

Una historia translacional que empezó con el proyecto “NITROSTROKE”.

José Luis Marco Contelles

Laboratorio de Química Médica (Instituto de Química Orgánica General, CSIC), Madrid, España.
CIBERER, CIBER, ISCIII, Madrid, España.

El 13 de enero de 2023 recibí un correo de Antonio García García, en el que me animaba a contribuir con un editorial invitado a la AFT, describiendo la evolución de mi trabajo desde un punto de vista “filosófico”, abordando mi experiencia translacional. Antonio es uno de esos amigos a los que no se le puede decir que no, y con la prontitud que me caracteriza ante los retos y obligaciones, a ello me entregué lo antes posible.

*(“... desdeño las romanzas de los tenores huecos
y el coro de los grillos que cantan a la luna...”)*

(“Retrato”, Antonio Machado)

Tengo que confesar, sería impropio ocultarlo, que mi experiencia translacional (“acción y efecto de trasladar de lugar a alguien o algo”, según la RAE; “el traslado de los conocimientos de la investigación básica a la búsqueda de fármacos que curen las enfermedades, mediante estudios en animales y humanos”, según la industria farmacéutica) ha sido, y es, muy limitada, un tanto convulsa y muy decepcionante. Me explicaré.

Partiendo de que siempre he tenido muy claro que había que proteger los resultados de la investigación, máxime en el área de la química médica, y en el desarrollo de nuevas moléculas pequeñas para terapia, también era consciente de que si no había un apoyo industrial detrás, sólido y consistente, todo se quedaría en nada, una solicitud en español en la OEPM, vía agente, incorporando los inventores e instituciones procedentes con sus porcentajes que, al año habría que extender a nivel de patente europea, o mundial, señalando países de referencia, con los mayores costes, ahora sí, muy significativos, que eso implicaba, y que habría que satisfacer puntual y anualmente, en caso de que las organizaciones implicadas así lo aprobaran. Desistir en este punto era, y es, lo normal. Y para esto, ¿tanto esfuerzo? Para algo que no te suele dar réditos en tu CV, y prestigio entre tus pares, más preocupados por una publicación bien “impactada”. Y éste es el dilema, que tener ese apoyo industrial

dispuesto a invertir es muy complicado, ya que las compañías del área farmacéutica, de aquí y de allá, y de forma generalizada, ignoran lo que puedas patentar y/o publicar. Están en otra cosa, en sus proyectos, salvo que ocurra una milagrosa casualidad, o que haya una relación de amistad y trato entre el investigador, o gestor de proyectos, y el inversor.

Con este preámbulo, lo que os contaré a continuación me sale muy respetuosamente de las entrañas [“... pues amarga la verdad, quiero echarla de la boca...” («Es amarga la verdad», *Letrillas satíricas*, Francisco de Quevedo)] más que del SNC, por lo que el curioso lector está ya avisado y sabrá perdonar si “al alma su hiel toca...” ... («Es amarga la verdad», *Letrillas satíricas*, Francisco de Quevedo).

En 2007 recibí una de las más gratas noticias que ha conocido mi carrera científica, cuando el ISCIII me hizo saber que había sido admitido como grupo independiente (RD06/0026/1002) en la Retic “RENEVAS” (RED de ENFERMEDADES NEUROVASCULARES). Tan grata como sorprendente (“¿...quién es y qué hace éste en una red como ésta...?”) e incómoda fue la reacción de algunos de los presentes. Y digo bien, porque con la audacia que me caracteriza ante los retos y obligaciones, a no tardar, les propuse un proyecto que bauticé como “NITROSTROKE”, en el que me proponía

nada menos que el diseño, síntesis y bio-evaluación de pequeñas moléculas, no aptámeros, no anticuerpos monoclonales, no productos biológicos sofisticados a precios imposibles-Seguridad Social, solo para posibles pacientes millonarios. No, simples nitronas de precio asequible y fácil acceso, más precisamente, para la posible terapia de la isquemia cerebral. Aquello, como os ya os podréis ir figurando, nunca podría acabar bien. Demasiada presunción, en un entorno altamente cualificado donde primaban los sesudos estudios epidemiológicos correlacionando el color de los ojos de los pacientes con la mortalidad, y cosas así, o el enésimo estudio en el que por primera vez se describe el efecto prometedor de ciertos fármacos conocidos, en un receptor X, a través de la vía de señalización Y, en una cascada de eventos Z, para la terapia del ictus, todo ello muy dudosamente dirigido a la búsqueda de una nueva terapia para su tratamiento, presunto objetivo último de los desvelos y cuitas de los que tenían *mando en plaza*. De resultas, y con la bendición de un comité internacional de sabios, un fino término que utilizaron para llamar al tribunal inquisidor que montaron, en 2010 se me comunicó que dejaba de pertenecer a “RENEVAS”. O sea, que los que no pudieron controlar quién entraba, sí pudieron echarme con oprobio y vergüenza, para que conste, y no se repita. Así, y ahí, pues, acabó mi primera traslación.

No obstante, y a pesar de todo, seguí investigando en el área, y tras una exploración inicial con el grupo de Antonio, pudimos identificar una serie de nitronas derivadas de PBN con Ricardo Martínez Murillo (I. Cajal, CSIC) y María Jesús Oset Gasque (UCM), nuevas quinolinonitronas, y la colesteronitrona F2 con Alberto Alcázar González [Fundación del Hospital Ramón y Cajal (FHRyC)], cuyos perfiles y desarrollos he revisado recientemente (Marco-Contelles, 2020).

Los estudios relacionados con la colesteronitrona F2 dieron lugar a una patente (Marco-Contelles, 2013) entre el CSIC y la FHRyC, al 50%, que al año hubo que extender, momento en el que el CSIC decidió unilateralmente desistir, quedando como único solicitante la FHRyC, al 100%, y en la que yo seguía figurando como co-inventor. Al poco tiempo, la FHRyC estableció un contrato con la empresa XX (no viene al caso identificarla con nombres y apellidos), vinculado a esta patente, en la que ni yo ni el CSIC tuvimos ya participación, y cuyo contenido y objeto estaba (posiblemente) ligado al desarrollo pre-clínico de la colesteronitrona F2. Otras acciones (¿becas, tesis doctorales., TFM,...?) y proyectos (¿ISCIII, CDTI, Retos,...?) solicitados entre la FHRyC y empresa siguieron en los años posteriores, y en los que ya no

se contó con mi participación, ni la del CSIC, quedando mi protagonismo reducido a la sub-contratación de mis servicios para la síntesis de colesteronitrona F2, a precios de saldo. Nunca he sabido de esos resultados o del posible desarrollo de la colesteronitrona F2. Supongo que el citado entramado público-privado habrá intentado “colocar” esos resultados a alguna empresa farmacéutica con más posibles. Y así terminó mi segunda, y última traslación.

Muy mal, ya que, de haber diseñado, sintetizado, e identificado, en buena lid y confianza, un posible “*lead-compound*” para el ictus, pasé a ser totalmente irrelevante en su (posible) desarrollo biológico-terapéutico posterior. Final y recientemente, se remató la faena con *dos orejas y rabo*, con *los toreros*, ya desatados, en pleno uso de sus facultades, saliendo por la puerta grande, en hombros, con *dos patentes* (Montoya Miñano, 2021a; Montoya Miñano, 2021b), donde ya directamente, ni se contó conmigo. A saco, y sin contemplaciones. Eso sí que es tener *mando en plaza*, amigos. Posteriormente han rectificado y, a *toro pasado*, se me reconoció como co-inventor. Por cierto, que esas dos patentes eran tan inútiles que el examinador no dudó en ponerles más cruces que hay en un cementerio, ya que “...*the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone...*” (Montoya Miñano, 2021b). Todo muy cutre y sórdido, para nada.

Lo único que me queda, pues, de todas estas traslaciones ha sido recibir el apoyo incondicional de amigos como Antonio, Ricardo y María Jesús y, más recientemente, de Isabel Varela Nieto (IIB, CSIC; CIBERER), que respetan y valoran mi trabajo en química médica. En el caso de María Jesús, por ejemplo, esta colaboración se ha traducido en una tesis doctoral (en progreso), 7 TFGs y/o TFM co-dirigidos, 12 publicaciones en el área de Alzheimer, 12 en el de isquemia cerebral, y una patente (Chioua Asri, 2013), resultados que no hubieran sido posibles sin el apoyo del Dr. Mourad Chioua Asri, amigo y colaborador de tantos años.

Debo ser de una ingenuidad enternecedora, pensará el amigo lector avisado y experto. Sin duda. Es por ello que, a partir de estos eventos traslacionales, yo (me) aconsejo siempre que, si vas a colaborar con Q, primero firma un acuerdo de confidencialidad y garantías que asegure tus derechos, sin dejar de mirar por el retrovisor a la OTRI de tu organismo, para que tus traslaciones no acaben como un Ulises con las sirenas, sirenas o sirenas.

REFERENCIAS

1. Marco-Contelles, J. Recent advances on nitrones design for stroke treatment. *Journal of Medicinal Chemistry* 2020; 63: 13413–13427.
2. Marco Contelles, J. L.; Alcázar González, A. Steroidal nitrones for the treatment and prevention of a cerebral stroke or ischemia, Alzheimer and Parkinson disease and amyotrophic lateral sclerosis. ES2525503 (2013).
3. Chioua Asri, M.; Samadi, A.; Soriano Santamaría, E.; Marco Contelles, J. L.; Oset Gasque, M. J.; Alcázar González, A. Quinolyl nitrones for treatment of neurological diseases. WO 2013017715 (2013).
4. (a) Montoya Miñano, J. J.; Alcázar Gonzalez, A.; Martínez Alonso, E.; González Nieto, D. Steroidal nitrone F2 for use in the prevention and/or treatment of permanent cerebral ischemia. WO2021176085 (2021); (b) Montoya Miñano, J. J.; Alcázar Gonzalez, A.; Martínez Alonso, E.; González Nieto, D. Steroidal nitrone F2 for use in the prevention and/or treatment of permanent cerebral ischemia, EP3875095 (2021).

PÍLDORA DE INFORMACIÓN

RIESGO RELATIVO

El riesgo relativo compara el riesgo en dos grupos de personas. Se trata de estimar si la pertenencia a un grupo determinado incrementa o disminuye el riesgo de desarrollar ciertas enfermedades. Se expresa como porcentaje, por ejemplo, un 20% de aumento en el riesgo asociado al tratamiento A comparado con el tratamiento B. Si el riesgo relativo fuera de un 300%, se podría expresar también como un incremento de 3 veces.