

Discurso de Investidura de Doctor *Honoris Causa*  
Universidad Miguel Hernández

# LA ILUSIÓN DE CREAR, LA EMOCIÓN DE DESCUBRIR

Antonio García García.  
Profesor Emérito  
Universidad Autónoma de Madrid  
Elche, 28 enero de 2019



Dedico estas palabras  
a los jóvenes que, con ilusión y esperanza,  
deciden emprender una carrera científica

La juventud siempre empuja,  
la juventud siempre vence,  
y la salvación de España  
de su juventud depende.

Miguel Hernández

## RECUERDOS

*Nueva York...  
Cemento y hierro,  
nosotros cogidos de la mano,  
Times Square, Lincoln Center;  
triángulos de luz en las esquinas  
nos miraban descubriendo sus secretos.  
Conciertos,  
ballet,  
teatro,  
parques luminosos y atardeceres cerrados,  
con el frío por compañero.  
Tú y yo;  
después, el multicolor y ruidoso subway,  
Brooklyn,  
cuadrado apartamento,  
muebles austeros y cariño por tapices;  
y cerca, muy cerca  
las catecolaminas te esperaban.*

### Estrella de Diego Solana

Lema del Instituto Fundación Teófilo Hernando de la UAM

***“Deja que, con tu colaboración, cada cual llegue a donde sea capaz”***

Lema de la Universidad Autónoma de Madrid

***“Quid ultra faciam?”  
“¿Qué más puedo hacer?”***

## ÍNDICE

1. Salutación y agradecimientos
2. La Universidad Miguel Hernández
3. A modo de introducción
4. La ilusión de crear: idea IFTH
5. La emoción de descubrir
6. Publicar o perecer: la obsesión factor de impacto
7. Sin piedras no hay arco
8. Corolario: sí que se puede

### **1. SALUTACIÓN Y AGRADECIMIENTOS**

Excelentísimo señor Rector Magnífico, profesor Jesús T. Pastor Ciurana, autoridades académicas, profesores y alumnos, personal de administración y servicios, señoras y señores:

Lo primero es dar las gracias: a mis colaboradores y amigos profesores Francisco Sala Merchán y Salvador Viniegra Bover, que tuvieron la iniciativa de proponerme para este honroso nombramiento de Doctor Honoris Causa por la Universidad Miguel Hernández de Elche; al Instituto de Neurociencias de esta Universidad, representado por su director profesor Salvador Martínez, por apoyarlo; a los miembros de la Junta de Gobierno por aceptar la propuesta; a los muchos amigos y antiguos colaboradores de la Facultad de Medicina, que me han honrado siempre con su amistad; al profesor Carlos Belmonte, “con quien tanto quería”, en el sentir de Miguel Hernández en su elegía a Ramón Sijé; a todos los que de una u otra manera han apoyado este nombramiento; a mi familia y en particular y muy especialmente a Estrella de Diego Solana y a mis hijos Estrella, Arturo y Antonio Miguel, que han dado sentido a mi ya larga vida.

### **2. LA UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**

La Universidad Miguel Hernández de Elche (UMH) nació en la Navidad de 1996. Sorprende que en una veintena y pico de años haya podido dar vida a 25 grados, 1 doble grado, 49 másteres, 13 programas de doctorado y un laboratorio de idiomas. Pero sorprende aún más que haya creado cuatro excelentes institutos de investigación, Neurociencias, Bioingeniería, Biología Molecular y Celular e Investigación Operativa. A ellos hay que añadir otros grupos de investigación que, en conjunto, dan fe del impacto científico internacional de la UMH, que la ubica (¡a pesar de su juventud!) en el tercer puesto entre las universidades españolas en cuanto a producción científica por profesor y sexenios de investigación acreditados.

Gracias a la visión de sus fundadores, la UMH cimentó su estructura en dos sólidos pilares, docencia e investigación. Supieron así entender el hecho histórico de que la universidad es, ante todo, un lugar propicio para crear nuevo conocimiento, que debe proyectarse en beneficio de la sociedad que la financia; y entendieron también que de la mano de esta actividad investigadora, el profesor transmite a sus alumnos, con más fundamento, sus saberes.

### 3. A MODO DE INTRODUCCIÓN

En sus Proverbios y Cantares, don Antonio Machado confiesa: <<Nunca perseguí la gloria / ni dejar en la memoria / de los hombres mi canción; / yo amo los mundos sutiles, / ingrátidos y gentiles / como pompas de jabón. / Me gusta verlos pintarse / de sol y grana, volar / bajo el cielo azul, temblar / súbitamente y quebrarse>>.

Al redactar este discurso me he sentido machadiano solo en la primera parte de su cantar. Sin embargo, si que he intentado trabajarlo para que, en los jóvenes que quieran emprender una carrera científica, dejen mis palabras un mensaje de ilusión por crear cosas y busquen la emoción de descubrir la solución de problemas científicos inexplorados; me gustaría que lo que aquí digo no sea fútil y que no acabe, terminado este acto académico, como “quebradas pompas de jabón”.

Estoy convencido de que en España se puede y se debe hacer buena ciencia, cualitativa y cuantitativamente. Pero también pienso que, para dejar de estar en el furgón de cola del tren de la ciencia europea, en palabras de don Severo Ochoa, necesitamos hacer un esfuerzo mayor.

En mi discurso describiré los pasos que mis colaboradores y yo hemos ido dando a lo largo de los últimos 45 años, para cuajar la idea IFTH (Instituto Fundación Teófilo Hernando) en torno al descubrimiento y desarrollo de nuevos medicamentos que contribuyan a mitigar el sufrimiento humano. Expondré seguidamente algunos ejemplos, propios y ajenos, de lo emocionante que puede ser el planteamiento de una hipótesis, su escrutinio experimental y su rechazo o aceptación. También analizaré la ciencia que se hacía hace décadas y la que los burócratas nos obligan a hacer hoy. Concluiré con una ideas sobre mi visión de la práctica científica.

Tomaré como hilo conductor de mi discurso una conversación entre Kublai Kan y Marco Polo, allá por el siglo XIII, que recoge Italo Calvino en su mágico libro “Las ciudades invisibles”, y que plasmó en el preámbulo de su tesis doctoral mi colaborador Carlos Fernández Castillo:

*-¿Pero cuál es la piedra que sostiene el puente, pregunta Kublai kan?.*

*-El puente no está sostenido por esta o aquella piedra, responde Marco Polo, sino por la línea del arco que ellas forman.*

-Kublai Kan permanece silencioso, reflexionando. Después añade:  
-¿Por qué me hablas de las piedras? Es solo el arco lo que me importa.

Marco Polo responde:

-Sin piedras no hay arco.

#### 4. LA ILUSIÓN DE CREAR: IDEA IFTH

Desde que me doctoré en medicina en el año 1970 hasta el momento de escribir estas líneas ha transcurrido casi medio siglo, tiempo suficiente para mirar atrás y analizar lo que llamo concisamente la idea IFTH. Este acrónimo emergió de la fusión de otros dos a saber, el del Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento (ITH), un instituto oficial de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) y el de la Fundación Teófilo Hernando (FTH), una entidad privada sin ánimo de lucro, que surgió para apoyar la investigación y la formación de personal investigador. Dada la simbiosis existente entre ambos centros, Arturo García de Diego, director de la FTH y gerente del ITH, sugirió que sus actividades se reflejarían mejor con la contracción de ambos logotipos y denominaciones es decir, IFTH, Instituto Fundación Teófilo Hernando de I+D del Medicamento.

Tras esta descripción de nuestra filiación, cabe destacar al protagonista que da nombre al IFTH, el profesor Teófilo Hernando. Cuando estudiaba medicina Don Teófilo tuvo como profesor a don Santiago Ramón y Cajal quien más tarde le sugirió salir fuera de España para formarse. Así recaló en el floreciente Instituto de Farmacología creado por Oswald Schmiedeberg en el Estrasburgo alemán de finales del siglo XIX y primeros del XX. A su regreso, don Teófilo perfiló la nueva ciencia farmacológica en la entonces Universidad Central de Madrid, hoy Universidad Complutense. Con justa razón a don Teófilo le consideramos como el adelantado de la farmacología española, tanto en su vertiente básica como clínica. Por donde quiera que vamos, los promotores de la idea IFTH y los miembros del Instituto Fundación llevamos con respeto y orgullo el egregio nombre de don Teófilo. La Fundación que lleva su nombre nació en 1995 para honrar su memoria. Ello fue posible gracias al decidido apoyo de su hijo, el profesor Luis Hernando Avendaño y de su hija, doña María Hernando Avendaño.

Sobre la personalidad de don Teófilo han escrito novelistas (José Martínez Ruiz, Azorín), poetas (Juan Ramón Jiménez) y médicos (Carlos Jiménez Díaz). Pero quizás, el retrato más exacto lo hizo don Gregorio Marañón en los siguientes términos:

*<<Acaso lo mejor de su biografía sería siempre lo que yo puedo añadir a ella, porque lo he aprendido a su lado: que Hernando es raro ejemplo de esos seres humanos que poseen la virtud de alegrarse del bien de los demás, y el mal que les hacen perdonarlo con la misma rapidez con que respiran. De estos liberales hombres quisiera ver poblada España>>.*

Los miembros del Departamento de Farmacología y Terapéutica (DFT) que fundara el profesor Pedro Sánchez García en la Facultad de Medicina de la UAM a principios de los años 70 del pasado siglo, implicados inicialmente en el proyecto ITH, fuimos pocos, pero creíamos en la idea y apostamos por ella. Así, Manuela García López, Luis Gandía Juan, Mercedes Villarroya, Mercedes Salaces, Carlos Sánchez Ferrer, Pedro Sánchez García, Francisco Abad, Concha Peiró, Jesús Frías, otros miembros de otros departamentos y de los hospitales vinculados a la Facultad de Medicina y yo mismo, sentíamos que el DFT, que era puntero en neurociencia y en investigación cardiovascular, no tenía el enfoque más traslacional de la I+D del medicamento. Por otra parte, en los años 90 del siglo XX ya comenzamos a establecer colaboraciones con empresas farmacéuticas de dentro y fuera de España. Inicialmente, estas colaboraciones se enfocaron hacia el estudio de nuevos compuestos en desarrollo para, fundamentalmente, conocer su diana farmacológica y su mecanismo de acción. Pronto, sin embargo, nos dimos cuenta de que si queríamos convertirnos en un eficiente instituto con investigación propia y colaboraciones externas, debíamos incorporar a nuestras actividades los ensayos clínicos.

UNIVERSITAS  
Miguel Hernández

A mediados de los años 90 del siglo pasado iniciamos el camino para incorporar a la idea IFTH la química médica y el cribado farmacológico, en proyectos conjuntos con Carlos Sunkel (Laboratorios Alter), Julio Álvarez Builla y Enrique Gálvez (Universidad de Alcalá de Henares). Al iniciarse el siglo XXI, la idea IFTH se enriqueció con una colaboración con el profesor José Luis Marco, un químico médico del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Hicimos un acuerdo para que los doctorandos Cristóbal de los Ríos primero y más tarde Rafael León, hicieran sus tesis doctorales desde una óptica pluridisciplinar es decir, sintetizando sus compuestos en el CSIC y estudiando sus perfiles farmacológicos en el área de la neuroprotección, las enfermedades neurodegenerativas y el ictus, en el IFTH.

Coincidiendo con esta original estrategia, en el IFTH se desarrollaban con pujanza los estudios de los mecanismos implicados en la neurotransmisión, en la neurodegeneración y, por ende, en la posibilidad de interferir en algunas de las vías de señalización que conducen a la muerte neuronal con algunas de las moléculas sintetizadas por los químicos médicos. Las líneas neurofarmacológicas fueron desarrolladas fundamentalmente por Manuela García López, Javier Egea y Mercedes Villarroya (neurotoxicidad, neuroprotección) y por Luis Gandía y yo mismo (neurotransmisión, neurofarmacología). Esta sinergia entre químicos médicos y farmacólogos culminó con la creación de un laboratorio de química médica y cribado farmacológico en la propia Facultad de Medicina que llevan, con creciente productividad, Cristóbal de los Ríos y Rafael León. También se incrementaron las colaboraciones externas con otros químicos médicos del CSIC, Santiago Conde, Maribel Rodríguez y Alfonso Mayoralas, o de la Universidad Complutense, José Carlos

Menéndez. Dichas colaboraciones se potenciarían más tarde con varias Cátedras de Patrocinio en colaboración con laboratorios farmacéuticos.

Para intentar sacar adelante las patentes generadas por los químicos médicos, en 2011 creamos la "spinoff" DNS Neuroscience (DNS, "Drugs for Neurodegeneration and Stroke") que tiene su sede en el Parque Científico de Madrid (PCM), en el Campus de la UAM en Cantoblanco. Estamos desarrollando también herramientas informáticas in silico para definir el potencial perfil farmacológico, toxicológico y farmacocinético de una nueva entidad química cabeza de serie y de sus derivados. Una tercera línea de DNS se relaciona con el reposicionamiento de medicamentos en uso clínico, buscando indicaciones alternativas en las enfermedades del sistema nervioso. Finalmente, estamos desarrollando otra línea en el campo de los complementos alimenticios y la salud, con énfasis en la memoria.

Como mencionaba anteriormente, la idea IFTH quedaba incompleta sin incluir entre sus actividades la investigación clínica, particularmente en el área de los ensayos clínicos (EECC). Esta línea tuvo su origen en la primera Unidad de Ensayos Clínicos Fase I que creamos en la Facultad de Medicina, de la mano de los profesores Pedro Sánchez García y Jesús Frías. Posteriormente, esta línea se potenció con la creación del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital de La Princesa. Actualmente tenemos conveniadas tres de estas unidades con un total de 48 camas y una experiencia acumulada de más de 200 ensayos clínicos fase I. Pero en los últimos años la actividad del IFTH en este área abarca también las fases más avanzadas (II, III y IV) de los ensayos clínicos, a nivel nacional e internacional.

La idea IFTH no tenía futuro si no la expandíamos fuera del Departamento de Farmacología y de la UAM. Pronto nos dimos cuenta de ello y creamos la Red GENN, mucho antes de que tomara cuerpo la idea IFTH. En 1984 se nos ocurrió crear un grupo de investigadores del Departamento de Neuroquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Alicante y del DFT de la UAM, que inicialmente nos reuníamos dos veces al año y que luego se convertiría en el Grupo Español de Neurotransmisión y Neuroprotección (Red GENN). Esta Red ha generado decenas de colaboraciones entre científicos de España e Iberoamérica y a sus reuniones anuales acuden unos 70 a 100 participantes. La Reunión número 37, organizada por miembros del IFTH en la Universidad de Granada, se celebró en esta bellísima ciudad en diciembre de 2016. Como novedad, cabe resaltar que a ella asistieron también los miembros del IFTH que se dedican a los ensayos clínicos; durante 3 días, cada grupo celebró sus reuniones por separado pero hubo una sesión conjunta sobre I+D del Medicamento y las relaciones del IFTH con la industria farmacéutica. La reunión número 38 se organizó en Almagro, la capital española del teatro, por miembros del IFTH de la Universidad de Castilla La Mancha. La 39 se ha celebrado en Avilés, y la 40 la celebraremos en algún lugar con encanto de los alrededores de Madrid, en diciembre de 2019.

El IFTH, que creó e impulsó la Red GENN, también gestiona y coordina cada reunión con el Comité Local (por ejemplo, en el caso de Granada con Enrique Cobos y Ángeles Montilla). Posteriormente, también creó y ha coordinado la Reunión Anual de los Farmacólogos de la Comunidad de Madrid (FARMADRID), que se celebra a finales de junio en una de las universidades, hospitales o empresas farmacéuticas de Madrid. La reunión Farmadrid-25 se celebró en julio de 2016 en la Facultad de Medicina de la UAM, con la participación de 150 químicos médicos y farmacólogos. Finalmente, en junio de 2016, el IFTH creó, gestionó y organizó en Madrid la I Jornada sobre los Ensayos Clínicos Fase I en España y está preparando la IV Jornada que se celebrará en 2019. Estas redes de investigadores son una de las riquezas del IFTH, que le dan sentido y permiten su progresiva consolidación.

Pero con ser importante, la I+D+i del medicamento no es la única actividad del IFTH, que desarrolla también una intensa labor de formación de personal experto en I+D del Medicamento. Con sus másteres en Monitorización de Ensayos Clínicos (20 ediciones) y en I+D del Medicamento (8 ediciones) hemos contribuido a la inserción laboral de más de sus 800 alumnos licenciados y doctores, en los entornos de la I+D del Medicamento, léase en empresas farmacéuticas, CRO ("Contract Research Organisations"), unidades hospitalarias de investigación clínica y sociedades científicas médicas.

Aún cuando el IFTH ha compartido y comparte los laboratorios y despachos del DFT en la Facultad, en los últimos años su crecimiento ha obligado a la ubicación de su sede central en el Parque Científico de Madrid, en el Campus de la UAM. Sin embargo, su relación con el DFT continúa siendo muy estrecha y fructífera. El camino recorrido sugiere que debemos ver con cierto optimismo la idea original en el sentido de convertir al IFTH en un centro internacional de referencia en I+D del medicamento. Creemos que en el próximo quinquenio podremos mantener esta tendencia creciente, sin prisa pero sin pausa, para así consolidar la idea IFTH, albergándola en un edificio propio en el Campus de la UAM. En ello están la actual directora del IFTH, profesora Manuela García López y el director de la FTH, don Arturo García de Diego. Su idea es crear un Centro Mixto FTH-IFTH en la UAM. Con la cercana ayuda de algunos colaboradores, particularmente de los profesores Luis Gandía y Francisco Abad, entre otros muchos, es harto probable que el futuro de la idea IFTH será halagüeño.

## **5. LA EMOCIÓN DE DESCUBRIR**

La Academia Nacional de las Ciencias de los Estados Unidos de América difundió hace un tiempo un opúsculo dirigido a los jóvenes que emprendían una carrera científica. Para ilustrar las emociones inherentes al descubrimiento científico narraba una historia relacionada con la conjugación entre paramecios:

*<<Corría el año 1937 cuando, en su laboratorio de la estadounidense Universidad John Hopkins, el joven Tracy Sonneborn buscaba las condiciones precisas para que dos tipos de paramecios formaran una especie de puente por el que pudieran intercambiar material genético. Durante varios meses, Tracy había estado mezclando varias parejas de paramecios utilizando los más variados medios de incubación, sin resultado alguno. Tras una jornada de trabajo agotador y, cuando a altas horas de la noche se preparaba para irse a casa, mezcló una última pareja de paramecios que comenzaron a conjugarse entre sí y a formar agregados. Presa de una excitación rayana en el delirio buscó por los desiertos laboratorios a algún colega para compartir con él tamaño acontecimiento. No encontró a nadie. Corrió al vestíbulo del edificio y arrastró al vigilante hasta el microscopio para que observara la espectacular reacción. Es probable que el vigilante creyera que el joven biólogo sufría un ataque de locura y que no entendiera la importancia del experimento de Tracy Sonneborn, que abrió la puerta al estudio de la genética de organismos unicelulares protozoarios>>*

*Miguel Hernández*

En sentido parecido se expresaba el profesor Severo Ochoa con el resultado de un descubrimiento relacionado con la oxidación del NADPH:

*<<Pocas veces he sentido una emoción en mi vida igual a aquella que se produjo al ver la aguja del espectrofotómetro moverse en la dirección correcta (indicando oxidación del NADPH) cuando añadí una gota de solución de bicarbonato conteniendo CO<sub>2</sub> a una mezcla de dehidrogenasa isocítrica, alfa cetoglutarato, NADPH e iones manganeso. Recuerdo que salí del pequeño cuarto en que estaba el espectrofotómetro, gritando: Venid, venid a ver esto. Mi entusiasmo me había hecho olvidar que eran las nueve de la noche y que en el laboratorio no quedaba nadie>>*

El tercer ejemplo se relaciona con una pequeña molécula sintetizada en los Laboratorios Bayer, el BayK8644. El profesor Friedrich Hoffmeister me facilitó unos miligramos de la misma. El experimento se desarrolló con los precarios medios e infraestructuras del Campus de San Vicente del Raspeig cuando, a principios de los años de 1980, iniciaba su andadura la joven Universidad de Alicante.

Yendo Victoriano Mandado a la búsqueda de gatos por los pueblos de Alicante; o yo mismo trayéndolos de Madrid en mi Renault-12, con mis dos hijos pequeños y mi esposa; aprendiendo el joven médico Francisco Sala a perfundir la adrenal de gato con la colaboración de los alumnos internos, estudiantes de medicina Luis Gandía y Rosalba Fonteriz; transportando Miguel Ángel Company y yo mismo la pesada bombona de gas carbógeno por el Campus de San Vicente del Raspeig con una carretilla, y subiéndola por una escalera al primer piso del edificio de farmacología y bioquímica; estudiando Salvador Viniegra y Juan Antonio

Reig la captación de calcio por las células cromafines en una precaria instalación radiactiva; o analizando Jesús Frías la unión de un radilgando a su receptor, ... pudimos culminar en pocos meses un trabajo que demostraba por vez primera, con la ayuda del Bayk8644, que el canal de calcio del subtipo L controlaba la secreción suprarrenal de adrenalina en situaciones experimentales de acusado estrés. Cada experimento era una victoria pues su resultado salía según lo previsto: el Bayk8644 mantenía abierto el canal de calcio y por ende, Salvador y Juan Antonio venían emocionados a contarme que había un aumento drástico de la captación de calcio; por su parte, Paco, Rosalba y Luis daban gritos de júbilo cuando observaban que el Bayk8644 subía a los cielos la secreción de adrenalina. Si estas emociones fueron intensas, mucho más lo fueron las que sentimos cuando el Editor de la emblemática revista Nature nos comunicaba, en 1984, que aceptaba nuestro trabajo.

En su libro "Reglas y consejos sobre investigación científica", don Santiago Ramón y Cajal recogió toda la belleza y emociones implícitas en la práctica de la ciencia. Desde hace años regalamos este libro a los estudiantes de doctorado de nuestro IFTH/UAM y, más recientemente, nuestro decano, el profesor Juan Antonio Vargas, también lo regala a los estudiantes de medicina recién graduados. Ochoa dice de este libro:

*"Se trata de uno de los libros que más he leído y releído en mi vida porque no ha habido nadie en nuestra época, a quien yo haya admirado tanto como a Cajal. Este libro de don Santiago, debería ser lectura obligatoria de todos los estudiantes de los últimos cursos de bachillerato. En España, hoy día, se fomenta y promueve escasamente la investigación y es un hecho incontrovertible que en épocas recientes la grandeza de un país se mide no solo en función de sus contribuciones al arte y a la literatura, en las que España ha sobresalido siempre, sino también en función de sus contribuciones al aumento del caudal de nuestros conocimientos de la naturaleza, del mundo en que vivimos y, en conjunto, del mundo entero." En esta dirección va una de sus frases dirigidas a los jóvenes, que pude leer en un lugar destacado del Museo Severo Ochoa de Luarca, su pueblo natal:*

*<<Si os apasiona la ciencia haceros científicos. No penséis lo que va a ser de vosotros. Si trabajáis firme y con entusiasmo, la ciencia llenará vuestra vida>>*

Cuando los periodistas preguntaron a Salvador Moncada por su exclusión del Premio Nobel concedido al óxido nítrico contestó que "los científicos no trabajamos para que nos den premios. Si nos los dan son bienvenidos; pero la recompensa a nuestro esfuerzo está en la belleza de la práctica de la ciencia, en su valor intrínseco", apuntó Moncada.

## 6. PUBLICAR O PERECER: LA OBSESIÓN FACTOR DE IMPACTO

Luigi Anastasia, un químico orgánico que trabaja en la Universidad de Milán, publicó en 2013 un comentario en la revista *Drug Discovery Today* que tituló “Ser un científico hoy: ¿nos divierte todavía?”. Su contenido viene a colación para contrastar la ciencia que antaño practicaban Santiago Ramón y Cajal, Otto Loewi, Henry Dale, Bernard Katz o Severo Ochoa, con la práctica actual de la ciencia. Anastasia resume certeramente las actividades que actualmente desempeña un profesor de universidad: 50 correos electrónicos esperando respuesta, redacción de un proyecto de investigación para presentar en una convocatoria con plazos cortos, dos o tres manuscritos para evaluar con urgencia, la tesis de un colaborador que requiere una revisión extensa, las fútiles reuniones de departamento, la revisión por tercera vez de un manuscrito para el que los evaluadores piden nuevos experimentos, mantenerse al día con la jungla de datos poco contrastados que aparecen en el número creciente de revistas en soporte electrónico, la obsesión por publicar en revistas con el mayor impacto posible. Un científico del siglo XXI se cataloga según la suma algebraica del dinero que consigue para sus proyectos, más el factor de impacto total de sus publicaciones, más su índice h, más el número de citas que reciben sus artículos. Estos parámetros han matado la verdadera esencia de la ciencia es decir, disfrutar con su práctica a la vez que pueda ser útil a la sociedad.

Hace unos cuatro años solicité, como investigador principal, la financiación por el MINECO de un proyecto de investigación. Los comentarios de los evaluadores fueron positivos y el proyecto se financió. Curiosamente, comentaron que mi grupo era productivo pero que publicábamos en revistas de mediano impacto. ¿Qué quería decir mi anónimo colega científico con mediano impacto? ¿Comparado con qué? Porque nuestros trabajos, los de los químicos médicos, los electrofisiólogos y los neurofarmacólogos de mi Instituto Teófilo Hernando solemos publicar en revistas científicas clásicas, con una historia centenaria o casi centenaria de fisiología o farmacología. ¿Acaso el 5 de factor de impacto de la revista *Journal of Physiology*, la revista portavoz de la *Physiological Society* británica en la que desde hace más de 100 años han publicado su mejor trabajo decenas de Premios Nobel, ó el 4.5 de factor de impacto de la histórica revista alemana *Pflüger's Archiv* *European Journal of Physiology*, o el 4 de factor de impacto del *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, la revista portavoz de la Sociedad de Farmacología de los EEUU, desmerecen de otras revistas de biología molecular, genética o medicina, con mayores factores de impacto?

Los científicos deberíamos huir de las modas como de la peste; debemos seguir con fidelidad nuestra línea de trabajo y perder el miedo a la famosa frase “publicar o perecer” pues, en cualquier caso, aunque publiquemos cientos de artículos en las modernas revistas con mayor factor de impacto, solo para cumplir con las exigencias y presiones de los burócratas de la ciencia, no vamos a ser más felices ni vamos a aportar nada útil a la

sociedad, que paga nuestros salarios. Es, pues, necesario y urgente que planteemos cara a esos burócratas para que nos dejen trabajar y disfrutar de la ciencia, como hicieron nuestros mentores antaño y que, por cierto, condujeron a descubrimientos grandes, medianos o pequeños pero que en conjunto, han sido harto beneficiosos para la sociedad. En este contexto, cabe destacar los fantásticos descubrimientos recientes de los antivirásicos directos tipo sofosbuvir con potencial para curar la hepatitis C, los inhibidores tinib de tirosina cinasa que han revolucionado el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, los anticuerpos monoclonales que mejoran drásticamente la calidad de vida de los pacientes que padecen cáncer, psoriasis, artritis reumatoide o enfermedad inflamatoria intestinal o la inmunoterapia en el cáncer. Estos espectaculares logros de la buena ciencia no tienen nada que ver con la obsesión factor de impacto.

Entre la dicotomía de “publicar o perecer” a cualquier precio, y la pausada práctica de la ciencia, con toda su grandeza y belleza, los investigadores de hoy tenemos que encontrar un compromiso para seguir divirtiéndonos haciendo buena ciencia que mejore el bienestar de la sociedad. Para ilustrar esta idea, resumiré un artículo de 1975 sobre un trabajo que fue parte de mi tesis doctoral dirigida por el profesor Pedro Sánchez García, y tres artículos de mi laboratorio que se han publicado recientemente.

El artículo de 1975 se publicó en el “British Journal of Pharmacology”, la revista portavoz de la Sociedad Británica de Farmacología. En el artículo exploramos la hipótesis de que la inhibición de la monoamino oxidasa (MAO) mitocondrial prevenía la degradación de la noradrenalina, prolongando así su efecto inotrópico positivo, debido a la mayor liberación del neurotransmisor en las terminaciones nerviosas simpáticas del corazón. Aunque esta idea podría haber tenido una proyección clínica en lo que respecta a la interacción entre los antidepresivos inhibidores de la MAO y ciertos alimentos ricos en tiramina, aquellos experimentos no iban más allá de la curiosidad por conocer la fisiología de una sinapsis periférica utilizando los inhibidores de la MAO y la cocaína como herramientas farmacológicas.

Los tres artículos recientes, 40 años después, también plantean una hipótesis de partida, pero con un peso de traslación a la clínica mucho mayor. En el primero de ellos, que apareció en 2015 en el “British Journal of Pharmacology”, Rafael León sintetizó un compuesto híbrido resultado de la fusión de antioxidante melatonina con el inductor del factor de transcripción Nrf2 sulforafano. El híbrido melatonina-sulforafano resultó tener propiedades neuroprotectoras y potencial terapéutico para tratar las enfermedades neurodegenerativas y el ictus.

Nuestro segundo artículo de 2016 vio la luz en “The Journal of Physiology”, una revista centenaria portavoz de la Sociedad Británica de Fisiología. Este trabajo partía de una hipótesis básica que hemos explorado en mi laboratorio, en colaboración con el laboratorio del profesor Javier García Sancho de la Universidad de Valladolid, durante las dos últimas décadas. La hipótesis implica a la mitocondria como

reguladora de la homeostasia del calcio mensajero en los procesos de liberación por exocitosis de los neurotransmisores. Para explorar esta hipótesis necesitábamos una molécula que bloqueara selectivamente el intercambiador sodio-calcio de la mitocondria, que sintetizó Cristóbal de los Ríos en el Instituto Teófilo Hernando y acuñó como ITH12662. Esta estrategia sintética tiene como trasfondo la búsqueda de nuevas dianas para la neuroprotección farmacológica.

El tercer artículo acaba de aparecer en la revista "Neuropharmacology" y explora el efecto neuroprotector del IG20, un curioso compuesto sintetizado en el laboratorio de Alfonso Fernández Mayoralas en el Instituto de Química Orgánica General del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Esta molécula es un sulfoglicolípido que remeda al sulfátido endógeno implicado en la síntesis y estabilización de la mielina. Hemos demostrado, además, que el IG20 posee efectos neuroprotectores y que tiene potencial para facilitar la neurorreparación por prevenir la formación de la cicatriz glial que se forma tras un traumatismo de la médula espinal.

Del análisis comparativo de un trabajo de laboratorio de 1975 con otros recientes, se deducen algunos hechos curiosos. Llama la atención que en el artículo de 1975 solo lo firmáramos dos autores mientras que en lo más recientes, los autores somos entre 9 y 13. Ello tiene una explicación lógica: mientras que el artículo de 1975 tan solo exploraba la fuerza de contracción del corazón como indicadora de la neurotransmisión simpática, en los artículos recientes se utilizan varias técnicas y modelos experimentales, fruto del progreso de la biología molecular. Esta complejidad metodológica no está al alcance de un solo laboratorio y por ello, hoy la ciencia se practica en colaboración con varios grupos de investigadores. Un segundo aspecto a destacar es la mayor proyección de los esfuerzos científicos hacia potenciales aplicaciones clínico-terapéuticas, caso de las actividades de nuestro Instituto Fundación Teófilo Hernando.

## **7. SIN PIEDRAS NO HAY ARCO**

Creo que los grandes descubrimientos científicos han podido hacerse solo porque sus protagonistas se apoyan en otros descubrimientos más modestos. En este contexto, se me ocurre que si James Watson y Francis Crick no hubieran conocido las fotografías de los estudios cristalográficos que sobre el ADN habían obtenido Rosalind Franklin y su discípulo Maurice Wilkins, no habrían sospechado que el ADN parecía tener forma helicoidal y no habrían descifrado su estructura. Tampoco Erwin Neher y Bert Sakmann habrían llegado al descubrimiento de las técnicas de patch-clamp si no hubieran conocido los experimentos de Bernard Katz sobre el músculo denervado, que expresa muchos más canales iónicos para la acetilcolina. Pero con ser importantes, estos experimentos no alcanzan el nivel de las grandes teorías que intentan explicar la naturaleza, la vida, el cosmos, el pensamiento humano. Sin embargo, ese abismo que existe

entre los creadores de teorías generales y los que hacen “descubrimientos intermedios”, se convierte en una gran sima entre estos últimos y los “científicos de a pie”, entre los que me encuentro.

Esos investigadores de a pie podrían ser los que describen una nueva mutación de un gen, la regulación de un receptor farmacológico, o la caracterización de un fármaco más selectivo para un determinado tejido; los que corroboran en su modelo biológico favorito lo que ya se sabe de otros tejidos, por ejemplo, que un canal iónico neuronal difiere en su cinética de apertura y cierre del otro cardíaco, que el transporte axoplásmico de materiales se bloquea por un nuevo compuesto que nos ha facilitado un colaborador químico; los que encuentran el virus o la bacteria causante de una nueva enfermedad, o los que sintetizan un híbrido molecular dotado de propiedades farmacológicas complementarias.

Como muchos de mis antiguos jóvenes colaboradores, en las paradas del camino me he preguntado si valía la pena la investigación que, con gran esfuerzo y medios limitados, hacíamos los investigadores de a pie. Afortunadamente, ha habido un buen puñado de mis amigos colaboradores que han continuado, y continúan haciendo buena ciencia. Buen ejemplo de ello son los profesores Luis Gandía, Manuela García López, Antonio Artalejo, Valentín Ceña, María de los Ángeles Moro, Jesús Hernández Guijo, Carmen Montiel, Jesús Frías, Francisco Abad, Pedro Zapater, Ricardo Borges, Afonso Caricati-Neto, Jorge Fuentealba, Ana Cárdenas, Rosario Maroto, Javier Egea, Cristóbal de los Ríos, Rafael León, Antonio Miguel García de Diego, Silvia Lorrio, Ricardo de Pascual, Esperanza Arias, Fernando Padín, Juan Antonio Reig, Almudena Albillas, Luis Miguel Gutiérrez, Mercedes Villarroja, Salvador Viniegra, Ana Ruiz Nuño, María Cano Abad, Francisco Sala..., por nombrar solo unos cuantos de los 69 a los que he dirigido sus tesis doctorales y otros que han hecho su posdoctorado en mi laboratorio. De hecho, siempre he creído que mis contribuciones a la ciencia española durante casi medio siglo son indirectamente atribuibles más al trabajo que realizan esos antiguos colaboradores en sus respectivos centros académicos, que al trabajo propio hecho en mi laboratorio.

Conozco a científicos jóvenes y brillantes que al hacerse estas preguntas han tirado la toalla prematuramente; eso sí, después de haber alcanzado el inamovible estatus de funcionario. También conozco a otros excesivamente competitivos, obsesionados por publicar decenas de artículos para acumular el mayor factor de impacto posible. Pero entre el cómodo escéptico y el feroz competitivo todavía abundan, por suerte, los científicos que pausadamente, sin prisas pero sin pausas, han hecho ciencia de calidad con aportaciones relevantes. Recuerdo a William Douglas y los procesos de acoplamiento estímulo-secreción, a Henry Dale y la transmisión química del impulso nervioso, a Fernando de Castro y sus estudios en el cuerpo carotídeo, a Sada Kirpekar y la neurotransmisión sináptica.

¿Qué nos mueve a continuar la práctica de la ciencia, el afán de notoriedad, la fama, el deseo de convertirnos en benefactores de la humanidad, la mejora de nuestro currículum para promocionarnos? No puedo hablar por mis colaboradores. En cuanto a mí, ya jubilado, continúo como profesor emérito de la UAM con el mismo anhelo investigador que cuando hacía mi posdoctorado en Nueva York. Simplemente, la investigación es un reto constante para mi cerebro y su práctica me mantiene atento, informado y divertido.

Camilo José Cela aseguraba que la independencia y la creatividad nos acercan a los dioses. ¿Es este anhelo el que nutre la infatigable tarea del científico, que quiere caminar por caminos no recorridos por otros? El íntimo placer que produce subir un nuevo peldaño con un pequeño descubrimiento y la idea de que, paso a paso, se puede alcanzar el cielo de esos dioses creadores con un gran descubrimiento, aportan la energía necesaria para proseguir cada día, año tras año, intentando desvelar los secretos de un determinado sistema biológico.

Durante una de sus visitas a mi laboratorio llevé al profesor Emilio Carbone, un neurocientífico de la Universidad de Turín, a una excursión por la Sierra de Navacerrada y la Granja de San Ildefonso. Al caer la noche, nos dirigimos a Segovia; cuando llegamos a la ciudad, pasada una curva, apareció en todo su esplendor el iluminado Acueducto. Ante las decenas de arcos que, superpuestos unos sobre otros, componen esta milenaria y grandiosa obra de ingeniería romana, cabe preguntarse qué piedras graníticas son las más importantes para sostener cada arco y, lo que es más importante, el bellissimo conjunto formado por todos ellos. Haciendo un parangón entre el Acueducto y el edificio del saber científico, también cabe preguntarse por la contribución de los pequeños, medianos y grandes descubrimientos, a su mantenimiento y esplendor. La respuesta podríamos encontrarla en la conversación entre Kublai Kan y Marco Polo, mencionada anteriormente. Como a Emilio Carbone y a mí en el siglo XX, imagino a Marco Polo y Kublai Kan contemplando extasiados el Acueducto de Segovia en el siglo XIII:

*-¿Pero cuál es la piedra que sostiene cada uno de los numerosos arcos?; pregunta Kublai Kan.*

*-El Acueducto no está sostenido por esta o aquella piedra, responde Marco Polo, sino por la línea de los arcos que ellas forman.*

*Kublai Kan permanece silencioso, reflexionando: Después añade:*

*-¿Por qué me hablas de las piedras? Son solo los arcos los que me importan.*

*Marco Polo responde:*

*-Sin piedras no hay arcos ni Acueducto.*

Pues eso, las enormes piedras de granito que sostienen la base de los arcos y de la ciencia, la teoría de la gravitación universal, de Isaac Newton, la de la relatividad de Albert Einstein, la de la evolución de las especies de Charles Darwin o la teoría neuronal de Santiago Ramón y Cajal;

también el Acueducto esta sostenido por piedras medianas que forman los arcos intermedios, descubrimientos notables como el óxido nítrico de Robert Furchgott y Salvador Moncada, la naturaleza química de la neurotransmisión de Otto Loewi y Henry Dale; y piedras más ligeras de cientos de descubrimientos menores, hechos por los científicos de a pie, sin los cuales no serían posible los intermedios y los grandes descubrimientos. Todos están entrelazados y todos contribuyen a la belleza y sostenibilidad del edificio de la ciencia.

## 8. COROLARIO: SÍ QUE SE PUEDE

En España se puede y se debe hacer buena ciencia. En un reciente libro de la Fundación Lilly, llamado "Reflexiones sobre la Ciencia en España", se hace un extenso análisis de la situación actual de la ciencia española. Para documentar la práctica de ciencia excelente, el libro incluye una sección final llamada "se puede hacer", con ejemplos de Centros en los que se practica buena ciencia. Uno de estos centros es el Instituto de Neurociencias CSIC-UMH, cuyo origen y evolución comenta el profesor Juan Lerma, anterior director del Instituto.

Para salir del furgón de cola del tren de la ciencia europea (en palabras de don Severo Ochoa), necesitamos invertir más, tanto pública como privadamente, recuperar a los cientos de jóvenes investigadores españoles competentes que trabajan en el extranjero, hacer atractiva la práctica científica para que vengan a trabajar a nuestras universidades y centros de investigación científicos de renombre de otros países, crear la carrera profesional científica que dote a los jóvenes investigadores de cierta estabilidad, reforzar la difusión de la ciencia a la sociedad, o introducir en la educación secundaria material docente que resalte la importancia que ha tenido la ciencia para el progreso y el bienestar de la sociedad.

Para implementar algunas de estas actividades, con la colaboración del IFTH/UAM, creamos en 2002 la Fundación de Estudios Médicos de Molina de Segura (FEM). Hay que destacar tres de sus actividades: (1<sup>a</sup>) Impartir conferencias de divulgación sobre avances científicos-médicos, dirigidas a la población general (casi dos centenares); (2<sup>a</sup>) realizar seminarios de introducción a la ciencia impartidos por jóvenes científicos, dirigidos a los alumnos de bachillerato de los seis institutos de Molina de Segura; y (3<sup>a</sup>) becar a los mejores alumnos de bachillerato para que hagan un curso teórico-práctico de introducción a la ciencia, en el Laboratorio XLAB de la Universidad de Gotinga, Alemania.

También el IFTH, en colaboración con el DFT, implementó en 1977 el Minicongreso de Farmacología de los Estudiantes de Medicina de la UAM, que actualmente va por la edición número 40. Su objetivo es que los estudiantes futuros médicos se familiaricen con el método científico, con la idea de despertar su inquietud por la investigación. En el curso 1982-1983 implementamos esta idea también en la naciente Universidad de

Alicante. Posteriormente, este Minicongreso evolucionó hacia una concepción mucho más amplia y ambiciosa, convirtiéndose en el Congreso Nacional de Estudiantes de Medicina, que organizan cada año los estudiantes de la Facultad de Medicina de la UMH.

Mi admirado don Miguel de Unamuno, que no debió leer “Las Reglas y Consejos sobre Investigación Científica” de don Santiago Ramón y Cajal, pronunció una frase que cayó como pesada lápida sobre la siempre raquítica ciencia española: “*Que inventen ellos*”. Justamente, Cajal defendía la idea opuesta: “*Inventemos nosotros para que los españoles dejemos de ser esclavos tecnológicos y científicos de los países más desarrollados*”.

En las manos de nuestros jóvenes investigadores está ubicar a la ciencia española siquiera en un vagón intermedio del tren de la ciencia europea. Miguel Hernández lo propuso con claridad, aunque fuera en otro contexto histórico:

*La juventud siempre empuja,  
la juventud siempre vence,  
y la salvación de España  
de su juventud depende.*

**¡¡MUCHAS GRACIAS!!**