

# De kracht van het begrijpen

## Citation for published version (APA):

Rubio Gozalbo, E. (2019). *De kracht van het begrijpen*. Maastricht University.  
<https://doi.org/10.26481/spe.20190111erg>

## Document status and date:

Published: 01/01/2019

## DOI:

[10.26481/spe.20190111erg](https://doi.org/10.26481/spe.20190111erg)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.



Prof.Dr. M.E. Rubio Gozalbo

Faculty of Health, Medicine and Life Sciences

# La fuerza del conocimiento

*μεταβολισμό*

# La fuerza del conocimiento

Discurso inaugural  
pronunciado al aceptar  
la cátedra Errores congénitos del metabolismo con foco en galactosemia (*Inborn errors of  
metabolism with focus on galactosemia*)  
de la Universidad de Maastricht  
el viernes 11 de enero de 2019  
Prof. Dra. M.E. Rubio Gozalbo

# Índice

*Excelentísima Señora Rectora Magnífica*

Las enfermedades metabólicas hereditarias en general y la galactosemia en particular

El conocimiento de las consecuencias de los errores en el metabolismo

El conocimiento de la importancia de la colaboración

El conocimiento de que la reasignación de los recursos es necesaria

El conocimiento de que la enseñanza es necesaria

Mujeres en cargos superiores

Agradecimientos

## **Excelentísima Señora Rectora Magnífica, estimados compañeros y estudiantes, queridos amigos y familiares, muy apreciado public**

Hoy es un honor para mí aceptar la cátedra Errores congénitos del metabolismo con foco en galactosemia.

Imagínense que acaban de ser padre o madre de un niño precioso. Sueñan con un futuro prometedor para su hijo, pero a los pocos días el niño se pone enfermo y cada día que pasa se pone peor. Entonces les dan la noticia de que su hijo tiene una enfermedad metabólica hereditaria. Pierden la esperanza y sus sueños se desmoronan. ¿Y ahora qué? ¿Qué es el metabolismo? ¿Qué enfermedad es esa? ¿Se puede hacer algo? ¿Cómo influye en la vida de nuestro hijo y en nuestra familia?

### **Las enfermedades metabólicas en general y la galactosemia en particular**

Empecemos por entender qué es el metabolismo. La palabra metabolismo (del griego *μεταβολισμός* "metabolismos") significa cambio o transformación. Es el conjunto de procesos bioquímicos que ocurren en nuestras células que dan lugar a distintos compuestos químicos que denominamos metabolitos.

En la célula se desarrollan numerosos procesos químicos de forma simultánea. Esto podríamos compararlo con una pequeña planta química, pero sumamente avanzada y eficiente. Todos estos procesos y las distintas estructuras de la célula donde se desarrollan los procesos químicos requieren de una estricta coordinación y regulación. En esa coordinación, el ADN desempeña un papel crucial, pues se encarga de la codificación de todas las proteínas implicadas en los procesos químicos y que forman las estructuras celulares. Los procesos más importantes que se desarrollan en la célula son la configuración y el perfeccionamiento, seguidamente el transporte, producción de energía y, por último, la desintegración de las moléculas básicas de la célula. En esencia, esas moléculas básicas de que están hechos todos los seres vivos son de cuatro tipos: los aminoácidos (las proteínas), los nucleótidos (el ADN), los hidratos de carbono y las grasas (fuentes de energía).

Casi todas las reacciones químicas en la célula precisan de una enzima para que la reacción química se produzca con la suficiente rapidez para que podamos seguir vivos. La serie de pasos en que una sustancia química, con la ayuda de enzimas, se transforma en otras sustancias químicas es lo que denominamos una ruta metabólica. Las enfermedades metabólicas hereditarias tienen su origen en alteraciones en esas rutas metabólicas debido a errores en el ADN.

Existen muchísimas rutas metabólicas, todas ellas con numerosos pasos. Ustedes se preguntarán: ¿por qué todo tan complicado? Muchos pasos implican muchas sustancias intermedias (metabolitos), que, a su vez, son necesarias también para otras rutas metabólicas. Muchos pasos quieren decir también que la célula solo utiliza lo necesario, que no hay ningún derroche. En cada paso puede producirse un error, por eso hay muchos errores diferentes que pueden dar lugar a todo tipo de enfermedades metabólicas hereditarias, cientos de ellas, con muy diversas formas de manifestación y gravedad.

En los Países Bajos nacen cada año 800 niños con una de esas enfermedades. En los Países Bajos hay muchas familias con hijos con enfermedades metabólicas. Para algunas enfermedades no existe aún ningún tratamiento y muchos niños fallecen todavía debido a la enfermedad. Para otras enfermedades sí hay un tratamiento, pero el tratamiento no es capaz de evitar por completo los síntomas patológicos, y los pacientes, sus familiares y nuestra sociedad se ven confrontados con las consecuencias. La asistencia médica para esas enfermedades se concentra en los Centros Médicos Universitarios porque se necesita experiencia especial, conocimientos especiales e infraestructura especial.

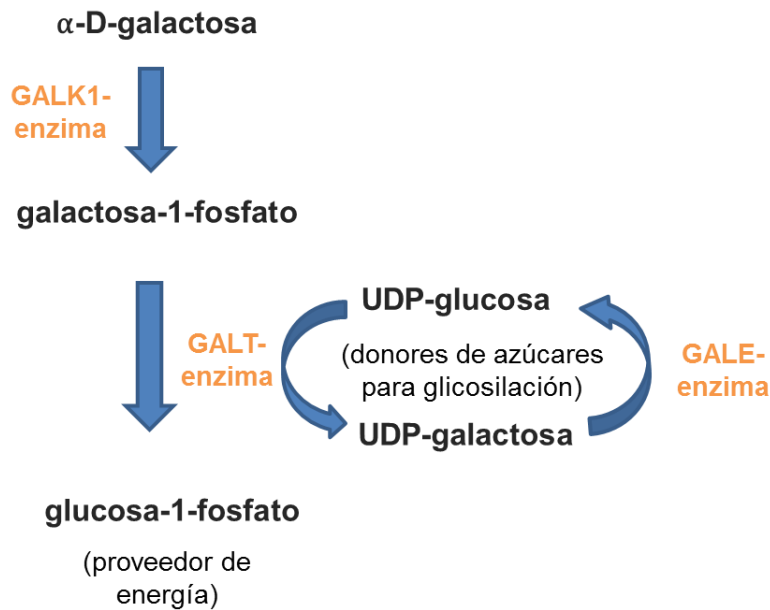
**Una enfermedad metabólica tiene un gran impacto!!**

## **El conocimiento de las consecuencias de los errores en el metabolism**

Un ejemplo de una ruta metabólica es el metabolismo de la galactosa. La galactosa es un azúcar que está presente en muchos alimentos, pero sobre todo se encuentra en la leche animal en forma de lactosa. Una vez en la célula, la galactosa se transforma en energía a través de varios pasos, y en otras sustancias que son necesarias para las moléculas complejas. Los errores en el ADN que tienen lugar en los distintos pasos son los que dan lugar al grupo de enfermedades denominadas galactosemia. Una de esas enfermedades más corriente es la galactosemia clásica. En ella se produce un error en la parte del ADN que contiene la receta para formar la enzima GALT. Pero ¿cómo se descubrió esta enfermedad?

La primera descripción de esta enfermedad data de 1908 (Von Reuss). Fue descrita en un recién nacido con el cuadro agudo de galactosemia clásica: problemas de nutrición, mal crecimiento, vómitos, ictericia, irascibilidad, aumento de hígado y cataratas, entre otros. En la década siguiente, se documentó la presencia de exceso de galactosa en la orina de un bebé igualmente afectado (Göppert 1917). En 1935 se describió el caso de un lactante con alto contenido de galactosa en sangre y orina (sangre: hipergalactosemia y orina: galactosuria) que reaccionó bien a una dieta con restricción de lactosa (sin lactancia/leche animal) (Mason y Turner 1935). Muchos años después, en 1956 se descubrió que en los glóbulos rojos de la sangre de estos pacientes había un aumento de galactosa-1-fosfato (Schwarz et al.) y se identificó la galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (GALT) como la enzima que no funcionaba bien (Isselbacher et al. 1956). El gen GALT tan solo fue identificado en 1988 (Reichardt y Berg 1988).

Pero ¿qué sucede exactamente con la galactosa en nuestras células? Para entender el metabolismo debemos remitirnos siempre a la bioquímica. Federico Leloir fue quien esclareció los pasos en esta ruta. Federico Leloir era un estudiante de medicina que quería entender mejor la fisiología y por eso empezó a estudiar bioquímica. Su trabajo nos ha enseñado que el azúcar galactosa se transforma primero en galactosa-1-fosfato para ser convertido después en una reacción ping-pong en glucosa-1-fosfato y UDP-galactosa con ayuda de UDP-glucosa. Mientras que la glucosa-1-fosfato se utiliza como fuente de energía, la UDP-galactosa y UDP-glucosa son donantes de azúcar para otras reacciones.



*Figura 1: ruta metabolismo de galactosa:representación de las enzimas GALK1, GALT y GALE  
GALK: galactoquinasa, GALT: galactosa-1-P uridylyltransferasa, GALE: UDP-galactosa 4-epimerasa.*

Sabiendo esto podemos comprender por qué los recién nacidos con errores en esta ruta metabólica desarrollan un alto contenido de galactosa en sangre y orina. La enorme cantidad de galactosa en la leche materna o en la lactancia artificial no puede ser asimilada y se halla presente de forma incrementada en los líquidos corporales. Hay un exceso de determinadas sustancias y un déficit de otras, y ello da lugar a los síntomas patológicos. Con el ajuste de la dieta se despeja el cuadro clínico y los niños se desarrollan bien hasta que se hacen algo más mayores. Entre 1970 y 1990 fue quedando cada vez más claro que la dieta soluciona el cuadro clínico más grave del recién nacido, pero no evita la aparición de complicaciones. Lamentablemente, pese a la dieta, la mayoría de los pacientes sufre complicaciones que afectan principalmente al cerebro y los ovarios, dando lugar a complicaciones cognitivas, de comportamiento y neurológicas, tanto en las mujeres como en los hombres (85%) y subfertilidad en las mujeres (80%). Además, los pacientes corren el riesgo de que su densidad ósea disminuya (26%). (Fuente: Registro internacional de datos de pacientes de galactosemia).

Esto implica que se necesitan nuevos y mejores tratamientos. Para ello se requiere un mejor conocimiento del curso y los mecanismos de la enfermedad. A medida que aumenta nuestro conocimiento de estas enfermedades podemos desarrollar mejores recursos de diagnóstico e investigar nuevas terapias, enfocadas a mejorar el futuro de los pacientes y sus familias. Podemos empezar a tratar mejor a los pacientes y podemos tratar lo que era intratable. Sin embargo, esto es un

Podemos empezar a tratar mejor a los pacientes y podemos tratar lo que era intratable.

proceso que depende en gran medida de acuerdos de colaboración, ciencia abierta y recursos disponibles.

## El conocimiento de la importancia de la colaboración

En el pasado, clínicos e investigadores trabajaban principalmente desde su propia perspectiva. En nuestros días, sin embargo, los límites entre las distintas disciplinas se desvanecen. Las teorías integradas sobre cuál es la relación a distintos niveles entre los procesos y cómo se influyen entre sí, solo son posibles por la unión de la fuerza y los enfoques multidisciplinarios e interdisciplinarios. Comprensión en ese sentido es un requisito para el avance. Colaborar requiere de una actitud abierta, confianza, transparencia, no envidiarse, aparcar el amor propio allí donde no entorpezca la colaboración y no perder de vista el objetivo común. Esto es lo que debemos tener siempre presente y transmitir a las nuevas generaciones. La unión de la fuerza no es una opción sino una condición.

Partiendo de mi convencimiento de la importancia de la colaboración, en 2009 empecé a explorar las posibilidades de crear una red internacional de galactosemia. En 2009 y 2011 organicé el primer y segundo taller internacional de galactosemia en el Centro Médico de la Universidad de Maastricht (MUMC+) con subvenciones de la Organización para la Investigación Científica de los Países Bajos (NWO), y en 2012 se fundó la red de galactosemia (GalNet).

En la actualidad, participan en esa red profesionales de más de 20 países diferentes. GalNet fue fundada con ayuda de la Asociación Europea y la Asociación Neerlandesa de Pacientes de Galactosemia, entre otras. Las redes de profesionales son cruciales, pero a su vez precisan de las redes de pacientes. La existencia de la Asociación Neerlandesa de Galactosemia, liderada por Jeroen van Bruggen y Karen 't Hoofd, y la Asociación Europea de Galactosemia con Jeroen y Maaïke van Kempen como presidente y vicepresidenta, respectivamente, son de suma importancia para el tratamiento, el seguimiento y la investigación de la galactosemia en los Países Bajos y en Europa.

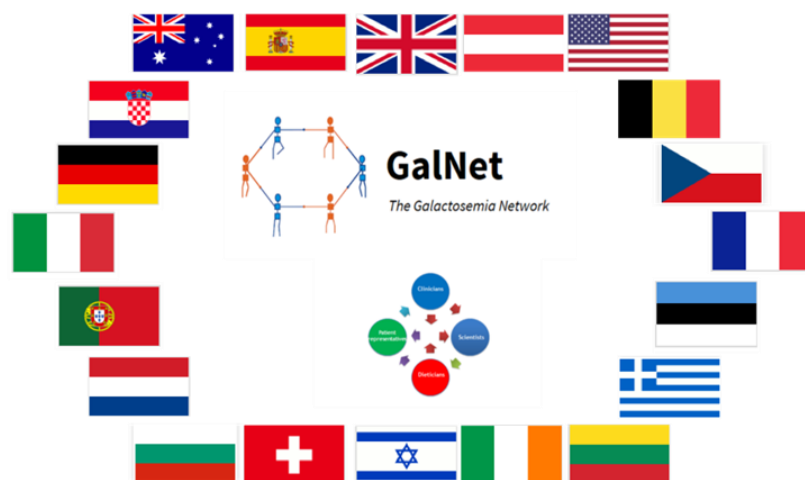
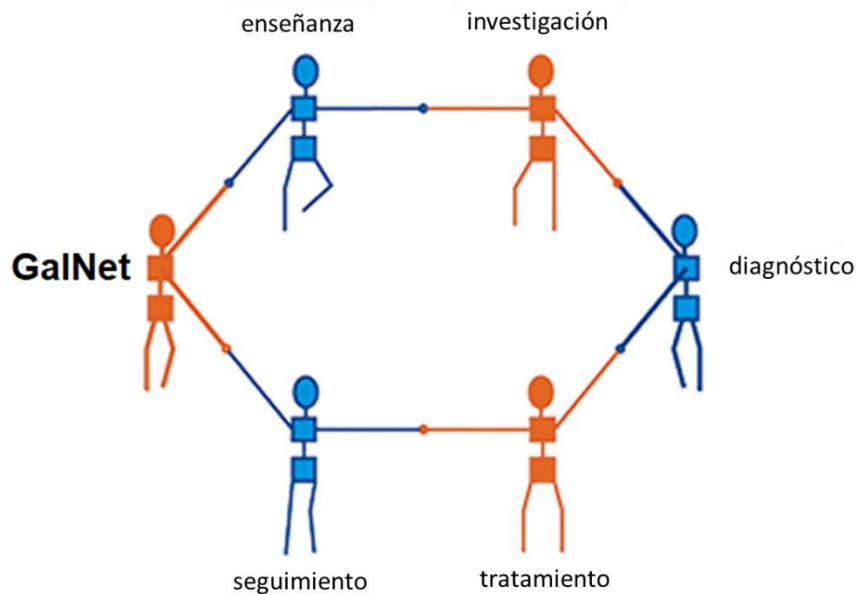


Figura 2: Red de Galactosemia (GalNet).



GalNet se concentra en el fomento de la enseñanza, la investigación, el diagnóstico, el tratamiento y seguimiento de los pacientes de galactosemia mediante la colaboración estrecha entre clínicos, investigadores, expertos en alimentación y asociaciones de pacientes. Desde la fundación, juntos hemos logrado una serie de importantes objetivos y estamos trabajando para seguir por la senda de lograr una atención y un tratamiento óptimos. ¿Cuál es la fuerza de esa red? ¿Qué podemos hacer juntos? Les voy a dar un par de ejemplos:



*Figura 3: GalNet se concentra en el fomento de la enseñanza, la investigación, el diagnóstico, el tratamiento y seguimiento.*

En 2017 fueron publicadas las directrices para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con la forma más corriente de galactosemia, bajo la inspiradora dirección de mi compañera la Dra. Annet Bosch, del Centro Médico Universitario de Ámsterdam. El paso siguiente es que tanto los profesionales implicados como los pacientes conozcan y utilicen esas directrices. Su publicación solo no es suficiente. En la actualidad, una compañera de Denver y la vicepresidenta de la Asociación Europea de Galactosemia Maaïke van Kempen están elaborando una estrategia para su divulgación y puesta en práctica.

En 2019 se va a publicar la evolución natural de la galactosemia clásica con base en los datos de 509 pacientes de 32 centros de 15 países diferentes del registro internacional de pacientes cuya coordinación está bajo mi cargo. Para una enfermedad rara, estas cifras son de gran magnitud. La condición imprescindible para el desarrollo de nuevos tratamientos es que se conozca la evolución natural de una enfermedad sobre la base de un gran número de datos.

Por otra parte, también estamos trabajando para desarrollar nuevas terapias para la galactosemia mediante el uso de los más novedosos criterios y tecnologías en nuestro campo. Con estos conocimientos y recursos podemos seguir, junto con otros centros metabólicos influyentes, por la senda para conseguir mejores tratamientos. Importantes contribuciones de nuestro equipo de investigación del Centro Médico de la Universidad de

Maastricht han sido 1- el desarrollo de un nuevo modelo de pez cebra para esta enfermedad y 2- la identificación de las redes neuronales que guardan relación con los problemas cognitivos de estos pacientes.

¿Cómo podría ser un nuevo tratamiento? Voy a citar un par de ejemplos de enfoques muy prometedores con los que estamos trabajando en estos momentos. El primero es la corrección del error del ADN utilizando la terapia del ARNm. Esta terapia es una forma de terapia génica en la que en lugar de reparar directamente el error se ofrece a la célula la receta correcta para la producción de la enzima específica. El ARNm, o ARN mensajero, es ARN que ha sido transcrito de un gen nucleótido por nucleótido. Seguidamente, a partir del orden de los nucleótidos en ese ARNm, se forma una proteína de aminoácidos. Un error en el gen *GALT* implica que el ARNm contiene un orden diferente de los nucleótidos lo cual se traduce en una enzima GALT con una composición de aminoácidos errónea y por eso no funciona bien. Mediante la administración del ARNm correcto, se salva el error.

El segundo es la mejora de la estabilidad y la actividad de la enzima GALT, mediante la adición de pequeñas moléculas farmacológicas. Debido a errores en el gen *GALT* se forma una enzima mucho menos estable y la adición de pequeñas moléculas farmacológicas puede ser de utilidad. El efecto de ambas estrategias en nuestro modelo de pez cebra nos aportará información esencial. La existencia de GalNet y el registro de pacientes, junto con la asociación neerlandesa/europea de pacientes forman una excelente plataforma para traducir después los resultados preclínicos a la fase clínica.

Otro planteamiento muy prometedor es la estimulación cerebral no invasiva (ECNI) con la que a través de electrodos se administra corriente alterna en determinadas frecuencias a las redes neuronales afectadas con el fin de modularlas con un efecto favorable. Esto último es el resultado de una colaboración excelente con la Prof. Dra. Bernadette Jansma y la Dra. Teresa Schuhmann del Centro de Diagnóstico por Imágenes de Maastricht.

Según el círculo de innovación del Centro Médico de la Universidad de Maastricht, con ello estamos adquiriendo nuevos conocimientos y llevándolos a la práctica, creamos valor y favorecemos la salud de los pacientes con enfermedades metabólicas hereditarias.

Todo lo anterior no hubiera sido posible sin haber unido las fuerzas. Estos acuerdos de colaboración no son siempre fáciles, pues es y sigue siendo trabajo humano, y las relaciones interpersonales y los diferentes intereses pueden constituir un obstáculo. El medicamento al efecto es no perder de vista el objetivo común y esperar que todo el mundo se tome el medicamento consecuentemente.

Como centro de metabólicas vemos un espectro muy amplio de enfermedades metabólicas. Para todo ese grupo hay más buenas noticias. Recientemente se fundó *United for Metabolic Diseases* (UMD) [*Unidos por las enfermedades metabólicas*], una iniciativa excelente de nuestros compañeros del Centro Médico Universitario de Ámsterdam (la Dra. Clara van Karnebeek y el Prof. dr. Hans Waterham). Esta asociación es una colaboración única entre médicos e investigadores de seis Centros Médicos Universitarios, incluido el Centro Médico de la Universidad de Maastricht y la asociación de pacientes “Asociación de niños y adultos con enfermedades metabólicas” para acelerar y mejorar el diagnóstico y el tratamiento. La

financiación es posible gracias a la fundación Stichting Metakids y la lotería neerlandesa VriendenLoterij. La iniciativa cuenta con el apoyo de Number 5 Foundation, una fundación creada por la princesa Laurentien y su esposo, con el fin de brindar una plataforma a los proyectos sociales innovadores para llevar a cabo las ambiciones compartidas.

El año pasado se cerró además un importante acuerdo de colaboración para nuestro hospital: la Alianza Universitaria entre el Centro Médico de la Universidad de Maastricht y el Centro Médico de la Universidad Radboud de Nimega. Los departamentos de genética clínica, con el laboratorio de enfermedades metabólicas, y los compañeros de metabólicas del laboratorio transmural de metabólicas de Nimega, colaboran intensamente para crear un centro virtual para el diagnóstico. Con ello se consigue una considerable mejora de la eficiencia y del uso de la costosa infraestructura. Para la parte clínica, enfermedades metabólicas pediátricas, estamos intensificando nuestra colaboración. Para la investigación hemos empezado a aprovechar nuestro interés compartido por los azúcares nucleótidos y trabajamos con el Prof. Dirk Lefeber para esclarecer cuál es la relación existente entre las alteraciones en ellos y los síntomas patológicos.

Voy a darles un ejemplo sobre cómo es nuestro trabajo en la clínica. Se ingresa a un chico con molestias después de haber practicado deporte intensamente. Su orina es de color café y le duelen mucho los músculos. Estas molestias encajan en la desintegración de los músculos. Como implica un riesgo para los riñones, se adoptan las medidas necesarias para evitar el riesgo de daños en los riñones y de forma paralela se pone en marcha un estudio diagnóstico en el que se sopesa una enfermedad metabólica hereditaria. Entre otros, este cuadro se conoce en caso de errores en la oxidación de ácidos grasos de cadena larga, que son las grasas que se encuentran en nuestros alimentos que metabolizamos para liberar energía. Se hace una serie de pruebas diagnósticas y del resultado podemos deducir que hay realmente un error específico en el metabolismo de los ácidos grasos de cadena larga. A nivel de metabolitos, este diagnóstico podemos obtenerlo rápidamente, en unas horas. La confirmación a nivel enzimático y genético tarda más, pero para la situación de urgencia no es necesaria. Este resultado significa que además de la protección de los riñones, se debe suministrar suficiente energía en forma de azúcar a través de un gotero para detener el proceso patológico. Este diagnóstico aporta claridad y abre las puertas para un tratamiento adecuado. Para que este proceso transcurra con fluidez implica que todos los participantes en él deben tener los conocimientos adecuados, hay que disponer de la infraestructura necesaria (piénsese, por ejemplo, en el laboratorio de metabólicas), debe haber una comunicación excelente entre todos los participantes, incluido el paciente y la familia, así como una logística perfecta.

## **El conocimiento de que la reasignación de los recursos es necesaria**

La gran diversidad, complejidad y excepcionalidad de las enfermedades metabólicas hereditarias exige atención más concreta y apoyo financiero para la costosa infraestructura y la investigación científica. Esto es necesario para en los próximos años mejorar las perspectivas de futuro para los pacientes y sus familias. En nuestro centro, el número de clínicos involucrados en las enfermedades metabólicas hereditarias es muy exiguo. El número de pacientes diagnosticados con estas enfermedades va en aumento, al igual que el

número de pacientes que sobrevive a la enfermedad y se convierten en pacientes crónicos. Por otra parte, debido a la ampliación del cribado neonatal en 2007 en un número de enfermedades metabólicas ha habido un aumento constante del número de pacientes diagnosticados. La prevista ampliación extra no hará más que aumentarlo. Esto supone un enorme campo de tensión. ¿Por qué habría que dedicar tanto dinero para encontrar pacientes con el cribado neonatal y se invierte tan poco en el cuidado a largo plazo de esta gente? Debido al cribado neonatal y al tratamiento cada vez mejor, surgen constantemente nuevas preguntas. Con los nuevos acuerdos de colaboración reduciremos nuestra vulnerabilidad. Pero para mantener esos acuerdos de colaboración, también es necesario distribuir los recursos existentes de forma que podamos dar también un tratamiento óptimo a los pacientes de este grupo de enfermedades. Los pacientes con enfermedades metabólicas hereditarias raras tienen el mismo derecho a una asistencia óptima que los pacientes con enfermedades más corrientes. Muchos de los grandes avances que se han logrado en la medicina pueden reducirse al conocimiento del metabolismo hereditario. En la actualidad, se utiliza el impacto social como uno de los indicadores para financiar la investigación. Esto hace que en nuestro modelo socioeconómico imperante, para muchas enfermedades corrientes sea relativamente fácil ganar a la competencia. Pero si regresamos al principio de mi discurso y usted es el padre o la madre del niño con una enfermedad metabólica hereditaria, también quiere que el tratamiento sea óptimo. Para usted no es pertinente que sea una enfermedad rara, sino que se trata de su hijo que tiene derecho a una asistencia óptima. Las enfermedades son raras desde un punto de vista individual, pero como grupo, son enfermedades frecuentes. Por fortuna, en los últimos años estas enfermedades se encuentran más a menudo en los programas nacionales e internacionales, pero todavía queda mucho camino por recorrer. Muchos de los principios que son investigados y aplicados en mi ámbito, son muy pertinentes para cuadros clínicos más corrientes.

## **El conocimiento de que la enseñanza es necesaria**

Si usted es el padre o la madre del niño enfermo con que he empezado mi discurso, espera que el médico reconozca que los síntomas patológicos pueden encasillarse probablemente en una enfermedad metabólica hereditaria y que se adopten las medidas adecuadas de inmediato. Esto implica, sin embargo, que, en principio, el médico ya se haya enfrentado en su currículo médico durante sus estudios de medicina a este grupo de enfermedades. Lamentablemente no es siempre así todavía; estas enfermedades son muy desconocidas y normalmente no se piensa en ellas o, cuando se piensa en ellas, ya es demasiado tarde. En este aspecto, las universidades, como responsables de los currículos médicos, tienen la misión de dedicar más atención a la bioquímica y las enfermedades metabólicas hereditarias. Conocer su importancia es esencial para este grupo de cuadros clínicos que no son suficientemente conocidos y por eso no se reconocen suficientemente. Muchos de nosotros que trabajamos como profesores universitarios debemos asumir la responsabilidad de pedir que se preste atención y hacer propuestas para llevar a la práctica esta formación. En el currículo de medicina de la Universidad de Maastricht se ha incluido un bloque opcional sobre enfermedades metabólicas hereditarias para los estudiantes de 2.º curso, lo cual es un buen comienzo.

No solo es importante transmitir a la nueva generación de médicos los conocimientos sobre las enfermedades metabólicas hereditarias, sino que igual de importante por lo menos es aumentar sobre todo el reconocimiento de este grupo de enfermedades entre médicos de experiencia, desde el médico de familia hasta el especialista del centro médico universitario.

## **Mujeres en cargos superiores**

Como catedrática quiero detenerme un momento en el tema de las mujeres en cargos superiores. Hace unos años seguí un trayecto para el talento femenino en el Centro Médico de la Universidad de Maastricht. Es importante que las organizaciones apoyen este tipo de iniciativas. El talento femenino existe, no siempre de forma visible, pero puede encontrarse. Como médico, investigadora, docente y ahora, como catedrática, intento ser un modelo de conducta para muchas compañeras muy buenas y con mucho talento, PhD y estudiantes. En el Centro Médico de la Universidad de Maastricht y en la Universidad de Maastricht hay muchas mujeres que son para mí un modelo de conducta a seguir, y que me inspiran cada día en mi carrera profesional. Derrochar es una pena, por tanto, intentemos no derrochar el talento femenino, con el que solo nos beneficiaremos. Si queremos conseguirlo, las mismas mujeres tendrán que cambiar su modo de pensar.

## **Agradecimientos**

Estoy muy agradecida a la Junta Directiva por la confianza que ha depositado en mi persona con la creación de esta cátedra. El campo de las enfermedades metabólicas hereditarias está experimentando grandes avances. Cada vez se diagnostican más pacientes, hay más tratamientos, más pacientes sobreviven y llegan a la edad adulta. Hay un aumento de la conciencia social a los distintos niveles de que estos pacientes se merecen los mismos estándares de asistencia que los pacientes con enfermedades más corrientes. Las actividades propuestas con respecto a esta cátedra están enfocadas a la contribución a ese objetivo para el Centro Médico de la Universidad de Maastricht.

Es un enorme privilegio para mí poder dedicarme a este trabajo, mi gran pasión, y poder contribuir con ello a este proceso rodeada sobre todo de compañeros fantásticos, amigos, familiares y mi gran pilar de apoyo que es mi familia.

En especial, quiero expresar mi más sincero agradecimiento al presidente del Departamento de Pediatría, el Prof. Dr. Luc Zimmerman. También quiero expresar mi agradecimiento al presidente del Departamento de Genética Clínica, el Prof. Dr. Han Brunner y a la directora de la Escuela de Oncología y Biología del Desarrollo, la Prof. Dra. Manon van Engeland. Muchísimas gracias también a mis queridos compañeros de pediatría y genética clínica. En ambos departamentos hay muchos aires de cambio, estamos trabajando muy bien y es un privilegio formar parte de ello. También quiero expresar mi más sincero agradecimiento a la Prof. Dra. Connie Stumpel por las habituales sesiones de *brainstorming* llenas de sabios consejos. Gracias también al Prof. Dr. Jan Smeitink del Centro Médico de la Universidad Radboud de Nimega, donde me formé en enfermedades metabólicas y me doctoré bajo su inspiradora dirección.

Hay también muchos compañeros nacionales e internacionales a los que aprecio mucho, algunos de los cuales están hoy aquí presentes. Muchísimas gracias por vuestra presencia, esto hace que este día sea más especial todavía. A dos de ellos quiero darles las gracias personalmente debido a la especial amistad que nos une: la Dra. Stephanie Grunewald, del Hospital Great Ormond Street de Londres y el Prof. Dr. Gerard Berry del Hospital Pediátrico de Boston, Escuela de Medicina de Harvard.

A Marike Groenendijk también quiero darle las gracias. Ella es la presidenta de Stofwisselkracht, una fundación que recauda fondos para las enfermedades metabólicas, con los que los últimos años se ha financiado mucha investigación en los Países Bajos.

Además quiero dar las gracias personalmente a los miembros de nuestro equipo de metabólicas, el Dr. Jorgen Bierau, la Dra. Daphne Habets, la Dra. Irene Keularts, la Dra. Laura Steinbusch, a Liesbeth van de Ploeg y el Dr. Martijn Brouwers. Sois excelentes y es enormemente agradable asumir los retos metabólicos con vosotros. También quiero dar las gracias personalmente al Dr. Joost Nicolai, que desempeña una función indispensable en la solución de complicados rompecabezas neurometabólicos.

Muy apreciados para mí son también los miembros de mi equipo de investigación: la Dra. Ana Coelho, ya desde hace años mi mano derecha, la Dra. Jo Vanoevelen, nuestra experta en pez cebra, nuestras entusiastas y dotadas PhD Minela Haskovic y Britt Derks, y de nuevo al Dr. Jorgen Bierau, que compartimos clínica e investigación, y es muy agradable. Hemos trabajado mucho e intensamente pero los resultados hablan por sí mismos. Nos encontramos en una montaña rusa de nuevos desarrollos, posibilidades y retos que prometen unos tiempos muy apasionantes. Muchos de vosotros no solo sois compañeros sino que somos también muy buenos amigos.

Muchísimas gracias también a Dyonne Schols, nuestra excelente secretaria que siempre es el sol del departamento. ¡Eres, en una palabra, maravillosa!

Y mi querida familia, mis padres que ya no están, pero que estarían sumamente orgullosos. Para ellos fue un golpe que siendo todavía joven me viniera a vivir a los Países Bajos porque había conocido a un chico de Ámsterdam especial. Mis padres me inculcaron dos cualidades: modestia y trabajar mucho. Xelo, mi querida hermana, aquí presente, mil gracias. Mi familia holandesa, con la que no he podido tener más suerte. En especial quiero dar las gracias a mamá. De ti he aprendido a ver siempre el lado positivo de las cosas.

Y por último, mis hijos, Robert y Arthur, la novia de Robert, Amber, y a mi querido esposo, Henk. Robert y Artur, sois dos chicos maravillosos. Me hacéis la vida sumamente feliz y estoy muy orgullosa de ser vuestra mamá. Amber, eres una chicha especialmente agradable y estoy muy contenta con tu llegada a nuestra familia. Henk, mi gran pilar, el chico especial de Ámsterdam por el cual me vine a vivir a los Países Bajos. Tú eres el que más orgulloso estás de mí, muchas gracias.

**“He dicho.”** - Prof. Dr. M. Estela Rubio Gozalbo