

Rector Magnífico de la Universidad de Burgos

Autoridades Académicas

Excelentísimas e Ilustrísimas autoridades

Queridos amigos, compañeros, familiares y colegas,

Es un gran honor para mí el recibir un título Honoris Causa por la Universidad de Burgos, la ciudad donde nací y viví hasta los 16 años. Quiero agradecer todo el apoyo que he recibido durante mis años de formación por parte de muchas personas y allegados, así como las distintas becas y ayudas del gobierno español que me permitieron el poder llegar a trabajar como virólogo e inmunólogo, y el poder juntar un equipo para investigar las relaciones virus-huésped responsables de enfermedad así como de elaborar nuevas técnicas de desarrollo de vacunas contra enfermedades tan distintas como la gripe y el cáncer.

Desde muy pronto me fascinó la biología y los mecanismos responsables de la vida. Le debo mucho a mi madre y a Don Evelio, director de la Escuela Primaria Padre Manjón a la que acudí durante mis primeros años, por haberme inculcado la pasión por la lectura, la cual abre mucho la capacidad intelectual y de establecer conexiones entre distintos hechos, aparentemente sin relación, algo muy importante para la capacidad investigadora. Pero fue durante mis años de instituto, en el Liceo Castilla de los Hermanos Maristas, cuando mi vocación y pasión por la biología se definieron, gracias sobre todo a las clases del profesor Juvenal. De esa época conservo grandes amigos, muchos de las cuales están hoy aquí conmigo, así como uno de mis hobbies favoritos, que es coleccionar insectos.

Fue entonces cuando decidí que quería estudiar Biología en la Universidad, y debo de agradecer a mis padres que siempre me estimularon a pensar y actuar según mi vocación y me apoyaron sin reservas en mi decisión, a pesar de que entonces, y también ahora, la carrera de biólogo tiene muy pocas salidas profesionales. Por ser estudiante de Castilla-León la Universidad que me correspondía para estudiar Biología era la de Salamanca, y es así como en los años ochenta me convertí en un estudiante de Biología en Salamanca, donde pasé 9 años de mi vida, 5 años de licenciatura más 4 años de doctorado.

En Salamanca no sólo aprendí a investigar, gracias sobre todo a mi mentor y gran amigo, desgraciadamente fallecido recientemente, el Profesor Enrique Villar, que me admitió en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular en el tercer año de carrera, sino que también conocí a mi futura mujer y madre de nuestros hijos, Ana, con la cual he tenido la fortuna de compartir nuestras carreras, siendo los dos biólogos e investigadores primero como estudiantes en Salamanca y luego en los Estados Unidos, donde ahora ella maneja un equipo de

investigación en virus dengue que la ha llevado a ser la mujer investigadora con más financiación en el campo de la Microbiología por parte del gobierno de los Estados Unidos, por encima de muchos, incluido yo mismo. Sin su constante apoyo, sacrificios y colaboración intelectual no habría podido llegar a donde estoy ahora.

Salamanca en los ochenta era un paraíso para los estudiantes. Con la apertura de las libertades en España después del franquismo, Salamanca no sólo era un centro intelectual y vibrante al que acudían estudiantes con ideas y sueños nuevos, sino también una gran ciudad de la noche, donde se podía pasar el tiempo en compañía de amigos y compañeros hasta altas horas de la madrugada, compaginando la diversión con los estudios. Las amistades que forjé en esa ciudad estudiantil han permanecido para siempre conmigo, y quiero agradecer a mis amigos y antiguos compañeros de piso de aquella época, los cuales han acudido a compartir conmigo esta ceremonia, así como al resto de los compañeros de Universidad que me acompañaron durante mis años de tesis en la Facultad de Biología, tanto en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, donde hice mi tesis doctoral, como en los Departamentos de Microbiología, Citología, Fisiología Vegetal y Animal y Genética, entre otros. El grupo de becarios realizando tesis y tesis doctorales en esa época estábamos muy unidos, nos apoyábamos los unos a los otros, compartimos instrumentos, protocolos, frustraciones, anhelos y pasiones investigadoras. De esa época también quiero agradecer a mi mentor, que ya mencioné, el Doctor Enrique Villar, un gran apasionado de la ciencia y excelente educador y científico, y al Profesor D. José Cabezas, entonces director y catedrático del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, que me apoyaron y ayudaron en todo instante. D. José, con su rigor académico y pasión por los gangliósidos y la ciencia han sido para mí siempre modelos a seguir, pero muy difícil de alcanzar.

Fue durante los años de mi tesis cuando entré en contacto directo con el mundo de los virus. El Departamento tenía una rama fuerte de investigación en enzimas que participan en procesos de procesamiento de azúcares, las glicosidasas, y mi mentor Enrique Villar tuvo la gran visión de ampliar su estudio no sólo a las enzimas de humanos y animales, sino a glicosidasas que se encuentran en algunos virus y que participan en su ciclo de replicación. Fue así como empecé a trabajar en una enzima de un virus de aves, el virus de la enfermedad de Newcastle, con la capacidad de romper ácidos siálicos de los azúcares de las células del huésped, facilitando su propagación. Esta enzima, llamada sialidasa o neuraminidasa, también se encuentra presente en el virus de la gripe, donde tiene una función similar. De hecho los antivirales más usados hoy en día contra la gripe se basan en la inhibición de la actividad enzimática de la neuraminidasa viral, la misma proteína con la que trabajé durante mi tesis. Usando técnicas bioquímicas, mi trabajo se centró en la purificación y caracterización de las neuraminidasas del virus de la enfermedad de Newcastle y de la gripe, con el objetivo de conocer con más detalle sus funciones y los

mecanismos por los cuales procesan ácidos siálicos de las glicoproteínas de la célula huésped, facilitando la dispersión de los virus.

En 1990 defendí mi tesis doctoral, y pocos meses más tarde, me casé con Ana y los dos nos fuimos a Estados Unidos, a Nueva York, yo con una beca postdoctoral, y Ana, recién licenciada en Biología, con la determinación de buscar trabajo en Nueva York como bióloga. Como nos fuimos justo después de casarnos, y ya no volvimos, mi mujer bromea que estamos todavía celebrando nuestra luna de miel en Nueva York, algo con lo que yo estoy completamente de acuerdo, no solo porque cualquiera le lleva la contraria a mi mujer, sino porque los dos seguimos enamorados locamente. Tuve la gran suerte de ser admitido en el laboratorio del Dr. Palese, catedrático del Departamento de Microbiología del Hospital Mount Sinaí, el cual supo ver en mí a un joven emprendedor con una gran pasión científica, a pesar de que mis conocimientos de inglés eran muy primitivos, hasta tal punto que necesitaba a Ana, mi mujer, de intérprete para poder entenderme durante los primeros meses en el laboratorio. El Dr. Palese, Peter, como lo llamamos todos los que le conocemos, no sólo me brindó la oportunidad de poder investigar en su laboratorio, sino que ofreció a Ana el trabajar como voluntaria para adquirir experiencia que luego la sirvió para poder ser admitida a hacer una tesis doctoral en Inmunología en el Mount Sinaí. En 1991, cuando entramos a formar parte de su grupo de investigación, Peter había logrado desarrollar métodos para poder introducir mutaciones en el virus de la gripe y estudiar su impacto biológico, algo revolucionario dentro de los virus de RNA negativo, a los que pertenece el virus de la gripe y otros virus de gran importancia, como los del sarampión, las paperas, la rabia, y el Ebola, entre otros. Durante los años que formé parte de su equipo, nuestro objetivo investigador principal era el encontrar técnicas de Biología Molecular para la generación de virus de la gripe a partir exclusivamente de plásmidos de DNA, algo que por fin logramos en 1998, lo cual abrió nuevas puertas para la generación de nuevas vacunas mejoradas y para el posible uso de virus como el de la enfermedad de Newcastle, que solo causa enfermedad en aves, para el tratamiento del cáncer, mediante la introducción de cambios genéticos que lo hacen estimular la respuesta inmune contra células cancerosas.

Las nuevas técnicas que desarrollamos conjuntamente Peter y yo, con la ayuda de Erwin Fodor y George Brownlee en Oxford, abrieron la puerta para los últimos grandes descubrimientos sobre los virus de la gripe. Las posibilidades de investigación con esas nuevas técnicas eran numerosas: estudiar causas de enfermedad severa en casos de gripe, la respuesta inmune, el salto de un huésped a otro y el origen de las pandemias de gripe, así como el desarrollo de vacunas y antivirales. Fue entonces que Peter me ofreció una posición en el Departamento como investigador independiente, a la vez que mi mujer defendía su tesis en Inmunología y encontraba un trabajo postdoctoral también en Mount Sinaí. Mi primer proyecto financiado por el gobierno de los Estados Unidos fue el uso de vectores del virus de la gripe contra el cáncer, una línea de investigación que ha culminado con trabajos conjuntos con investigadores del grupo de Enrique

Villar en la Universidad de Salamanca, entre ellos, Juan Ayllón, mi padrino en este reconocimiento, que vino a mi laboratorio en New York después de defender su tesis en Salamanca y que ahora está aquí en la Universidad de Burgos, y Sara Cuadrado, que aún está en mi laboratorio de NY, utilizando lo que consideramos un virus mucho más potente como agente antitumoral, el mismo virus con el que inicié mi carrera investigadora, el virus de la enfermedad de Newcastle. Los ensayos clínicos con estos vectores para el tratamiento de cáncer van a comenzar este otoño.

Entre otros logros que se derivaron de mi equipo investigador, cabe resaltar el desarrollo de vectores vacunales contra la malaria, HIV y otras enfermedades, en colaboración con Mariano Esteban, Juan Ramón y Lolo, entonces en NY y ahora en Madrid; el desarrollo de vacunas en aves que protegen a la vez contra el virus de la enfermedad de Newcastle y de la gripe aviar, que se están usando en la actualidad en México; la identificación por primera vez de inhibidores virales de interferón, primero en gripe, pero luego en otros virus como Ebola, dengue y Zika, fiebre de Lassa, fiebre hemorrágica de Crimea y Congo; y el uso de virus mutados que no inhiben el interferón como vacunas, actualmente usados para prevenir gripe porcina en EEUU. Cabe resaltar también los estudios que realizamos con el virus de la gripe de 1918, la llamada gripe española. Esta cepa del virus de la gripe, que se extinguió, causó más de 50 millones de muertos en todo el mundo, y las razones por las que esa cepa fue tan virulenta se han desconocido hasta que este virus se secuenció a partir de material genético del virus que todavía se conservaba en tejidos de pulmón preservados en cuerpos congelados de pacientes que murieron en Alaska de gripe en 1918 y que fueron enterrados en una fosa en la que estuvieron congelados desde el 1918 debido al clima frío de Alaska, similar al de Burgos. Usando las técnicas de Biología Molecular que habíamos desarrollado, reconstruimos el virus de la gripe del 1918 a partir de su secuencia genética, y lo caracterizamos en laboratorios de alta seguridad biológica. Estos estudios demostraron que el virus del 1918 era un caso extremo en el que coincidían múltiples factores de virulencia, y que por tanto es difícil que pueda surgir un virus tan especial de nuevo, pero aunque esto no se puede descartar completamente, ahora estamos más preparados ya que sabemos más sobre los factores que determinan la virulencia de virus de la gripe.

Los últimos proyectos destacados en los que nuestro laboratorio está trabajando incluyen la búsqueda de una vacuna universal contra la gripe, que no necesite ser administrada anualmente. Las vacunas actuales sólo protegen, y no a todos los vacunados, contra los virus circulantes en este momento, siempre y cuando contengan antígenos derivados de los virus circulantes, lo cual no siempre ocurre, ya que a veces el virus cambia antes de que lo podamos haber determinado. Y debido a estos cambios, las vacunas se tienen que actualizar cada año y esto hace que se necesite vacunar anualmente contra gripe. Una vacuna universal, como la que queremos desarrollar, induciría protección contra cualquier cepa de virus de la gripe, incluidas gripes pandémicas y

gripes aviarias y porcinas, y se necesitaría administrar solamente una vez en la vida. Somos tres laboratorios en Mount Sinai Hospital, el mío, el de Florian Krammer y el de Peter Palese, los que trabajamos juntos en estas vacunas, que de momento funcionan muy bien en animales, pero que aún tienen que ser probadas en humanos en ensayos clínicos de larga duración, ya que intentamos probar que protegen contra gripe durante muchos años. Teniendo en cuenta que la gripe mata todos los años, no sólo a gente mayor, pero también a gente joven sin que sepamos con certeza qué es lo que hace a alguien más vulnerable, merece la pena el intentar desarrollar estas vacunas, por muy difícil que sea el realizar los ensayos clínicos. Otra línea de investigación seguida en nuestro laboratorio es el utilizar mediciones complejas de genómica y proteómica para averiguar las causas por las que algunos individuos sufren síntomas de gripe más severos que otros, y el encontrar formas de prevenir enfermedad severa basada en estos estudios. Por último, y como ya mencioné, el uso de virus modificados como lucha contra el cáncer es una tercera línea de investigación en nuestro laboratorio, y que esperamos dé resultados satisfactorios en los ensayos clínicos a realizar a finales de este año.

Antes de terminar me gustaría resaltar varios aspectos que considero muy importantes en la vida de un investigador. Primero, para lograr tener una carrera como investigador, se necesita una vocación fuerte, pasión por la investigación, perseverancia, mucho trabajo y suerte. Me considero muy afortunado ya que sin el apoyo de muchos de los que estáis aquí conmigo y muchos otros que no están aquí, entre ellos mis dos hijos, Pilar y Diego, no hubiese logrado hacer lo que hasta ahora he hecho. Pero nada de lo que he hablado hubiera sido posible sin un equipo y sin colaboradores. He sido muy afortunado de tener colaboradores en distintas disciplinas para poder investigar los virus y las enfermedades causadas por ellos, así como de contar con jóvenes investigadores brillantes que han venido a mi laboratorio con mucha ilusión, muchos de ellos desde España, como por ejemplo Juan y Estanis, que están aquí presentes, pero también otros muchos, que son los que realmente han realizado los experimentos necesarios para avanzar en el campo de la salud y entender mucho mejor los virus, el cáncer, y las formas de prevenir enfermedad. La ciencia y el mundo, no solo España, necesitan seguir formando investigadores para encontrar soluciones contra los problemas que nos acosan de salud. La tecnología ha avanzado mucho y estudios que llevaban antes años ahora se pueden hacer en un día, como por ejemplo el secuenciar por completo el genoma tanto de pacientes como de agentes infecciosos. Es por tanto muy importante el convencer a nuestras autoridades de gobierno que inviertan en ciencia, algo que se ha ido debilitando durante los últimos años. Es una pena que un país como España, que tiene un sistema excelente de formación de investigadores y una gran cantidad de profesionales brillantes con ganas de investigar, falten luego las subvenciones necesarias para mantener en investigación a los jóvenes formados e incluso a los equipos existentes.

No puedo terminar sin al menos aludir a una pregunta que me hacen muchas veces, ¿vas a volver a España alguna vez, a trabajar aquí? Por suerte, la investigación no tiene fronteras. No me considero que haya salido de España, somos un equipo español en Nueva York, como lo demuestra toda la gente de España que forma y ha formado parte de nuestro laboratorio, gallegos, castellanos, leoneses, andaluces, catalanes, vascos, y también somos un equipo internacional, por donde han pasado chinos, indios, canadienses, rusos, coreanos, austríacos, estadounidenses, mexicanos, venezolanos, chilenos, alemanes, cubanos, brasileños, japoneses, lituanos, georgianos, franceses, suizos, italianos, malayos, incluso ingleses, a pesar del Brexit. Es la gente de mi laboratorio la que realmente ha hecho el trabajo duro de investigar día a día para lograr avanzar nuestros conocimientos científicos.

Por último, unas palabras sobre mi otro gran compañero que me ha acompañado desde el principio en mis investigaciones: el virus de la gripe. Tratémoslo con mucho respeto. El virus de la gripe mata, y mata no sólo durante las pandemias pero también todos los años durante las epidemias. Lo normal es que una gripe se pase, pero hay pacientes que no tienen esa suerte y mueren de gripe. Vacunémonos. Las vacunas de gripe actuales no son las mejores, pero ayudan, reducen mortalidad, no sólo a los vacunados, sino a los contactos con más probabilidades de tener enfermedad severa, como los ancianos o los inmunodeprimidos, ya que la vacunación reduce la transmisión del virus. Es una pena que después de todos los logros vacunales logrados en los últimos siglos, enfermedades prevenibles como el sarampión o las paperas resurjan debido a rumores falsos sobre los efectos adversos de la vacunación. Las vacunas salvan vidas, y eso no lo tenemos que olvidar nunca.

Con esto concluyo mi exposición, muchas gracias de nuevo a la Universidad de Burgos por su reconocimiento, a mi mujer, mis padres, familia y compañeros que me han ayudado tanto durante mi carrera y mi vida.