

DISCURSO PRONUNCIADO
POR EL NUEVO DOCTOR
GIUSEPPE ATTARDI

*Excmo. Señor Rector Magnífico
Excmas. e Ilmas. Autoridades
Miembros del Claustro Universitario
Señoras y Caballeros*

*E*S para mí un gran privilegio y honor el estar presente en este acto solemne para recibir el grado de Doctor Honoris Causa por la Universidad de Zaragoza. Este reconocimiento es especialmente significativo para mí por las conexiones sentimentales e intelectuales que me unen a y siento por esta universidad. Durante muchos años he tenido en mi laboratorio a varios científicos que pertenecen a la Universidad de Zaragoza, quienes, gracias a sus habilidades excepcionales y su dedicación, han contribuido de manera muy especial al desarrollo de la investigación en el área de la biología molecular y genética del sistema genético mitocondrial humano. Quiero dar las gracias al profesor Julio Montoya y al Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular por tomar la iniciativa para conseguir este nombramiento de Doctor Honoris Causa para mí.

Pero creo que puedo decir que, aunque sólo haya sido de una manera indirecta, mi conexión con la Universidad de Zaragoza se remonta a muchos

años atrás y está relacionada con el famoso científico Santiago Ramón y Cajal, uno de los hijos gloriosos de ella.

Siento que mi conocimiento del idioma español no sea suficiente para expresar con completa fluidez mis palabras. Por ello, continuaré mi exposición en inglés.

It is in this University that Ramón y Cajal, under the strong influence of his father, became enrolled in the School of Medicine and was exposed for the first time to the field of Histology. And it is this early exposure that later led to his classical work on the fine structure of the nervous system. It was a coincidence that I too started my scientific career by enrolling in the School of Medicine of the University of Padua, in Italy, about 50 years ago, and very early on I was accepted as a student intern in the Department of Histology. Being, like many students, fascinated by the nervous system, I became familiar with the classical technique developed by Ramón y Cajal for staining nerve cells, and with his pioneering work that elucidated the organization of the brain as being made of independent units, the neurons, that interact with each other with their extensions, the axons and the dendrites.

Several years later, after taking my M.D. degree, I became interested in the emerging field of nucleic acids and, in particular, in the role of RNA in the cell. I went to Stockholm and joined the Department of Cell Research and Genetics directed by Prof. Torbjörn Caspersson, to learn the U.V. microspectrophotometric techniques developed by that scientist for the quantification of nucleic acids in intact cells. I had the idea of applying them to the study of the cytoplasmic RNA, which at that time was known to consist mainly of ribosomal RNA. In particular, I wanted to study the behavior of this RNA in nerve cells after prolonged physiological activity. Being aware of the splendid work done by Ramón y Cajal on the organization of the neurons in the cerebellum, in particular, the Purkinje cells, the granules, basket cells and stellate cells, it was not accidental that I chose the large Purkinje neurons as ideal material to investigate the problem that I was interested in.

This was my first contact with the "RNA world", and it was the beginning of a long walk, which has taken me through a series of exciting experiences after I moved to the United States, from the early study of the function of poliovirus RNA in infected cells carried out about 40 years ago at the

California Institute of Technology, in Pasadena, California, to our present work on the second genetic system in human cells. This is the genetic system localized in mitochondria, the "power houses" of the cell. It was the work on the human mitochondrial genetic system that allowed me to establish the second "Spanish connection", through the very fortunate arrival in our laboratory at the California Institute of Technology in 1979 of Julio Montoya, now Professor at the University of Zaragoza, and our subsequent long-lasting collaboration. Julio's joining our laboratory was the beginning of an extraordinarily productive period, which yielded the molecular and biochemical foundation for what we know today about the organization and the mode and regulation of expression of the human mitochondrial genome.

After returning to his country, Julio Montoya has created with Manolo López Pérez a strong center of mitochondrial research in Zaragoza, which has become the leading laboratory in its field in this country. It was indeed very fortunate for me that I could continue my collaboration with Montoya's group in the past ten years. Two of his best students, Patricio Fernández-Silva and Antonio Enríquez, did postdoctoral research in my laboratory, carrying out outstanding pieces of work, later published in top Journals. After returning to Zaragoza, Antonio and Patricio have started their own program of research in Julio's Department, with the collaboration of Francisco Martínez, another Spanish postdoc of my laboratory, and continue to be very successful. At the last meeting of the European network of mitochondrial research (Euromit IV), Antonio was one of the invited speakers, and gave a superb talk on the work that he has carried out in Julio's laboratory. Listening to his talk was for me a most rewarding experience.

I am particularly pleased that the University of Zaragoza has decided to nominate me "Doctor Honoris Causa", because I understand that this is the first such nomination in the field of Biology at this University. Biology has truly undergone a revolution in the past forty years as a result of the tremendous conceptual and technological developments that have occurred during this time, and has become, in my opinion, the most exciting area of scientific endeavor. I entered the field of modern Biology in the period immediately following the discovery of the double helix structure of DNA, and I had the fortune to come directly in contact with the early developments in molecular biology. I worked initially in three of the best Institutes in the world at that

time: first, in Arthur Kornberg's Department of Microbiology at Washington University in St. Louis, MO, where DNA polymerase was being discovered and antibody production was being analyzed at the single cell level, then in Renato Dulbecco's laboratory at the California Institute of Technology, where the new technologies for tumor virus and other animal virus work were being developed, and later in François Jacob's and François Gros' laboratory at the Pasteur Institute in Paris at the time the newly discovered bacterial messenger RNA was being characterized. Thereafter, when I established my own laboratory at the California Institute of Technology, I chose to work in an area which was totally unexplored until that time, i.e., the role of the mitochondrial genetic system in human cells. Thus, in these past four decades I had the good fortune to witness and participate in the development of some of the novel ideas and techniques that have dramatically changed the course of biological research. To have observed, during this time, the progressive unravelling of the marvelous intricacies of the cellular and developmental processes and of the function of the nervous system and the initial successes in the probing of the mind, to have come to know today about biological phenomena that were unimaginable at the beginning of my career has been for me an extraordinary experience. Being an M.D., therefore strongly interested in human biology, I have been especially fascinated by the new frontiers that the progress in biological research has opened for understanding the causes of human diseases and for the development of therapeutic approaches, as well as by the new insights that have been provided into the senescence processes.

Especially rewarding for me is the fact that the honor that is being conferred upon me today recognizes the importance of our own field of research, that is, the mitochondrial genetic system. Mitochondrial DNA, which consists of hundreds or thousands of identical circular molecules in each cell, encodes 13 proteins that are essential for converting the energy from the food we eat into the energy currency of the cell, ATP. This process uses oxygen, and this is the reason why we need to breathe oxygen. In addition to the production of ATP, mitochondria carry out other essential functions, such as amino acid biosynthesis, calcium homeostasis, and as we have come to know recently, programmed cell death. In the past decade, a striking discovery has been that a large number of mutations in mitochondrial DNA can cause diseases in man, including, most frequently, encephalomyopathy and adult onset diabetes. Furthermore, very recently, our laboratory has shown that certain

mutations in mitochondrial DNA accumulate dramatically with age, pointing strongly to an important role of mitochondria in the aging process. Thus, the elucidation of the structure and genetic content of mitochondrial DNA and of its mode of expression, in which I have been involved over the past 30 years, has been, as usually happens in science, only the beginning, raising new questions and opening new horizons.

This occasion gives me the opportunity to express my deep appreciation to the Spanish Government which, through its illuminated policy of supporting young promising postdoctoral students desirous to go abroad to forward their training, is creating a strong class of competent young scientists, who will be the future leaders of the Spanish scientific program. Over the past twenty years, I was lucky to have in my laboratory eight enthusiastic Spanish collaborators. These collaborators have greatly enriched the scientific life of our laboratory, besides bringing to us touches of Spanish culture, and some tastes of Spain, including "paella", "tortilla", and other Spanish culinary classics.

Creo sinceramente que la colaboración internacional, ejemplificada por nuestra «Spanish connection», tiene una gran importancia para el rápido desarrollo del progreso de la ciencia y para el establecimiento de una comunidad científica.

En el espíritu de esta colaboración internacional y de mis sentimientos personales de estrecha amistad con mis colegas españoles, acepto con sumo placer el honor que se me confiere con la nominación de Doctor Honoris Causa.

Giuseppe Attardi

TRADUCCIÓN DEL TEXTO EN INGLÉS

Fue en esta universidad donde estudió Ramón y Cajal y donde, bajo la influencia de su padre, tomó contacto por primera vez con el campo de la histología. Este primer contacto le condujo posteriormente a desarrollar su clásico trabajo sobre la estructura del sistema nervioso. Es una coincidencia el que yo mismo comencé mi carrera científica en la Facultad de Medicina de la Universidad de Padua, en Italia, hace unos cincuenta años, al ser aceptado como estudiante interno en el Departamento de Histología. Como otros muchos estudiantes, estaba fascinado por el sistema nervioso y enseguida me familiaricé con la técnica desarrollada por Ramón y Cajal para la tinción de las células nerviosas y con su trabajo pionero por el que se dilucidó la organización del cerebro en unidades independientes, las neuronas, que interactúan con sus extensiones, los axones y dendritas.

Años más tarde, después de graduarme en medicina, me interesé por el entonces emergente campo de los ácidos nucleicos y, en particular, por el papel que desempeñaba el RNA en la célula. Para realizar este estudio me desplazé a Estocolmo, donde, dirigido por el profesor Torbjörn Caspersson, aprendí las técnicas de espectrofotometría ultravioleta que había desarrollado para la cuantificación de los ácidos nucleicos en células intactas. Las quería utilizar para el RNA citoplasmático, que, en aquel tiempo, se sabía que estaba formado sólo por RNA ribosómico. En particular, quería estudiar el comportamiento de este RNA en células nerviosas sometidas a una prolongada actividad fisiológica. Siendo consciente del espléndido trabajo realizado por Ramón y Cajal sobre la organización de las neuronas en el cerebelo y, más concretamente, en las células de Purkinje, en los granos, en las células en cesta y en las células estrelladas, no fue mera coincidencia el que escogiera las neuronas largas de Purkinje como el material ideal para investigar el problema en el que estaba interesado.

Éste fue mi primer contacto con el «mundo del RNA» y el comienzo de un largo camino que me ha llevado a vivir una serie de experiencias muy emocionantes, una vez que me trasladé a los Estados Unidos. Estas experiencias van desde el primitivo estudio sobre la función del RNA de poliovirus en las células infectadas, desarrollado hace cuarenta años en el California Institute

of Technology, en Pasadena, California, hasta nuestro presente trabajo sobre el segundo sistema genético de las células humanas. Este sistema genético está localizado en las mitocondrias, la «central energética» de las células.

Fue precisamente el estudio del sistema genético mitocondrial humano lo que me permitió establecer la segunda «Spanish connection», con la afortunada llegada a nuestro laboratorio en el California Institute of Technology, en 1979, de Julio Montoya, hoy en día profesor de la Universidad de Zaragoza, y la consiguiente colaboración, que todavía perdura. La incorporación de Julio a nuestro laboratorio fue el principio de un período extraordinariamente productivo que condujo al establecimiento de las bases moleculares y bioquímicas de la organización y modo de regulación de la expresión del genoma mitocondrial humano.

Después de su regreso a España, Julio Montoya creó junto con Manuel López Pérez un sólido centro para la investigación sobre genética mitocondrial en Zaragoza, llegando a ser un laboratorio líder en dicho campo en el país. De este modo, he tenido la gran fortuna de poder continuar mi colaboración con el grupo de Montoya en los últimos diez años. Dos de sus mejores doctorandos, Patricio Fernández-Silva y José Antonio Enríquez, realizaron sendas estancias postdoctorales en mi laboratorio, desarrollando un trabajo excepcional. Después de su regreso al laboratorio de Julio en Zaragoza, Toño y Patricio han comenzado a desarrollar su propio programa de investigación, al que se ha unido Francisco Martínez, otro «postdoc» español que estuvo en mi laboratorio, y continúan su trabajo con mucho éxito. Me gustaría mencionar que en el último Congreso de una Red Europea de Investigación Mitocondrial (Euromit IV) Toño fue uno de los conferenciantes invitados y dio una conferencia extraordinaria sobre el trabajo que se desarrolla en el laboratorio de Julio. Escucharle fue para mí una de las experiencias más gratificantes.

Debo manifestar que para mí es un gran honor el que la Universidad de Zaragoza me haya concedido el título de Doctor Honoris Causa, porque creo entender que constituye la primera nominación en el campo de la biología en esta universidad. La biología ha experimentado en los últimos cuarenta años una verdadera revolución como consecuencia del importantísimo desarrollo conceptual y tecnológico que ha tenido lugar en este tiempo, y ha llegado a ser, en mi opinión, el campo más emocionante de la ciencia. Personalmente,

yo llegué al campo de la biología moderna justo cuando se descubrió la estructura en doble hélice del DNA, y tuve la fortuna de entrar inmediatamente en contacto directo con el desarrollo inicial de la biología molecular al trabajar con tres premios Nobel, en los que en ese momento eran los mejores institutos del mundo. Primero estuve en el laboratorio de Arthur Kornberg, en el Departamento de Microbiología de la Washington University de San Luis, donde se acababa de descubrir la DNA polimerasa y se comenzaba a analizar la síntesis de anticuerpos a nivel de células individuales. Posteriormente estuve en el laboratorio de Renato Dulbecco, en el California Institute of Technology, donde se acababan de establecer las técnicas de estudio de virus tumorales y otros virus animales. Y más tarde me trasladé al laboratorio de François Jacob y François Gros, en el Instituto Pasteur de París, justo en el momento de descubrirse y caracterizarse el RNA mensajero bacteriano. Después, cuando establecí mi propio laboratorio en el California Institute of Technology, decidí trabajar en un área totalmente sin explorar en aquel tiempo, como era el papel del sistema genético mitocondrial humano. De este modo, en las últimas cuatro décadas tuve la inmensa fortuna de ser testigo y de participar en el desarrollo de algunas de las nuevas ideas y técnicas que han cambiado de forma drástica el curso de la investigación biológica. El haber sido testigo directo del progresivo desenmarañamiento de las complejidades tan maravillosas de los procesos celulares y del desarrollo, de la función del sistema nervioso y de los primeros éxitos de la exploración de la mente, hasta llegar a lo que hoy se conoce sobre los fenómenos biológicos, inimaginable al inicio de mi carrera, ha sido para mí una experiencia extraordinaria. De una manera muy especial me han fascinado, como médico que soy y, por tanto, fuertemente interesado en la biología humana, las nuevas fronteras que el progreso en la investigación biológica ha abierto para la comprensión de las causas que producen las enfermedades humanas, por el desarrollo de aproximaciones terapéuticas y por las nuevas revelaciones sobre el proceso de envejecimiento.

El honor que me ha sido conferido hoy, que reconoce la importancia de nuestro campo de investigación, es decir, el sistema genético mitocondrial, es especialmente reconfortante para mí. El DNA mitocondrial, que está formado por cientos o millares de moléculas circulares idénticas en cada célula, codifica 13 proteínas que son esenciales para convertir la energía encerrada en los alimentos que tomamos en la energía de la célula en forma de ATP. Dicho

proceso utiliza oxígeno, y ésta es la razón por la que necesitamos respirar oxígeno. Además de la producción de ATP, la mitocondria realiza otras funciones esenciales, tal como la biosíntesis de aminoácidos, la homeostasis del calcio, y, como acabamos de saber recientemente, participa en el proceso de muerte celular. En la última década se ha descubierto que un gran número de mutaciones en el DNA mitocondrial puede causar enfermedades en el hombre, que incluyen desde encefalomiopatías hasta diabetes de aparición tardía. Es más, nuestro laboratorio ha descrito, muy recientemente, que con la edad se acumulan determinado tipo de mutaciones en el DNA mitocondrial, lo que apunta hacia la implicación de la mitocondria en el proceso de envejecimiento. De esta forma, puedo decir que la dilucidación de la estructura y del contenido genético del DNA mitocondrial, así como de su modo de expresión, investigaciones en las que he estado implicado en los últimos treinta años, ha sido sólo, como sucede habitualmente en la ciencia, un inicio que ha planteado nuevas preguntas y abierto nuevos horizontes.

Esta ocasión me da, además, la oportunidad de expresar mi más profunda gratitud al Estado español, que, mediante su acertada política de apoyar a estudiantes postdoctorales deseosos de salir al extranjero para seguir su formación, está creando una clase de jóvenes científicos muy competentes, que serán los futuros líderes de los programas científicos españoles. En los últimos veinte años, tuve la suerte de contar en mi laboratorio con ocho colaboradores españoles muy entusiastas. Estos colaboradores han enriquecido la vida científica de nuestro laboratorio, y nos han proporcionado un toque especial de cultura española y de sabor de España, incluida la paella, la tortilla y otros clásicos de la cocina española.