

CONTESTACION AL DISCURSO DE INGRESO COMO ACADEMICO CORRESPONDIENTE DEL ILMO. SR. D. JUAN EMILIO ECHEVARRÍA MAYO

EDUARDO RUIZ VILLAMOR *

Excelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Oriental,

Excelentísimo Sr. Presidente de Honor del Instituto de Academias de Andalucía,
Excelentísimos e Ilustrísimos Señores Académicos,

Familiares y amigos,

Señoras y Señores.

Agradeciendo, antes de nada, a los presentes por su asistencia, quiero manifestar mi más sincera gratitud a esta Real Corporación por haberme honrado, permitiéndome efectuar la contestación al Discurso de ingreso del Doctor Echevarría, y a la vez poder darle la bienvenida en nombre de la misma. Tenemos hoy la satisfacción de recibir a un nuevo académico, un virólogo de enorme y reconocido prestigio, y en lo que a mi respecta, amigo y compañero de singladura. Aún retengo en la memoria las XIV jornadas científicas de la Real Academia de Ciencias Veterinarias, celebradas aquí mismo en el 2005, y en las que nos ilustraste sobre la “Epidemiología Molecular de la Rabia en España”. Así es que Juan, quiero felicitarte por este discurso elegante con el que hoy has ingresado de facto en esta Real Academia, pues has escogido un tema del que eres experto, la rabia, y que es una suerte de nebulosa en la que se dan la mano la sanidad veterinaria y la salud pública.

* Académico de Número de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Oriental.

El Premio Nobel Sir Peter Brian Medawar decía que “*un virus es un trozo de ácido nucleico rodeado de malas noticias*”, en el caso de los virus rábicos habría que puntualizar que más bien rodeados de funestas consecuencias, pues hasta 1885 no se inició la profilaxis vacunal, y la infección tenía carácter letal. Y hoy en día, el aislamiento de nuevos lisavirus en murciélagos, ha llevado a los científicos a cuestionar la eficacia de las actuales vacunas antirrábicas humanas y veterinarias.

Hace tres décadas, el séptimo informe del Comité de Expertos de la OMS sobre Rabia (Ginebra, 1984) ya avanzaba una serie de progresos en la investigación de la enfermedad. Por una parte, mediante el empleo de anticuerpos monoclonales, se clasificó el género *Lyssavirus* en 4 serotipos, como nos ha comentado el Dr. Echevarría en su discurso, denominándose virus de la rabia al primero y virus relacionados con el de la rabia a los tres restantes. Por otra se consiguió determinar la composición del ácido nucleico y de las cinco proteínas del virus de la rabia, mediante clonación de sus genes en *E. coli*, virus *vaccinia* y virus del papiloma bovino.

También se informó en dicho comité que la transformación del virus rábico, desde la neurovirulencia hasta la atenuación, se relaciona de forma concluyente con el reemplazamiento de arginina por isoleucina o por glutamina en la posición 333 de la secuencia de aminoácidos de su glucoproteína y que, en la infección letal, se observa inmunosupresión caracterizada por la incapacidad de reacción de las células T citotóxicas contra el virus rábico.

En un estudio realizado en 1965 en conejos infectados, se señaló la presencia de virus rábico en células sanguíneas periféricas, sin embargo, no es hasta 1994 cuando se describe que esta infección induce la apoptosis en linfocitos T que invaden el cerebro.

En contraste, la apoptosis neuronal está asociada a infecciones no-letales, con desarrollo de respuesta inmune, observándose que los virus atenuados inducen mejor la apoptosis neuronal que la mayoría de las cepas virulentas. Por tanto, la apoptosis es un mecanismo utilizado por el hospedador para limitar la diseminación viral, y no ejerce un papel fundamental en la patogénesis de la rabia.

En conclusión, la virulencia del virus rábico está condicionada por la secuencia de aminoácidos y muy baja expresión extracelular de su glicoproteína de envoltura, y por la ausencia de apoptosis hasta los estadios terminales. Por otra parte, aunque la rabia presenta un cuadro neurológico grave y de resultado fatal, los cambios neuropatológicos en el SNC son relativamente leves y se caracterizan por una ligera inflamación acompañada de una pequeña degeneración neuronal, lo que corrobora

que, en el desarrollo de la enfermedad, es más determinante la disfunción neuronal que la muerte de las neuronas propiamente.

Sin embargo, hoy el Dr. Echevarría ha puesto de manifiesto un aspecto muy relevante de la enfermedad, y es la acumulación de evidencias de que, *“a diferencia de lo que ocurre con otros mamíferos, para los que los lisavirus resultan letales, la mayoría de los murciélagos sobreviven a la infección”*. Y esto tiene una enorme importancia desde un punto de vista epidemiológico.

Como has mencionado en tu discurso, en el año 2000, y al amparo de aquel proyecto de investigación sobre la *“Situación de la rabia de quirópteros en España”*, tuvimos la oportunidad de colaborar juntos en el estudio de aquella colonia de murciélagos de la Catedral de Sevilla que nos permitió detectar el virus en el cerebro de animales que habían sido capturados en vuelo. Como has comentado al respecto, el modesto estudio histopatológico con el que contribuí demostró la existencia de una encefalitis subclínica que coincidía con lo ya descrito previamente por Ronsholt y cols. (1998), Hooper y cols. (1999), Van der Poel y cols. (2000) y otros, en murciélagos frugívoros y de zoológico.

Por suerte para los murciélagos y desgracia para nosotros, los investigadores, los quirópteros son especie protegida lo que limita la obtención de muestras de sistema nervioso, que son, al menos en mi área, el sustrato fundamental para el estudio. Sin embargo, en honor a la verdad, no he de lamentarme en exceso, pues aunque me hubiese gustado colaborar con algún estudio ultraestructural, mis exiguos conocimientos en el campo de la virología, y adquiridos a través del empleo de la microscopía electrónica, me han demostrado que el estudio de los virus, por métodos morfológicos, es en ocasiones harto complejo, máxime en una infección de carácter subclínico como ésta. Y aunque a los patólogos siempre nos queda la expresión *“virus-like particles”*, que es una forma elegante de referirse a algo de lo que no se tiene certeza, los fenómenos de integración y eclipse, que en ocasiones realizan los virus durante su ciclo celular, tampoco facilitan el trabajo. Es por ello, que en el campo de la virología cobran especial importancia los estudios de biología molecular que desarrolla el Dr. Echevarría sobre los virus rábicos, pues no solo permiten el diagnóstico asertivo, sino también el genotipado y la elaboración de mapas epidemiológicos, de enorme valor, para establecer la filiación de los distintos brotes que se van sucediendo.

No quiero extenderme más en lo que sería propiamente la contestación, pues poco más puedo aportar, sabedor de que cuanto más la amplíe mayor será el riesgo de equivocarme, si acaso no lo he hecho ya.

Estimado Juan, decías en una parte de tu discurso que esperabas que fuese indulgente en su contestación, no sé si podré conseguirlo, pues, como sabes, uno puede defenderse de los ataques, pero contra los elogios está indefenso, así es que lo siento por ti, pues tengo que poner en valor tu currículum y acto seguido volver a reconocer que es un honor tenerte en nuestra Academia.

El doctor Juan Emilio Echevarría Mayo es licenciado en farmacia por la Universidad Complutense de Madrid, y obtuvo el grado de Doctor en Farmacia en 1993, por sus estudios sobre la distribución de antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B y la descripción de variantes antigénicas.

Ha realizado múltiples cursos sobre biología molecular, completando su formación con varias estancias en Instituciones de enorme prestigio en los Estados Unidos, como el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades.

Ha sido Facultativo especialista del Servicio de Microbiología diagnóstica del Centro Nacional de Microbiología, Virología e Inmunología del Instituto de Salud Carlos III (1992 a 2006). Posteriormente ha sido Investigador titular de Organismos públicos de Investigación (2006 a 2011), siendo en la actualidad Científico Titular de Organismos públicos de Investigación en el área de virología del citado Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III.

Nos encontramos ante un virólogo de enorme valía que ha participado en más de una veintena de proyectos de investigación subvencionados, siendo investigador principal en más de un tercio de los mismos. Dentro de las líneas de investigación que ha desarrollado destacan el estudio de las meningitis y encefalitis víricas, y más específicamente:

1. El desarrollo de métodos para el diagnóstico y caracterización de la infección neurológica aguda causada por herpesvirus, y
2. El estudio del neurotropismo y neurovirulencia del virus de la parotiditis, así como la caracterización molecular tanto de cepas circulantes como de las implicadas en la aparición de brotes en población vacunada.

También ha trabajado en la caracterización molecular de cepas de virus exantemáticos, como el del sarampión y la rubéola, y ha realizado estudios sobre la identificación de cepas y respuesta inmune asociada a Fiebre Q.

No menos importantes han sido sus estudios sobre antibióticos y susceptibilidad bacteriana en las faringoamigdalitis y otitis medias agudas, o aquellos otros sobre

la caracterización genómica del poliomavirus humano en pacientes con leucoencefalopatía multifocal progresiva sometidos o no a tratamiento con nuevos fármacos inmunomoduladores.

Finalmente, como ya habrán podido apreciar, quiero prestar especial atención a aquella parcela de su vida como investigador que está indefectiblemente unida al estudio de los quirópteros como portadores de lisavirus y otros virus potencialmente patógenos para el hombre.

La mayoría de estos proyectos han sido subvencionados por el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS), el Instituto de Salud Carlos III (MPY), el Ministerio de Educación y Ciencia (Posteriormente Ministerio de Ciencia e Innovación), la Comunidad de Madrid y la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha; y a través de convenios de colaboración entre el ISCIII y la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Consumo o la Secretaría General de Agricultura, Pesca y Alimentación, entre otros.

También ha trabajado para:

1. La Red Europea de excelencia (Med-Vet-Net), para la investigación de Zoonosis, que estuvo en funcionamiento entre los años 2004 a 2009 dentro del área prioritaria de la "Calidad y seguridad de los alimentos» de la Unión Europea, con especial preocupación en la salud pública de los consumidores.

2. El Consorcio de Investigación Biomédica de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), que centra sus actividades en dos aspectos clave de la sanidad, por una parte, conocer la magnitud de los problemas de salud y su distribución, y por otra identificar los factores determinantes de los mismos con el objetivo de evaluar la eficiencia de las intervenciones en materia sanitaria. Dentro de esta estructura de investigación en red, el Dr. Echevarría es Jefe de la agrupación de enfermedades infecciosas y salud internacional.

3. La compañía Biogen Idec, que se dedica a fabricar productos biotecnológicos a gran escala, y que a través de su fundación, fomenta la formación, divulgación, investigación y desarrollo científico, en el área de las ciencias de la salud, y, en particular, en el ámbito de la inmunología, neuroinmunología y reumatología.

Fruto de esta incesante actividad investigadora ha dirigido varias tesis doctorales y es autor de más de 70 publicaciones en revistas de prestigio internacional, alcanzando casi el centenar sus conferencias y comunicaciones presentadas en congresos de ámbito nacional e internacional.

El doctor Echevarría es miembro de la Sociedad Española de Virología (SEV), de la Sociedad Europea de Virología Clínica (ESCV) y de la Sociedad Española para la Conservación y el Estudio de los Murciélagos (SECEMU). Asimismo, es censor en 14 revistas científicas de gran reputación, habiendo evaluado más de una veintena de trabajos.

Asimismo, es autor de unas valiosas “Guías de laboratorio clínico”, así como responsable de la elaboración de “Protocolos de prevención y vigilancia epidemiológicas”. Entre ellas merecen especial atención las relativas al Plan Nacional de eliminación del sarampión en España, el Protocolo de vigilancia de la rubéola y del síndrome de rubéola congénita en la fase de eliminación, el Plan de contingencia para el control de la rabia en animales domésticos en España y la elaboración de Esquemas armonizados de vigilancia y notificación de la rabia en los animales en la Unión Europea, entre otros.

Además de su labor investigadora ha llevado a cabo una actividad docente que queda reflejada en los cursos sobre aplicaciones de las técnicas de amplificación de ADN o de actualización en microbiología sanitaria, impartidas en centros como el Instituto de Investigaciones Biomédicas (CSIC) y la Escuela Nacional de Sanidad. También son múltiples los cursos sobre zoonosis y epidemiología de las enfermedades infecciosas realizados a instancias de distintas Consejerías de Salud. Por último, cabe reseñar su importante actividad docente, en el ámbito universitario, como profesor de cursos de doctorado y master universitarios, sobre distintos aspectos de la virología clínica y molecular, médica y veterinaria, y sobre determinados patógenos, como parvovirus y virus de la rabia, impartidos en las Universidades Autónoma y Complutense de Madrid.

Por último, al inicio de su discurso de ingreso, el Dr. Echevarría ha definido la rabia como *“un modelo pionero en la historia de la lucha de la Ciencia contra las enfermedades infecciosas”*, y ha mencionando el trabajo precursor de Pasteur en el campo de la vacunación, por eso considero que, encontrándome en tan noble Institución, sería una descortesía por mi parte no finalizar con unas palabras de alabanza a este insigne investigador. Y qué mejor manera que recordar el hito alcanzado en la inmunoprofilaxis antirrábica post-exposición, o lo que es lo mismo, la indisoluble relación entre el niño alsaciano y Monsieur Pasteur.

Joseph Meister, que así se llamaba el niño, tenía 9 años y según cuentan las crónicas de los acontecimientos, parece ser que de camino a la escuela molestó a un perro y, el animal que supuestamente estaba rabioso, se le echó encima. Su madre,

desesperada, le llevó a París. Allí fue atendido por Pasteur, que hizo las siguientes anotaciones en su diario:

“La muerte de este niño parecía inevitable. Decidí, no sin una vívida ansiedad como se puede entender, probar sobre Joseph Meister el método que he comprobado con un éxito constante en perros. Consecuentemente, sesenta horas después de las mordeduras, y en presencia de los doctores Vulpian y Grancher, el jovencito Meister fue inoculado bajo un pliegue de la piel con media jeringa de una médula espinal de un conejo, que había muerto de rabia. La había conservado durante quince días en un frasco con aire seco. En los días siguientes, hice nuevas inoculaciones frescas. En total fueron trece. En los últimos días, inoculé a Joseph Meister con virus de la rabia de la máxima virulencia.”

Los cuadernos de laboratorio de Pasteur no se hicieron públicos hasta 1971 y el estudio de sus datos reveló que la técnica que utilizó con el niño no se había probado nunca y era distinta a la que había probado en perros. Además, en los experimentos con perros, el número de animales supervivientes era el mismo en los vacunados que en los no vacunados. Por último, Pasteur había recomendado la vacunación a dos pacientes con rabia del hospital local y uno de ellos había muerto.

Como concluyeron los historiadores, Pasteur se la jugó y afortunadamente para Meister y para él, la apuesta salió bien.

La moraleja podría ser que en la ciencia no se alcanza el éxito si no se arriesga nada y, a la inversa, que la vida nos recompensa con creces, sobre todo cuando actuamos con fe, coraje y determinación. No hay prueba más hermosa de ello que Pasteur, el reconocido y distinguido científico, pidiera que en su tumba se inscribieran, como epitafio, solo tres palabras, *“Joseph Meister vivió”*. Estas reflejaron su mayor logro y su mayor premio.

HE DICHO