

in memoriam:
M.^a Isabel Martín Fontelles
(23-4-1951 a 7-11-2024)

Raquel Abalo.

Área de Farmacología y Nutrición y Bromatología. Departamento de Ciencias Básicas de la Salud. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos.

Cuando el profesor Antonio García me invitó a preparar un artículo para la revista AFT, el 29 de octubre de 2024, yo no podía imaginar que finalmente se trataría de un editorial dedicado a la Dra. M.^a Isabel Martín Fontelles (Maribel), que fallecería unos días después, el 7 de noviembre. Sirva este obituario como agradecido homenaje a mi mentora, consejera y amiga (Figura 1).



Área de
Farmacología
y Nutrición y
Bromatología
Departamento de
Ciencias Básicas de
la Salud
Facultad de Ciencias
de la Salud

Avda. de Atenas s/n
28922 Alcorcón
Madrid
España

raquel.abalo@urjc.es

Figura 1: La Dra. Martín Fontelles, acompañando a la Dra. Abalo en el día de su toma de posesión como Profesora Titular en la Universidad Rey Juan Carlos (4-9-2012).

Conocí a la Dra. M.^a Isabel Martín Fontelles (Maribel) en junio de 1995. Había visto un cartel anunciando que buscaba estudiantes recién licenciados que estuvieran interesados en realizar la tesis en su laboratorio, en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid (UCM), y me aceptó en su grupo.

Maribel era especialista en Farmacología Básica (1981) y en Farmacología Clínica (1983), pero siempre se dedicó a la “farma básica”. Enseguida empecé a ir al laboratorio y a aprender las técnicas que se manejaban allí, especialmente la clásica técnica del baño de órganos, que ella misma realizaba cada día, con la que el grupo evaluaba los efectos de diversos fármacos facilitados por investigadores del campo de la química o por empresas farmacéuticas (Maribel trabajaría con muchas empresas: Almirall, Bayer, Rhone-Poulenc Rorer, Esteve, Neuropharma...). Con esta técnica desarrollé mi tesina de licenciatura y fue así como empecé a familiarizarme con los fármacos opioides, en que se centraba gran parte de la investigación de la Dra. Martín y su grupo. Maribel llevaba estudiando los opioides desde hacía mucho tiempo: su tesis, defendida en 1979 (UCM), bajo la supervisión del Dr. García de Jalón, llevó por título “*Morfinomiméticos: aspectos farmacológicos*”.

Aunque también hizo cosas sobre adicciones, a Maribel lo que le interesaba de verdad era el mundo del dolor, para cuyo tratamiento los analgésicos opioides siguen siendo casi insustituibles en tantas circunstancias... Licenciada en Medicina y Cirugía (UCM, 1976), Maribel había sido Médico Titular de Medicina General entre 1979 y 1987, y había visto muchos pacientes con dolor (no en vano, el dolor es una de las causas más frecuentes de consulta al médico de atención primaria y de muchas especialidades). Así que en su laboratorio se evaluaban las propiedades analgésicas de distintos fármacos en modelos animales. En estos experimentos trabajaban Carlos Goicoechea (doctor en 1994) y M.^a Jesús Ormazábal (Chus, doctora en 1998).

Otra técnica del grupo era el registro intracelular de neuronas mientéricas, que en esos momentos realizaba Isabel Lizarraga (doctora en 1997). Cuando llegué al laboratorio de Maribel, yo no sabía ni siquiera que existían neuronas “en las tripas”⁽¹⁾. Pero, junto con el baño de órganos, acabó siendo la técnica con la que yo trabajaría en mi tesis. La idea de Maribel consistía en correlacionar los efectos de los opioides en el baño de órganos (reducían la amplitud de las contracciones de preparaciones de fibra longitudinal–plexo mientérico

de íleon de cobayo) con aquellos que podrían producir en las neuronas mientéricas mediante ese tipo de registro. En el plexo mientérico hay muchísimos tipos celulares, pero logramos demostrar esa relación, al menos en la actividad sináptica de aquellas neuronas que responden a la liberación de acetilcolina (que es también el neurotransmisor excitador que se liberaba en nuestros experimentos de baño de órganos, al estimular eléctricamente con pulsos simples de baja frecuencia). Mi trabajo predoctoral con estas preparaciones *in vitro* me llevaría a desarrollar mi propia línea de investigación en fisiopatología y farmacología del sistema digestivo y del eje intestino-cerebro, pero esto es tema para otra ocasión...

Para cuando defendí mi tesis, en julio del 2000, Maribel había pedido una comisión de servicios y se había trasladado a la Universidad Rey Juan Carlos (URJC), donde ingresaría en el cuerpo de Catedráticos de Universidad en 2003 (había sido Profesora Titular de Universidad desde el 1987). La URJC era de muy reciente creación y ya contaba con tres diplomaturas de Ciencias de la Salud. Maribel y Carlos habían empezado a dar clase en Fisioterapia, pero pronto se iba a necesitar más profesorado para Enfermería y Terapia Ocupacional. Recién doctorada, gané una plaza como profesora ayudante en octubre de ese año. El equipo docente de Farmacología y Nutrición (nos correspondía impartir Nutrición en Enfermería) contaba ya con Visitación López-Miranda (Visi), que había hecho la tesis también en la UCM, con temática cardiovascular. Al área de Farmacología de la URJC se fueron incorporando otros compañeros, previamente estudiantes predoctorales de Maribel: Eva M.^a Sánchez, Rocío Girón y David Pascual. En años posteriores se agregarían nuevas titulaciones de grado en que impartiríamos docencia los profesores del área de Farmacología y Nutrición y Bromatología: Odontología, Psicología, Medicina, Farmacia, Ciencia y Tecnología de los Alimentos, Educación Infantil, Educación Primaria, Ingeniería Biomédica. Así, poco a poco, el grupo iría incorporando más miembros. La innovación docente estuvo presente en todos estos años y el grupo, con Maribel a la cabeza, presentaría algunos de sus resultados en congresos de la Sociedad Española de Farmacología (SEF), entre otros.

El laboratorio estaba vacío cuando nos lo asignaron en 2000, y tampoco teníamos animalario donde realizar los estudios de comportamiento. El trabajo de Maribel fue incansable hasta conseguir que nuestro laboratorio estuviera pronto dotado de todos los equipos necesarios para poder continuar (o “volver a empezar”) nuestro trabajo, incluyendo un pequeño espacio para trabajar *in*

vivo, hasta que se construyera la Unidad Veterinaria, en cuyo diseño su participación fue clave.

De esos primeros años en la URJC data uno de los trabajos más importantes de Maribel, publicado en la revista Pain en 2005 ⁽²⁾, con editorial dedicado incluido ⁽³⁾, en que se demostraba la eficacia de los agonistas cannabinoides para aliviar el dolor neuropático inducido por paclitaxel. Este fue un trabajo pionero en el estudio del sistema endocannabinoide como diana para el tratamiento de neuropatías por antitumorales y diabéticas, al que seguirían muchos otros de nuestro grupo ⁽⁴⁻⁹⁾ y de otros ⁽¹⁰⁻¹³⁾. De hecho, la farmacología de los cannabinoides fue una de las líneas de investigación más potentes de Maribel, ya desde antes de trasladarnos a la URJC. Nuestro grupo, liderado por ella, formó parte de la red de Cannabinoides de la Comunidad de Madrid. Junto a la Dra. Pilar Goya, del Instituto de Química Médica del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Maribel patentó varios fármacos con propiedades cannabinoides. Pilar y Maribel editarían juntas un pequeño libro de divulgación centrado en el Dolor, con “giras” por España para su presentación ⁽¹⁴⁾.

Además, en los primeros años de los 2000, Maribel y Carlos pusieron en marcha el Programa de Doctorado “Dolor: aspectos básicos y clínicos”, posteriormente “Neurociencias y Dolor” (Interuniversitario con la Universidad de Granada), y poco después, el Máster Oficial en “Estudio y Tratamiento del Dolor” (hoy, “Aspectos Clínicos y Básicos del Dolor”), Interuniversitario con la Universidad de Cantabria, primer Máster en España centrado específicamente en este campo. De la época del doctorado (el formato del Máster no lo permitía tan fácilmente) recuerdo las visitas de investigadores de otras universidades españolas, expertos en farmacología, química, dolor, cannabinoides, que, además, eran buenos amigos de Maribel. Si intentara hacer un listado, seguro que me olvidaría de alguien, así que sólo mencionaré al profesor Juan Antonio Micó, farmacólogo y experto en dolor de la Universidad de Cádiz, fallecido en 2021, que fue uno de los presidentes de la Sociedad Española del Dolor (SED). La SED le concedería a Maribel el premio “José Luis Madrid Arias” en 2010, un premio que galardona “a personas que se hayan distinguido por sus actividades en pro de la difusión, concienciación o fomento de cualquier aspecto relacionado con el Dolor”. Como el profesor Micó, Maribel se esforzó muchísimo para fomentar la participación de la investigación básica en los congresos de la SED, para resaltar la importancia del trabajo pluridisciplinar y traslacional en este campo

y, por supuesto, para explicar, de manera sencilla, los mecanismos del dolor y de los fármacos analgésicos a los muchos médicos, enfermeros y otros profesionales de la salud que eran mayoría en estos congresos.

El viernes 22 de abril de 2016, con motivo de su 65 cumpleaños (23-4-2016), Carlos organizó un evento muy especial, la primera edición de las “Tertulias farmacológicas”, una ya consolidada actividad en la URJC, en que se escoge un tema farmacológico y se desarrolla desde diferentes puntos de vista. Maribel no sabía nada y, cuando la entonces Decana de nuestra Facultad, Dña. Carmen Gallardo, la llevó al Salón de Actos de la Facultad de Ciencias de la Salud, se encontró con un estruendoso aplauso por parte de los numerosísimos asistentes (profesores e investigadores, compañeros, antiguos estudiantes) que habían venido de todas partes de España. Fue una interesante jornada científica (Figura 2), que se cerró con una estupenda comida en uno de los restaurantes de la Casa de Campo de Madrid, entre amigos.



Tertulias Farmacológicas (Un homenaje a Maribel Martín)

Viernes 22 de Abril 2016.

Salón de Actos. Fac Ciencias de la Salud.

| | | | |
|-------------|------------------------|-----|--|
| 09:00-09:15 | Inauguración | 15' | Inauguración. Fernando Suárez, Carmen Gallardo. |
| 09:15-11:00 | Fármacos y Sociedad | 20' | Juan Tamargo ¿Quo vadis farmacología? De los 70 hasta hoy |
| | | 15' | Félix Bosch La Farmacología en los medios de comunicación |
| | | 15' | Gloria Manso Papel del ciudadano en la farmacovigilancia |
| | | 15' | Cecilio Álamo Psicofármacos y crisis |
| | | 15' | Elena Muñoz La automedicación, un nuevo desafío. |
| | | 25' | Tertulia (moderador Sergio Erill) |
| 11:00-11:30 | CAFÉ | | |
| 11:30-13:15 | Fármacos y DOLOR | 20' | Fernando Cerveró ¿Quo vadis, dolor? De los 70 hasta hoy |
| | | 15' | Esperanza del Pozo Dolor crónico no oncológico y uso de opioides en mayores |
| | | 15' | Mª Victoria Milanés Opiáceos y adicción: El valor de las memorias |
| | | 15' | Gloria Llauro Radiografía del dolor en España |
| | | 15' | José Miguel Vela El descubrimiento de un nuevo analgésico |
| | | 25' | Tertulia (moderador Jesús Tormero) |
| 13:15-14:15 | Fármacos y Universidad | 15' | Ángela Alsasua Evolución de la enseñanza de la Farmacología |
| | | 15' | Víctor del Val Doctor: MD vs PhD |
| | | 15' | Maruja Hurlé Papel del postgrado en la nueva docencia universitaria |
| | | 15' | Tertulia (moderador Pedro Lorenzo) |
| 14:15-14:30 | | 15' | Carlos Goicoechea Rafael Van Grieken Agradecimientos y Cierre |

Figura 2: Programa de la primera edición de las Tertulias Farmacológicas

Aunque se jubiló entonces, Maribel se mantuvo activa y siguió trabajando, muchas veces ayudando al grupo “en la sombra”, y muchísimas participando como ponente y miembro del comité científico en congresos y simposios. También inició nuevas aventuras, como su colaboración en estudios con el grupo de arqueología medieval de la URJC (¡la vimos desenterrando caballeros medievales en yacimientos burgaleses durante un par de veranos, al menos!).

En todo este tiempo, Maribel fue un ejemplo de inquietud científica y pasión por la docencia y la investigación. También desarrolló tareas de gestión impagables (literalmente) buscando siempre lo mejor para todos, tratando de poner sensatez donde muchas veces la burocracia es un obstáculo. Su generosidad no se limitó a los colegas más cercanos.

Sabiendo que se iba, sus últimos días los pasó preparándose y despidiéndose de su marido, hijos, nueras, nietos... su familia era el gran tesoro de Maribel y siempre nos animó a cuidar las nuestras.

Aunque madrileña de nacimiento, Maribel tenía sus raíces familiares en Valencia. Cuando la despedíamos definitivamente el pasado 8 de noviembre, pregunté a su familia si había llegado a enterarse de los efectos de la DANA... afortunadamente, parece que se fue sin ese dolor. La sedación, con fármacos que ella conocía tan bien, la ayudó también con otros dolores.

Querida Maribel, descansa en paz...
¡y que tu fuerza nos acompañe!

REFERENCIAS

1. Uranga JA, Abalo R. El “otro cerebro”: las neuronas que mueven nuestras tripas: https://theconversation.com/el-otro-cerebro-las-neuronas-que-mueven-nuestras-tripas-140392#comment_2286005 (accedido el 7-12-24).
2. Pascual D, Goicoechea C, Suardi az M, Martín MI. A cannabinoid agonist, WIN 55,212-2, reduces neuropathic nociception induced by paclitaxel in rats. *Pain*. 2005 Nov;118(1-2):23-34. doi: 10.1016/j.pain.2005.07.008.
3. Hohmann AG. A cannabinoid pharmacotherapy for chemotherapy-evoked painful peripheral neuropathy. *Pain*. 2005 Nov;118(1-2):3-5. doi: 10.1016/j.pain.2005.07.007.
4. Vera G, Chiarlone A, Cabezos PA, Pascual D, Martín MI, Abalo R. WIN 55,212-2 prevents mechanical allodynia but not alterations in feeding behaviour induced by chronic cisplatin in the rat. *Life Sci*. 2007 Jul 19;81(6):468-79. doi: 10.1016/j.lfs.2007.06.012.
5. Burgos E, Gómez-Nicola D, Pascual D, Martín MI, Nieto-Sampedro M, Goicoechea C. Cannabinoid agonist WIN 55,212-2 prevents the development of paclitaxel-induced peripheral neuropathy in rats. Possible involvement of spinal glial cells. *Eur J Pharmacol*. 2012 May 5;682(1-3):62-72. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.02.008.
6. Vera G, López-Miranda V, Herrad on E, Martín MI, Abalo R. Characterization of cannabinoid-induced relief of neuropathic pain in rat models of type 1 and type 2 diabetes. *Pharmacol Biochem Behav*. 2012 Aug;102(2):335-43. doi: 10.1016/j.pbb.2012.05.008.
7. Vera G, Cabezos PA, Martín MI, Abalo R. Characterization of cannabinoid-induced relief of neuropathic pain in a rat model of cisplatin-induced neuropathy. *Pharmacol Biochem Behav*. 2013 Apr;105:205-12. Doi: 10.1016/j.pbb.2013.02.008.
8. Vera G, López-Gómez L, Gir on R, Martín-Fontelles MI, Nurgali K, Abalo R, Uranga JA. Effect of the Cannabinoid Agonist WIN 55,212-2 on Neuropathic and Visceral Pain Induced by a Non-Diarrheagenic Dose of the Antitumoral Drug 5-Fluorouracil in the Rat. *Int J Mol Sci*. 2023 Sep 22;24(19):14430. doi: 10.3390/ijms241914430
9. López-Tofi no Y, Hopkins MA, Bagues A, Boullon L, Abalo R, Llorente-Berzal  . The Endocannabinoid System of the Nervous and Gastrointestinal Systems Changes after a Subnoxiuous Cisplatin Dose in Male Rats. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024 Sep 24;17(10):1256. doi: 10.3390/ph17101256.
10. Rahn EJ, Makriyannis A, Hohmann AG. Activation of cannabinoid CB1 and CB2 receptors suppresses neuropathic nociception evoked by the chemotherapeutic agent vincristine in rats. *Br J Pharmacol*. 2007 Nov;152(5):765-77. doi: 10.1038/sj.bjp.0707333.
11. Rahn EJ, Zvonok AM, Thakur GA, Khanolkar AD, Makriyannis A, Hohmann AG. Selective activation of cannabinoid CB2 receptors suppresses neuropathic nociception induced by treatment with the chemotherapeutic agent paclitaxel in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008 Nov;327(2):584-91. doi: 10.1124/jpet.108.141994.
12. Rahn EJ, Deng L, Thakur GA, Vemuri K, Zvonok AM, Lai YY, Makriyannis A, Hohmann AG. Prophylactic cannabinoid administration blocks the development of paclitaxel-induced neuropathic nociception during analgesic treatment and following cessation of drug delivery. *Mol Pain*. 2014 Apr 18;10:27. doi: 10.1186/1744-8069-10-27
13. Filipciuc LE, Creang a-Murariu I, Tamba BI, Ababei DC, Rusu RN, Stanciu GD,  tefanescu R, Ciorpac M, Szilagyı A, Gogu R, Filipciuc SI, Tudorancea IM, Solcan C, Alexa-Stratulat T, Cump at MC, Cojocarı DC, Bild V. JWH-182: a safe and effective synthetic cannabinoid for chemotherapy-induced neuropathic pain in preclinical models. *Sci Rep*. 2024 Jul 15;14(1):16242. doi: 10.1038/s41598-024-67154-y.
14. Goya P, Martín MI. El Dolor. Ed. Los Libros de la Catarata. 2010. Madrid, España. Pp. 1-94.