

- Chaudhary P, Janmeda P, Docea AO, Yeskaliyeva B, Abdull Razis AF, Modu B, Calina D, Sharifi-Rad J. *Oxidative stress, free radicals and antioxidants: potential crosstalk in the pathophysiology of human diseases*. *Front Chem*. 2023, 11, 1158198.
- Checkley W, West K, Wise R, Baldwin M, Wu L, LeClerq S, Christian P, Katz J, Tielsch J, Khattry S, Sommer A. *Maternal vitamin A supplementation and lung function in offspring*. *N Engl J Med*. 2010, 362, 1784–1794.
- Chen F, Du M, Blumberg JB, Ho Chui KK, Ruan M, Rogers G, Shan Z, Zeng L, Zhang FF. *Association Among Dietary Supplement Use, Nutrient Intake, and Mortality Among U.S. Adults: A Cohort Study*. *Ann Intern Med*. 2019, 170, 604-613.
- Chen G, Weiskirchen S, Weiskirchen R. *Vitamin A: too good to be bad?* *Front Pharmacol*. 2023, 14, 1186336.
- Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, Chen WY, Zhang SM, Colditz GA, Willett WC. *Pre-menopausal intakes of vitamins A, C, and E, folate, and carotenoids, and risk of breast cancer*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003, 12, 713-720.
- Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. *The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade*. *Antiviral Res*. 2020, 176, 104742.
- Crawford DR, Wang Y, Schools GP, Kochneiser J, Davies KJA. *Down-regulation of mammalian mitochondrial RNAs during oxidative stress*. *Free Radic Biol Med*. 1997, 22, 551-559.
- D'Ambrosio DN, Clugston RD, Blaner WS. *Vitamin A Metabolism: An Update*. *Nutrients*. 2011, 3, 63-103.
- Das BC, Thapa P, Karki R, Das S, Mahapatra S, Liu TC, Torregroza I, Wallace DP, Kambhampati S, Veldhuizen P, Verma A, Ray SK, Evans T. *Retinoic Acid Signalling Pathways in the Development and Diseases*. *Bioorg Med Chem*. 2014, 22, 673-683.
- De Luca LM. *Retinoids and their receptors in differentiation, embryogenesis and neoplasia*. *FASEB J*. 1991, 5, 2924–2933.
- EFSA, European Food Safety Authority. *Scientific opinion on Dietary Reference Values for vitamin A*. *EFSA J*. 2015, 13, 4028.
- Eggersdorfer M, Laudert D, Létinois U, McClymont T, Medlock J, Netscher T, Bonrath W. *One hundred years of vitamins-A success story of the natural sciences*. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2012, 51, 12960-90.

- Eroglu A, Harrison EH. *Carotenoid metabolism in mammals, including man: Formation, occurrence and function of apocarotenoids*. J. Lipid Res. 2013, 54, 1719–1730.
- Esteban-Pretel G, Marín MP, Cabezuelo F, Moreno V, Renau-Piqueras J, Timoneda J, Barber T. *Vitamin A deficiency increases protein catabolism and induces urea cycle enzymes in rats*. J Nutr. 2010a, 140, 792-798.
- Esteban-Pretel G, Marín MP, Renau-Piqueras J, Barber T, Timoneda J. *Vitamin A deficiency alters rat lung alveolar basement membrane: reversibility by retinoic acid*. J Nutr Biochem. 2010b, 21, 227-236.
- Esteban-Pretel G, Marín MP, Renau-Piqueras J, Sado Y, Barber T, Timoneda J. *Vitamin A deficiency disturbs collagen IV and laminin composition and decreases matrix metalloproteinase concentrations in rat lung. Partial reversibility by retinoic acid*. J Nutr Biochem. 2013, 24, 137-145.
- Estornell E, Tormo JR, Barber T. *A deficiency in respiratory complex I in heart mitochondria from vitamin A-deficient rats is counteracted by an increase in Coenzyme Q*. Biochem Biophys Res Commun. 1997, 233, 451-454.
- Estornell E, Tormo JR, Marín P, Renau-Piqueras J, Timoneda J, Barber T. *Effects of vitamin A deficiency on mitochondrial function in rat liver and heart*. British J Nutr. 2000, 84, 927-934.
- Evans TRJ, Kaye SB. *Retinoids: present role and future potential*. British J Cancer. 1999, 80, 1-8.
- Fagbohun OF, Gillies CR, Murphy KPJ, Rupasinghe HPV. *Role of Antioxidant Vitamins and Other Micronutrients on Regulations of Specific Genes and Signaling Pathways in the Prevention and Treatment of Cancer*. Int J Mol Sci. 2023, 24, 6092.
- Faustino JF, Ribeiro-Silva A, Dalto RF, Souza MM, Furtado JM, Rocha Gde M, Alves M, Rocha EM. *Vitamin A and the Eye: An Old Tale for Modern Times*. Arq. Bras. Oftalmol. 2016, 79, 56–61.
- Gimeno A, Zaragoza R, Vivó-Sesé I, Viña JR, Miralles VJ. *Retinol, at concentrations greater than the physiological limit, induces oxidative stress and apoptosis in human dermal fibroblasts*. Exp Dermatol. 2004, 13, 45-54.
- Graham S, Marshall J, Haughey B, Brasure J, Freudenheim J, Zielezny M, Wilkinson G, Nolan J. *Nutritional epidemiology of cancer of the esophagus*. Am J Epidemiol. 1990, 131, 454-467.
- Green DR, Reed JC. *Mitochondria and apoptosis*. Science. 1998, 281, 1309-1312.
- Griffiths JK. *The vitamin A paradox*. J Pediatr. 2000, 137, 604-607.

- Halliwell B. *Antioxidants and human disease: a general introduction*. Nutr Rev. 1997, 55, 44-52.
- Halliwell B. *Free radicals and antioxidants: updating a personal view*. Nutr Rev. 2012, 70, 257-65.
- Halliwell B. *The antioxidant paradox: less paradoxical now?* Br J Clin Pharmacol. 2013, 75, 637-644.
- Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, Belanger C, LaMotte F, Gaziano JM, Ridker PM, Willett W, Peto R. *Lack of effect of long-term supplementation with betacarotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease*. N Engl J Med. 1996, 334, 1145-1149.
- Hughes S, Kelly P. *Interactions of Malnutrition and Immune Impairment, with Specific Reference to Immunity Against Parasites*. Parasite Immunol. 2006, 28, 577-588.
- Jaaks P, Bernasconi M. *The proprotein convertase furin in tumour progression*. Int. J. Cancer. 2017, 141, 654-663.
- Jan N, Sofi S, Qayoom H, Haq BU, Shabir A, Mir MA. *Targeting breast cancer stem cells through retinoids: A new hope for treatment*. Crit Rev Oncol Hematol. 2023, 192, 104156.
- Khun TS. *The structure of scientific revolutions* (Otto Neurath, ed). Editorial: The University of Chicago Press, Chicago. 1962. Pp 210.
- Larsson SC, Bergkvist L, Näslund I, Rutegård J, Wolk A. *Vitamin A, Retinol, and Carotenoids and The Risk of Gastric Cancer: A Prospective Cohort Study*. Am J Clin Nutr. 2007, 85, 497-503.
- Leo MA, Arai M, Sato M, Lieber CS. *Hepatotoxicity of Vitamin A and Ethanol in the Rat*. Gastroenterology. 1982, 82, 194-205.
- Leo MA, Sato M, Lieber CS. *Effect of hepatic vitamin A depletion on the liver in humans and rats*. Gastroenterology. 1983, 84, 562-572.
- Li W, Wertheimer A. *Narrative Review: The FDA's Perfunctory Approach of Dietary Supplement Regulations Giving Rise to Copious Reports of Adverse Events*. Innov Pharm. 2023, 14, 10.24926/iip.v14i1.4989.
- Lieber CS. *Alcohol: Its Metabolism and Interaction with Nutrients*. Annu Rev Nutr. 2000, 20, 395-430.
- Livrea MA, Tesoriere L. *Antioxidant activity of vitamin A within lipid environments*. En Subcellular Biochemistry; Quinn and Kagan, Eds.; Editorial: Plenum Press, New York, 1998, pp 113-143.

- Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Breccia M, Gallo E, Rambaldi A, Paoloni F, Fioritoni G, Ferrara F, Specchia G, Cimino G, Diverio D, Borlenghi E, Martinelli G, Di Raimondo F, Di Bona E, Fazi P, Peta A, Bosi A, Carella AM, Fabbiano F, Pogliani EM, Petti MC, Amadori S, Mandelli F; Italian GIMEMA Cooperative Group. *Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group.* Blood. 2010, 116, 3171-3179.
- Lo-Coco F, Di Donato L, Schlenk RF. *Targeted Therapy Alone for Acute Promyelocytic Leukemia.* N Engl J Med. 2016, 374, 1197-1198.
- Marín MP, Esteban-Pretel G, Alonso R, Sado Y, Barber T, Renau-Piqueras J, Timoneda J. *Vitamin A deficiency alters the structure and collagen IV composition of rat renal basement membranes.* J Nutr. 2005, 135, 695-701.
- Mason KE. *Foetal death, prolonged gestation and difficult parturition in the rat as a result of vitamin A deficiency.* Am J Anat. 1935, 57, 303-349.
- McLaren DS, Kraemer K. *Vitamin A in nature.* World Rev Nutr Diet. 2012a, 103, 7-17.
- McLaren DS, Kraemer K. *Manual on Vitamin Deficiency Disorders (VADD)*, 3rd ed.; Sight and Life Press:Basel, Switzerland, 2012b.
- Mechta-Grigoriou F, Gerald D, Yaniv M. *The mammalian Jun proteins: redundancy and specificity.* Oncogene. 2001, 20, 2378-2389.
- Mo J, Liu X, Huang Y, He R, Zhang Y, Huang H. *Developmental origins of adult diseases.* Med Rev (Berl). 2022, 2, 450-470.
- Murata M, Kawanishi S. *Oxidative DNA damage by vitamin A and its derivative via superoxide generation.* J Biol Chem. 2000, 275, 2003-2008.
- Narita S, Saito E, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Iwasaki M, Ishihara J, Takachi R, Shibuya K, Inoue M, Tsugane S, JPHC Study Group. *Dietary consumption of antioxidant vitamins and subsequent lung cancer risk: The Japan Public Health Center-based prospective study.* Int J Cancer. 2018, 142, 2441-2460.
- NAS, National Academy of Sciences, 2006. *Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements.* Food and Nutrition Board. National Academic Press http://www.nap.edu/catalog.php?record_id511537#toc (acceso 2023)
- Niederreither K, Subbarayan V, Dollé P, Chambon P. *Embryonic retinoic acid synthesis is essential for early mouse post-implantation development.* Nat Genet. 1999, 21, 444-448.
- NIH, National Institutes of Health, USA, 2022. Disponible en Internet: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminA-HealthProfessional/> (acceso 2023)

- NIH, National Institutes of Health, USA, 2023a. Disponible en Internet: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/results?intr=%22Vitamin+A%22> (acceso 2023)
- NIH, National Institutes of Health, USA, 2023b. Disponible en Internet: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/results/map?term=retinoic+acid> (acceso 2023)
- Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL, Valanis B, Williams JH, Barnhart S, Hammar S. *Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease*. N Engl J Med. 1996, 334, 1150-1155.
- Palace VO, Khaper N, Quin Q, Singal PK. *Antioxidant potentials of vitamin A and carotenoids and their relevance to heart disease*. Free Radic. Biol. Med. 1999, 26, 746-761.
- Parafita-Fernández A, Escalona-Fermín MM, Sampil M, Moraña N, Viso E, Fernández-Vila PC. *Acquired Night Blindness Due to Bad Eating Patterns*. Eur J Clin Nutr. 2015, 69, 752-754.
- Petkovich M, Chambon P. *Retinoic acid receptors at 35 years*. J Mol Endocrinol. 2022, 69, T13-T24.
- Popper KR. *Logik der Forschung*. 1934. Sánchez de Zabala, Víctor (trad.) *La lógica de la investigación científica*. (2ª edición, 2008) Editorial: Tecnos, Madrid, p.576.
- Ross AC, Zolfaghari R. *Regulation of Hepatic Retinol Metabolism: Perspectives from Studies on Vitamin A Status*. J. Nutr. 2004, 134, 269S-275S.
- Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, Nguyen US, Mannino S, Milunsky A. *Teratogenicity of High Vitamin A Intake*. N Engl J Med. 1995, 333, 1369-1373.
- Sareen N, Kapil U. *Controversies Continue: Universal Supplementation of Megadose of Vitamin A to Young Children in India*. Indian J Community Med. 2016, 41, 89-92.
- Sarohan AR, Kizil M, Inkaya AÇ, Mahmud S, Akram M, Cen O. *A novel hypothesis for COVID-19 pathogenesis: Retinol depletion and retinoid signaling disorder*. Cell Signal. 2021, 87, 110121.
- SCF, Scientific Committee on Food de la Unión Europea 2022. https://food.ec.europa.eu/safety_en (acceso 2023)
- Schenk T, Stengel S, Zelent A. *Unlocking the Potential of Retinoic Acid in Anticancer Therapy*. Brit J Cancer. 2014, 111, 2039-2045.
- Semba RD. *The discovery of the vitamins*. Int J Vitam Nutr Res. 2012, 82, 310-315.
- Semba RD. *Vitamin A as "anti-infective" therapy, 1920-1940*. J Nutr. 1999, 129, 783-791.

- Silva FS, Ribeiro MP, Santos MS, Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Custódio JB. *Acitretin Affects Bioenergetics of Liver Mitochondria and Promotes Mitochondrial Permeability Transition: Potential Mechanisms of Hepatotoxicity*. *Toxicology*. 2013, 306, 93-100.
- Stevens GA, Beal T, Mbuya MNN, Luo H, Neufeld LM, *Global Micronutrient Deficiencies Research Group*. *Micronutrient deficiencies among preschool-aged children and women of reproductive age worldwide: a pooled analysis of individual-level data from population-representative surveys*. *Lancet Glob Health*. 2022, 10, e1590-e1599.
- Sommer A, Katz J, Tarwotjo I. *Increased risk of respiratory disease and diarrhea in children with preexisting mild vitamin A deficiency*. *Am. J. Clin. Nutr.* 1984, 40, 1090-1095.
- Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, Feusner JH, Ogden A, Shepherd L, Willman C, Bloomfield CD, Rowe JM, Wiernik PH. *All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia*. *N Engl J Med*. 1997, 337, 1021-1028.
- Timoneda J, Rodríguez-Fernández L, Zaragoza R, Marín MP, Cabezuelo MT, Torres L, Viña JR, Barber T. *Vitamin A Deficiency and the Lung*. *Nutrients*. 2018, 10, 1132.
- Trainor P. *The Vitamin A Paradox: Too Much or Too Little Impacts Development and Disease*. *FASEB J*. 2022, 36, S1.01673.
- Tripathi SK, Pandey K, Panda M, Spinella MJ, Rengasamy KR, Biswal BK. *The potential of retinoids for combination therapy of lung cancer: Updates and future directions*. *Pharmacol Res*. 2019, 147, 104331.
- UNICEF. *Estado Mundial de la Infancia 2019. Niños, alimentos y nutrición: crecer bien en un mundo en transformación*. UNICEF, Nueva York. 2019.
- Van Dijk M., Göransson S.A., Strömblad S. *Cell to extracellular matrix interactions and their reciprocal nature in cancer*. *Exp. Cell Res*. 2013, 319, 1663-1670.
- Wang XD, Liu C, Bronson RT, Smith DE, Krinsky NI, Russell M. *Retinoid signaling and activator protein-1 expression in ferrets given beta-carotene supplements and exposed to tobacco smoke*. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999, 91, 60-66.
- Whatham A, Bartlett H, Eperjesi F, Blumenthal C, Allen J, Suttle C, Gaskin K. *Vitamin and mineral deficiencies in the developed world and their effect on the eye and vision*. *Ophthal. Physiol. Opt.* 2008, 28, 1-12.
- WHO, World Health Organization. *Global Prevalence of Vitamin A Deficiency in Populations at Risk 1995-2005*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2009; ISBN 978-92-4-159801-9.

- WHO, World Health Organization. *Vitamin A and Pneumonia Working Group. Potential interventions of the prevention of childhood pneumonia in developing countries: a meta-analysis of data from field trials to assess the impact of vitamin A supplementation on pneumonia morbidity and mortality*. Bull WHO. 1995, 73, 609-619.
- WHO, World Health Organization *Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2016*. 2020. Disponible en internet: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death/> (acceso 2023)
- WHO, World Health Organization 2023a. *Vitamin A deficiency*, disponible en Internet: <https://www.who.int/data/nutrition/nlis/info/vitamin-a-deficiency> (acceso 2023)
- WHO, World Health Organization 2023b. *Micronutrients*, disponible en Internet: https://www.who.int/health-topics/micronutrients#tab=tab_1 (acceso 2023)
- Wilson JG, Roth CB, Warkany J. *An Analysis of the Syndrome of Malformations Induced by Maternal Vitamin A Deficiency. Restoration of Vitamin A at Various Times During Gestation*. Am J Anat. 1953, 92, 189-217.
- Wisdom R, Johnson RS, Moore C. *c-Jun regulates cell cycle progression and apoptosis by distinct mechanisms*. EMBO J. 1999, 18, 188–197.
- Wolbach SB, Howe PR. *Tissue Changes Following Deprivation of Fat Soluble A Vitamin*. J. Exp Med. 1925, 42, 753-777.
- Wolf, G. *The effect of low and high doses of β -carotene and exposure to cigarette smoke on lungs of ferrets*. Nutr. Rev. 2002, 60, 88-90.
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Diet, activity and cancer*. WCRF International: London, UK. 2018. Disponible en internet: <https://www.wcrf.org/diet-activity-and-cancer/> (acceso 2023)
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Worldwide cancer data*. WCRF International: London, UK. 2020. Disponible en internet: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/worldwide-cancer-data/> (acceso 2023)
- Yang J, Wang W, Ooi J, Campos LS, Lu L, Liu P. *Signalling Through Retinoic Acid Receptors is Required for Reprogramming of Both Mouse Embryonic Fibroblast Cells and Epiblast Stem Cells to Induced Pluripotent Stem Cells*. Stem Cells. 2015, 33, 1390-1404.
- Yee MMF, Chin KY, Ima-Nirwana S, Wong SK. *Vitamin A and Bone Health: A Review on Current Evidence*. Molecules. 2021, 26, 1757.

- Yu N, Su X, Wang Z, Dai B, Kang J. *Association of dietary vitamin A and β -carotene intake with the risk of lung cancer: A meta-analysis of 19 publications*. *Nutrients* 2015, 7, 9309–9324.
- Zhou TB, Drummen GP, Qin YH. *The controversial role of retinoic acid in fibrotic diseases: analysis of involved signaling pathways*. *Int J Mol Sci*. 2012, 14, 226-243.
- Zhang S, Hunter DJ, Forman MR, Rosner BA, Speizer FE, Colditz GA, Manson JE, Hankinson SE, Willett WC. *Dietary Carotenoids and Vitamins A, C and E and Risk of Breast Cancer*. *J Natl Cancer Inst*. 1999, 91, 547-55.
- Zhang FF, Barr SI, McNulty H, Li D, Blumberg JB. *Health effects of vitamin and mineral supplements*. *BMJ*. 2020, 369, m2511.
- Zhong C, Li R, Izpisua Belmonte JC. *Towards capturing of totipotency*. *Cell Res*. 2022, 32, 705-706.
- Ziouzenkova O, Orasanu G, Sharlach M, Akiyama TE, Berger JP, Viereck J, Hamilton JA, Tang G, Dolnikowski GG, Vogel S, Duester G, Plutzky J. *Retinaldehyde represses adipogenesis and diet-induced obesity*. *Nat Med*. 2007, 13, 695-702.

DISCURSO DE CONTESTACION DE LA ACADÉMICA NUMERARIA

Ilma. Sra. Dra. Maria Adela Valero Aleixandre

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana,

Ilustrísimas Señoras Académicas e Ilustrísimos Señores Académicos,

Excelentísimas Autoridades,

Señoras y Señores:

Hoy la Dra. Teresa Barber Sanchis va a tomar posesión como Académica de Número en la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana y quiero agradecer al Excmo. Sr. Presidente mi participación en este acto, ya que me unen a la nueva académica, no solamente lazos profesionales, por ser compañera del claustro del profesorado de la Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación, sino también lazos

personales al considerarla como una amiga. Estos lazos me han permitido tener una visión cercana de su devenir profesional.

Cada incorporación de un nuevo miembro aporta conocimientos y experiencias esenciales para el ámbito farmacéutico y el caso concreto que ocupa hoy incluye el Área de la Bioquímica y Biología Molecular.

La Dra. Barber nace en Valencia, ciudad en la que vive cuando se plantea la elección de sus estudios universitarios. Dada su preferencia por las materias relacionadas con la Química y la Biología, en 1975 decide estudiar Farmacia. De hecho, aunque en ese momento no lo supiera, la relación con la profesión farmacéutica le viene de familia. Su bisabuelo fue el primer farmacéutico de Alzira y dejó como legado una magnífica colección de libros científicos relacionados con los estudios de Farmacia de finales de 1800 que aún conserva la nueva académica con cariño. Así, en 1975 inició la Licenciatura de Farmacia en la entonces reciente titulación implantada en Valencia el año anterior por la Universitat de València (UV). Como eran los inicios, cursó la titulación en tres edificios diferentes: en la Escuela Técnica Superior de Ingenieros Agrónomos, en un edificio anexo a la Escuela, que estaba destinado inicialmente a futuros comedores universitarios, y finalmente en el edificio que, hasta entonces, había ocupado la Facultad de Ciencias y que es actualmente sede del Rectorado de la UV.

Tras finalizar la Licenciatura en 1980, comienza su labor docente e Investigadora en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Farmacia de la UV, primero como Becaria de Formación del Plan de Investigación, en enero de 1981 y después como Profesora Ayudante, a partir de noviembre de ese mismo año. Este hecho marcó decisivamente su orientación profesional, ya que afianzó su decisión de dirigir su formación hacia el apasionante campo de la Bioquímica y la Biología Molecular. Tras una estancia predoctoral en el Departamento de Bioquímica de la Universidad de Bolonia, obtuvo el doctorado con Sobresaliente Cum Laude por la UV en 1984, el nombramiento de Profesora Titular en 1986 y, posteriormente, alcanzó el título de Farmacéutica Especialista en Bioquímica Clínica por el Ministerio de Educación y Ciencia en 1987. En la actualidad es Catedrática del citado Departamento, puesto que ocupa desde el año 2010.

La Dra. Barber tiene una extensa experiencia docente, incluyendo docencia en primer y segundo ciclo, Postgrado (ha sido codirectora de dos Programas de Posgrado de la UV durante 10 años), Extensión Universitaria y Libre Opción en las Facultades de Farmacia (donde se recoge la mayoría de su docencia), Medicina y Biología de la UV y en la Universidad Politécnica de Valencia, así como cursos en diferentes materias y ciclos en otras Universidades e Instituciones. Ha participado de forma pionera en Proyectos de Innovación Educativa en la Facultad de Farmacia de la UV. Teresa Barber es una persona con un gran compromiso con la docencia, como queda reflejado en los resultados de las encuestas realizadas por el estudiantado y llevadas a cabo por la Unitat de Qualitat de la UV, ya que sus evaluaciones siempre han estado por encima de la media. Así, en el periodo 2015-2020, el Programa Docentia le otorgó una puntuación de Excelente en el nivel avanzado. Además, presenta 6 Quinquenios docentes reconocidos.

Quisiera destacar su experiencia científica y tecnológica. La Dra. Barber está especializada, ente otros campos, en la temática de las Bases Moleculares de la Nutrición, en el área de la señalización por retinoides en diversos modelos experimentales.

Tiene gran experiencia en Proyectos de Investigación, ya que ha sido subvencionada de forma ininterrumpida desde sus inicios como Profesora Titular hasta la actualidad. Ha sido Investigadora Principal en un total de 12 Proyectos I+D subvencionados por organismos públicos en convocatorias competitivas de la CICYT, el FIS o la Generalitat Valenciana. Ha sido Investigador Colaborador en otros 18 Proyectos de Investigación, con un notable grado de implicación. Gracias a ello, ha conseguido dotar a su laboratorio de la Facultad de Farmacia con el equipamiento necesario para la puesta en marcha de diversas metodologías experimentales. Durante los 10 últimos años forma parte de un grupo de investigación financiado por la Generalitat Valenciana, dentro del programa PROMETEO para grupos de excelencia investigadora.

Destaca su producción científica, con más de 50 publicaciones en revistas con alto índice de impacto en su área de especialización y además es autora de artículos de revisión, capítulos de libros o libros en su campo. Ha sido invitada a numerosos congresos tanto nacionales como internacionales, actuando tanto como miembro del Comité Científico como del Comité Organizador. Ha presentado más de 65 ponencias/comunicaciones en congresos científicos de carácter internacional y nacional.

Ha dirigido diversos trabajos de investigación, entre los que se incluyen siete Tesis Doctorales, Trabajos de Fin de Máster, Diplomas de Estudios Avanzados (DEAs) y Tesis de Licenciatura, además de haber sido supervisora de becarios nacionales y extranjeros. Los resultados obtenidos han sido publicados en revistas de alto impacto en su área (entre las que destacan *Journal of Nutrition*, *Biochemical Journal*, *British Journal of Nutrition*, *Journal of Nutritional Biochemistry*, *Nutrients*, *Free Radical Biology & Medicine*).

Alberga cinco sexenios de investigación y su trayectoria científica le ha permitido obtener varios premios, incluyendo el Premio-Medalla García-Blanco en reconocimiento de la labor científica en las áreas de Ciencias y Biomedicina (1985) y cuatro premios de investigación concedidos por la Real Academia Nacional de Farmacia (RANF), concretamente tres Premios Nacionales de Investigación de las convocatorias de 1984, 1991 y 2004 y un Primer Accésit en 1989.

Pertenece a varias sociedades científicas nacionales e internacionales y forma parte del panel de Expertos para la Evaluación de Proyectos de Investigación de distintas agencias como la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva (ANEP) o la Agencia Andaluza de Evaluación (AGAE), entre otras, así como del panel de evaluadores de muchas publicaciones científicas de impacto internacional. Ha sido miembro de la Comisión Nacional Evaluadora de la Actividad Investigadora (CNEAI), dentro de la Agencia Nacional de Evaluación y Acreditación (ANECA) en los años 2019 y 2020. Como farmacéutica externa fue miembro del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valencia entre los años 1997-2011 y de la Fundación para la Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valencia desde su fundación en el año 2000 hasta el año 2011.

Quiero poner un énfasis especial en su gran experiencia en gestión Universitaria. Ha sido la segunda mujer Decana de la Facultad de Farmacia de la UV en el periodo comprendido entre los años 2010 y 2015, recibiendo el Premio en el Área de Formación Académica de la Revista Correo Farmacéutico por la implantación por vez primera, en una Universidad Pública Española, del Doble grado de Farmacia-Nutrición Humana y Dietética en 2013. También ha sido Decana Coordinadora del Campus de Burjassot en 2013. Previamente, desempeñó durante 11 años el cargo de Vicedecana de Estudios de Farmacia en la

Facultad de Farmacia (periodo 1999-2010), fue Coordinadora de Titulación de Grado de Farmacia de la UV (2009-2010) y Presidenta de la Comisión Académica del Título de Farmacia de la UV (1998-2010).

Después de haberles descrito el relevante trabajo personal desarrollado por la Dra. Barber en su actividad científico-académica, comentaré brevemente aspectos específicos del magnífico discurso que acabamos de escuchar.

Así, quisiera mencionar que me ha fascinado la extraordinaria calidad y la profundidad del contenido de su Discurso de ingreso centrado en el papel esencial de la vitamina A en humanos y la importancia del mantenimiento de sus niveles dentro del rango fisiológico, ya que concentraciones de vitamina A tanto por encima como por debajo de este rango causan efectos adversos para el organismo y que, tal y como ha enfatizado la Dra. Barber, paradójicamente pueden ser similares en ambas situaciones. Hace más de 100 años que se descubrieron las vitaminas, hecho considerado de vital importancia para la salud humana y comparable al descubrimiento de las vacunas, ya que permite evitar enfermedades carenciales.

Recordemos que la deficiencia de vitamina A es un grave problema de salud pública en más del 50% de la población mundial. Junto con la desnutrición proteica, es el trastorno nutricional más común y preocupante del mundo, afectando particularmente a niños y mujeres gestantes en países en vías de desarrollo. La Dra. Barber ha descrito de forma detallada los efectos clínicos de la deficiencia de vitamina A. En este sentido, todavía tenemos que garantizar que las personas en todo el mundo tengan acceso suficiente a las vitaminas. Por ello, numerosos estudios y recomendaciones de diversos organismos, como la Organización Mundial de la Salud, apoyan el beneficio de la suplementación de la población y la fortificación de los alimentos con vitamina A en países en vías de desarrollo.

Por otra parte, en países desarrollados la ingesta de vitamina A es alta y prácticamente han desaparecido los cuadros clásicos de avitaminosis, aunque es importante señalar que más del 20% de la población en el mundo desarrollado no alcanza los dos tercios de la ingesta recomendada, y que además tiene concentraciones plasmáticas y hepáticas inferiores a las adecuadas. La nueva Académica ha resaltado

que esta situación puede agravarse en diferentes grupos de población de riesgo, que incluyen diferentes circunstancias, como personas sometidas a regímenes de adelgazamiento mal programados, bajo consumo de alimentos en personas de edad, problemas intestinales de malabsorción de lípidos, infecciones, infestaciones y abuso de alcohol.

En la actualidad los retinoides constituyen un importante potencial farmacológico en la práctica clínica, ya que sus posibilidades terapéuticas llegan más allá del tratamiento de la deficiencia de vitamina A. Las distintas aplicaciones clínicas, que sus funciones biológicas brindan, representan una revolución en el campo de la quimioterapia, entre las que destacan diversos tipos de cáncer y enfermedades neurodegenerativas y que son en la actualidad objeto de un elevado número de ensayos clínicos. Los futuros avances en la materia podrán permitir alcanzar nuevas metas en la prevención y tratamiento de numerosas patologías y en la medicina regenerativa. Sin embargo, me gustaría volver a resaltar que la ingesta de vitamina A por encima de los niveles fisiológicos es responsable de hipervitaminosis y, en consecuencia, de toxicidad, con implicaciones hepatotóxicas, desarrollo de fibrogénesis en diversos tejidos, riesgo de contraer ciertos tipos de cáncer, sobre todo en fumadores y riesgo teratogénico durante el embarazo, como puede ocurrir con el uso de la isotretinoína utilizada en el tratamiento del acné severo.

Por todo ello puedo concluir que el discurso impartido es de gran actualidad, incluido en los objetivos de desarrollo sostenible y totalmente relacionado con el ámbito profesional farmacéutico.

Querida Teresa, me alegra contar contigo en esta Institución, tanto como amiga y como Académica y espero que tus aportaciones incrementen, no sólo las actividades, sino el prestigio de esta Academia, que es ya tu casa.

He dicho.

