"El CNIC puede ser considerado un oasis para la ciencia en España"

09/08/2022

La Dra. Amelia Escolano dirige su propio grupo en Filadelfia (EE.UU.) donde es Profesora Asistente en el Centro de Vacunas e Inmunoterapia del Instituto Wistar.

La Dra. Amelia Escolano estaba destinada a ser científica. De padres químicos, investigar parecía llevarlo en la sangre. Tras licenciarse en bioquímica por la Universidad de Oviedo y la Universidad de Turku (Finlandia), y realizar una maestría en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa de Madrid y en el Genome Research Institute de Cincinnati (EEUU), llegó al Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) donde obtuvo su doctorado en bioquímica y biología molecular. Tras una estancia en la Universidad Rockefeller de Nueva York para completar su formación postdoctoral, ahora dirige su propio grupo en Filadelfia (EE.UU.) donde es Profesora Asistente en el Centro de Vacunas e Inmunoterapia del Instituto Wistar. Con el objetivo de hacer una vacuna universal contra el VIH **trabaja en una novedosa estrategia de vacunación denominada vacunación secuencial**, que consiste en inyectar una serie de versiones diferentes de un componente viral, en este caso la proteína de la envuelta del VIH, para inducir una respuesta inmunitaria ampliamente protectora contra el virus del sida. Además, cree que el SARS-CoV-2 y otros virus con la capacidad de mutar también pueden ser un objetivo para la inmunización secuencial.

- ***¿De dónde viene su interés por la investigación en vacunas?***

Durante mi estancia pre doctoral en el CNIC estudié el papel antiinflamatorio de los macrófagos. Pero, al comenzar mi postdoc en el laboratorio del Dr. Michel Nussenzweig en la Universidad Rockefeller de Nueva York, cambié radicalmente de campo. El laboratorio del Dr. Nussenzweig es internacionalmente reconocido por sus investigaciones sobre VIH y sobre la biología de las células B, las células productoras de anticuerpos. Allí comencé a trabajar en el diseño de una vacuna universal para prevenir la infección por VIH, el virus que causa el sida.

Actualmente, tengo mi laboratorio independiente en el Instituto Wistar de Filadelfia donde continúo con mis estudios de vacunación. Mi equipo trabaja en el diseño de nuevas estrategias de vacunación frente al VIH y en el análisis de la respuesta inmune inducida por nuestros regímenes de vacunación, en particular la respuesta de células B y células T.

- ***En este sentido, ¿cómo de importante ha sido el conocimiento adquirido con las vacunas para el Covid para aplicarlo en otras enfermedades?***

En realidad ha sido al revés; todo el esfuerzo que la comunidad investigadora había hecho durante años para entender el VIH o el virus de la gripe es lo que ha permitido que se haya podido desarrollar tan rápidamente una vacuna para el SARS-CoV-2. Las mismas técnicas, los mismos métodos, los mismos estudios son lo que se han usado y aplicado para analizar la infección por SARS-CoV-2 y para diseñar tratamientos y vacunas.

Muchos investigadores que trabajaban en VIH, en gripe, etc. se han volcado en el estudio de SARS-CoV-2 y han utilizado todas sus metodologías para estudiar las respuestas celulares y de anticuerpos tras la infección o la vacunación. Ha sido realmente muy interesante ver como todo ese esfuerzo y trabajo previo dedicado a otros virus ha facilitado y acelerado el diseño y producción de una vacuna para SARS-CoV-2.

Además, el éxito de las vacunas de ARN y su validación en millones de personas ha promovido su evaluación para otros virus, incluido el VIH. Sera interesante ver los resultados de estos ensayos en un futuro cercano.

- ***¿Cuál es la razón por la que todavía no hay una vacuna para el VIH?***

El VIH es muy particular. Por un lado, se trata de un virus que muta muy rápidamente, creando una gran diversidad de cepas diferentes. Este es el mismo problema que tenemos con el virus de la

gripe, para el que todos los años tenemos que actualizar la vacuna, porque la cepa en circulación es diferente. Tampoco tenemos una vacuna universal para la gripe. Una vacuna eficaz para VIH tendría que inducir la producción de un tipo específico de anticuerpos que pueden neutralizar un gran numero o la mayoría de cepas de VIH. Dichos anticuerpos, denominados anticuerpos neutralizantes, de amplio espectro se unen a sitios concretos del virus del VIH que están conservados en todas las cepas de VIH que existen en circulación. En el diseño de una vacuna que pueda generar este tipo de anticuerpos utilizamos la proteína de la envuelta del VIH, equivalente a la proteína del spike del SARS-CoV-2. Cuando se utiliza esta proteína como inmunógeno, generalmente los anticuerpos que se producen se unen a zonas de la proteína de la envuelta que son variables y no están conservadas entre diferentes cepas, de modo que esos anticuerpos no protegerían frente a la gran diversidad viral. Esa inmunidad podría protegerte frente a la cepa 1, pero no serviría para protegerte frente a las cepas, 2, 3, 4, 5... Este es uno de los grandes problemas en el diseño de una vacuna para VIH; es muy difícil focalizar la respuesta de anticuerpos a determinadas zonas de la proteína de la envuelta, de modo que esos anticuerpos puedan protegerte frente a todas las cepas que existen.

Actualmente hay muchos investigadores trabajando en cómo modificar esa proteína para que, por ejemplo, ciertas zonas (epítopos) no sean inmunogénicas, o para hacer los epítopos de interés más inmunogénicos; esto es muy complicado.

- ***¿Cómo va a intentar resolver este problema su investigación?***

Lo que estamos utilizando es un tipo de vacunación que se denomina *vacunación secuencial*. A diferencia de los sistemas de vacunación tradicional, en los cuales se administra el mismo inmunógeno repetidas veces, como por ejemplo en el caso de SARS-CoV-2, lo que se hace es inyectar diferentes versiones del inmunógeno uno detrás de otro con la finalidad de dirigir la respuesta de anticuerpos a los epítopos de interés e inducir la maduración de estos anticuerpos para que adquieran la capacidad de neutralizar VIH. Se comienza inyectando una versión de la envuelta de VIH que está muy modificada y posteriormente, en vez de volver a inyectar la misma, inoculamos otra que está un poquito menos modificada, más parecida a la proteína natural de la envuelta. De forma secuencial se van administrando proteínas de la envuelta cada vez menos modificadas hasta que, finalmente, se inyecta la que no está modificada, la que es tipo natural.

Actualmente estamos diseñando diferentes protocolos de vacunación secuencial que estamos testando en diferentes modelos animales incluidos ratones y monos.

- ***Además de en el VIH, ¿se usa en otras enfermedades?***

La vacunación secuencial se está probando en el contexto de otras infecciones virales como la gripe o Covid. Es un tipo de vacunación que puede ser muy útil para inducir inmunidad frente a virus que son muy variables. De esta forma, se podrían conseguir anticuerpos con la capacidad de neutralizar un amplio espectro de virus de la gripe, SARS-CoV-2 o VIH. Además, la vacunación secuencial podría ser de utilidad para inducir inmunidad frente a bacterias y cáncer, algo que nos gustaría explorar en un futuro cercano.

- ***¿Su investigación en el CNIC ya se centraba en los virus?***

En el CNIC trabajé con macrófagos y su papel antiinflamatorio en diferentes contextos patológicos. Lo que vimos es que, al inhibir o deleccionar la fosfatasa calcineurina en los macrófagos, estos adquirían un fenotipo antinflamatorio que contribuía a reducir la inflamación en diferentes modelos de inflamación en ratón. Mi proyecto de tesis era en el campo de la inmunología pero no estaba relacionado con virus o vacunas, ni con células B, que es lo que actualmente estudio en mi laboratorio en Filadelfia. El paso al postdoc fue un cambio radical en cuanto al tema de mi

¿Cómo se produce ese cambio?

Hacia el final de mi tesis en CNIC decidí hacer una estancia pre doctoral en el extranjero con la idea de explorar laboratorios para mi postdoc. Gracias a la recomendación de la Dra. Almudena Ramiro, decidí ir al laboratorio del Dr. Michel Nussenzweig en la Universidad Rockfeller de Nueva York, donde estuve por un periodo de 3 meses. Tras esos 3 meses volví al CNIC por un año, defendí mi tesis, publiqué mi artículo y después me volví otra vez a Rockfeller a hacer el postdoc. En los primeros meses, trabajé con macrófagos y células dendríticas ayudando a un compañero a completar sus estudios, pero pronto me derivé hacia el VIH y el diseño de protocolos de vacunación. Era un tema muy candente cuando llegué a Nueva York, y totalmente nuevo para mí, con las dificultades que eso conlleva, pero no podía haber imaginado un sitio mejor para hacer esta transición. Mi periodo postdoctoral fue altamente productivo y enriquecedor. El Dr. Nussenweig fue un mentor fabuloso y recibí una preparación de primera que me ha permitido establecerme como investigadora independiente en EEUU.

- ***¿Qué cambio notó de trabajar en el CNIC a hacerlo en un centro en EEUU?***

Lo primero que noté al llegar a EEUU es que la *sociedad en general valoraba y reconocía a los científicos*. En España se sigue sin entender que la ciencia y la innovación están en la base de la economía y el progreso.

La Universidad Rockefeller es una de las mejores instituciones científicas del mundo. Su política consiste en intentar que los científicos tengamos todo lo que necesitamos para realizar nuestro trabajo sin tener que preocuparnos demasiado por otras cosas. Y parece que funciona, en vista del número de reconocimientos que acumula.

Mi experiencia en CNIC fue fantástica. Mi mentor, el Dr. Juan Miguel Redondo y mis compañeros me ofrecieron todo lo que necesitaba para formarme como científica y aun hoy siguen apoyándome y ayudándome todo lo que pueden, por lo que estoy enormemente agradecida. No creo que mi experiencia sea representativa de lo que es hacer un doctorado en España, nunca sentí que mi trabajo estuviera limitado por los recursos del laboratorio, pero el CNIC puede ser considerado un oasis para la ciencia en España. Compañeros haciendo la tesis en otros centros españoles y estudiantes con los que he charlado recientemente han tenido que trabajar en sus tesis sin recibir un salario. Esto es precariedad y algo lamentable.

- ***¿Cuándo estaba estudiando la carrera en la Universidad o en el CNIC veía como un paso necesario salir al extranjero?***

Desde que comencé la carrera supe que saldría al extranjero. En mi caso, no fue una decisión forzada. Salir al extranjero es una manera de evolucionar, exponerte a nuevos estímulos y ambientes, conocer a gente y en definitiva de aprender. Salir fuera de España o de tu zona de confort es altamente recomendable siempre que se pueda. El último semestre de la carrera lo cursé en un laboratorio en la Universidad de Turku en Finlandia. Esta fue mi primera experiencia en el extranjero y fue una de las mejores de mi vida. Me ayudo a conocerme a mí misma, a conocer otras culturas, otras formas de ver las cosas, a mejorar el inglés y lo pasé en grande. Fue una experiencia muy enriquecedora. Estas experiencias sirven para ponerse a prueba y conocer tus límites, para ganar madurez y visión.

- ***¿En qué se basaron sus decisiones profesionales?***

Ahora me doy cuenta de que al terminar la carrera no dispuse de información suficiente para valorar todas las opciones que tenía, de modo que mis decisiones estuvieron de algún modo limitadas por esa desinformación. Mi primera decisión fue quedarme en Oviedo a hacer la tesis. Sin embargo antes de comenzar la tesis y casi sin esperarlo, recibí una beca del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) de introducción a la investigación en Madrid. Esta estancia en

Madrid me hizo recapacitar y reconsiderar mis opciones. Cambié de idea y decidí comenzar mi tesis en este laboratorio de Madrid, el cual fue reclutado a Cincinnati a los pocos meses. Tras un tiempo en Cincinnati, vi que no era lo que quería y regresé a España para comenzar una nueva tesis en CNIC, en el laboratorio del Dr. Redondo, donde recibí una preparación extraordinaria. Al tomar esta decisión, no tuve en consideración la opción de quedarme en EE.UU. , lo cual podría haber sido mejor o peor. Ahora hay más información. Es importante que los estudiantes dediquen un tiempo a estudiar sus opciones y conozcan los errores y aciertos que otras personas hemos cometido para tomar decisiones informadas. El final de la carrera y la tesis son momentos de estrés en los que se requiere que tomemos decisiones que pueden marcar nuestro futuro profesional. En mi caso, solo durante el postdoc me sentí suficientemente madura e informada para tomar mi siguiente decisión, que ha sido establecerme como investigadora independiente en el Instituto Wistar de Filadelfia.

- ***¿Le ha servido su experiencia pre-doctoral y postdoctoral a la hora de conformar su propio grupo?***

Tanto mi tesis como mi postdoc fueron muy largos, 6-7 años cada uno, de modo que he tenido tiempo para adquirir madurez y la preparación necesaria para esta nueva etapa. Durante la tesis aprendí a diseñar experimentos, a analizarlos y a concluir, aprendí multitud de técnicas, a trabajar en equipo, a presentar mi trabajo en público… Mi postdoc fue muy completo también y altamente productivo. Me permitió especializarme y hacerme un hueco en mi campo de investigación. Al terminar mi postdoc, e incluso antes, sentí que estaba preparada para independizarme. Ha sido un camino largo, pero todas y cada una de las complicaciones a las que me he enfrentado en mi carrera me han ayudado a ser resiliente, una cualidad indispensable en ciencia.

- ***¿Como ha sido su experiencia como mujer en el campo de la ciencia?***

El mundo científico como muchos otros esta aun dominado por hombres y es sorprendente ver la falta de presencia femenina en algunos contextos. Poco a poco, la mujer se va haciendo hueco en puestos de mayor responsabilidad, y las condiciones se van equiparando. Yo desde mi posición, animo a todas las mujeres a no dejarse intimidar y perseguir sin temor sus metas. Durante mi carrera he trabajado con mujeres extraordinarias, y con una fuerza impresionante, mujeres que nos han facilitado el camino a las que veníamos detrás. Espero que mi carrera también sirva para facilitar el camino de las nuevas generaciones de mujeres en ciencia.

- ***Ahora es mentora de los investigadores de su grupo ¿Cómo de importante es la mentorización?***

El papel del mentor es indispensable y es algo para lo que nos tenemos que preparar principalmente durante el postdoc. No es algo trivial, cada estudiante es diferente y requiere un tratamiento diferente. Hay que saber dar la ayuda o la independencia que cada uno necesita para que puedan desarrollarse de la manera más eficiente. Hay que saber reconocer y agradecer y llamar al orden cuando es necesario también. Mi objetivo y deseo es que la gente que trabaja conmigo disfrute haciéndolo. Yo he disfrutado muchísimo haciendo lo que hago y espero poder transmitir mi entusiasmo por la ciencia a mis estudiantes. También confío que mi experiencia les sirva de ayuda a la hora de tomar sus decisiones.

- *La Dra. Amelia Escolano participó en el Seminario Sequential vaccination to induce somatic hypermutation: From naïve phD student to group leader*