Solemne investidura com a doctor honoris causa
del professor

Robert D. Schreiber

Discurs de presentació del professor

Antonio Celada

Textos en català
Texts in English

MAIG DEL 2022

UNIVERSITAT DE BARCELONA

150 ANYS EDIFICI HISTÒRIC

Acte solemne d'investidura com a doctor honoris causa
del professor

Robert D. Schreiber

UNIVERSITAT DE BARCELONA

150 ANYS EDIFICI HISTÒRIC

Acte solemne d'investidura com a doctor honoris causa
del professor

Robert D. Schreiber

Discurs de presentació del professor

Antonio Celada

MAIG DEL 2022

Rector
Joan Guàrdia Olmos

President del Consell Social
Joan Corominas Guerin

© Edicions de la Universitat de Barcelona
Adolf Florensa, s/n, 08028 Barcelona, tel.: 934 035 430
comercial.edicions@ub.edu, www.edicions.ub.edu

Fotografia de la coberta: Interior de la Sala Milà i Fontanals de l'Edifici Històric de la Universitat de Barcelona
Dipòsit digital: http://hdl.handle.net/2445/188841

Aquest document està subjecte a la llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada de Creative Commons, el text de la qual està disponible a: http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/.

Sumari

Protocol de l'acte — 9

Discurs de presentació del professor Antonio Celada — 13
Sponsor's speech by Professor Antonio Celada — 21

Discurs del professor Robert D. Schreiber — 29
Speech by Professor Robert D. Schreiber — 37

Protocol de l’acte

Acte solemne d'investidura com a doctor honoris causa del professor Robert D. Schreiber

1. S'entra en processó mentre el cor interpreta el cant d'entrada.
2. El rector, Joan Guàrdia Olmos, explica l'objectiu de la sessió acadèmica.
3. El rector dona la paraula a la secretària general, Marina Solé Català, la qual llegeix l'acta del nomenament com a doctor honoris causa del professor Robert D. Schreiber.
4. El rector invita la degana de la Facultat de Biologia, Rosina Gironès Llop, i el padrí, Antonio Celada Cotarelo, a anar a cercar el doctorand i acompanyar-lo fins al Paranimf.
5. Intervé el cor.
6. El rector dona la benvinguda al professor Robert D. Schreiber, el qual s'asseu al lloc que li ha estat reservat.
7. El padrí llegeix el seu discurs, en el qual presenta els mèrits del seu patrocinat.
8. El rector demana al padrí i a la degana de la Facultat de Biologia que acompanyin el doctorand a la presidència.
9. El rector pronuncia les paraules d'investidura:

Pel Consell de Govern de la Universitat de Barcelona, a proposta de la Facultat de Biologia, heu estat nomenat doctor honoris causa en testimoniatge i reconeixença dels vostres rellevants mèrits.

En virtut de l'autoritat que m'ha estat conferida, us faig lliurament d'aquest títol i —com a símbol— del birret llorejat, antiquíssim i venerat distintiu del magisteri. Porteu-lo com a corona dels vostres mereixements i estudis.

Rebeu l'anell que en l'antiguitat es tenia el costum de lliurar, en aquesta venerada cerimònia, com a emblema del privilegi de signar i segellar els dictàmens, les consultes i les censures escaients a la vostra ciència i professió.

Rebeu també aquests guants blancs, símbol de la puresa, que han de servar les vostres mans, signes de la distinció de la vostra categoria.

Perquè us heu incorporat a aquesta universitat, rebeu ara, en nom del Claustre, l'abraçada de fraternitat dels qui s'honoren i es congratulen d'ésser els vostres germans i companys.

10. El rector dona la paraula al nou doctor, Robert D. Schreiber, el qual és acompanyat al púlpit pel padrí i la degana de la Facultat de Biologia.
11. Intervé el doctor Robert D. Schreiber.
12. El padrí i la degana de la Facultat de Biologia acompanyen el doctor Robert D. Schreiber al lloc reservat.
13. El rector fa el seu discurs.
14. Tots els assistents a l'acte canten l'himne *Gaudeamus igitur*.

GAVDEAMVS IGITVR

Gaudeamus igitur,
iuuenes dum sumus. [bis]
Post iucundam iuuentutem,
post molestam senectutem,
nos habebit humus. [bis]

Vbi sunt qui ante nos
in mundo fuere? [bis]
Adeas ad inferos,
transeas ad superos,
hos si uis uidere. [bis]

Viuat Academia,
uiuant professores. [bis]
Viuat membrum quodlibet,
uiuant membra quaelibet,
semper sint in flore. [bis]

15. El rector aixeca la sessió.

Discurs de presentació del professor Antonio Celada

Rector Magnífic,
autoritats acadèmiques,
professores i professors, alumnes,
senyores i senyors,

Com a professor del Departament de Biologia Cel·lular, Fisiologia i Immunologia, és per a mi un honor presentar el professor Robert D. Schreiber en ocasió de l'acte solemne de la seva investidura com a doctor honoris causa per la Universitat de Barcelona.

El Dr. Schreiber és americà de segona generació. Els seus avis van emigrar de Rússia i Romania als Estats Units. Els seus pares van néixer a Rochester, a l'estat de Nova York, on es van establir i on Robert va néixer l'abril del 1946. Tota la família és de cultura jueva, una cultura a la qual Espanya i Catalunya devem tant.

El professor Robert D. Schreiber es va graduar en Química i va obtenir el doctorat de Bioquímica i Immunologia a la Universitat Estatal de Nova York a Buffalo. Va fer el postdoctorat treballant en el sistema del complement amb Hans J. Müller-Eberhard, a l'Scripps Research Institute de La Jolla, a Califòrnia —una de les institucions de més renom en l'àmbit de la immunologia, per la qual han passat un gran nombre d'eminents immunòlegs. El 1976, Schreiber va ser nomenat *assistant member* d'aquesta institució i va posar en marxa el seu propi laboratori de recerca com a investigador independent, i l'any 1982 va passar a ser-ne professor numerari. Aprofitant els seus coneixements com a bioquímic, va aplicar la seva experiència en immunologia cel·lular en l'àmbit dels macròfags, i va caracteritzar l'interferó gamma com la citocina més potent en l'activació dels macròfags, que són cèl·lules clau en la resposta immunitària. Més tard, no només va caracteritzar el receptor de l'interferó gamma, sinó que també en va descriure la ruta de senyalització des de la superfície cel·lular fins al nucli de la cèl·lula, i va demostrar la importància d'aquesta ruta en condicions fisiològiques *in vivo*.

El 1985, el professor Emil R. Unanue, doctor honoris causa per la nostra universitat l'any 2000, es va fer càrrec del Departament de Patologia i Immunologia de l'Escola de Medicina de la Universitat de Washington a Saint Louis, Missouri, i va contractar el Dr. Schreiber com a professor catedràtic del Departament. Avui dia la institució té trenta-un grups que treballen en l'àmbit de la immunologia i és un dels centres més prestigiosos del món, amb cinc membres de l'Acadèmia Nacional de Ciències dels Estats Units, inclòs el Dr. Schreiber.

A Saint Louis, el professor Robert D. Schreiber va publicar una sèrie d'estudis bàsics entre el 1990 i el 2001 que han estat àmpliament reconeguts com la base de la immunooncologia moderna. Quan es van dur a terme aquests estudis, els investigadors en immunologia, biologia del càncer i medicina havien descartat la possibilitat que el sistema immunitari tingués cap paper en el desenvolupament i control del càncer. Fent servir ratolins immunocompetents i immunodeficients, Schreiber i el seu grup van proporcionar proves concloents que el sistema immunitari realment era capaç de prevenir el càncer i que, a més, era responsable de modular la immunogenicitat de les cèl·lules canceroses. Aquest treball no només va resoldre una controvèrsia centenària sobre un procés teòric anomenat *immunovigilància del càncer*, sinó que també va provar que aquesta immunovigilància era només un component d'un procés més ampli que Schreiber va anomenar *immunoedició cancerígena*. Més endavant, el grup de Schreiber va assenyalar que cada càncer es defineix per dos tipus de mutacions, comunes i úniques, i que aquestes últimes es poden emprar com a diana específica per a la destrucció immunitària del tumor. En una sèrie de treballs, que han destacat més per la seva simplicitat elegant que per la seva complexitat tecnològica, el professor Schreiber va demostrar que les cèl·lules del sistema immunitari poden reconèixer espontàniament i destruir les cèl·lules tumorals que expressen proteïnes mutants altament antigèniques. Aquesta fase de la resposta la va anomenar *eliminació*. Segons explica Schreiber, després de l'eliminació pot tenir lloc una compensació entre les cèl·lules tumorals restants que mostren una immunogenicitat baixa i la resposta immunitària, la qual cosa dona lloc a una segona fase de la resposta, que ell anomena *equilibri* (o latència immunitària). Si la immunogenicitat de les cèl·lules restants és suficient, el sistema immunitari acabarà destruint-les. No obstant això, si la immunogenicitat tumoral és tan baixa

que el sistema immunitari no pot detectar les cèl·lules transformades restants o si les cèl·lules tumorals creixen tan ràpid que el sistema immunitari no les pot eliminar, aleshores el tumor s'expandirà, inactivarà les funcions de protecció de l'hoste del sistema immunitari i farà que el procés produeixi el càncer detectable clínicament. Schreiber anomena *evasió* aquesta fase final del procés d'immunoedició del càncer. Durant l'última dècada, el professor Schreiber ha desenvolupat una sèrie de mètodes i tractaments que poden enfortir el sistema immunitari fins que es recuperi i pugui eliminar per complet un tumor en creixement. Una d'aquestes interessants metodologies és l'ús d'enfocaments genòmics per identificar ràpidament mutacions específiques dels tumors que poden servir com a dianes terapèutiques en tumors editats i utilitzar-les com a components per dissenyar vacunes personalitzades contra el càncer. Aquest enfocament ha demostrat el potencial per fer que les immunoteràpies contra el càncer siguin més específiques, més efectives i més segures que les que s'utilitzen habitualment avui en dia.

Per descomptat, aquesta recerca és fonamental per al tractament del càncer i fa que el professor Schreiber sigui un dels immunòlegs més respectats i prestigiosos del món. Aquest reconeixement per part de la comunitat científica està avalat per les seves publicacions, de les quals 250 són articles originals a les revistes més prestigioses, així com per les seves revisions i 36 capítols publicats en llibres.

Actualment, el professor Robert D. Schreiber és professor distingit al centre Andrew M. and Jane M. Bursky de patologia i immunologia; director dels Programes del Centre Bursky d'Immunologia i Immunoteràpia Humanes; colíder del Programa d'immunologia tumoral del Centre Oncològic Integral Siteman de la Universitat de Washington; membre investigador extern de l'Institut Parker d'Immunoteràpia del Càncer, a San Francisco; membre del Consell d'Assessors Científics de l'Institut Nacional del Càncer dels Estats Units, i director associat del Consell Assessor Científic de l'Institut de Recerca del Càncer.

Al llarg de la seva carrera, el professor Schreiber ha rebut un gran nombre de guardons prestigiosos, entre els quals destaquen el Premi César Milstein als assoliments excepcionals en la recerca en interferons i citocines, de la Societat Internacional de Recerca en Interferons i Citocines, l'any 1996; el Premi Marie T. Bonazinga a l'excel·lència en la recerca en

biologia leucocitària, de la Societat de Biologia Leucocitària, el 1998; el Premi William B. Coley a la recerca distingida en immunologia bàsica i tumoral, de l'Institut de Recerca del Càncer, el 2001; el Premi de Recerca del Càncer de la Fundació Charles Rodolphe Brupbacher, el 2007; el Premi Carl and Gerty Cori Faculty Achievement de la Universitat de Washington, i també el Premi a l'Investigador Distingit de l'Escola de Medicina de la Universitat de Washington, l'any 2008; el nomenament com a membre de l'Acadèmia de les Arts i les Ciències dels Estats Units el 2010, i com a membre de l'Acadèmia Nacional de Ciències dels Estats Units el 2013; el Premi Lloyd J. Old en immunologia del càncer de l'Associació per a la Recerca del Càncer dels Estats Units i l'Institut de Recerca del Càncer, el 2014, i, finalment, l'any 2017, juntament amb James P. Allison, el Premi Balzan als enfocaments immunitaris en el tractament del càncer, organitzat per les acadèmies suïsses de les arts i les ciències. D'altra banda, Schreiber és membre de l'Associació per a l'Avenç de la Ciència dels Estats Units i de l'Acadèmia de l'Associació per a la Recerca del Càncer dels Estats Units, i membre fundador de l'Associació d'Immunòlegs dels Estats Units i de la Societat d'Immunoteràpia del Càncer. També és coeditor principal de la revista *Cancer Immunology Research*.

Pel que fa a la seva tasca, la relació del professor Schreiber amb la Universitat de Barcelona està íntimament lligada amb el tema de la seva recerca i la seva experiència docent en immunologia. Entre el 1982 i el 1985, vaig treballar amb el professor Robert D. Schreiber a l'Scripps Research Institute, i això va tenir un paper importantíssim en la meva formació com a investigador. Després d'establir el meu laboratori a la Universitat de Barcelona, els contactes entre els nostres grups de recerca en forma d'intercanvis de metodologia, reactius, experiències, etc. han estat reiterats i extremament útils. A banda dels intercanvis per telèfon, fax o correu electrònic, diversos membres de tots dos equips han fet nombroses visites en ambdues direccions. A més dels seminaris i les conferències, la tasca duta a terme a Barcelona ha estat revisada, i constitueix una mena d'auditoria científica en què s'aporten idees i debats d'allò més fructífers. Part d'aquests esforços han culminat en l'elaboració d'una tesi doctoral conjunta entre el meu grup de la Universitat de Barcelona i el grup del professor Schreiber a la Universitat de Washington. En tres ocasions, concretament, els anys 2004, 2009 i 2015, he pogut visitar els doctors Schreiber i Unanue a la

Universitat de Washington a Saint Louis i passar temps amb ells. Per la seva banda, el professor Schreiber també ha visitat el nostre laboratori tres vegades, i ha participat en dues reunions de la Fundació Ramón Areces a la Facultat de Biologia i en dos tallers que vaig organitzar a Madrid per a la Fundació Juan March. En l'àmbit docent, la implantació de la immunologia com a àrea oficial de coneixement en el sistema universitari espanyol és relativament recent, i si la Universitat de Barcelona ha estat pionera a l'hora d'impartir docència dels nous plans d'estudis, en part és gràcies a l'àmplia experiència docent del professor Schreiber, als seus savis consells i a les seves directrius de bones pràctiques. Igualment, això també ha ajudat que actualment el nostre grup d'immunòlegs participi en el programa d'un màster europeu de vacunologia amb la Universitat d'Anvers, a Bèlgica, la Universitat Autònoma de Barcelona i la Universitat de Lió, a França.

No voldria acabar aquesta breu descripció del professor Schreiber sense destacar-ne les virtuts personals. No es tracta d'una persona que hagi aconseguit els seus nombrosos èxits científics mitjançant una ambició oportunista i egoista, sinó que ho ha fet des d'una vessant de profunda preocupació per la recerca de la veritat i per respondre a les difícils preguntes que envolten l'encreuament entre immunologia i càncer. El professor Schreiber també és un apassionat per la ciència. Recordo que un dia, al vespre, li vaig telefonar a casa seva per comunicar-li uns resultats molts interessants que havia obtingut al laboratori i, al cap d'uns minuts, s'hi va presentar per veure'ls en persona. Pel que fa a la seva institució, m'agradaria destacar la capacitat del professor Schreiber per crear un departament excel·lent, tan centrat en la recerca en immunologia. Aquest és el segon cop que la Universitat de Barcelona ha reconegut la Universitat de Washington a Saint Louis per la seva recerca bàsica en immunologia, però l'excepció està més que justificada si tenim en compte la gran talla intel·lectual del professor Schreiber i la seva prodigiosa capacitat de treball, que es completen amb un enfocament senzill de les tasques diàries, que impliquen una gran honestedat i una enorme qualitat humana, a més d'un esperit obert i generós, tots ells atributs enriquits pel seu respecte pels drets humans i un profund compromís amb els valors democràtics.

Per tot això, comptar amb la seva amistat personal i col·laboració científica són un motiu de gran orgull per a l'autor d'aquesta presentació.

I per tot això, també, la Universitat de Barcelona té avui el plaer i el privilegi de retre homenatge al professor Robert D. Schreiber investint-lo doctor honoris causa i incorporant-lo a la seva comunitat, ja que és sens dubte un dels professors i investigadors més qualificats en l'àmbit de la immunologia.

Sponsor's speech
by Professor Antonio Celada

Honorable Rector,
Academic authorities,
Lecturers and students,
Ladies and gentlemen.

As a member of faculty at the Department of Cell Biology, Physiology and Immunology, it is an honor for me to introduce Professor Robert D. Schreiber on the solemn occasion of his investiture as Doctor Honoris Causa by the University of Barcelona.

Dr. Schreiber is a second-generation American whose grandparents emigrated from Russia and Romania to the United States. His parents were born in Rochester in New York State, where they lived and Robert was also born in April 1946. The whole family is of Jewish culture, a culture to which we owe so much in Spain and Catalonia.

Professor Robert D. Schreiber received his bachelor's degree in Chemistry and his PhD in Biochemistry and Immunology from the State University of New York at Buffalo. He then did post-doctoral research in the complement system under Professor Hans J. Müller-Eberhard at the Scripps Research Institute in La Jolla, California—one of the most highly regarded institutions for immunology and a institute which has seen contributions from a large number of eminent immunologists. In 1976, Schreiber was appointed assistant member and started his research laboratory as an independent researcher, rising to the rank of tenured associate member in 1982. Taking advantage of his knowledge as a biochemist, he applied his expertise to cellular immunology in the area of macrophages. He characterized gamma interferon as the most powerful cytokine responsible for activating macrophages, which are key cells in the immune response. He subsequently characterized the gamma-interferon receptor, described its mechanism of signaling from the cell surface to the cell nucleus and demonstrated the importance of this signaling pathway under physiological in vivo conditions.

In 1985, Professor Emil R. Unanue, Doctor Honoris Causa from our university in the year 2000, took charge of the Department of Pathology and Immunology at Washington University School of Medicine in St. Louis, Missouri, and recruited Dr. Schreiber to his department as full professor. Today, this institution has 31 different groups working in the area of immunology and is one of the most prestigious schools in the world, as well as the alma mater of five members of the United States National Academy of Sciences (including Dr. Schreiber).

In St. Louis, Professor Robert D. Schreiber published a series of basic studies between 1990 and 2001 whose fundamental contribution to modern immuno-oncology is widely acknowledged. At the time of these studies, researchers in immunology, cancer biology and medicine had discounted the possibility that the immune system played a role in cancer development and control. Using immunocompetent and immunodeficient mice, Schreiber and his group provided conclusive evidence that the immune system was indeed capable of preventing cancer and that, moreover, it was responsible for sculpting cancer cell immunogenicity. This work not only resolved a century-old controversy about a theoretical process called "cancer immunosurveillance", but also showed that cancer immunosurveillance was only one component of a broader process Schreiber named "Cancer Immunoediting". The Schreiber group then went on to show that every cancer is defined by both common and unique mutations and that the latter could be used to specifically target a tumor for immune destruction. In a series of works which have always stood out for their elegant simplicity rather than for their technological complexity, Professor Schreiber demonstrated that tumor cells expressing strongly antigenic mutant proteins can be spontaneously recognized and destroyed by the cells of the immune system. He called this phase of the response "Elimination". After Elimination, he explained, a balance can develop between the remaining tumor cells that display reduced immunogenicity and the immune response, resulting in the second phase of the response, which he called "Equilibrium" (or immune-mediated dormancy). If the immunogenicity of the remaining cells is sufficient, they will eventually be destroyed by the immune system. However, if the tumor's immunogenicity is reduced to a level where the immune system cannot see the remaining transformed cells or if the remaining tumor cells proliferate faster than the immune

system can eliminate them, then the tumor will expand, inactivating the host-protective functions of the immune system and causing the process to progress to clinically apparent cancer. Schreiber called his final phase of the cancer immunoediting process "Escape". Over the past decade, Professor Schreiber has developed a series of methods and treatments which can strengthen the immune system, leading to its recovery and enabling it to completely eliminate a growing tumor. One such methodology, which is very exciting, is the use of genomics approaches to rapidly identify tumor-specific mutations that make the best immune targets in edited tumors and use them as components of personalized cancer vaccines. This approach has shown the potential to render cancer immunotherapies more specific, more effective and safer than the cancer immunotherapies commonly used today.

Obviously, these investigations are essential for the treatment of cancer, making Professor Schreiber one of the most highly-respected and prestigious immunologists in the world. This recognition by the scientific community is supported by his publications, of which some 250 are original articles in the most prestigious journals, and which also include reviews and 36 chapters published in books.

Professor Robert D. Schreiber is currently the Andrew M. and Jane M. Bursky Distinguished Professor of Pathology & Immunology; the director of the "Bursky Center for Human Immunology and Immunotherapy Programs", the co-leader of the "Tumor Immunology Program at the Washington University Siteman Comprehensive Cancer Center", an "Extramural Member Researcher of the Parker Institute for Cancer Immunotherapy, San Francisco", a member of the "Board of Scientific Advisors for the National Cancer Institute", and an associate director of the "Scientific Advisory Board of the Cancer Research Institute".

During his career, Professor Schreiber has received a large number of prestigious awards, including, in 1996, the César Milstein Award for Outstanding Achievements in Interferons and Cytokines Research from the International Society of Interferon and Cytokine Research; in 1998, the Society for Leukocyte Biology's Marie T. Bonazinga Award for Excellence in Leukocyte Biology Research; in 2001, the Cancer Research Institute's William B. Coley Award for Distinguished Research in Basic and Tumor Immunology; in 2007, the Charles Rodolphe Brupbacher Foundation's Prize

for Cancer Research; in 2008, the Carl and Gerty Cori Faculty Achievement Award from Washington University and also the Distinguished Investigator Award from Washington University School of Medicine; in 2010, election to the American Academy of Arts and Sciences; in 2013, election to the American National Academy of Sciences; in 2014, the Lloyd J. Old Prize in Cancer Immunology from the American Association for Cancer Research and the Cancer Research Institute; and finally, in 2017, with James P. Allison, the Balzan Prize for Immunological Approaches in Cancer Therapy organized by the Swiss Academies of Arts and Sciences. Schreiber is a fellow of both the American Association for the Advancement of Science and the American Association for Cancer Research Academy, and an inaugural fellow of the American Association of Immunologists and of the Society for the Immunotherapy of Cancer. He is also current co-editor-in-chief of the journal *Cancer Immunology Research*.

Turning now to his work, Professor Schreiber's relationship with the University of Barcelona is closely linked to the subject of his research and his teaching experience in immunology. Between 1982 and '85, my own work with Professor Robert D. Schreiber at the Scripps Research Institute played a very important role in my training as a researcher. Since I established my laboratory at the University of Barcelona, the constant contact between our research groups in the form of exchanges of methodology, reagents, experiences, etc. has been extremely helpful. Apart from exchanges by phone, fax or email, numerous visits have been made by different members in both directions. In addition to the seminars and conferences, the work carried out in Barcelona has been reviewed, constituting a kind of scientific audit in which extremely fruitful ideas and discussions are contributed. Part of these efforts have culminated in the completion of a doctoral thesis jointly between my group at the University of Barcelona and Professor Schreiber's group at Washington University. I have been able to visit doctors Schreiber and Unanue and spend time with them at Washington University in St. Louis on no less than three occasions, specifically in 2004, 2009 and 2015. Professor Schreiber has also visited our laboratory three times, participating in two meetings of the Areces Foundation in the Faculty of Biology and in two workshops that I organized in Madrid for the Juan March Foundation. In the teaching field, immunology has only become an official area of knowledge in the Spanish university system

in relatively recent times; and if the University of Barcelona has played a pioneering role in teaching the new curricula, it is partly thanks to Professor Schreiber's extensive teaching experience, his wise advice and good practice guidelines. In part we have these to thank for the fact that our group of immunologists now participates in the program of a European Master in Vaccinology with the University of Antwerp in Belgium, the Universitat Autònoma de Barcelona and the University of Lyon in France.

I would not like to end this brief description without considering Professor Schreiber's personal virtues. This is not someone who achieved their many scientific successes by dint of opportunistic and selfish ambition. Rather, Professor Schreiber always been deeply concerned about finding out the truth and answering the difficult questions that mark the crossroads between immunology and cancer. And he is passionate about science. I still remember the occasion on which I called him at home one evening to report some particularly interesting lab results and found him at the very door of the lab just minutes later. About his own institution, I would also like to highlight Professor Schreiber's part in having created such an excellent department with such a strong focus on immunology research. This may be the second time our university has honored Washington University in St. Louis for its basic research in immunology; but the exception is more than warranted when we consider the recipient's great intellectual stature and prodigious capacity for work, which are complemented by a no-nonsense approach to daily tasks that involves being deeply honest and exhibiting great human qualities together with an open and generous spirit—all attributes that are enhanced by his respect for human rights and his deep-seated commitment to democratic values.

It is for all these reasons that his personal friendship and scientific collaboration are a source of great pride for the author of this presentation. And it is for these reasons that, today, it is the University of Barcelona's pleasure and privilege to pay tribute to Professor Robert D. Schreiber by awarding him this honorary doctorate and welcoming him into its community. In the world of immunology, he is quite undoubtedly one of our most highly qualified academics and researchers.

Discurs del professor Robert D. Schreiber

Rector Magnífic,
autoritats acadèmiques,
professores i professors, alumnes,
senyores i senyors,

M'agradaria començar expressant el meu agraïment més sincer a la direcció de la Universitat de Barcelona per concedir-me el títol de doctor honoris causa i al professor Antonio Celada per apadrinar el meu nomenament. En general, els títols honorífics són el meravellós punt culminant d'una llarga carrera, però, per a mi, rebre un títol honorífic de la Universitat de Barcelona és especialment significatiu.

En primer lloc, em va commoure enormement que el padrí d'aquest nomenament fos el meu col·lega Antonio Celada, al qual tinc un gran respecte com a científic i que és un dels meus millors amics des de fa molts anys. L'Antonio va passar quatre anys increïblement productius al meu laboratori, en un moment d'allò més apassionant, just quan vam començar a estudiar la biologia cel·lular i molecular del receptor de l'interferó gamma (IFN-γ). El professor Celada va dur a terme alguns dels primers experiments quantitatius sobre la unió dels lligands que van caracteritzar de manera inequívoca aquest receptor. La seva feina va ser l'inici del gran esforç que es va fer al meu laboratori durant anys i que va conduir a l'aïllament del receptor de l'IFN-γ funcionalment actiu, la demostració que estava format per dues subunitats no idèntiques, la clonació dels gens que codifiquen les dues subunitats del receptor necessàries, l'elucidació dels processos de senyalització intracel·lular que confereixen les accions pleotròpiques de l'IFN-γ a diverses cèl·lules, la generació de ratolins modificats genèticament sense els gens de les dues proteïnes de senyalització de l'IFNγ —STAT1 i JAK1—, i, finalment, la demostració que l'IFN-γ té un paper decisiu en la promoció i la inhibició de les respostes immunitàries contra el càncer, un procés que vam anomenar *immunoedició del càncer*. De fet, avui en dia, la recerca que es fa al meu laboratori ha passat a centrar-se ex-

clusivament en la immunoedició del càncer i els seus efectes sobre els tumors en desenvolupament i els tumors establerts.

En segon lloc, vaig tenir la sort de poder acollir al meu laboratori un total de cinc becaris d'Espanya, i guardo molt bons records de les nostres productives interaccions al llarg dels anys, malgrat que, per desgràcia, mai no he arribat a parlar amb fluïdesa ni el castellà ni el català. Entre ells hi havia una de les estudiants d'últim any de l'Antonio, procedent de la Universitat de Barcelona —la Pilar Gil—, que va venir al meu laboratori per acabar el treball de tesi i després va tornar per a una estada de formació postdoctoral que va portar al descobriment d'un paper important de l'IFN-γ per controlar el desenvolupament dels macròfags.

En tercer lloc, l'any 2000 vaig tenir la sort de poder assistir a una cerimònia molt semblant a la d'avui, quan el meu mentor, el professor Emil R. Unanue, va ser investit doctor honoris causa per aquesta mateixa universitat. Com alguns dels qui sou aquí segurament sabeu, el professor Unanue va ser un dels primers a demostrar que els antígens d'histocompatibilitat principal uneixen pèptids propis i estranys, i proporcionen els mecanismes mitjançant els quals els limfòcits T poden distingir aquests dos tipus de pèptids i expressar funcions de protecció de l'hoste o que causen malaltia. Així, doncs, rebre el mateix honor que un dels meus referents fa que aquesta cerimònia sigui encara més memorable per a mi.

I, per acabar, voldria dir que tinc un enorme respecte pel meu col·lega Antoni Ribas, que ara és professor de Medicina, Cirurgia i Farmacologia Molecular i Mèdica a la Universitat de Califòrnia a Los Angeles. Nascut a Barcelona, Ribas va obtenir el títol de doctor en Medicina per la Universitat de Barcelona, i ha fet algunes de les aportacions més destacades per comprendre els aspectes bàsics i clínics de les interaccions entre càncer i immunitat.

Així, doncs, la Universitat de Barcelona és una institució que té una gran importància per a mi, tant personalment com professionalment, i per aquest motiu l'honor que m'heu concedit és molt significatiu.

D'altra banda, avui m'agradaria assenyalar algunes de les qualitats essencials que considero que ha de reunir un científic d'èxit. En primer lloc, ha de mostrar un compromís per cercar noves veritats i comprovar-ne la validesa de manera objectiva, cosa que s'ha convertit en una qualitat fonamental en la societat actual, en part perquè vivim en un moment en què,

en alguns àmbits, les dades, els fets i les conclusions objectives han estat substituïts per la ficció, les falsedats i la vanitat. Per això, considero que, com a científics, ens hem de comprometre amb el descobriment de noves veritats que regeixin la nostra existència. La paraula clau, en aquest cas, és *veritats*. Ens hem d'assegurar de seguir els set passos del mètode científic, que, bàsicament, són: 1) plantejar una pregunta d'interès; 2) definir quines tasques s'han dut a terme prèviament en aquest àmbit; 3) dur a terme els nostres propis experiments preliminars; 4) fer observacions; 5) proposar una hipòtesi per explicar les observacions; 6) posar a prova la hipòtesi fent tot el que puguem per refutar-la experimentalment, i 7) arribar a una conclusió. Per descomptat, les hipòtesis que proposem inicialment no sempre seran correctes. De fet, la majoria de vegades ens equivocarem. No obstant això, l'element clau per ser un científic d'èxit és fer servir les dades obtingudes d'aquest cicle reiteratiu de formulació d'una hipòtesi – proves experimentals – modificació de la hipòtesi – noves proves de la hipòtesi revisada per, finalment, fer un nou descobriment que influirà en la manera en què tant nosaltres com d'altres concebem un procés biològic, físic o ambiental concret. Ara bé, aquest èxit només arriba als qui estan disposats a comprometre's fermament a seguir de manera objectiva el que indiquin les dades.

Una segona qualitat dels científics d'èxit és que desconfien dels paradigmes. Els paradigmes científics sovint sorgeixen basant-se en dades de fa anys, quan encara no existien les tecnologies avançades de què disposem avui en dia. Si posem massa èmfasi en paradigmes antics arrelats en un àmbit, és possible que endarrerim el desenvolupament d'estudis importants que podrien fer que aquest àmbit avancés en una direcció totalment diferent. Això va ser justament el que va passar en el meu camp, la immunologia del càncer. Durant la primera meitat del segle XX, els primers immunòlegs van proposar que el sistema immunitari tenia un paper rellevant en el desenvolupament i l'eliminació del càncer. Ara bé, aquesta idea era difícil de demostrar experimentalment, perquè en aquell moment no hi havia bons sistemes de models de càncer i se sabia molt poc del funcionament del sistema immunitari. Atesos els limitats progressos científics que s'havien fet en el camp de la immunologia tumoral, la majoria d'investigadors dels camps de la immunologia, la biologia del càncer i la medicina van adoptar el paradigma que el sistema immunitari no tenia cap influència ni

en el desenvolupament ni en el control del càncer. No obstant això, al final del segle xx, tant nosaltres com altres investigadors vam desenvolupar nous models preclínics millorats i els vam fer servir en experiments per a assaigs clínics en humans. A partir d'aquí, vam poder documentar inequívocament que el sistema immunitari sí que tenia un paper rellevant en gairebé cada etapa del desenvolupament i el control del càncer. Aquesta recerca va demostrar que el paradigma antic era erroni i que el fet d'haver-s'hi aferrat tan estrictament havia endarrerit el desenvolupament d'un pilar totalment nou del tractament del càncer, la immunoteràpia, que ja està aportant noves perspectives importants per saber com el sistema immunitari afecta el càncer i com la immunitat es pot fer servir per controlar aquesta malaltia i, en alguns casos, fins i tot eliminar-la.

Un tercer aspecte que vull destacar dels científics d'èxit és que tenen la responsabilitat de formar la propera generació que els substituirà. Estic totalment convençut que aquest ha de ser un objectiu essencial per a tots nosaltres. Ens hem d'assegurar de traslladar el coneixement que hem adquirit dels *nostres* mentors al llarg de tots els anys d'experiència dirigint equips de joves científics amb talent. Hem de deixar de banda els nostres egos i estar contents de veure com els nostres aprenents estan preparats per posar en marxa els seus propis laboratoris. A més, hem d'estar disponibles per ajudar-los en cas que els sorgeixi qualsevol dificultat experimental, de gestió, interpersonal o professional. D'altra banda, hem de celebrar els èxits que els nostres aprenents sens dubte aconseguiran i estar preparats per canviar la nostra relació de mentor-alumne per una relació entre col·legues i col·laboradors independents i respectats.

Finalment, m'agradaria parlar sobre l'experiència al meu propi laboratori independent, que està a punt de fer cinquanta anys, trenta-set dels quals a la Universitat de Washington a Saint Louis. He tingut moltíssima sort que se m'hagi concedit l'honor de formar un gran nombre d'estudiants de postgrau i de postdoctorat amb molt de talent i de poder treballar amb tècnics extraordinaris. Els estic enormement agraït pel seu gran esforç, les seves aportacions reflexives i la seva amistat al llarg de tots aquests anys. Com a grup, van fer que anar al laboratori fos una experiència satisfactòria, estimulant i, fins i tot, religiosa. En particular, he de mostrar el meu agraïment a la Dra. Kathleen Sheehan, amb la qual vaig coliderar diversos projectes durant els trenta-sis anys que vaig passar a la Universitat de

Washington; a Cora Arthur i Mike White, que han col·laborat amb nosaltres durant trenta anys i a Heather Kohlmiller, que ens ha acompanyat durant més de cinc anys. Junts, han estat el motor que ha fet funcionar el meu laboratori sistemàticament. També he de donar les gràcies als meus col·legues i bons amics del Departament de Patologia i Immunologia, que al llarg dels anys m'han aportat crítiques objectives i suggeriments molt útils. Per acabar, voldria remarcar que tot això no hauria estat possible sense el suport, l'afecte i l'acompanyament de la que ha estat la meva dona durant cinquanta-dos anys, Rabbi Dale Schreiber, que m'ha guiat en aquest recorregut; dels nostres tres fills, Michael, Andrew i Elisa; de les seves parelles, Paola, Olivia i Ryan, respectivament, i, més recentment, dels nostres sis preciosos nets.

Gràcies per la vostra atenció i gràcies de nou per haver-me concedit aquest gran honor.

Speech by Professor Robert D. Schreiber

Honorable Rector of the University,
Academic Authorities,
Teachers and students,
Ladies and Gentlemen,

I want to begin by conveying my most heartfelt gratitude to the leadership of the University of Barcelona for conferring upon me the title of Doctor Honoris Causa and to Professor Antonio Celada for sponsoring my nomination. Honorary degrees are a wonderful climax of a long career in general, but an honorary degree from the University of Barcelona is particularly meaningful to me personally.

First, I was very touched to learn that the sponsor of this nomination was my colleague Professor Antonio Celada, whom I greatly respect as a scientist and whom I am very pleased to call one of my oldest close friends. Antonio spent four incredibly productive years in my lab at a very exciting time when we began to study the molecular cell biology of the interferon-gamma receptor. Antonio performed some of the first quantitative ligand binding experiments that unequivocally characterized this receptor. His work initiated a major effort in my lab that lasted many years and eventually led to the isolation of the functionally active IFNγ receptor, the demonstration that it was composed of two non-identical subunits, the cloning of the genes encoding the two required receptor subunits, the elucidation of the intracellular signaling processes that confer IFNγ's pleotropic actions on a variety of cells, the generation of genetically engineered mice that lacked the genes for two of the IFNγ signaling proteins—Stat1 and Jak1—and, ultimately, the demonstration that IFNγ plays a critical role in promoting and inhibiting immune responses to cancer, a process that we called Cancer Immunoediting. In fact, Cancer Immunoediting and its effects on developing and established tumors have become the sole focus of my laboratory's research today.

Second, I was fortunate to sponsor in my lab a total of five trainees from Spain and have very fond memories of our productive interactions

over many years, although sadly I never learned to speak fluent Spanish or Catalan. Among them was one of Antonio's senior graduate students from the University of Barcelona—Pilar Gil—who came to my lab to finish her thesis work and then returned for her postdoc training leading, to the discovery of an important role for IFNγ in controlling macrophage development.

Third, I was fortunate to have attended a similar Doctor Honoris Causa ceremony in 2000 when my mentor, Professor Emil R. Unanue received this same honorary degree from your great university. As some of you may know, Professor Unanue was one of the first to show that the major histocompatibility antigens bind self and foreign peptides and provide the mechanisms by which T lymphocytes distinguish between foreign and self, thereby leading to their capacity to express either host protective or disease-causing functions. So, receiving the same honor as one of my personal role models makes this ceremony even more memorable for me.

And finally, I have enormous respect for my colleague Professor Antoni Ribas, now a professor of Medicine, Surgery and Molecular and Medical Pharmacology at the University of California at Los Angeles, who grew up in Barcelona, received his MD from the University of Barcelona and who has made major contributions to our understanding of basic and clinical aspects of cancer-immunity interactions.

And so, the University of Barcelona is a very special institution to me, both personally and professionally, and for that reason the honor you bestow upon me has very special meaning.

I would like to focus my remarks today on what I consider to be some of the most important attributes of successful scientists. In my opinion, a commitment to seeking new truths and objectively testing their validity must be at the top of this list. This has become a particularly important attribute in our current society, in part because we are now living in a time when data, facts, and objective conclusions have, in some circles, given way to fiction, falsehoods and self-aggrandizement. Thus, I feel that we, as scientists, must commit ourselves to the discovery of new truths that govern our existence. The key word here is truths. We need to make sure we follow the seven steps of the scientific method which basically means being able to (1) articulate a question of interest, (2) define what work had been already done in that area, (3) perform our own preliminary experi-

ments, (4) make observations, (5) develop a hypothesis to explain the observations, (6) pressure test the hypothesis by trying everything we can to experimentally disprove it, and (7), lastly, reach a conclusion. Certainly, we will not always be correct in the initial hypotheses that we propose. In fact, more often than not we will be wrong. But the key element of the successful scientist is to use the data that comes out of this reiterative cycle of hypothesis formulation-experimental testing-hypothesis modification-new testing of the revised hypothesis to ultimately make a novel finding that will influence how we and others think about a particular biological, physical or environmental process. But this type of success comes only to those who are willing to make a deep commitment to objectively following the data where it leads.

A second attribute is that successful scientists are leery of paradigms. Scientific paradigms often arise based on data that was obtained at an earlier time when some of the modern advanced technologies we have today did not exist. If we put too much emphasis on older paradigms that have become ingrained in a field, we might find ourselves delaying the performance of important studies that could move the entire field in a new and totally different direction. This was certainly the case in my field of cancer immunology. During the first half of the 20th century, early immunologists proposed that the immune system played important roles in cancer development and cancer elimination. However, these ideas were difficult to demonstrate experimentally because good model cancer systems did not exist at that time and so little was known about the workings of the immune system. Because of the limited scientific progress made in the field of tumor immunology, most investigators in the fields of immunology, cancer biology and medicine adapted the paradigm that the immune system had nothing to do with either cancer development or cancer control. But as the 20th century drew to a close, new improved preclinical models were developed by us and others and used for experiments that informed clinical trials in humans documenting unequivocally that the immune system indeed played critical roles in almost every step of cancer development and cancer control. This work revealed that the older paradigm was in fact wrong and this strict adherence to this older paradigm delayed the development of an entirely new pillar of cancer therapy—called immunotherapy—that is already revealing important new insights into how the

immune system affects cancer and how immunity can be used to control and, in some cases, even eliminate this disease.

My third point is that successful scientists have a responsibility to train the next generation who will replace them. I feel strongly that this goal must be central for all of us. We need to make sure we pass on the knowledge we have gained from *our* past mentors and from our years of experience leading teams of talented young scientists. We need to temper our own egos and be happy to see our trainees get ready to start their own laboratories. And we need to make ourselves available to them if they need us to help with difficult experimental, managerial, inter-personal or other professional issues, should these arise. Finally, we need to celebrate the successes our trainees will certainly achieve and be ready to transition our relationships with them from mentor-mentee to independent and respected colleagues and collaborators.

Finally, a word about my experience in my own independent laboratory which is approaching its 50th anniversary, with 37 of those 50 years completed at Washington University in St. Louis. I have been extremely fortunate in having the honor of training large numbers of highly talented graduate students and postdocs and in working with a set of remarkable technicians. I remain incredibly grateful to them all for their hard work and thoughtful contributions and for their friendships throughout the years. As a group, they made coming to the lab for me a joyous, stimulating and, yes, even religious experience. I am particularly grateful to Dr. Kathleen Sheehan, who has co-led many of the projects with me for 36 years of my time at Washington University, to Cora Arthur and Mike White, who have been with us for about 30 years each, and to Heather Kohlmiller, who has been with us for more than five years. Together, they have been the engine that has consistently driven my lab. I am also grateful to my colleagues and close friends in the Department of Pathology and Immunology who provided objective and helpful criticisms and suggestions throughout the years. Finally, I couldn't have done this without the loving support and companionship of my wife of 52 years, Rabbi Dale Schreiber, who has been my guiding light, and our three children Michael, Andrew and Elisa, their spouses Paola, Olivia and Ryan, respectively, and, more recently, our six beautiful grandchildren.

Thank you for your attention and thank you once again for this great honor.

UNIVERSITAT DE BARCELONA
Edicions