

LIV Lección Conmemorativa Jiménez Díaz

Mayo 2023



Fundación Conchita Rábago de Jiménez Díaz

Fundación Conchita Rábago de Jiménez Díaz

LIV Lección Conmemorativa Jiménez Díaz

Mayo 2023

COMITÉ EJECUTIVO

Presidente:

Joaquín Sastre Domínguez

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz
Universidad Autónoma de Madrid

Vicepresidente:

Borja Ibáñez Cabeza

Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

Secretario:

Luis Jiménez-Díaz Egoscozabal

Despacho Jones Day

Vocales:

Fernando Alfonso Manterola

Hospital Universitario de La Princesa
Universidad Autónoma de Madrid

Juan Luis Arsuaga Ferreras

Universidad Complutense de Madrid
Museo de la Evolución Humana de Burgos

Carmen Ayuso García

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, IIS-FJD, UAM
Fundación Conchita Rábago de Jiménez Díaz

Lina Badimon Maestro

Centro de Investigación Cardiovascular, CSIC-ICCC
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Gorka Bastarrika Alemañ

Clínica Universidad de Navarra
Universidad de Navarra

Juan A. Bueren Roncero

CIEMAT, CIBERER, IIS-FJD, UAM

José Luis Calleja Panero

Hospital Universitario Puerta de Hierro
Universidad Autónoma de Madrid

Jesús Egido de los Ríos

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, IIS-FJD
Universidad Autónoma de Madrid

Damián García Olmo

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz
Universidad Autónoma de Madrid

Pedro Guillén García

Clínicas CEMTRO
Real Academia Nacional de Medicina de España

César de Haro Castella

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, CSIC-UAM

Juan Carlos Izpisua Belmonte

San Diego Institute of Science, Altos Labs
University of California, San Diego

Ana Lluch Hernández

Universidad de Valencia
Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA

Domingo A. Pascual Figal

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca
Universidad de Murcia

Silvia G. Priori

Universidad de Pavia
Istituti Clinici Scientifici Maugeri

Pedro de Rábago González

Fundación Conchita Rábago de Jiménez Díaz

Gregorio de Rábago Juan-Aracil

Clínica Universidad de Navarra
Fundación Conchita Rábago de Jiménez Díaz

Isaura de Rábago Juan-Aracil

Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales
y Tecnológicas

Rosa de Rábago Sociats

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz
Fundación Conchita Rábago de Jiménez Díaz

Olga Sánchez Pernaute

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

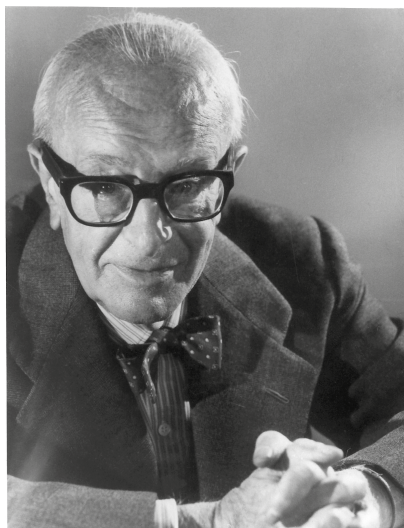
Andrés Varela de Ugarte

Hospital Universitario Puerta de Hierro
Universidad Autónoma de Madrid

José Vivancos Mora

Hospital Universitario de La Princesa
Universidad Autónoma de Madrid





Prof. Carlos Jiménez Díaz

El **Prof. D. Carlos Jiménez Díaz** (1898-1967) fue algo más que el médico español más destacado del siglo XX, fue la persona que cerró un ciclo de una Medicina escasamente científica y dogmática y abrió la nueva era de su modernización y acercamiento a la nueva Medicina mundial en sus vertientes de asistencia, docencia e investigación. Fue, sin duda, el último gran clínico total, “sabedor de todos los saberes”, le llamó Laín Entralgo. Abarcó en estas tres vertientes toda la Medicina, por entonces surgida y aportó tratamiento inmunosupresor con mostaza nitrogenada, anterior a la utilización de esteroides, en lo que llamó enfermedades por “autoplasmonocividad”, hoy, “autoinmunes”. Defendió la teoría e hizo trabajo experimental sobre la transcendencia del papel de la secreción de sustancias activas por el endotelio vascular, en la hipertensión arterial, revolucionó el concepto de alergia, hizo el segundo

cateterismo cardíaco del mundo y fue el único médico español que alcanzó el honor de presidir dos sociedades internacionales: la de Medicina Interna y la de Alergia.

En España creó el primer instituto de investigaciones médicas que permitía una dedicación exclusiva a esta labor en sus aspectos básico y clínico y, posteriormente, tras el trágico paréntesis de la Guerra Civil, tras la que hubo de empezar de cero, llegó a su sueño de un centro total, que aunara todas las vertientes: **“La Clínica de la Concepción”**, luego en su honor **Fundación Jiménez Díaz**, que inició una fructífera etapa en la transformación del viejo concepto de hospital en un lugar de ciencia desarrollando en él todas las especialidades con servicios propios, que en su mayoría fueron pioneros en el país. También allí modernizó la docencia tanto de alumnos como de posgraduados, dando los primeros pasos de especialización reglada para los nuevos licenciados. Su enseñanza conllevaba una verdadera práctica, a la cabecera de los enfermos e integrada sin teorizar separadamente en los temas, sino abordándolos por él o las personas adecuadas en sus distintos matices.

La Lección Conmemorativa Jiménez Díaz, por la que ha pasado una impresionante lista de científicos mundiales de primera línea, supone para la Fundación Conchita Rábago uno de sus más preciados orgullos y el mejor recuerdo de un hombre transcendente en la Medicina Española.

Katalin Karikó

Katalin Karikó, bioquímica e investigadora húngara-estadounidense reconocida mundialmente por sus contribuciones a la tecnología del ARN mensajero y las vacunas contra el COVID-19, es profesora en la Universidad de Szeged de Hungría y profesora adjunta de neurocirugía en la Facultad de Medicina Perelman de la Universidad de Pensilvania, donde ha trabajado durante 24 años. Ha sido vicepresidenta sénior en la empresa de biotecnología BioNTech SE en Mainz, Alemania, en la que ha trabajado de 2013 a 2022. Durante cuatro décadas, sus investigaciones se han centrado en los mecanismos mediados por ARN con el objetivo último de desarrollar ARN mensajero transcrito *in vitro* para terapias con proteínas. Investigó la activación inmunitaria mediada por ARN y, junto con el Dr. Drew Weissman, descubrió que las modificaciones de nucleósidos suprimían la inmunogenicidad del ARN. Este revolucionario trabajo abrió la posibilidad del uso terapéutico del ARN mensajero (ARNm). La plataforma vacunal de nanopartículas lipídicas de ARN mensajero modificado con nucleósidos desarrollada por los Dres. Weissmann, Norbert Pardi y Karikó fue utilizada para las vacunas de ARN mensajero contra el SARS-CoV-2 aprobadas por la FDA y creadas por BioNTech/Pfizer y Moderna, cruciales en la lucha contra la pandemia de coronavirus. Karikó obtuvo su doctorado en Bioquímica en la Universidad de Szeged de Hungría en 1982. El trabajo de su tesis comprendía la síntesis y evaluación antiviral de oligoadenilatos enlazados 2'-5',

llamados 2-5A, que son responsables del mecanismo antiviral inducido por interferón. Llevó a cabo su investigación en el Centro de Investigación Biológica de Hungría centrándose en 2-5A generado con el análogo de nucleósido, cordicepina. Administró análogos de cordicepina de 2-5A formulados con liposomas en las células y midió su efecto antiviral. En 1985, se trasladó a la Universidad de Temple en Filadelfia y amplió su investigación sobre las moléculas modificadas de 2-5A a los enlaces de sus nucleósidos e internucleótidos. En 1986, ayudó en la realización de un ensayo clínico llevado a cabo en la Universidad Hahnemann, donde los pacientes infectados por VIH fueron tratados con ARN de cadena doble desemparejado para inducir sus sistemas antivirales. Inventó un análisis que permitía identificar la existencia del inhibidor RNaseL en las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de los pacientes infectados. Tras mudarse a Behesda en 1988, estudió el efecto anticancerígeno del interferón en la Universidad de Ciencias de la Salud, USUHS, usando las técnicas de biología molecular más avanzadas. En 1989, empezó a trabajar como profesora de investigación ayudante en la Facultad de Medicina de la Universidad de Pensilvania. Allí usó ARN mensajero transcrito *in vitro*, (IVT mRNA), para sobreexpresar proteínas seleccionadas en células cultivadas. Su primer éxito se produjo cuando demostró que se generaban proteínas funcionales altamente procesadas a partir de ARN mensajero transcrito *in vitro* transfectado en células cultivadas de mamíferos,

lo que sugería que las proteínas codificadas terapéuticamente tenían el potencial para tratar diversas enfermedades. Sin embargo, Karikó demostró junto con Drew Weissman que el ARNm transcrito in vitro era inmunogénico y, por tanto, no apto para su uso terapéutico. Identificaron que la uridina era responsable de esta activación. Después de buscar durante años, descubrieron que incorporando en el ARNm nucleósidos modificados de forma natural como la pseudouridina, el nuevo ARNm creado era altamente trasladable y evitaba la activación de TLR7 y TLR8 en las células inmunitarias humanas. También inventaron un proceso de purificación para incrementar la capacidad traslacional del ARNm. Como resultado de este trabajo, Karikó demostró, junto con sus colegas de BioNTech Alemania, el uso funcional de anticuerpos codificados con ARNm modificado por nucleósidos focalizado en el cáncer y las enfermedades infecciosas. En modelos animales de esclerosis múltiple, usaron ARNm que codifica los autoantígenos y probaron que esta novedosa técnica del ARNm podría ser usada para inducir la tolerancia, abriendo así la posibilidad de tratar las enfermedades autoinmunes. También inició un estudio clínico en el que los tumores de los pacientes eran inyectados con ARNm modificado que codificaba citoquinas, para así promover la inmunidad antitumoral y la erradicación del tumor a nivel local y remoto.

Karikó es co-inventora de 14 patentes otorgadas por los EE. UU. relacionadas con la aplicación de ARN modificado



Fotografía cortesía de Vilcek Foundation/MHamiltonVisuals.

con nucleósidos no inmunogénico. Junto con el Dr. Weissman fundó RNARx, una compañía dedicada al desarrollo de ARNm modificado con nucleósidos para uso terapéutico, donde ocupó el cargo de CEO de 2006 a 2013. Es miembro fundador del comité de planificación científica de la Conferencia Internacional de Salud sobre ARNm, reunión anual sin ánimo de lucro sobre los avances en la tecnología del ARNm inaugurada en 2013. En 2019 ejerció como editora invitada en el número dedicado a la terapia de ARNm de la revista *Molecular Therapy*.

Karikó es madre de la dos veces campeona olímpica y 5 veces campeona del mundo de remo Zsuzsanna Francia.

En los dos últimos años, Kartikó ha recibido numerosos premios de prestigio por sus logros científicos, incluyendo el Premio Japan, el Premio Horwitz, el Premio Paul Ehrlich, la Medalla Benjamin Franklin, el Premio Internacional Gairdner de Canadá, la Medalla Kovalenko, el Premio Tang, el premio Warren Alpert, el Premio Princesa de Asturias, el Premio Fronteras BBVA, el Premio Breakthrough y el Premio Lasker-DeBailey de Investigación Clínica Médica.

Programa – Jueves, 18 de mayo de 2023

Presencial y Online 9:00 – 13:30 horas

Symposium

La pandemia COVID-19: el cambio de paradigma en la investigación científica global

9:00 Introducción y moderación

José María Aguado García. Jefe de Sección de la Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. Catedrático de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

Miguel Górgolas Hernández-Mora. Jefe Asociado de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid. Profesor de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

9:10 La respuesta inmune frente a SARS-CoV-2, ¿un arma de doble filo?

José Alcami Pertejo. Profesor de Investigación. Director de la Unidad de Inmunopatología del SIDA, Centro Nacional de Microbiología, ISCIII. Coordinador de la Red Española de Investigación en Sida (RIS).

9:40 Variabilidad de coronavirus y nuevas estrategias antivirales

Celia Perales Viejo. Investigadora, Departamento de Microbiología Clínica, Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz-Universidad Autónoma de Madrid, Departamento de Biología Molecular y Celular, Centro Nacional de Biotecnología, Madrid.

10:10 El ensayo clínico en la ciencia: enseñanzas extraídas de la pandemia por SARS-CoV-2

José Luis del Pozo León. Director del Servicio de Enfermedades Infecciosas. Director del Servicio de Microbiología, Clínica Universidad de Navarra. Catedrático de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona.

10:40 Vacunas en adultos: las ocasiones perdidas

Jesús Ruiz Contreras. Catedrático Emérito de Pediatría, Universidad Complutense de Madrid. Miembro del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Miembro del Comité de Vacunas de la Comunidad de Madrid.

11:10 Discusión

Comité Organizador: Gregorio de Rábago Juan-Aracil, Rosa de Rábago Sociats, Pedro de Rábago González, Luis Jiménez-Díaz Egoscozabal, Isabel Ferreiro Carrobbles.

Comité Científico: Joaquín Sastre Domínguez, Isaura de Rábago Juan-Aracil, Carmen Ayuso García, José María Aguado García, Miguel Górgolas Hernández-Mora.

LIV Lección Conmemorativa Jiménez Díaz

Katalin Karikó

Profesora adjunta de Neurocirugía, Perelman School of
Medicine, Universidad de Pensilvania, Filadelfia, EE.UU.
Profesora, Universidad de Szeged, Hungría.

Developing mRNA for therapy

12:00 horas

Aula Magna

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

Avda. Reyes Católicos, 2.

Madrid

Asistencia presencial y online

Inscripción gratuita: www.fundacionconchitarabago.net

*Solicitada acreditación a la Comisión de Formación Continuada de Profesionales Sanitarios
de la Comunidad de Madrid.*

Lección Conmemorativa Jiménez Díaz

1969-2022



1969/Severo Ochoa

(España)

“Polinucleótido-fosforilasa y sus aplicaciones”



1975/Feodor Lynen

(Alemania)

“Multienzyme complexes involved in the biosynthesis of polycetate compounds”



1970/André Cournand

(Estados Unidos)

“Le cathétérisme cardiaque. Evolution historique et son application en physiologie et clinique humaine”



1976/Jean Bernard

(Francia)

“L’hématologie géographique”



1971/Hans A. Krebs

(Reino Unido)

“Inter-relation between the metabolism of carbohydrates, fat and ketone bodies”



1977/Sune Bergström

(Suecia)

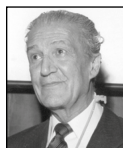
“The prostaglandins-bioregulators with clinical and economic implications”



1972/Jan Waldeström

(Suecia)

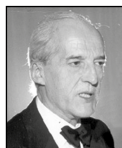
“Depression of one protein forming template”



1978/Francisco Vivanco

(España)

“Influencia del sexo y de las suprarrenales sobre la secreción de hormonas gonadales”



1973/Luis F. Leloir

(Argentina)

“Biosíntesis de glicoproteínas”



1979/Osamu Hayaishi

(Japón)

“Indolamine 2,3-dioxygenase. Properties and function”



1974/Donald S.

Fredrickson

(Estados Unidos)

“Lessons about plasma lipoproteins learned from Tangier disease and other mutants”



1980/Dame Sheila

Sherlock

(Reino Unido)

“The immunology of liver disease”



1981/César Milstein
(Reino Unido)
“Derivación y uso de anticuerpos monoclonales”



1988/Luc Montagnier
(Francia)
“The strategies of the AIDS virus”



1982/René Favaloro
(Argentina)
“Cirugía de revascularización miocárdica: Análisis crítico de quince años de evolución”



1989/Antonio García Bellido
(España)
“Análisis genético de lamorfogénesis”



1983/Arthur Kornberg
(Estados Unidos)
“Genetic chemistry and the future of medicine”



1990/Jean Dausset
(Francia)
“L'aventure HLA”



1984/Francisco Grande Covián
(España)
“Dieta, lipoproteínas y aterosclerosis”



1991/Roberto J. Poljak
(Estados Unidos)
“La estructura tridimensional, la especificidad y la idiotipia de los anticuerpos”



1985/Christian de Duve
(Bélgica)
“Lysosomes and medicine”



1992/Sir Roy Calne
(Reino Unido)
“Liver transplantation”



1986/Ruth Arnon
(Israel)
“Basic research in immunology and its impact on the fight against disease”



1993/Paul M. Nurse
(Reino Unido)
“Eucaryotic cell cycle control”



1987/George E. Palade
(Estados Unidos)
“Control of protein and the membrane traffic in eukaryotic cells”



1994/Barry M. Brenner
(Estados Unidos)
“Chronic renal disease: a disorder of adaptation”



1995/Yasutomi Nishizuka
(Japón)
“Protein kinase C and
lipid mediators for
intracellular signalling network”



2002/Mariano Barbacid
(España)
“Genómica funcional y cáncer”



1996/Valentín Fuster
(España)
“Tres mecanismos de la
progresión de la enfermedad
coronaria y nuevas orientaciones
sobre su regresión terapéutica”



2003/S.G.O. Johansson
(Suecia)
“The discovery of IgE and
impacts on allergy”



1997/Salvador Moncada
(Reino Unido)
“Conjeturas, bioensayo y
descubrimiento”



2004/Catherine M. Verfaillie
(Estados Unidos)
“Old cells can learn new tricks:
mechanisms and possible
applications”



1998/Manuel Serrano Ríos
(España)
“Diabetes mellitus:
epidemiología, genes y
medioambiente”



2005/Joaquín Massagué
(España)
“Sociología de nuestras células y
su descontrol”



1999/Gerald M. Edelman
(Estados Unidos)
“Displacing metaphysics:
consciousness research and the
future of neuroscience”



2006/Juan Rodés Teixidor
(España)
“Síndrome hepatorenal”



2000/Norman E. Shumway
(Estados Unidos)
“Past, present and future of
thoracic organ transplantation”



2007/Francis Collins
(Estados Unidos)
“Genomics, medicine and
society”



2001/Mario R. Capecchi
(Estados Unidos)
“Gene targeting into the 21st
century”



2008/Margarita Salas
Falgueras (España)
“Replicación del ADN en virus
modelo y su aplicación en
medicina”



2009/J. Craig Venter
(Estados Unidos)
“Sequencing the human genome
and the future of genomics”



2016/Luigi Naldini
(Italia)
“Turning foes into friends:
exploiting HIV for the gene
therapy of inherited diseases
and cancer”



2010/Carlos López-Otín
(España)
“Cáncer y envejecimiento:
nuevas claves genómicas y
degradómicas”



**2017/Jesús Egido de los
Ríos** (España)
“Diabetes, hipertensión y
enfermedad renal. La tormenta
perfecta”



2011/José M. Mato
(España)
“Metabolismo, metabolómica
y el descubrimiento de nuevos
biomarcadores y medicinas”



**2018/Juan Carlos Izpisua
Belmonte**
(España)
“Medicina regenerativa,
enfermedad y envejecimiento”



2012/Antonio Damasio
(Portugal)
“Feelings and sentience”



2019/Silvia G. Priori
(Italia)
“Genetic engineering: towards
molecular medicine in
cardiology”



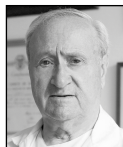
**2013/Manuel Serrano
Marugán**
(España)
“Nuevas fronteras en la
reprogramación celular”



2021/Juan Luis Arsuaga
(España)
“Medicina Darwinista. La
enfermedad no debería existir
pero todo el mundo se muere”



**2014/ Venki
Ramakrishnan**
(Reino Unido)
“Antibiotics and the ribosome,
the cell's protein factory”



2022/Pedro Guillén García
(España)
“La célula como medicamento.
La célula, el condrocito, una
oportunidad terapéutica”



2015/Rafael Yuste
(España)
“El proyecto BRAIN: mapeo
de la conectividad neuronal y su
relevancia clínica”



Fundación Conchita Rábago de Jiménez Díaz

Príncipe de Vergara, 9 - 28001 Madrid

Teléfono: 914 354 431 628 633 571

e-mail: info@fundacionconchitarabago.net

www.fundacionconchitarabago.net

