



UNIVERSIDAD DE JAÉN

Investidura de la
Excma. Sra. D^a María Ángela
Nieto Toledano
como Doctora *Honoris Causa*

LAUDATIO

a cargo de la
Profa. Dra. D^a Amelia Eva Aránega Jiménez
Catedrática de Universidad
del Área de Biología Celular

DISCURSO DE INVESTIDURA

de la
Excma. Sra. D^a María Ángela Nieto Toledano

Jaén, 3 de noviembre de 2022

LAUDATIO

Excelentísimo Rector Magnífico de la Universidad de Jaén, Excelentísimo Rector Magnífico de la Universidad Miguel Hernández, Vicerrectores y Vicerrectoras, Excelentísimas e Ilustrísimas autoridades, querida Dra. Ángela Nieto, decanos y decanas; compañeros y compañeras, alumnas y alumnos, señoras y señores.

Constituye una de las mayores satisfacciones en la vida académica y científica de un profesor/a la posibilidad de expresar el reconocimiento a uno de los más grandes científicos de su disciplina. Mucho más cuando este reconocimiento se materializa en la propuesta de investidura como doctor honoris causa, que es considerada universalmente como la forma que tiene una comunidad académica de proclamar, oficialmente y al más alto nivel, los méritos de un investigador y/o investigadora. Al pronunciar esta laudatio a la Dra. Ángela Nieto, una de las científicas españolas más prestigiosas en la actualidad, me corresponde a mí el alto honor y enorme privilegio de transmitir lo que —estoy segura— no solo es el sentir de nuestra comunidad universitaria, sino también de la entera comunidad científica internacional en el ámbito de la Biología y Biomedicina. Quiero agradecer la oportunidad que mis colegas me ofrecen de dirigirme a

todos ustedes en este acto para cumplir esa tarea. A mis compañeros y compañeras del Departamento de Biología Experimental, que apoyaron unánimemente la propuesta de esta investidura y al Equipo de Gobierno y Claustro de nuestra Universidad que la hicieron suya.

La composición de una laudatio puede resultar complicada cuando nos encontramos con un currículum tan impresionante como el de la Dra. Nieto. Por ello, me centraré en 3 aspectos que, desde mi humilde punto de vista, pueden definir su excelente trayectoria profesional y vital. En primer lugar, sus muy relevantes aportaciones científicas que constituyen un claro ejemplo de “investigación traslacional” (concepto que retomaré más adelante); pero también su compromiso social por el desarrollo de la ciencia en nuestro país; y su destacable papel dando visibilidad del trabajo que realizan las mujeres en las diferentes disciplinas científicas.

Comenzando por hacer una breve reseña de su trayectoria investigadora; la Dra. Ángela Nieto se doctoró en la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) (1987), (Director: E. Palacián). En 1988 se trasladó al Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols del Consejo Superior de Investigaciones (CSIC) (Mentor: A. López-Rivas). En 1989, se unió al National Institute for Medical Research en Londres para trabajar con David Wilkinson en el aislamiento de genes implicados en el desarrollo embrionario del sistema nervioso.

En 1993, obtuvo un puesto en el Instituto Cajal del CSIC y regresó a España. En 2004 se traslada con todo su grupo a Alicante, al Instituto de Neurociencias, centro mixto del CSIC y la Universidad Miguel Hernández, en donde realiza su trabajo desde entonces. En este Instituto, dirige un grupo de investigación interesado en estudiar los movimientos de las células involucrados tanto en el mantenimiento de la salud como en el desarrollo de enfermedades. Son las que ella llama, de manera informal, "*Células viajeras*".

En la actualidad, Ángela Nieto es Profesora de Investigación CSIC en el Instituto de Neurociencias de Alicante. Académica de la Real Academia de Ciencias de España (RAC), de la Academia de Ciencias de Francia y de la Academia de Ciencias de Latinoamérica. Vicepresidenta del European Molecular Biology Laboratory (EMBL). Miembro de la Academia de Europa (Academia Europaea). Presidenta de la Sociedad Internacional de Biólogos del Desarrollo (ISDB). Delegada Científica por España en el European Molecular Biology Laboratory (EMBL) y la European Molecular Biology Conference (EMBC). Miembro de la European Molecular Biology Organization (EMBO), Miembro del centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) y del Alto Consejo Consultivo de la Generalitat Valenciana. Así mismo, es miembro de comités científicos asesores del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, de la Agencia estatal de investigación, y de más de 10

relevantes centros de investigación en Francia, Reino Unido y España.

En particular, su grupo ha estudiado, durante muchos años, uno de los más asombrosos fenómenos de la biología, la generación de un individuo completo a partir de solo una célula. Es decir, la parte de la ciencia conocida como Biología del Desarrollo. En este contexto, la Dra. Ángela Nieto ha identificado las moléculas implicadas en la generación de los movimientos celulares necesarios para que las células del embrión pierdan la conexión con las células vecinas, cambien su forma, y viajen a diferentes lugares para configurar, de forma adecuada, los diferentes órganos durante el desarrollo embrionario. El fenómeno es conocido como la transición epitelio-mesénquima. En Londres, aisló una de las moléculas que orquestan este proceso, conocida como el factor de transcripción *Snail* (1). De vuelta en España, mostró el papel de esta molécula, junto con otras, en los movimientos celulares en el embrión (2). Así mismo, encontraron un mecanismo que permite la formación del sistema nervioso (3) y, muy recientemente, han identificado los procesos que dirigen la posición correcta del corazón durante el desarrollo embrionario, y que resultan fundamentales, ya que, su alteración, conduce inexorablemente a malformaciones cardíacas incompatibles con la vida (4,5).

Sin embargo, hay que destacar que una de las contribuciones más destacables de la Dra. Ángela Nieto, y su equipo, ha sido demostrar el impacto que la reactivación de este programa genético embrionario tiene en el desarrollo de enfermedades en el adulto. Así, en colaboración con la Dra. Amparo Cano, del Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols en Madrid, demostró que la pérdida de conexión con las células vecinas permite a las células de un tumor primario adquirir características migratorias, viajar hacia el torrente sanguíneo o linfático, e invadir otros territorios. Estos hallazgos, junto con otros, convirtieron a las moléculas responsables de estos procesos en dianas terapéuticas contra el cáncer. Sin embargo, unos años más tarde demostró que la reversión de este fenómeno está involucrada en la formación de tumores secundarios responsables de las metástasis, cambiando así la visión del diseño de terapias antimetastásicas (6).

Así mismo, con su equipo de investigación, ha ampliado el concepto de plasticidad celular a otras patologías (7,8,9,6,10). De este modo, han determinado los mecanismos celulares involucrados en el desarrollo de la fibrosis renales, abriendo así nuevas vías en el diseño de terapias antifibróticas (10). Además, han identificado genes implicados en el mantenimiento de la masa ósea y en la generación de patologías como la Acondroplastia, más conocida como enanismo. Los patólogos inicialmente no consideraron que

estos procesos fueran relevantes para la progresión del cáncer o la generación de fibrosis renal. Sin embargo, gracias a los trabajos de la Dra. Ángela Nieto y su grupo, ahora es un campo de investigación líder en cáncer y nefrología (discutido en 11, 12,13,14).

Por lo tanto, volviendo al concepto de “investigación traslacional”, mencionado con anterioridad, y entendido este como el traslado de los conocimientos de la investigación básica a la búsqueda de tratamientos que curen las enfermedades; la trayectoria de la Dra. Ángela Nieto demuestra, claramente, que los avances en nuestro entendimiento de la naturaleza son los que siempre llegan primero, abriendo así un nuevo continente de aplicaciones que antes nadie había imaginado. Con menos pompa, podemos expresarlo con una obviedad: que sin ciencia básica no hay nada que aplicar. Desde distintas instituciones se ha defendido que es imprescindible dedicar los recursos a la ciencia aplicada. Pero este tipo de discursos deben eludirse como el canto de las sirenas, porque es dañino para la ciencia. Para la básica y para la aplicada.

Como resultado de toda esta intensa actividad científica, la Dra. Ángela Nieto es autora de más de 142 publicaciones científicas, la mayor parte de ellas en las más destacadas y prestigiosas revistas de todos los campos de la ciencia como *Nature* y *Science*. Ha dirigido decenas de proyectos

de investigación. Entre ellos, los proyectos concedidos por el European Research Council en convocatorias orientadas a proyectos rompedores liderados por investigadores con trayectoria previa de excelencia.

Así mismo, ha sido invitada como ponente en más de 148 congresos; 118 internacionales de alto nivel científico (*Gordon Conferences, Keystone Symposia, Cold Spring Harbor Symposia, EMBO Meetings, y Congresos Americanos, Europeos y Japoneses de Bioquímica, Biología Celular, Diferenciación, Nefrología, Cardiología*). Ha presentado 31 Conferencias Plenarias. Hasta enero de 2022 ha impartido 169 conferencias o seminarios en Universidades o Centros de Investigación de alrededor de 60 Organizaciones en diferentes países (*Alemania, Argentina, Bélgica, Chile, China, Colombia, Dinamarca, Estados Unidos, Finlandia, Francia, Holanda, Hong Kong, Irán, Irlanda, Israel, Italia, Japón, México, Noruega, Perú, Portugal, Reino Unido, Singapur, Suecia y Suiza*).

La actividad formativa de la Dra. Ángela Nieto es también muy intensa, ha sido supervisora de 16 tesis doctorales y numerosos estudiantes graduados. Mentora de más de 20 estudiantes postdoctorales procedentes de diferentes países (*Argentina, Bélgica, Brasil, Chile, Cuba, Inglaterra, Francia, Italia, Alemania, Estados Unidos, Irán, Israel, México,*

Turquía y España), casi todos son ahora científicos activos o trabajan en Compañías farmacéuticas.

Como reconocimiento al impacto de su carrera científica, la Dra. Ángela Nieto ha recibido 20 premios y distinciones. Entre los más importantes, Premio Jaime I a la Investigación Básica en 2009. En 2015, Premio al Mérito Científico de la Generalitat Valenciana. En 2017, Premio México de Ciencia y Tecnología. En 2018, le concedieron el Premio de la Fundación Lilly en investigación preclínica. El Premio a la Investigación del Cáncer en 2018. En 2019, recibe el más alto galardón científico que se concede en España: el Premio Nacional de Investigaciones Científicas Ramón y Cajal. En 2022, es elegida Miembro extranjero de la Academia de Ciencias de Francia y, en este mismo año, recibe el prestigioso premio internacional L'Oréal Unesco "La Mujer y la Ciencia" para la región de Europa. Permítanme que reproduzca uno de los comentarios realizados por ella tras recibir este premio y, que entiendo, ilustran su visión personal del trabajo científico. *"La ciencia da la libertad de explorar con rigor y generosidad, conocer a personas extraordinarias y sentirnos parte de una comunidad internacional que trabaja por un mundo mejor"*.

Su entusiasmo y pasión por la ciencia quedan también patentes en sus palabras relatando el momento de la incorporación de su grupo al Instituto de Neurociencias en Ali-

cante. Cito textualmente a la propia Dra. Ángela Nieto: *"Fuimos todos en una caravana donde iba un camión a 4°C, otro a 20 bajo cero, otro a temperatura ambiente con microscopios y demás materiales. Los animales de experimentación ya habían sido trasladados por los cauces reglamentarios. Todos íbamos detrás en nuestros coches, en fila. Pusimos el primer experimento a las 36 horas de llegar"*. Estas palabras evidencian, claramente, la pasión que siente por su trabajo.

Pero, tal y como he mencionado con anterioridad, la Dra. Nieto también ha jugado un papel destacable en la defensa por el desarrollo de una ciencia de calidad en España, el fomento de la carrera científica y la divulgación de la ciencia que se hace dentro de nuestro país. Este aspecto queda claramente reflejado en su participación en más de 35 conferencias de divulgación científica, en más de 20 videos de difusión y apoyo a la ciencia, y sus entrevistas en importantes medios de comunicación nacional (prensa, radio y televisión). Ha participado en la campaña "Constante y Vitales" puesta en marcha por la Sexta y la Fundación AXA en el año 2020 para concienciar a nuestra sociedad de la importancia y la urgencia de incrementar el porcentaje de inversión en ciencia en España. Esta labor, el apoyo a la ciencia en España, resulta especialmente importante en estos tiempos, casi distópicos, en los que algunos dueños de grandes compañías y empresas del mundo invierten grandes cantidades de su capital privado para crear importantes centros de inves-

tigación, captando a algunos miembros de la élite científica española que, lamentablemente, abandonan nuestro país.

Por último, me gustaría dedicar unas palabras a la implicación y compromiso personal de la Dra. Ángela Nieto en el impulso y puesta en valor del trabajo de las mujeres científicas. Según los datos de la Unesco de 2021 (15) sobre la ciencia, tan solo el 33,3 % de los investigadores del mundo son mujeres. El techo de cristal sigue siendo una realidad en la investigación: en Europa, el 86 % de los altos cargos académicos en la ciencia están ocupados por hombres, y menos del 4 % de los premios Nobel en ciencia han sido concedidos a mujeres. Ángela Nieto ha destacado siempre la necesidad de apoyar a las mujeres en los momentos más importantes de sus carreras científicas. Y ha pedido en diferentes foros que se promuevan acciones que permitan mejorar su trabajo para que, cito sus palabras, «sean capaces de decidir cómo quieren continuar con su carrera científica». Como ejemplo de este compromiso, la Dra. Ángela Nieto ha impulsado y promovido la acogida en su laboratorio a científicas de países poco desarrollados, como Nigeria, dentro del programa de la Fundación Mujeres por África.

Por lo tanto, y por todo lo expuesto, solicito, se proceda a invertir a la excelentísima señora Doña Ángela Nieto del grado de doctora honoris causa por la Universidad de Jaén.

Pero antes de concluir permítanme que, como mujer y científica, exprese públicamente un sencillo agradecimiento personal: Querida Ángela Nieto, gracias por tu trabajo, gracias por tu ejemplo.

Muchas gracias a todos por la atención

Referencias:

- 1.-Nieto, M.A., Bennet, M.F., Sargent, M.G., and Wilkinson, D.G. (1992) Cloning and developmental expression of *Snail*, a murine homologue of the Drosophila *snail* gene. *Development* 116, 227-237.
- 2.- Nieto, M.A., Sargent, M., Wilkinson, D.G. and Cooke, J. (1994) Control of cell behavior during vertebrate development by *Slug*, a zinc-finger gene. *Science* 264, 836-840.
- 3.- Acloque, H., Ocaña, O.H., Matheu, A., Rizzoti, K., Wise, C., Lovell-Badge, R. and Nieto, M.A. (2011). Reciprocal repression between Sox3 and Snail transcription factors defines embryonic territories at gastrulation. *Dev. Cell.* 21, 546-558.
- 4.- Aiello, N.M., Brabletz, T., Kang, Y., Nieto, M.A., Weinberg, R.A. and Stanger, B. (2017). Upholding a role for EMT in pancreatic metastasis. *Nature* 547, E7-E8.
- 5.- Rago, L., Castroviejo, N., Fazilaty, H., Garcia-Asencio, F., Ocaña, O.H., Galcerán, J. and Nieto, M.A. (2019). MicroRNAs establish the right-handed dominance of the heart laterality pathway in vertebrates. *Dev Cell* 51, 446-459.
- 6.- Ocaña, O.H., Córcoles, R., Fabra, A., Moreno-Bueno, G., Acloque, H., Vega, S., Barralho-Gimeno, A., Cano, A. and Nieto, M.A. (2012). Metastatic colonization requires the repression of the epithelial-mesenchymal transition inducer Prrx1. *Cancer Cell* 22, 709-724.
- 7.- Boutet, A., De Frutos, C.A., Maxwell, P.H., Mayol, M.J., Romero, J. and Nieto, M.A. (2006). Snail activation disrupts tissue homeostasis and induces fibrosis in the adult kidney. *EMBO J.* 25, 5603-5613.

- 8.-De Frutos, C.A., Dacquin, R., Vega, S., Jurdic, P., Machuca-Gayet, I. and Nieto, M.A.(2009) Snail1 controls bone mass by regulating Runx2 and VDR expression during osteoblast differentiation. *EMBO J.* 28, 686-696.
- 9.- De Frutos, C.A., Vega, S., Manzanares, M., Flores, J.M., Huertas, H., Martínez-Frías, M.L. and Nieto M.A. (2007). Snail1 is a transcriptional effector of FGFR3 signaling during chondrogenesis & achondroplasias. *Dev. Cell* 13, 872-883.
- 10.- Grande, M.T., Sanchez-Laorden, B.L., Lopez-Blau, C., De Frutos, C.A., Bou-tet, A., Arévalo, M., Rowe, G., Weiss, S. J., Lopez-Novoa, J.M. and Nieto, M.A. (2015). Snail1-induced partial epithelial-to-mesenchymal transition drives renal fibrosis in mice and can be targeted to reverse established disease. *Nat. Med.* 21, 989-997.
- 11.- Nieto, M.A. (2013). Epithelial plasticity: a common theme in embryonic and cancer cells. *Science.* 342, 1234850.
- 12.- Nieto, M.A., Huang R Y-J, Jackson, R.A. and Thiery, J.P. (2016). EMT: 2016. *Cell* 166, 21-45.
- 13.- Brabletz, T, Kalluri, R., Nieto, M.A. and Weinberg, R.A. (2018). Viewpoint: EMT in cancer. *Nat Rev Cancer.* 18, 128-134.
- 14.- Nieto, M.A. (2020). 50+ shades of EMT in 20 years of embryo-cancer bonding. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 21, 563.
- 15.- Informe de la UNESCO sobre la Ciencia. Publicado 11 de junio de 2021.