MIRADAS SOBRE UNA PANDEMIA DESDE LA INMUNOLOGÍA Y LA VIROLOGÍA

Discurso de investidura como Doctora *honoris causa* por la Universidad Miguel Hernández de Elche de la Dra. Dña. Margarita del Val Latorre.

Rector Magnífico, Autoridades Académicas y civiles, estudiantado y personal de la Universidad,

Señoras y Señores,

Familia, amigos, colegas y compañeros,

Es para mí un gran honor y un privilegio ser investida como Doctora *honoris causa* por el Consejo de Gobierno de la Universidad Miguel Hernández de Elche y pasar a formar parte de un grupo tan selecto. Agradezco especialmente la amable y generosa presentación que ha hecho mi padrino el Dr. Manuel Jordán, profesor de la Facultad de Ciencias Experimentales y ex-vicepresidente de la Universidad, y que junto con el Departamento de Agroquímica y Medio Ambiente han sido los valedores para la investidura.

Ningún mérito lo logramos solos. Todo empezó en la familia. Mi padre y mi madre son ambos doctores en química, yo decidí también ser química, pero recuerdo siempre el empeño de mi padre en que yo estudiase medicina. Logró su deseo indirectamente, por mi vocación de prevención de las enfermedades a través de la investigación en vacunas, y por mi implicación en prevención y salud pública durante la pandemia del coronavirus. De mis hermanos, uno es músico y los otros se han dedicado a la tecnología, y de ellos recibo su apoyo: gracias a toda la familia. Mi padre pasó muy pronto de la investigación al ámbito empresarial en ingeniería química. Mi madre pasó a las patentes en el campo de la química y la bioquímica, tarea que compartí con ella. Así que crecí en una familia de químicos y me incliné hacia la bioquímica, los virus y las vacunas, con el Profesor Eladio Viñuela, mi director de tesis. Estuve rodeada de algunas mujeres profesionales o científicas que fueron mis referentes, inconscientes, pero indispensables.

En mi etapa postdoctoral en Alemania centré mi investigación abarcando dos disciplinas, la Virología y la Inmunología: para vencer al enemigo, al virus, hay que conocer tus defensas, hay que saber con qué armas lo reconoce nuestro sistema inmunitario. Y me interné en el campo de la inmunidad celular y su papel en las vacunas. Estudiando a virus de la familia de los herpes, nos centramos en entender y potenciar la inmunidad celular para producir vacunas definidas molecularmente pero muy novedosas en aquel momento. Fue trabajar en investigación básica con el horizonte de mejorar las vacunas. Conocer a los agentes infecciosos implica conocer

muchos detalles, entre ellos cómo y cuánto se contagian entre personas y con qué gravedad enfermamos. El coronavirus que causa la covid no ha sido muy virulento (el VIH o alguna gripe aviar lo son mucho más), pero fue transmitiéndose cada vez mejor. Hace falta además conocer cuál es el talón de Aquiles de los virus, dónde se les daña más.

Las dos grandes armas efectoras de la inmunidad son, por un lado, los anticuerpos producidos por los linfocitos B. Los anticuerpos neutralizan los virus infecciosos circulantes, y evitan que éstos infecten a nuevas células del mismo organismo, o que éstos se transmitan e infecten a nuevas personas, a los contactos de la persona infectada. Los anticuerpos neutralizantes reconocen la parte externa de las partículas virales y así las bloquean. En el caso del coronavirus causante de la covid-19, estuvo claro desde el primer día qué gen viral incluir en las vacunas: el de la proteína S de las espículas que forman su corona. Pero para agentes infecciosos más complejos, como el *Plasmodium* causante de la malaria, la elección no está clara todavía. Su complejidad es mucho mayor, y desconocemos sus puntos débiles. Por ello, las dos vacunas disponibles en la actualidad frente a la malaria tienen una eficacia moderada, aunque son un hito en la lucha contra los parásitos.

Por otra parte, la segunda gran arma efectora del sistema inmunitario es la inmunidad celular. Si los anticuerpos neutralizan las balas que son los virus infecciosos, los linfocitos T citotóxicos eliminan las células infectadas, que constituyen auténticas fábricas de nuevo armamento, fábricas de gran número de nuevas partículas virales infecciosas. El mecanismo por el que los linfocitos T citotóxicos lo hacen es objeto de nuestra investigación, y se denomina procesamiento y presentación de antígenos. Reconocen a las células infectadas escrutando, desde fuera, todo lo que se hace dentro de cada célula de nuestro organismo. Así, pueden reconocer cualquier proteína del virus producida en las células infectadas, lo que amplía su campo de acción más allá de las proteínas externas de las partículas virales. Los linfocitos T tienen una exquisita selectividad, y preservan a las células sanas no infectadas, pero destruyen a las que sí están infectadas. Actuando con sus dos grandes mecanismos efectores, el sistema inmunitario nos defiende de las infecciones desde que nacemos. En la pandemia, la mayoría de las personas adquirió una inmunidad óptima sin riesgos: primero vacuna, luego infección, gracias a que contuvimos el avance de las oleadas con tantas medidas no farmacológicas, y llegamos a vacunarnos antes de que nos inundaran las infecciones con la variante Ómicron del coronavirus, que arrasó entre la población mundial por ser ya muy contagiosa.

Volvamos la vista atrás. Como postdoctoral investigué durante cinco años en Alemania sobre las bases moleculares y mecánicas de la inmunidad celular frente a los virus, en un ambiente de trabajo inmejorable para esa etapa profesional. Pero la escasez de mujeres científicas líderes referentes me hizo volver a España para iniciar mi carrera

científica independiente, contra viento y marea. Con el mismo horizonte de las vacunas, profundizamos en el grupo de investigación que inicié en el Instituto de Salud Carlos III y que consolidamos en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa del CSIC, el grupo de Inmunología Viral, orientándonos hacia modelos animales de pacientes vulnerables por fallos en diversos aspectos de su respuesta inmunitaria.

En esta etapa de mi carrera en el Instituto de Salud Carlos III, me ocurrieron dos cosas. Lo primero, nacieron nuestros dos hijos maravillosos, lo mejor que nos ha pasado y nos sigue pasando en esta vida a mi pareja, Enrique de la Rosa, y a mí. Y, profesionalmente, cuando se implantó el procedimiento centralizado de evaluación de medicamentos por la Agencia Europea del Medicamento, la EMA, coordiné como inmunóloga el primer equipo español que evaluó la parte de calidad de un medicamento, novedoso por su base inmunológica, y que fue aprobado en 1997. Fue un tremendo reto, para mí y para el equipo, pues quedaban años para que se fundase la Agencia Española del Medicamento. Con ello, mi experiencia se vio enriquecida con conocer desde dentro durante unos 5 intensos años el funcionamiento de la EMA, que me resultó muy útil en la pandemia.

Todavía me acercó más a la salud humana el poder formar parte, desde un par de años antes de la pandemia y hasta la actualidad, del Grupo Experto en Vacunas de la Comunidad de Madrid. De mis compañeros en este comité, todos sanitarios, he aprendido que, además de descubrir y desarrollar la tecnología de las vacunas, además de producirlas como medicamentos seguros y eficaces, hay que saber hacer buenas campañas de vacunación, hay que saber contar con la sociedad a la que podemos proteger de las infecciones ofreciéndoles esas vacunas. Aun siendo química en origen, la extraordinaria propiedad de las buenas vacunas de prevenir la enfermedad y el sufrimiento humanos me han ido sensibilizando hacia la salud pública y la prevención de las enfermedades.

En la aceptación de retos sobrevenidos no planeados, en el trabajar a caballo entre dos disciplinas, me reconozco cuando entró la pandemia del coronavirus en 2020. Hubo que reaccionar con urgencia, no les descubro nada nuevo. Pero sí quiero compartir con ustedes que, cuando se me ofreció liderar el equipo de Coordinación de la gran Plataforma de Salud Global que lanzó el CSIC, sabía que no iba a ser una tarea nada fácil. Me sentí medianamente cualificada ante tanto que se desconocía del virus, porque mi experiencia en las distintas ramas de la inmunidad frente a infecciones por virus es extensa. Y, como en más etapas de mi vida, me animó Enrique. Pero coordinar más de 100 grupos de investigación de todas las áreas del conocimiento que hay en el CSIC, era algo que nunca había ni imaginado. Menos mal que fuimos un gran equipo multidisciplinar que ensambló el CSIC, y que tuvimos todo el apoyo de la institución a todos los niveles. El CSIC se volcó contra la pandemia. Y, ya pasada la pandemia, estamos orientados a que no vuelva a haber otra parecida. Con esta

Plataforma buscamos, desde la investigación, dar una respuesta integral a retos y amenazas para la salud global en enfermedades contagiosas, mediante estrategias multidisciplinares y tecnologías innovadoras, desde una perspectiva “una sola salud”, especialmente importante para anticiparnos, para prevenir, predecir y detectar las infecciones que circulan, y así poder responder a esas amenazas sanitarias mundiales. Desde la Plataforma de Salud Global, buscamos desde la investigación, ya no tan básica como en mis orígenes, llegar a la sociedad, a las empresas, y a las administraciones públicas, para trabajar y pensar juntos y encontrar, colaborando, las soluciones a problemas tan complejos que afectan no solo al sector sanitario, sino a toda la sociedad.

¿Qué nos ayudó en 2020 a entender la que se nos venía encima con ese nuevo coronavirus surgido en China? Pues la Inmunología y la Virología. En febrero de 2020, cuando empezó a asomar la pandemia, en el grupo de investigación valoramos la situación entre todos, intentando darle el peso justo a cada indicio científico y médico que entonces había, para entender (lo que es mi empeño de siempre) lo mejor posible la compleja situación, y anticipamos cómo podía ser el futuro inmediato y a medio plazo. Y para mí la clave, además de conocer los coronavirus, fue analizar la inmunidad poblacional. O, mejor dicho, en este caso del coronavirus, la ausencia total de inmunidad en la población ante un virus totalmente nuevo, que nos hizo totalmente vulnerables a la humanidad. Comparé la situación con la gripe estacional, y compartí con una lista de correo electrónico de científicos, un análisis de tres páginas con datos, números, citas, la noche del 9 de marzo. Ésto no era una gripe. “No podemos permitirnos la libre circulación del coronavirus porque enfermaría (grave o crítico) quizás hasta un 17% de la población (datos de China actuales), que, en el peor de los casos, es un número de pacientes graves unas 150 veces superior que con la gripe estacional, número que no puede absorber el sistema sanitario”. “Hay que ganar tiempo para que haya una vacuna o un tratamiento”. “Hay que ganar tiempo a ver si las personas más vulnerables sobreviven”. “Pero, sobre todo, hace falta que nuestro sistema sanitario no colapse”. Ese análisis de tres páginas para científicos fue lo suficientemente explicativo como para, a través de manos anónimas para mí, hacerse viral en una hora a través del whatsapp y de páginas webs. Quienes me contactaron personalmente, me dijeron: “ya lo entiendo, ahora sé lo que está pasando, esto me tranquiliza”. Fue la máxima expresión del concepto de que entender, tranquiliza, y desconocer, asusta. Y a lograr que la gente entendiera me dediqué desde entonces... quisiera o no, porque la demanda de los medios de comunicación fue desmesurada desde entonces. Se la agradezco, porque los periodistas fueron los que nos transmitieron a los científicos las dudas de la sociedad y con los que aprendimos juntos a transmitir la ciencia en directo, con nuestras dudas y correcciones, con nuestras novedades, avances y esperanzas.

Tras la última pandemia del siglo XX, la del sida, en el siglo XXI ha habido dos pandemias importantes, la gripe A y la covid. Hay riesgo real de nuevas pandemias. Ahora nos guía el valorar el riesgo pandémico y para la salud global de estos nuevos desafíos infecciosos. Valoramos el virus, nuestra exposición, y el contexto. En el caso del virus del Nilo, que se ha controlado muy bien este año pero que causó brotes graves de encefalitis en Andalucía en 2020 y 2024, el cuello de botella es que solo se transmite por mosquitos, y la clave es fumigar a sus larvas, a tiempo. En el caso de la gripe aviaria, su cuello de botella es que no se transmite entre personas, por lo que estamos en una etapa de solo intensa vigilancia. La viruela del mono, la mpox, con epidemia mundial en 2022 y ahora en África desde 2024, la controlamos con las vacunas, y además tenemos vacunadas a las personas más vulnerables, los mayores de unos 50 años, vacunados hace décadas cuando se erradicó la viruela humana del mundo hace 45 años.

Llevo 15 años de vuelta en el mismo Centro del CSIC donde hice la tesis, con un grupo más sólido codirigido con Luis Antón, con unos técnicos, estudiantes, graduados y doctores magníficos y diversos. Ya han pasado 67 personas por el grupo. Cuando empezó la pandemia, nos volcamos inmediatamente a investigar sobre la respuesta inmunitaria al nuevo coronavirus en nuestro grupo. Y lo hicimos en cuanto pudimos en las poblaciones más vulnerables, los muy ancianos de las residencias. Fue una etapa intensísima del grupo, donde todos maduramos a velocidad e intensidad acelerada, donde todos respondieron con máxima solidez, dedicación y responsabilidad. Todos han aportado, entre todos hemos ido orientándonos, a todas les debo el honor de estar hoy en este acto de investidura. Y estoy hoy con ellos, que nos acompañan: gracias. Los mejores logros no son personales, son colectivos.

Y ya, por último, ¿qué me ayudó a comunicar de una manera tan intensa durante todos estos años?, lo que constituyó un reto muy grande e inesperado, además de muy urgente día a día. Pues esto no estaba tampoco en absoluto planeado. Mi preparación fue mi labor de divulgación científica en círculos reducidos, a la que me había empujado desde 2011 mi pareja, Enrique, insistiendo en la importancia de aclarar dudas sobre las vacunas. Esta experiencia conjunta en divulgación, que bautizamos Ciencia con Chocolate porque empezó en una chocolatería, se ha revelado muy valiosa, y, efectivamente, ahora la divulgación científica se estima más por los científicos y por la sociedad.

A nivel personal, si yo quiero entender todo lo que me rodea, percibo que otros necesiten entender; si yo tengo explicaciones, las comparto, por instinto y por responsabilidad social. Especialmente, si nos va la vida en ello.

Si puede haber una mujer científica con visibilidad para llegar a más capas de la sociedad, ahí debo estar. Porque necesitamos a las chicas y a las mujeres en todos los

ámbitos de la sociedad, es importante que desde la infancia y las familias se perciba a las chicas con vocación investigadora como valiosas, útiles a la sociedad, rigurosas pero cercanas, creativas, familiares, alguien sólido en quien confiar. Igual que a cualquier persona.

Por último, si hay que mostrar la capacidad de la ciencia de ofrecer esperanzas, primero, y después las soluciones que han sido las vacunas, ahí estoy yo.

Esas fueron mis tres motivaciones para enfrentarme a lo ignoto e inesperado, a la intensísima labor de comunicación científica rigurosa pero cercana durante la pandemia, durante al menos tres años y medio intensos, compaginándola con la investigación intensificada en inmunidad antiviral y con la Coordinación de la Plataforma del CSIC. Contando con el apoyo, las preguntas, las reflexiones, los datos, los papers, las respuestas, las críticas y, en fin, la ayuda inestimable de mi grupo y de tantos colegas investigadores, logramos contribuir de manera expés desde la investigación puntera, creativa, rigurosa, generosa, a enfrentar la covid-19. Además, logramos transmitir a los ciudadanos por todos los medios nuestras mejores explicaciones en cada momento de lo que se sabía y lo que estaba pasando con la pandemia, de lo que nos esperaba por delante, de cómo adaptar las soluciones a cada situación personal. Todo ello no habría sido posible ni siquiera durante un mes sin el apoyo continuo de Enrique en todos los ámbitos, personal y profesional, y de mis hijos Clara y Pablo, contribuyendo a ponerme los pies en la tierra una y otra vez. Gracias mil. Gracias a tantos, gracias a todos: los grandes retos solo se pueden encarar colectivamente, el mérito es compartido.

Nos queda la gran satisfacción de pertenecer a una sociedad como la española, que en conjunto ha dado un gran ejemplo de responsabilidad, sensatez y madurez, de jóvenes a mayores, para enfrentar el peor reto social y sanitario de sus vidas. Nos queda la satisfacción de saber que desde la ciencia hemos sido útiles a la sociedad, que desde la Inmunología logramos contribuir a entender y solucionar los retos infecciosos de la salud cada vez más globalizada. Nos queda, especialmente, el agradecimiento personal y a la ciencia y a los científicos que nos transmiten tantas y tantas personas anónimas y conocidas.

Igual que el CSIC ensambla grandes equipos multidisciplinares para enfrentar retos complejos de nuestro tiempo, las Universidades están también muy capacitadas para ello. Acabo reiterando mi agradecimiento profundo a la Universidad Miguel Hernández de Elche por acogerme en el grupo tan distinguido de sus Doctores *honoris causa*, y quedo abierta y dispuesta a reforzar y extender las colaboraciones que mantenemos en los últimos años. Muchas gracias.