



Antonio García García

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

A las puertas de cada Navidad, los miembros del GENN tenemos la sana costumbre de encontrarnos en un rincón con encanto de la rica geografía española. Este año, la organizadora de la cuadragésima segunda reunión, profesora Dolores Viña Castela, junto con sus colaboradores Matilde Yáñez Jato y Manuel Campos Toimil, todos de la Universidad de Santiago de Compostela, eligieron como sede el paradisíaco balneario Caldaria, en Laias, a un tiro de piedra de Ourense. El hecho de que estas citas anuales se vengán produciendo durante cuatro largas décadas, habla de la buena salud del GENN, el Grupo Español de Neurotransmisión y Neuroprotección.

De la veintena de neurocientíficos que iniciáramos el GENN, pocos hemos sobrevivido al implacable trascurso de cuatro décadas, si acaso un servidor y el profesor Luis Gandía Juan, que lo viera nacer cuando aún era estudiante de medicina en la naciente Universidad de Alicante. Y sin embargo, la idea del GENN sigue más viva que nunca, con nuevos científicos que han reemplazado a los que han ido dejándolo.

El pegamento que ha mantenido cohesionados a los miembros del GENN está fabricado con tres principios activos a saber, ciencia, cultura y amistad. La buena neurociencia, competitiva internacionalmente, la ponen los jóvenes doctorandos; muchos de ellos presentan su trabajo de tesis doctoral por vez primera en un GENN. Se percibe el nerviosismo de esos primerizos, particularmente a la hora de responder a las numerosas cuestiones que plantean los investigadores más veteranos, que asistimos a las reuniones

Un GENN junto al Miño.

como espectadores críticos y sin ánimo de protagonismo. Con menos frecuencia, algunos jóvenes se animan a formular preguntas a sus compañeros ponentes. Hay momentos cumbres en los que el coloquio es electrificante.

Aunque en el GENN no es habitual incluir en el programa conferencias de veteranos, Dolores acertó invitando al profesor Ángel Carracedo Álvarez para que abriera el programa científico del GENN-42. Ángel vertió su sabiduría sobre la audiencia, en el campo de la medicina personalizada y la genética. Comentó que de cada 100 marcadores de enfermedad que se publican solo 10 podrían llegar a la clínica. Se refirió a la rica información que se podrá obtener del análisis masivo de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, acrónimo del inglés) y de los grandes Consorcios que están secuenciando millones de genomas en la población general o en pacientes que sufren enfermedades crónicas específicas, caso del Alzheimer. También comentó los avances en la predicción del riesgo de enfermedades crónicas poligénicas y en la identificación de genes asociados con determinadas enfermedades. Ello permitirá la selección de grupos más homogéneos de pacientes para realizar ensayos clínicos con nuevos fármacos y mayores posibilidades de éxito, por ejemplo, en la compleja enfermedad de Alzheimer.

A los miembros del GENN nos interesa el estudio del sistema nervioso. Así, el tema de la neurotransmisión sináptica y la comunicación neuronal, tan atractivo él, lo abordamos con herramientas electrofisiológicas, neuroquímicas y neurofarmacológicas. La otra columna

del GENN está formada por el estudio de la patogenia y la neurofarmacología de las enfermedades neurodegenerativas, el ictus y el traumatismo craneoencefálico. También nos interesa el dolor neuropático, la degeneración de la retina y los receptores sensoriales. En sensu stricto, la patogenia de esas enfermedades la estudiamos buscando nuevas dianas potenciales que inspiren la búsqueda de ligandos para las mismas, susceptibles de convertirse en nuevos medicamentos. Y en este contexto, viene a colación el drástico cambio que sufrió la temática del GENN cuando a principios del siglo XX comenzaron a incorporarse al mismo varios químicos médicos.

Obviamente, la actividad del químico orgánico se centra en diseñar y sintetizar nuevas moléculas. Cuando logra saciar su curiosidad dando cima a una compleja síntesis y la publica, su hipótesis ya ha sido contrastada e inicia otro tema. Los químicos médicos del GENN obran de la misma manera pero con la idea de encontrar una proyección farmacoterápica en una determinada enfermedad, como colofón de ese esfuerzo sintético. Buscan en sus moléculas un efecto neuroprotector para tratar alguna de las enfermedades antes mencionadas.

En el GENN de Lajas surgió una calurosa discusión entre químicos médicos, farmacólogos y biólogos moleculares a propósito de esta estrategia sintética. Los químicos médicos sintetizan un puñado de moléculas dirigidas a una o más dianas. Luego definen sus actividades, por ejemplo un efecto antioxidante, el bloqueo de un receptor, la inducción de un factor de transcripción o el efecto neuroprotector frente a varios estímulos tóxicos. Si los datos apuntan maneras se confecciona y deposita una patente española y seguidamente, se publican en una revista. Esporádicamente, si se dispone de fondos, la patente puede extenderse a otros países. Desde la academia, ir más allá es complicado; por varias razones: (1) mantener la patente internacional es costoso; (2) las compañías farmacéuticas no se interesan por la molécula si ésta no ha pasado por un desarrollo preclínico completo e incluso, por algunos ensayos clínicos de fases tempranas; y (3) el desarrollo preclínico puede costar al menos 2 millones de euros, cifra inabarcable en los entornos académicos.

Tras 20 años con esta estrategia, las decenas de patentes elaboradas en el marco del GENN han tenido tan solo un impacto curricular para la promoción académica y la satisfacción intelectual de sus inventores. Y es que un inversor no arriesga su dinero en etapas tan prematuras de la investigación de un nuevo compuesto. Quiere ver si resiste su desarrollo preclínico (toxicidad, farmacocinética) y su desarrollo clínico, siquiera sea en

etapas tempranas (fase I del ensayo clínico).

A veces, un investigador decide crear una pequeña empresa para intentar sacar adelante una patente. Todavía yo contaba con cierta energía e ilusión por desarrollar un producto neuroprotector para el ictus, cuando en 2010 creé DNS Neuroscience con unos miles de euros de mis ahorros, que se fueron por la alcantarilla. Participé en rondas de inversores y solicité ayudas de la FECYT y otras entidades. Es más, una empresa necesita patentes propias, no las compartidas con organismos públicos. Cuando DNS intentó negociar la cesión de los derechos de una patente basada en la síntesis de una molécula realizada por químicos del CSIC, los gestores de este organismo pedían a esta diminuta empresa varias decenas de miles de euros. Ello, unido a la carencia de datos preclínicos, dieron al traste con la idea. Este ejemplo personal ilustra las dificultades inherentes a las I+D+i de medicamentos que, desde la academia, solo podemos permitirnos dar vida a una idea, cuyo desarrollo requiere una cuantiosa financiación que solo pueden permitirse las poderosas entidades privadas. Así ha sido históricamente, y así continúa siéndolo.

En el GENN conocemos bien esta realidad, pues algunos de sus miembros han viajado por los Estados Unidos y Europa buscando inversores, apoyados con modestas ayudas de La Caixa. Desde esta perspectiva, la discusión que sostuvimos en Lajas no fue más que un desahogo para intentar justificar nuestra incapacidad para ir más allá de lo académico. Nos falta mucho para remedar, siquiera tímidamente, al práctico mundo anglosajón.

Decía más arriba que la cultura era la segunda columna que sustenta la longevidad del GENN. Por ejemplo, cuando esta reseña escribo observo el lento discurrir de las aguas del gigantesco río Miño, desde la cafetería del balneario Caldaria de Lajas, a un tiro de piedra de Ourense, la ciudad del agua, el oro, la plata, y el estaño, creada por los romanos en el siglo primero antes de Cristo, como lo certifica su grandioso puente de piedra granítica, sobre el Miño. Aguas termales, un caudaloso río atravesando bosques misteriosos con castaños, acebos, álamos, robles, nogales... ¿qué más necesitaron aquellos exploradores de la antigua Roma para plantar su cultura y costumbres en aquel privilegiado lugar gallego? Necesitaban una cosa más, sacar a los autóctonos celtas de sus castros y romanizarlos. Así hicieron y así nacería Ourense para mostrar su esplendor durante sus 21 siglos de vida, según nos contaba una guía paseando, con paraguas, por los rincones de la ciudad dorada.

Con los años, la inquietud cultural de los miembros del GENN se ha ido extendiendo también a la poesía. Cuando abrí el libro de resúmenes por la primera sesión sobre neurooncología, me topé con una poesía en gallego, la March des Pelegrins: *“Hai un paraíso nos confíns da terra, / Hai un paraíso ao que guían as estrelas. / Hai un paraíso nos confíns da terra, / Hai un paraíso ao que guían as estrelas. / Por sete camiños chegan ata aquí / Por sete camiños, son os pelegríns... / Hai un paraíso nos confíns da terra, / E a cidade santa chamase Compostela. / Hai un paraíso nos confíns da terra / E a cidade santa chamase Compostela... / Por sete camiños chegan ata aquí, / Por sete camiños, son os pelegríns... / Meu Señor Santiago que estás en Galicia / Dende todo o mundo veñen con ledicia...”*

Al amanecer del jueves salí a pasear por un camino rural, a orillas del Miño; solo me encontré con una persona corriendo. Llovía tímidamente pero la luz era escasa porque la densa niebla se empeñó en no dejarla pasar. En las sesiones de aquella mañana encontré otros poemas de poetas gallegos que había seleccionado la profesora Mati Yáñez, vicepresidenta del comité organizador. Cada coordinador de sesión tenía que leer la poesía, casi siempre en la bonita y dulce lengua gallega. Este fue el caso de la sesión sobre neurotransmisión y neuroprotección, precedida por un poema de Manuel Curros Enríquez: *<<Preto da cibdá de Ourense, / Camiño de Celanova, / onde é máis tépedo o vento / que a terra gallega azouta, / don circulo de montanas / na faldra, sempre verdosa, / esténdes un val florido, / cuberto de herbas cheirosas, / piñeirales e arboredos / ricos de fruta e sombra.>>*

En el terreno cultural no podía faltar el concierto de gaiteros, el grupo “Los Aboentes” de Cercedo, dirigidos por un miembro farmacólogo, el profesor Manuel Campos, que se siguió de la cena de clausura y la correspondiente queimada.

Decía que el tercer pilar del GENN es la amistad. Es cierto. La amistad nutre las colaboraciones pluridisciplinares, bien documentadas en artículos firmados por coautores del GENN de distintos centros, a lo largo de 40 años. Lo sorprendente del caso es que esas colaboraciones se han gestado en las reuniones prenavideñas del GENN, un grupo no vinculado a sociedades científicas, no financiado por entidades públicas, sin ataduras, aparte de la práctica de buena ciencia, sazónada con cultura y amistad. Bien es verdad que cuenta con el apoyo de gestión, organización y financiación parcial de la Fundación Teófilo Hernando y de su director, don Arturo García de Diego. Una experiencia maravillosa que nació antes de que se inventaran las redes de investigadores,

nacionales y europeas. En Lais decidimos que el GENN43 se celebrara a mediados de 2023, en algún rincón con encanto de los alrededores de Alcalá de Henares. La profesora Isabel Iriepa tomó el relevo. ¡Larga vida al GENN, a la excelente neurociencia, la cultura, la amistad y la colaboración!

Antonio G. GARCÍA
agg@uam.es