


**Antonio García García**

Catedrático emérito del Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. Presidente de la Fundación Teófilo Hernando.

## Ciencia jubilar: receptor P2X7

**El receptor P2X7 es un canal iónico. Lo he conocido por mi participación, a través de la Fundación Teófilo Hernando, en un proyecto europeo Marie Sklodowska-Curie, llamado PurinesDX, una red de investigadores enfocada a la formación de 14 doctorandos. Dos de ellos acaban de finalizar y defender sus tesis doctorales en mi laboratorio de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Francesco Calzaferri y Cristina Ruiz Ruiz.**

Con la codirección del doctor Cristóbal de los Ríos, un excelente químico médico, Francesco ha obtenido una colección de compuestos derivados de purinas. Se valió de varios modelos celulares para definir su perfil farmacológico en relación con el receptor P2X7. En HEK293 que expresan el receptor humano, un regalo del profesor Francesco di Virgilio de la Universidad de Ferrara, Francesco estudió la captación de la sonda fluorescence YO-PRO-1, que permea el poro del receptor P2X7 cuando este se estimula con su agonista natural, el ATP. Por otra parte, en estas mismas células, cargadas con la sonda fluorescente para el calcio fura-2, también estudió la cinética de la entrada de calcio por el canal, medida como una función de la elevación de la concentración citosólica del calcio. También durante una estancia en Munich, Francesco estudió sus moléculas en oocitos de rana que, al estimularlos con ATP, generan una corriente iónica de entrada, debida a la permeabilidad del poro P2X7 para sodio y calcio. Finalmente, estudió la liberación del IL-1 $\beta$  en macrófagos de ratón estimulados por ATP.

De los 31 compuestos sintetizados y explorados, obtuvo alguno que ejercía un efecto alostérico positivo sobre el receptor P2X7. Pero más interesantes fueron dos compuestos que bloqueaban el receptor, particularmente, el ITH15004. El potencial terapéutico de la diana P2X7 está despertando un interés creciente, dada la implicación de este receptor en los procesos de inflamación en general y de la neuroinflamación presente en las enfermedades neurodegenerativas, en particular. El ya doctor Calzaferri publicó el grueso de su tesis en la primera revista de química médica, el Journal of Medical Chemistry y ya se encuentra en Montpellier iniciando su posdoctorado. Ideas claras sobre los pasos a seguir en una carrera científica con expectativas de éxito, como las de Francesco.

La segunda contribución de nuestro grupo al proyecto europeo PurinesDX está relacionada con la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). En nuestro Instituto Fundación Teófilo Hernando-UAM, tenemos debilidad por el estudio de las enfermedades neurodegenerativas y la

He desarrollado con éxito, la dirección de un proyecto europeo con 2 becarios y una dotación de medio millón de euros, en mi estatus social actual de jubilado

El proyecto se ha gestionado a través de la Fundación Teófilo Hernando porque en España no se nos permite a los jubilados pedir proyectos de investigación como IP

búsqueda de fármacos neuroprotectores para mitigar o detener su progresión, una vez diagnosticadas. En este contexto, hace ya más de una década que el grupo de Jorge Matías-Guiu del Hospital Clínico San Carlos y el mío, establecimos una fructífera colaboración para el estudio de la ELA. Entre otros hallazgos observamos que el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes de ELA, ejercía una acción neurotóxica sobre un cultivo primario de motoneuronas de embrión de rata, y que algunos fármacos ejercían un efecto neuroprotector. Maite Yáñez, una posdoctoranda de la Universidad de Santiago, protagonizó muchos de estos experimentos. Pues bien, con estos y otros hallazgos, cuando Tobías Engel invitó a la Fundación Teófilo Hernando a participar en el proyecto europeo PurinesDX, planteé la ELA como segundo proyecto para la becaria Cristina Ruiz.

La patogénesis de la ELA es compleja y todavía poco clara. Sin embargo, en los últimos años se ha puesto énfasis en el papel de la neuroinflamación y por ende en el receptor P2X7, como elementos relevantes en la patogénesis de esta incapacitante enfermedad. En una tesis previa realizada por Enrique Calvo, habíamos estudiado las alteraciones en la excitabilidad neuronal, los canales iónicos, la exocitosis y las alteraciones sinápticas en un ratón transgénico modelo de ELA muy utilizado, el denominado SOD1/G93A. Por ello, decidimos explorar la hipótesis de si un bloqueante del receptor P2X7 afectaría de alguna manera la aparición de los síntomas paráliticos en este ratón.

Cristina organizó meticulosamente un estudio longitudinal para explorar la posibilidad de que un antagonista P2X7 pudiera afectar la evolución de la enfermedad en el ratón SOD1/G93A. Utilizó el compuesto JNJ-47965567, un potente bloqueante del receptor P2X7, que permea la barrera hematoencefálica y que nos facilitó el Dr. Marc Ceuster, un miembro del Laboratorio Janssen-Cilag

(Johnson and Johnson), asociado al proyecto PurinesDX. Con gran regocijo, Cristina encontró que la administración crónica de este compuesto, en el periodo que va desde p60 (edad posnatal de 60 días) hasta P160, edad cercana al punto final de muerte prematura, retrasaba la aparición de los síntomas de la enfermedad. Sin embargo, el fármaco no prolongó la supervivencia de los ratones ELA. Un dato curioso de estos experimentos fue el hecho de que los efectos beneficiosos fenotípicos del compuesto de Janssen, solo se observaron en las hembras. Cristina completó su tesis con un interesante estudio con técnicas de PET, realizado durante una estancia en el Centro de Neurociencias del País Vasco. Con ello pudo analizar la evolución de la expresión del receptor P2X7 y de un marcador mitocondrial, para conocer mejor la evolución patogénica de la ELA en el ratón SOD1/G93A. Cristina ha visto recompensados sus esfuerzos en publicaciones en revistas de gran calidad.

He aprendido un montón sobre este huido receptor purinérgico, quizás el más estudiado de todos los receptores cuyo agonista fisiológico es el ATP. Recientemente fallecido, el profesor Geoffrey Gurnstock está considerado como el padre de este complejo grupo de receptores purinérgicos. Para hacerse una idea de la atención que está recibiendo, me gustaría citar el reciente Simposio Europeo sobre la temática, celebrado en Santiago de Compostela, magníficamente organizado por la profesora María Teresa Miras Portugal en Santiago de Compostela. Al Simposio acudieron Francesco y Cristina para presentar allí su trabajo. Me contaron que asistieron varios centenares de científicos y que el nivel de las ponencias fue excepcional, en la frontera del conocimiento. María Teresa ha hecho notables contribuciones en este campo, particularmente con el receptor P2X7 y su papel regulador de la neurotransmisión sináptica en el sistema nervioso central.

He sido muy afortunado, porque el Departamento de Farmacología me permita continuar activo en mi laboratorio, en mi condición de profesor emérito

Es llamativa, para mi, la incursión que he hecho en este campo ya en mi estado jubilar. Por dos razones: la una porque siempre he sido fiel a una línea de investigación relacionada con la farmacología de la neurotransmisión y, más recientemente, la neuroprotección. La otra por las circunstancias de mi incorporación al proyecto PurinesDX. Cuando Tobías Engel me invitó a participar en el proyecto europeo, mi universidad me dijo que un jubilado no podía optar al mismo vía UAM. Decidí entonces hacerlo a través de la FTH que, dada su experiencia en ensayos clínico, le pareció a Tobías que complementaba y enriquecía el proyecto de nueve investigadores principales de varios países europeos. Viene a cuento este comentario porque en España se cultiva la norma de “entrar por el aro”, la ley, los estatutos, la rigidez. Y como contraposición, la flexibilidad de otros países, particularmente el mundo anglosajón y muy especialmente los Estados Unidos. ¿Por qué no va a ser viable un proyecto de investigación dirigido por un científico en su edad jubilar? ¿Qué criterio racional dicta que un científico que tiene ideas y las desarrolla con éxito durante toda su vida, vaya a dejar de tenerlas repentinamente el día después de su jubilación?

La ciencia obliga a ejercer el pensamiento crítico más que ninguna otra profesión. Esa actividad no se debería interrumpir de un día para otro. Si algunos jubilados deseamos continuar aportando nuestras ideas y saberes a la sociedad, sin remuneración alguna más allá de nuestra pensión, la sociedad debería abrirnos sus puertas. Yo he sido muy afortunado porque la UAM y el Departamento de Farmacología me hayan permitido continuar en mi laboratorio y en mi despacho en mi condición de profesor emérito, renovable cada año. Pero no lo he sido tanto en las convocatorias oficiales de proyectos de investigación, que tenemos vetadas los profesores eméritos.

Al contarles este proyecto de investigación europeo, que he dirigido en mi etapa jubilar, quisiera reivindicar la inclusión de los eméritos en las convocatorias nacionales y autonómicas de financiación de la ciencia. Si nos dejan en Europa, y España es una nación europea, ¿no es un contrasentido este doble rasero?

La Universidad Rockefeller tiene a bien contratar a científicos de renombre, añosos, con un buen salario. No tienen horario ni normas. Únicamente les piden que si se les ocurre alguna idea la comuniquen. La Rockefeller debió aprender esta estrategia de los indios Sioux o los Comanches, que recurrían a la sabiduría de sus mayores para resolver conflictos.

Antonio García García  
agg@uam.es