



Señor Rector Magnífico de la Universidad de Córdoba,

Rectora Magnífica de la Universidad de Granada,

Rector Magnífico de la Universidad Autónoma de Madrid.

Distinguidas autoridades, apreciados colegas, Sras/Sres, queridos amigos y amigas.

Es un gran honor y privilegio para mí ser distinguido con el nombramiento de “Doctor Honoris Causa” por la Universidad de Córdoba (UCO). Quiero expresar mi más profunda gratitud a la UCO y en su representación al Sr Rector por este reconocimiento que se hace a mi persona pero que refleja la actividad de nuestro grupo de investigación del Hospital Universitario de la Princesa y de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM). Deseo manifestar la enorme alegría que es para mí haber sido elegido, y el reconocimiento a la confianza depositada en mí.

Mi gratitud a mi padrino Prof. Eduardo Muñoz, por ser el promotor de este nombramiento y por sus palabras tan emocionantes y generosas pronunciadas en su Elogio de mi trayectoria profesional. Quiero también felicitar al Prof. Miguel Ángel Losada, con el que comparto hoy este honor.

Agradezco a todos su presencia en este Acto en nuestra Universidad de Córdoba, un marco idóneo para la generación, adquisición y transmisión del conocimiento. Nuestro filósofo cordobés Séneca decía que *“Jamás se descubriría nada si nos considerásemos satisfechos con las cosas descubiertas”*. En investigación, esta actitud escéptica e inconformista debe ser la norma.

En primer lugar, me gustaría exponer unas breves notas biográficas antes de hacer una reflexión sobre mi actividad investigadora y docente, así como un elogio de mi disciplina, la Inmunología.

Soy cordobés de nacimiento, del pueblo de Añora, con el que mantengo un tejido de afectos mutuos que hemos venido hilvanando desde que nací. Hoy vuelven a mi memoria tantos recuerdos que evocan mi infancia y juventud en Añora con mis padres y mis hermanos. Mis padres, trabajadores y humildes, me dejaron el mejor legado posible: un código de valores



humanos y de profundo respeto a los demás, y la educación en la cultura del esfuerzo, en intentar dar siempre lo mejor de uno mismo en todo lo que decidiera ser o hacer en la vida. ¡Cuánto hubiera deseado tenerles aquí hoy, disfrutando de este acto!

En el Instituto de Enseñanza Superior "Séneca" de Córdoba cursé los estudios de Bachiller Superior y el Curso Preuniversitario. Aquí adquirí el hábito de estudio riguroso de materias como Biología, Matemáticas, Física y Química, disfrutando de un plantel excelente y único de Profesores. Posteriormente, estudié en la Facultad de Veterinaria de Córdoba el primer Curso de Selectivo, así como los dos cursos siguientes de la Licenciatura de Biología, terminando la Licenciatura en la Universidad de Sevilla en 1976. Todos estos años de maduración de la personalidad y estudio han marcado mi profundo sentido de pertenencia e identificación con esta ciudad, con Córdoba.

Desde el inicio de mis estudios me atrajo la investigación en Bioquímica, y por tanto encaminé mis esfuerzos y pasos hacia el Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa", que en aquellos años empezaba su singladura como centro puntero en investigación en Madrid. Allí comencé mi carrera investigadora en el grupo del Prof. David Vázquez y realicé la Tesis Doctoral. En esta etapa quedé fascinado por las propiedades de las moléculas de anticuerpos, que comencé a producir frente a proteínas de ribosomas. En particular, me atrajo su gran especificidad y su capacidad para bloquear funciones biológicas de forma selectiva. Por este motivo, tras doctorarme en Bioquímica en la UAM, decidí dedicarme al campo de la Inmunología, donde en aquel tiempo se estaban caracterizando las bases moleculares del reconocimiento del antígeno y las interacciones entre los linfocitos. Me intrigaba cómo las células del sistema inmune podían intercambiar información, y de qué modo se relacionaban entre sí para dar una respuesta específica y dirigida, bien a través de los anticuerpos bien mediante respuestas celulares, confiriéndonos protección frente a agentes extraños de la más diversa índole.

Para ello, no sin ciertas dosis de aventura por mi gran desconocimiento de la inmunología, me trasladé en el 1980 a la Facultad de Medicina de Harvard en Boston, al grupo del Prof. Baruj Benacerraf (Premio Nobel de Medicina ese mismo año). Allí, investigando con el Dr. Timothy A. Springer, logramos identificar y caracterizar las primeras familias de receptores de adhesión de los leucocitos humanos, tan esenciales en la regulación de la respuesta inmune y en los procesos inflamatorios.



En 1983 decidí volver, trayendo a nuestro país por primera vez la tecnología de generación de anticuerpos monoclonales (entonces en sus albores), que establecí en mi laboratorio en Madrid. Con ella hemos generado más de 200 hibridomas que producen anticuerpos frente a nuevos receptores en leucocitos. Más de 50 de ellos, protegidos por 15 patentes, están siendo explotados comercialmente por empresas nacionales e internacionales gracias a licencias de mi Universidad. En estas tecnologías hemos formado durante estos años a numerosos investigadores tanto de mi grupo como de otros grupos españoles.

A continuación, expondré brevemente las líneas de investigación de los últimos años, apuntando los problemas científicos que actualmente aborda nuestro grupo de investigación.

En 1985 formé mi grupo de investigación en el Hospital Universitario de la Princesa de Madrid. Nuestra contribución científica ha sido pionera en la identificación y caracterización de las primeras familias de receptores de adhesión, así como en descifrar su papel fisiológico en el control de la migración y tráfico leucocitario. Hemos generado un nuevo concepto de polaridad celular en leucocitos y endotelio como mecanismo sensor para guiar la migración y la comunicación inter-leucocitaria. Todos estos hallazgos han sido de enorme relevancia para instaurar nuevas terapias en enfermedades inflamatorias crónicas, constituyendo la base de los nuevos tratamientos y terapias anti-adhesión en las enfermedades humanas como la esclerosis múltiple, psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal.

Mencionaré los dos proyectos que considero más ilustrativos de mi trayectoria investigadora: el primero, como un ejercicio de perseverancia y el segundo, de aproximación creativa a un nuevo enigma científico.

-Treinta años cerrando un círculo. Desde el 1988, nuestro grupo ha mantenido una línea que se inició con la identificación del receptor de activación más temprano de los linfocitos, llamado AIM/CD69. Hemos aislado, clonado y caracterizado el gen que codifica para CD69, determinado su localización cromosómica y estudiado la regulación de su expresión. Con esta información generamos líneas de ratones modificados genéticamente para el receptor. Hemos identificado los ligandos fisiológicos de CD69, determinando así el mecanismo de acción de esta molécula sobre la respuesta inflamatoria en diferentes modelos de enfermedad, tales como asma, miocarditis y artritis. Empezamos a cerrar el círculo a comienzos de este año



2019, con el descubrimiento de la molécula CD69 como bio-marcador que predice el riesgo de desarrollo de aterosclerosis (desencadenante de infarto o ictus), cuando todavía está en fase subclínica.

Para un investigador, identificar, estudiar y desentrañar la función de un nuevo receptor con una enorme trascendencia fisiológica, y además delinear su posible aplicación en la salud es lo más parecido a cerrar uno de esos círculos en los que te envuelve la vida, y hasta crees tocar el cielo. Y eso que al mismo tiempo un proyecto como éste también contiene sus espirales dantescas.

-Diez años: abriendo un nuevo círculo: En la última década, hemos explorado nuevos mecanismos de comunicación intercelular en el sistema inmune, incluyendo la transferencia a través de los contactos inmunes de los exosomas, un tipo de nanobiosferas portadoras de elementos con información genética. Un descubrimiento seminal ha sido definir cómo los contactos sinápticos regulan la transmisión de nano-vesículas portadoras de un repertorio específico de proteínas, de ADN y de ARNs, y cómo estos reprograman a las células receptoras, haciéndolas más resistentes a microorganismos infecciosos.

Quiero poner de relieve que estos proyectos, además de la financiación institucional del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, también ha contado con prestigiosas y cuantiosas ayudas individuales: Ayuda de la Fundación Juan March, el cotizado *ERC-Advanced grant*, y *La Caixa Health Research*, que nos acaba de conceder financiación para los próximos años.

En mi trayectoria investigadora, que acabo de relatar, fui enormemente afortunado por tener unos mentores del máximo nivel, y sumamente generosos. No voy a dejar pasar la oportunidad de agradecer la gran ayuda del Prof. Manuel Ortiz de Landázuri, que hace tres años nos dejó. A ellos les debo muchas de las pautas que han marcado mi trayectoria. Así, me enseñaron que es esencial identificar como problema científico algo completamente desconocido, pero muy relevante y a cuyo estudio puedas dedicar toda una vida. Un buen principio es seguir el consejo de nuestro sabio cordobés Averroes: *“En la naturaleza no hay nada superfluo”*. En mi caso, el problema elegido ha consistido en tratar de desvelar el idioma



molecular que las células inmunes emplean para comunicarse. El segundo aspecto crítico que me inculcaron mis mentores es el intentar siempre priorizar y centrarse en lo esencial.

En estos cortos años, un aspecto muy gratificante ha sido la docencia universitaria, la formación de investigadores y la creación de un grupo de calidad biomédica hospitalaria. Decía Séneca. *“Si me ofreciesen la sabiduría con la condición de guardarla para mí, sin comunicarla a nadie, no la querría”*. Tuve la fortuna de ser nombrado Catedrático Universitario de Inmunología en el 1989, en la primera convocatoria de plazas universitarias del Área de conocimiento de Inmunología con un Tribunal de Oposición internacional. Desde entonces, imparto la docencia de Inmunología en la Universidad, en los Grados de Medicina, Bioquímica y Biología. Mención especial merece la formación de un grupo numeroso y muy selecto de investigadores, que actualmente son profesores de Universidades y líderes de investigación en Centros nacionales e internacionales.

Estoy particularmente orgulloso de la colaboración básico-clínica establecida en la investigación de los mecanismos moleculares y patógenos de enfermedades inflamatorias crónicas, con especialidades médicas, como Reumatología, Endocrinología, Dermatología, Neumología y otras. Dicha colaboración la hago extensible al Departamento de Inmunología de la UCO del Prof. Peña, y a la colaboración científica con mi padrino, el Prof. E. Muñoz, con artículos científicos de autoría compartida.

Durante la última década, ha existido una relación muy intensa de intercambio de experiencias y asesoramiento científico e institucional con el Instituto de Investigación Sanitaria “Maimónides”. Como Miembro de su Comité Científico Externo, he colaborado con el magnífico equipo liderado por los Prof. F. Pérez Jiménez y J. Castaño. La evolución y progresión del Instituto Maimónides, su consolidación con su propio edificio de Investigación, con todos sus Grupos de Investigación y Unidades, ha sido una de las experiencias más gratificantes para este cordobés, con cuyo proyecto me siento profundamente comprometido.

Espero me permitan hacer un elogio de mi disciplina, la Inmunología, y su importancia en el desarrollo de las denominadas Ciencias de la Salud, y ofrecer una breve perspectiva de los avances que nos esperan.



En sus inicios, la Inmunología surge con las primeras pruebas de vacunación, descubierta por Edward Jenner y Louis Pasteur, consiguiendo protección frente a microorganismos infecto-contagiosos. Paradójicamente, permítanme decir que la propia Inmunología ha provocado un “*contagio enriquecedor*” en el momento actual a muchas otras áreas como Biotecnología, Bioquímica y Biología Molecular, donde las “*moléculas mágicas*” de anticuerpos son las herramientas más poderosas, imprescindibles para investigación, diagnóstico y terapia. La Inmunología también ha cambiado el curso de muchas disciplinas médicas, como es la Hematología, el tratamiento mediante trasplantes y los análisis de Histocompatibilidad. En este sentido, todo el conocimiento generado sobre la comunicación intercelular está comenzando a plasmarse en terapias novedosas. Los nuevos tratamientos con anticuerpos monoclonales están modificando el curso de enfermedades inflamatorias y autoinmunes tales como la artritis, la psoriasis o la esclerosis múltiple. La inmunoterapia se consolida como una de las principales armas en la lucha contra el cáncer. Varias aproximaciones terapéuticas se utilizan en la actualidad: el uso de anticuerpos monoclonales permite dirigirlos para atacar células tumorales directamente o bien para liberar los frenos del sistema inmune del paciente y así favorecer la eliminación del tumor. Estas novedosas estrategias están proporcionando nuevos fármacos frente a tumores para los que no había una terapia eficaz, y representan un cambio de paradigma que acaba de ser reconocido con la concesión de los últimos Premios Nobel de Medicina y Química 2018. En este mismo sentido, se encuadra la bioingeniería de los linfocitos T anti-tumorales CARTs frente a leucemias y linfomas. Todas estas nuevas investigaciones, conjuntamente con los estudios de subpoblaciones de linfocitos de memoria más selectivos y eficaces, harán que en un futuro inmediato dispongamos de mecanismos de potenciación de nuestro sistema inmune que nos confieran una protección mucho más eficaz y general frente a tumores y patógenos infecciosos.

No puedo dejar pasar esta ocasión para dar las gracias públicamente a ese grupo de jóvenes investigadores de gran talento, dedicación y motivación con los que vengo compartiendo durante todos estos años cada día el entusiasmo, ilusión y tenacidad, tan esenciales en la investigación científica. Agradezco también a los numerosos investigadores con los que he tenido el privilegio y placer de colaborar, y que siempre han aportado lo mejor de ellos mismos.

Dada mi naturaleza optimista, pienso que lo mejor es el presente, que es el momento de trabajar para el futuro. Un futuro que nos depara grandes oportunidades, aunando la



experiencia de los que llevamos trabajando en ciencia y a estas nuevas generaciones excelentemente formadas, muy capaces y motivadas, que sólo (y no es poco) requieren de la financiación necesaria y los recursos suficientes, (más recursos), para poder desarrollar todas sus potencialidades, generar conocimiento y crear riqueza en nuestro país. No puedo terminar sin citar a Maimónides en su Oración: "*Que pueda hoy descubrir en mi saber cosas que ayer no sospechaba, porque el arte es grande, pero el espíritu del hombre puede avanzar siempre más adelante*".

Quiero finalizar dando las gracias a mi familia, por ser siempre mi soporte fundamental en todos estos años.

Muchas gracias a todos.

Córdoba, 26 de Marzo de 2019.

Francisco Sánchez Madrid