

MARIANO ESTEBAN RODRÍGUEZ

Profesor de Investigación del CSIC, Jefe del Grupo de POXVIRUS Y VACUNAS del Centro Nacional de Biotecnología, CSIC, Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

Darwin 3

Campus Universidad Autónoma

28049 Madrid

Tel: 34-91-5854553; FAX: 34-91-5854506

www.cnb.csic.es; www.cnb.csic.es/~estebanlab

Resumen del Currículum Vitae

Mariano Esteban, natural de Villalón de Campos (Valladolid), se licenció en Farmacia (1967) y en Ciencias Biológicas (1972), obteniendo el título de Doctor en 1970 en la especialidad de Microbiología por la Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela.

Entre 1970-74 trabajó como posdoctoral en el Centro Nacional de Investigaciones Médicas de Londres (MRC) con David Metz e Ian Kerr, siendo contratado posteriormente, 1974-77, como Instructor en el Departamento de Microbiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Rutgers en Nueva Jersey, Estados Unidos de América, con John Holowzack. Tras una breve estancia en 1978 en el Centro de Biología Molecular de Gante en Bélgica con Walter Fiers, le fue concedida en 1979 una plaza de Profesor Titular en el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina en la Universidad del Estado de Nueva York (SUNY), pasando luego a ser nombrado en 1982 Profesor Asociado con nivel funcionario y en 1985 Profesor (Catedrático) de los Departamentos de Bioquímica y de Microbiología e Inmunología de la mencionada Facultad de Medicina.

En 1987 fue nombrado Profesor de Investigación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. En 1992, tras una estancia de 22 años en el extranjero, regresa a España para dirigir el nuevo Centro Nacional de Biotecnología (CNB) del CSIC, cargo que ocupó durante 12 años. En un período corto reclutó excelentes líderes científicos y el Centro adquirió credibilidad internacional como lugar de excelencia en investigación biotecnológica en las áreas de salud humana y animal, agricultura y medio ambiente. Además, el Centro fue un polo de atracción de empresas estableciendo modelos de colaboración con compañías nacionales e internacionales. El Centro fue evaluado por un Comité Científico Internacional que lo consideró como “centro de excelencia en biotecnología”.

El interés de las investigaciones de Mariano Esteban se han centrado en el conocimiento de la biología molecular de agentes patógenos como los virus, para de esta forma desarrollar procedimientos que permitan el control de enfermedades infecciosas. Sus descubrimientos sobre la biología del virus vacunal, que fue utilizado como vacuna para erradicar la viruela, le ha servido para generar posibles vacunas contra Sida, Malaria y Leishmania, habiendo sido pionero en el campo de la vacunas al desarrollar procedimientos de inmunización combinada de vectores (*prime/booster*) que aumentan la respuesta inmune celular y confieren protección frente a distintos patógenos. Estos

protocolos de vacunación están siendo experimentados en ensayos clínicos de fase I/II contra patógenos y cáncer. Su grupo está participando en el programa EuroVacc y de la Fundación Bill y Melinda Gates para el desarrollo de una vacuna contra el VIH/SIDA habiendo generado dos vacunas contra el VIH, subtipos B y C, una de las cuales, MVA-B, ha entrado en 2009 en un ensayo clínico en fase I, el primero que se realiza en España. Actualmente ha iniciado el desarrollo de nuevas vacunas contra hepatitis C y cáncer de próstata, así como una nueva generación de vectores poxvirales con mayor capacidad inmunogénica y oncolítica.

Las contribuciones científicas sobre el modo de acción de los interferones han sido pioneras, potenciando el interés clínico de estos fármacos como agentes antivirales y antitumorales. Estudios recientes en su laboratorio han demostrado el papel que varios de los genes inducidos por los interferones tienen como reguladores de la muerte celular programada (apoptosis) y control en la síntesis de proteínas, lo que servirá para establecer pautas terapéuticas más eficaces en el uso de los interferones en pacientes con infecciones, tumores y en terapia génica. Además, su grupo en colaboración con los Drs Carmen Rivas (CNB) y Manuel Serrano han demostrado un nuevo papel de los genes supresores de tumores como inductores de actividad antiviral.

Las contribuciones científicas del Prof. Esteban representan 240 trabajos publicados en revistas internacionales, 250 comunicaciones presentadas en congresos nacionales e internacionales y seis patentes.

Sus investigaciones en Estados Unidos de América fueron financiadas por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) y la Fundación Nacional de las Ciencias (NSF). Desde su regreso a España en 1992, sus investigaciones están siendo financiadas por la Unión Europea, NIH, el Plan Nacional de Investigación y Desarrollo, Fondo de Investigación Sanitaria, Comunidad Autónoma de Madrid, Fundación para la Investigación sobre el Sida (FIPSE) y varias empresas. En el año 2005 obtuvo un acuerdo de colaboración con la Fundación Botín por cinco años para realizar investigaciones en vacunas contra enfermedades prevalentes y también en 2006 su grupo ha sido financiado por la Fundación Bill y Melinda Gates para investigar la obtención de una vacuna contra el VIH/SIDA.

En su laboratorio se han formado estudiantes de varias nacionalidades y recibe periódicamente Profesores visitantes. Ha dirigido 26 Tesis Doctorales y actualmente trabajan en su laboratorio 18 personas, pre y post-doctorales, con dos nuevas incorporaciones en 2009. Participa en actividades académicas con la Universidad Autónoma de Madrid, (UAM), de la que es Profesor Honorífico, organizando el curso anual de Enfermedades Infecciosas y Sistema inmune.

Mariano Esteban es miembro de prestigiosas sociedades internacionales (American Society of Microbiology; American Society of Virology; British Society of Microbiology; Spanish Society of Microbiology; Harvey Society; The Society of Sigma Xi; New York Academy of Sciences; American Association for the Advancement of Science). Ha participado y participa en varios Comités Europeos (Member of the European Action Programme Against AIDS, 1994-1997; Member of the COST /STD Initiative for a European Vaccine Program, 1994-97; Member of the European Concerted Action Against Malaria, 1996-98; Member of External Advisory Group (EAG) of the European Commission, key action 2, Control of Infectious Diseases, Fifth

Framework Programme,(1998-2002). Member of WHO Advisory Committee on Variola Virus Research, 1998-actual. Member of Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) for Vaccines and Biologicals, WHO, 2003-2007. Member of Advisory Group for the Science Foundation of Ireland, 2001. Member of European Science Foundation (ESF) Group for Research Infrastructures on Biomedical Sciences, 2003, y nacionales (ANEP; FIS; Grandes Instalaciones Científicas, 2003-actual). Es miembro editorial del Journal of Virology, Journal of Interferon and Cytokine Research, International Microbiology y evaluador de artículos de revistas prestigiosas y de proyectos nacionales e internacionales. Ha sido invitado como evaluador de centros de investigación nacionales e internacionales.

Ha impartido un gran número de conferencias en varios países, organizado cursos, workshops. Ha organizado congresos internacionales: Presidente, XI International Poxvirus and Iridovirus Meeting, Toledo, 1996; Presidente, Fifth European Conference on Experimental AIDS Research (ECEAR-2000), Madrid, y Co-Presidente "II European Virology Congress (EuroVirology-2004) en Madrid.

Ha obtenido varias distinciones científicas, entre ellas, el premio del Consejo de Salud de Nueva York, premio de la Universidad del Estado de Nueva York, Farmacéutico del Año. Premio IBERDROLA de Ciencia para Profesores visitantes. Ha sido fundador y Presidente de la primera asociación de profesionales españoles en el extranjero, Asociación de Licenciados y Doctores Españoles en Estados Unidos (ALDEEU). Es fundador y miembro de la Fundación Europea contra el Sida (EuroVacc). En 2006 fue nombrado Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia.

GRUPO DE INVESTIGACIÓN (en 2009)

Mariano Esteban- Profesor de Investigación del CSIC
Alberto Ramos-Contrato Ramón y Cajal
Susana Guerra- Contrato Ramón y Cajal
Carmen E. Gómez-Contrato postdoctoral Fundación Gates
Jose Manuel Gonzalez-Contrato postdoctoral Fundación Botín
Beatriz Perdiguero-Contrato postdoctoral Fundación Gates
Juan F. Garcia-Contrato postdoctoral FIS
José Luis Nájera- Contrato postdoctoral Fundación FIPSE
Alan Goodman, USA, contrato postdoctoral Fundación Botín
Magdalena Krupa-contrato predoctoral Fundación Botín
Jacobo Nieto-predocctoral Red Sida
Ana Caceres-predocctoral Red Sida
Lucas Sanchez-predocctoral FIS
Aneesh Vijayan, predoctoral CAIXA
Pilar Arnáez, predoctoral Ministerio Ciencia-Innovación
Lydia Mingorance, predoctoral CSIC

María Victoria Jiménez-Técnico OPIS
Ruben Sanz-Técnico, contrato Fundación Gates; Inés Merino- Secretaria, contrato Fundación Botín.

Resumen de Investigación del grupo POXVIRUS Y VACUNAS

Los objetivos fundamentales de nuestro laboratorio van dirigidos a comprender las bases moleculares en la patogenia de agentes infecciosos y su relación con el huésped, así como utilizar estos conocimientos para desarrollar vacunas que puedan ser efectivas en el control de enfermedades como Sida, Malaria y Leishmaniasis. Como sistema modelo de agente infeccioso y como vector de expresión, utilizamos el virus vaccinia que pertenece a la familia de los poxvirus y fue usado para erradicar la viruela. Las líneas de investigación son:

1. Mecanismo de ensamblaje del virus vaccinia.

El ensamblaje del virus vaccinia, y en general de los poxvirus, es un proceso complejo en el que intervienen más de 100 proteínas y cuyo estudio puede aportar conocimientos relevantes en biología. Nuestros trabajos van dirigidos a conocer a nivel molecular y celular cómo se forman las membranas y los nucleoides virales para dar lugar a partículas infectivas. Utilizando mutantes condicionales para determinados genes virales y su estudio ultraestructural por microscopía electrónica de células infectadas, llevado a cabo en colaboración con C.Risco y J.L.Carrascosa (CNB), hemos demostrado el papel que distintas proteínas del core (A4L, A10L) y de la membrana (A14L, A17L, A27L) viral ejercen en los procesos morfogénicos. Recientemente hemos descrito la estructura del virión y del core viral a alta resolución utilizando la combinación de criomicroscopía y tomografía electrónica.

2. Mecanismos de acción antiviral y antitumoral de los interferones

Durante años, nuestro grupo viene trabajando sobre el mecanismo de acción de los interferones (IFN), debido al papel tan importante que este tipo de moléculas biológicas juegan como primera línea de defensa del organismo frente a infecciones, como inhibidores del crecimiento celular con efecto antitumoral y como reguladores del sistema inmune. Hemos estado estudiando las actividades antivirales y antitumorales de enzimas inducidas por IFN: 2-5-oligoadenilato sintetasa-ribonucleasa L, óxido nítrico sintetasa (iNOS), proteína quinasa p68 (PKR) y la proteína de ubiquitinación ISG15. Hemos aportado importantes conocimientos en el mecanismo de acción de estas enzimas en apoptosis y control traduccional. Además, hemos definido el papel de varios genes virales (E3L de VV, MC159L de molluscum contagiosum, sigma 2 de reovirus aviar, LANA3 de herpesvirus 8), así como celulares (p67, NF90) como reguladores de la apoptosis inducida por PKR. Estamos investigando el papel de las proteínas inducidas por IFN en respuesta inmune innata y adquirida.

3. Interacción virus-célula

Cómo los poxvirus alteran la expresión de la célula durante la infección es un proceso poco definido a nivel molecular. Nuestro objetivo es identificar a los genes celulares que se inducen durante la infección y son utilizados por el virus en su proceso

replicativo, así como los genes celulares que también se inducen pero su acción es bloquear el ciclo replicativo viral. Con esta finalidad utilizamos estirpes salvajes y atenuadas de VV con interés vacunal. Hemos identificado varios genes celulares por microarrays y su función ha sido o está siendo caracterizada en modelos celulares y animales. Estos estudios ayudarán a entender los mecanismos de patogénesis viral y cómo el huésped responde a la infección. Recientemente hemos descubierto la proteína celular WASP como responsable de la transmisión del virus en animales, el factor transcripcional ATF3 requerido en la apoptosis inducida por PKR y la proteína ISG15 como inhibidor de la replicación viral por bloqueo de VV E3.

4. Desarrollo de vacunas contra sida, malaria y leishmania.

Nuestro laboratorio está desarrollando estrategias de inmunización contra VIH, malaria y leishmania basadas en la utilización de VV recombinantes. Nuestro grupo ha sido pionero en el establecimiento de protocolos de inmunización combinada de vectores que inducen una fuerte respuesta inmune y protección frente a patógenos en modelo murino de malaria (*Plasmodium yoelii*) y leishmania (*L. major* y *L. infantum*). Estos estudios han permitido definir parámetros básicos para conseguir la inducción primaria de linfocitos T CD8+ y las condiciones para generar una fuerte respuesta secundaria, lo que puede tener interés para el desarrollo de estrategias profilácticas y terapéuticas para prevenir enfermedades infecciosas y tumorales. En colaboración con otros grupos, hemos llevado a cabo con alguna de las vacunas generadas por nosotros, ensayos de protección en perro frente a leishmaniasis y frente al SIV en macacos, que han demostrado su eficacia. También formamos parte del grupo europeo de desarrollo de una vacuna contra VIH/SIDA (EuroVacc), y del Consorcio Poxvirus T Cell Vaccine Discovery (PTVDC) de la Fundación Bill & Melinda Gates para la obtención de una vacuna contra VIH. En el CNB hemos generado y patentado dos vectores, MVA-B y MVA-C que expresan 4 antígenos del VIH y han demostrado buena inmunogenicidad y eficacia en ratones y monos. Un ensayo clínico en fase I ha demostrado por primera vez que la combinación de vectores de DNA y de poxvirus (NYVAC) inducen una alta respuesta inmune frente al VIH en más del 90% de los voluntarios. En 2009 iniciamos en España un ensayo clínico en fase I con la vacuna MVA-B en voluntarios sanos. Estamos mejorando la capacidad de los vectores de poxvirus por modificación genética mediante deleciones específicas en genes que bloquean la respuesta inmune del hospedador, por inserción de moléculas activadoras y uso de adyuvantes, para futuros prototipos vacunales.

5. Desarrollo de vacunas contra hepatitis C y cáncer de próstata.

Nuestro objetivo es desarrollar una vacuna basada en un poxvirus que exprese la poliproteína del virus de la hepatitis C (VHC) genotipo 1b prevalente en Europa. Hemos conseguido un virus recombinante de vaccinia, estirpe atenuada, que expresa todas las proteínas del VHC-1b. Las propiedades inmunológicas serán examinadas en modelos animales. Recientemente hemos iniciado un proyecto de diseño de vacunas contra cáncer de próstata y hemos clonado varios genes que se expresan selectivamente en tumores prostáticos. Estos vectores son capaces de inducir reducción de tumores prostáticos transplantables, así como en ratones transgénicos que desarrollan cáncer de próstata. Para mejorar la eficacia antitumoral estamos investigando nuevos vectores con capacidad oncolítica. Es predecible que la combinación de la capacidad oncolítica e

inmunogénica de vectores de poxvirus sea la mas eficaz para el control tumoral. Este nuevo campo tiene un gran potencial terapéutico.

Impacto científico, tecnológico y socioeconómico de la investigación.

A pesar de los avances espectaculares aportados por las nuevas tecnologías de la genómica, proteómica y bioinformática y la elucidación del genoma humano y el de otros muchos microorganismos, nos encontramos en el siglo XXI con grandes enfermedades para las cuales no hay procedimientos eficaces de control, como el Sida (22 millones(M) de personas fallecidas desde la aparición de la epidemia y unos 40 M infectados), malaria (con unos 300 M infectados anualmente y 3 M de muertes anuales, mayoritariamente niños), tuberculosis (2-3 M de muertes al año), hepatitis C (más de 300 M de infectados), leishmaniasis (unos 12 M de personas infectadas), cáncer (la segunda causa de muerte en la población). La OMS considera prioritario el desarrollar vacunas profilácticas y/o terapéuticas contra todas estas enfermedades. Nuestro grupo ha desarrollado dos prototipos de vacunas contra el VIH/SIDA basadas en los subtipos B y C, que representan el 80% de los casos de SIDA en el mundo (patente PCT/ES2006/070114), demostrado en ensayos preclínicos en ratones y en monos que los vectores de poxvirus MVA y NYVAC expresando cuatro antígenos del VIH son inmunogénicos, inducen en macacos protección frente al patógeno del sida de mono, se pueden administrar por aerosol lo que facilita su administración en países pobres, y demostrado en ensayo clínico en fase I por inmunización DNA/ NYVAC que estos vectores inducen una alta inmunogenicidad (mas del 90% de los vacunados) frente a los antígenos del VIH, siendo la respuesta duradera y polifuncional. Con el prototipo vacunal MVA-B hemos iniciado en España, conjuntamente con los hospitales Clínic de Barcelona y Gregorio Marañón de Madrid, un ensayo clínico en fase I, que ha tenido gran difusión en los medios de comunicación. Se pretende extender los ensayos clínicos a individuos seropositivos inmunizados con MVA-B, así como aplicar otro protocolo basado en combinación DNA/MVA para definir el mejor uso de estos vectores como vacunas frente al VIH/SIDA.

También hemos generado vectores con potencial aplicabilidad como vacunas contra malaria, leishmaniasis (PCT/ES2006/070122), hepatitis C y cáncer de próstata, que se encuentran en fase de evaluación preclínica y de patente.