Daniel Ketelhuth: "A veces bromeamos diciendo que «investigar» sólo significa que hay que buscar una y otra vez"

28/04/2025

Prof. Daniel Ketelhuth dirige un grupo de investigación den la Universidad del Sur de Dinamarca

Prof. Daniel Ketelhuth es un destacado investigador en enfermedades cardiovasculares (ECV). Pionero en el campo del inmunometabolismo, sus investigaciones han demostrado que la desregulación del metabolismo del triptófano a través de la vía de la cinurenina y otras alteraciones metabólicas en las células inmunitarias desempeñan un papel importante en la modulación de la inflamación vascular. En la actualidad, el Prof. Ketelhuth dirige un equipo de investigación en la Universidad del Sur de Dinamarca, dedicado a avanzar en nuestra comprensión de cómo diversos objetivos metabólicos pueden influir en las ECV, en particular la aterosclerosis y los aneurismas aórticos abdominales (AAA). En las dos últimas décadas, ha publicado cerca de 90 artículos y ha sido mentor de más de 30 estudiantes y becarios.

- **Sus estudios sugieren que el sistema inmunitario desempeña un papel en las cardiopatías. ¿Puede explicarlo??**

Mi investigación se centra en las ECV, sobre todo en las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, pero también estudiamos los aneurismas abdominales, que pueden estar relacionados con la aterosclerosis. En términos generales, nos interesa la inflamación vascular, o inflamación de la pared vascular, y cómo podemos modular este proceso.

Las ECV se caracterizan por una extensa inflamación vascular, un factor fundamental en su patogénesis. En estos casos, el sistema inmunitario desempeña un papel fundamental, ya que las células inmunitarias se infiltran en los vasos, liberan citocinas inflamatorias y contribuyen a la remodelación y el daño tisular. Curiosamente, estas respuestas inmunitarias están estrechamente relacionadas con cambios metabólicos intracelulares en las propias células inmunitarias y vasculares.

Por ejemplo, cuando las células inmunitarias se activan, sufren una reprogramación metabólica, pasando de un estado de reposo que depende principalmente del metabolismo mitocondrial a un estado más activo desde el punto de vista glucolítico que favorece la proliferación rápida y las funciones efectoras. Si no se controla adecuadamente, este cambio alimenta la respuesta inflamatoria local y agrava el proceso de la enfermedad.

Otro aspecto interesante de la desviación metabólica durante la inflamación es que varios metabolitos intermedios, en diferentes vías, no son sólo sustratos para la energía o la biosíntesis, sino que también pueden interactuar con proteínas y actuar como moléculas de señalización. Algunos de estos metabolitos también pueden interactuar directamente con el ADN o con receptores específicos, proporcionando una capa adicional de regulación sobre la función celular en el contexto de la inflamación.

- **¿Cómo podrían sus investigaciones sobre el metabolismo conducir a nuevos tratamientos de las enfermedades cardiovasculares?**

Junto con muchas otras personas, como David Sancho en el CNIC, estamos estudiando lo que se conoce como inmunometabolismo, el metabolismo de las células inmunitarias, y cómo este metabolismo puede determinar si una célula se inflama o no. Por lo tanto, si profundizamos un poco más, estamos especialmente interesados en identificar las principales vías metabólicas intracelulares implicadas en los procesos deletéreos y protectores de la pared arterial.

Por ejemplo, podemos inhibir enzimas o eliminar los genes que las codifican en células específicas o en animales enteros y luego evaluar cómo repercuten estas modificaciones en las funciones celulares y los procesos patológicos. Lo más interesante del inmunometabolismo es que la reprogramación metabólica que observamos en las células inmunitarias es, en muchos aspectos, similar a la que se produce en las células cancerosas. Esto abre una posibilidad realmente apasionante: los fármacos desarrollados originalmente para atacar el metabolismo de las células

cancerosas también podrían reutilizarse para tratar enfermedades cardiovasculares.

En nuestro laboratorio, hemos estado explorando esta idea en algunos proyectos. Recientemente hemos evaluado un compuesto desarrollado originalmente para una enfermedad genética rara caracterizada por un desequilibrio enzimático que provoca una acidosis láctica grave. Este desequilibrio enzimático también se da en varios tipos de cáncer, lo que ha llevado a considerar también el fármaco para ensayos tanto en tumores sólidos como en neoplasias hematológicas. Nuestros resultados, publicados recientemente, demostraron que el fármaco podía proteger a los ratones del desarrollo de la aterosclerosis. Y en otro modelo de aneurisma abdominal, también proporcionaba protección. Esto abre una nueva vía para el uso de terapias metabólicas, no sólo en el cáncer, sino también en enfermedades cardiovasculares e inflamatorias.

Modulando el metabolismo de las células inmunitarias y vasculares podemos influir en su comportamiento en la pared vascular, lo que podría ayudar a reducir la inflamación y prevenir o tratar la aterosclerosis y los aneurismas.

- **¿Existen algunos cambios en el estilo de vida o en la dieta que podrían contribuir a mejorar la salud del corazón basándose en sus hallazgos?**

Sí, ese es un punto muy importante: lo que estamos viendo ahora es una epidemia de desregulación metabólica en todo el mundo. Afecciones como la obesidad y la diabetes están aumentando masivamente, y no son sólo problemas metabólicos, sino que afectan directamente al sistema inmunitario. Por eso el inmunometabolismo es tan importante. Ayuda a explicar cómo estas enfermedades metabólicas están relacionadas con afecciones cardiovasculares como la aterosclerosis y los aneurismas.

Por supuesto, hay pruebas fehacientes de que mejorar el estilo de vida -la dieta, el ejercicio, el sueño- tiene un efecto positivo en el sistema inmunitario y reduce el riesgo de enfermedad. Por desgracia, sabemos que es difícil conseguir que la gente cambie su comportamiento a largo plazo. Por eso, parte de nuestra investigación consiste en encontrar fármacos que puedan reproducir algunos de esos beneficios, aunque no se produzcan todos los cambios en el estilo de vida.

Pero eso plantea otro reto: si tenemos un fármaco para todo, ¿dejará la gente de preocuparse por su salud? Es un dilema filosófico y social.

Y luego tenemos estos nuevos fármacos como el Ozempic u otros agonistas de los receptores GLP-1. La obesidad y la diabetes de tipo 2 ya son factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares, y estos fármacos parecen matar varios pájaros de un tiro. Hay un metaanálisis reciente que demuestra que estos fármacos pueden reducir la presión arterial, lo que, por supuesto, está relacionado con la pérdida de peso inducida por estos medicamentos. Sin embargo, es interesante la posibilidad de que los beneficios de la pérdida de peso también afecten al inmunometabolismo, lo que podría desempeñar un papel importante en la protección contra la aterosclerosis.

Pero la cuestión es si la gente tiene que seguir tomando estos fármacos de por vida. Aún no conocemos del todo los efectos secundarios a largo plazo. Espero que no resulten perjudiciales, porque hasta ahora, los beneficios clínicos son muy fuertes, no sólo en términos de pérdida de peso, sino también en la reducción del riesgo cardiovascular, lo que podría tener un impacto masivo en la salud pública.

Volviendo a lo que acabo de decir, desde el punto de vista mecánico, aún no entendemos del todo cómo funcionan estos nuevos fármacos. Probablemente no sólo regulen la glucosa. Es algo que hay que seguir investigando. Por ahora, no estamos investigando directamente el Ozempic o los GLP-1, pero estamos muy atentos a la situación.

- **¿Cómo ha cambiado la tecnología su forma de investigar desde que empezó?**

Ha cambiado muchísimo. Cuando llegué a Estocolmo, era la época de los estudios de asociación del genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés). Todo giraba en torno a la identificación de SNP y mutaciones y la comprensión de su posible relación con la enfermedad.

Pero hoy en día, el campo ha dado un enorme salto adelante. Ahora disponemos de la secuenciación unicelular, que nos permite analizar la expresión génica a nivel de células individuales. También empezamos a ver perfiles epigenéticos unicelulares, e incluso se habla de metabolómica unicelular, algo impensable no hace mucho.

Otro cambio radical es la transcriptómica espacial. Esta tecnología aporta una dimensión totalmente nueva al mapear la expresión génica directamente en secciones de tejido, lo que permite ver no sólo qué genes se expresan, sino en qué parte del tejido ocurre. Ese contexto espacial es crucial, sobre todo en tejidos complejos como la pared vascular.

- **¿Qué es lo que más le entusiasma del futuro de la investigación de las cardiopatías?**

Me entusiasma la intersección de los macrodatos, el análisis unicelular y la transcriptómica espacial. Estas herramientas revelan capas antes ocultas de los mecanismos de la enfermedad. Asimismo, comprender cómo la disfunción metabólica contribuye a la inflamación en el contexto de las enfermedades cardiovasculares y también del envejecimiento, lo que podría desbloquear estrategias preventivas que cambien el curso de la enfermedad con décadas de antelación.

- **Qué avances prevé en la investigación cardiovascular en los próximos años?**

Un conocimiento más profundo de cómo el estilo de vida y la impronta metabólica afectan a la inflamación a largo plazo y al riesgo de enfermedad. Cada vez hay más pruebas de que las exposiciones en las primeras etapas de la vida -incluso en el útero- pueden programar las células inmunitarias hacia estados propensos a la enfermedad. Identificar y, potencialmente, revertir estas huellas será revolucionario

- **¿Será el sistema inmunitario la clave central?**

Por supuesto. El sistema inmunitario es el hilo conductor de muchas enfermedades cardiovasculares, autoinmunes, cáncer e infecciones. Un sistema inmunitario disfuncional subyace a gran parte de la patología en el proceso natural de envejecimiento. Si podemos comprender y modular el envejecimiento del sistema inmunitario, los beneficios podrían ser enormes.

- **Hablemos de su función como mentor**

Mi grupo es relativamente pequeño. Actualmente superviso a cuatro estudiantes de doctorado y a un postdoctorando. También trabajamos en estrecha colaboración con cuatro técnicos asociados. Además, siempre tengo estudiantes de máster y becarios de corta duración que se quedan con nosotros de unos meses a un año. En total, el grupo suele estar formado por entre 10 y 12 personas.

La tutoría es sin duda una de las partes más importantes -y difíciles- de ser IP. Es un arte en sí mismo. De hecho, en Karolinska, y creo que también en Dinamarca, se nos exige completar una formación en pedagogía para convertirnos en supervisores «oficiales». En Suecia, deben ser al menos cinco semanas de formación oficial. Yo la he completado y, sin duda, ayuda, pero, por supuesto, la mayor parte de lo que se aprende es en el trabajo y caso por caso.

Llevo más de diez años asesorando a estudiantes y diría que hoy lo hago mucho mejor que cuando empecé. No obstante, gran parte de la forma en que dirijo mi grupo está influida por lo que aprendí

de mis propios mentores, tanto las cosas que admiraba como las que creía que debían hacerse de otra manera. Uno de mis principales mentores formaba parte del consejo asesor del CNIC desde el principio, y aprendí mucho trabajando con él.

Para mí, uno de los aspectos más importantes de la tutoría es estar disponible. Nos reunimos religiosamente una vez a la semana, los martes a las 8:30, en una reunión de grupo de una hora en la que todos aportamos datos en bruto, compartimos retos y debatimos experimentos. También es un espacio para planificar grandes experimentos que requieren la coordinación del equipo. Estas reuniones son fundamentales para fomentar el espíritu de equipo y el impulso.

La motivación es otra parte importante de mi trabajo. La investigación es dura: un 10% de éxito y un 90% de fracas0.

- **Alguien me dijo una vez: "el fracaso es sólo una forma de mejorar tu investigación".**

A veces bromeamos diciendo que «investigar» sólo significa que hay que buscar una y otra vez. Se trata de persistir y aprender de lo que no funciona. También intento ayudar a mis alumnos a ganar confianza en lo que presentan y asegurarme de que sus conclusiones son sólidas.

- **¿Da a sus alumnos consejos sobre su carrera u orientación más amplia?**

Sí, hablamos mucho de eso. Intento compartir no sólo los conocimientos científicos, sino también lo que yo he aprendido sobre cómo hacer carrera en el mundo de la ciencia. Dejo muy claro el privilegio que supone trabajar en el mundo académico. Es una vida de aprendizaje constante. Todos los días hay algo nuevo, y a menudo estamos justo al borde del próximo gran cambio.

Ahora mismo, creo que estamos viviendo uno de esos cambios. El ritmo del avance tecnológico -especialmente con las ómicas- está produciendo una explosión de datos, pero todavía estamos aprendiendo a navegar por ellos y a darles sentido. A veces resulta abrumador, pero es increíblemente emocionante formar parte de lo que está por venir.

En términos de impacto clínico, el futuro está en la medicina de precisión. Ya disponemos de tratamientos generales eficaces (estatinas, antihipertensivos, aspirina), pero es probable que hayan alcanzado su límite en términos de beneficio para la población. Ahora tenemos que entender por qué algunas personas no responden y adaptar los tratamientos en consecuencia.

Por ejemplo, en nuestro trabajo nos preguntamos si la desregulación metabólica a nivel celular, sobre todo en las células inmunitarias, podría ser la clave. ¿Está relacionada la expresión de determinadas enzimas metabólicas con el hecho de que las células estén inflamadas o no? ¿Podría esto relacionarse con mutaciones somáticas, que estudia José Javier Fuster aquí en el CNIC, o con un envejecimiento inmunitario acelerado? Enfermedades como la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares están fuertemente ligadas al envejecimiento, y sospechamos que estos cambios metabólicos pueden estar empujando a partes del sistema inmune a un estado inflamatorio «envejecido» antes de lo normal.

Ese es el tipo de conocimiento profundo que necesitamos para cambiar realmente la forma de tratar las enfermedades, y formar parte de ese viaje es lo que hace que la investigación sea tan gratificante.

- **Aunque vive en Escandinavia desde hace 20 años, es originario de Brasil. ¿Ha pensado alguna vez en volver??**

Por supuesto, siempre lo tengo en mente. Llevo un tiempo fuera y me siento muy a gusto en Europa. Pero me encanta colaborar con investigadores brasileños y nunca digo nunca. El entorno científico en Brasil es más difícil, pero eso también fomenta la creatividad y la resistencia. Le debo mucho a mi

educación en Brasil, sobre todo en la Universidad de São Paulo, que me proporcionó una base sólida en la exploración científica y me abrió las puertas a oportunidades internacionales de investigación que han dado forma a mi carrera.

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/daniel-ketelhuth-veces-bromeamos-diciendo-que-investigar-solo-significa-que-hay-que-buscar