Dra. Claudia Monaco: “En las enfermedades cardiovasculares, pensamos que sabemos mucho; pero en realidad, no es así”

01/08/2025

Dra. Claudia Monaco: Instituto Kennedy de Reumatología, Departamento Nuffield de Ortopedia, Reumatología y Ciencias Musculoesqueléticas, Universidad de Oxford, Reino Unido

Claudia Monaco se formó como cardióloga y doctoró con el profesor Attilio Maseri en la Universidad Católica de Roma, Italia, antes de trasladarse al Instituto Kennedy de Reumatología del Imperial College de Londres para trabajar con el profesor Marc Feldmann. En 2011 se trasladó a la Universidad de Oxford, donde se convirtió en profesora de Inflamación Cardiovascular. Su grupo fue el primero en establecer una metodología experimental innovadora para el aislamiento, cultivo y selección de células vivas de lesiones ateromatosas humanas. Su trabajo permitió caracterizar de forma elegante las propiedades inflamatorias y sintéticas de la aterosclerosis humana, estableciendo los receptores toll-like como activadores importantes de la inmunidad innata en la aterosclerosis. Su grupo de inflamación cardiovascular se centra ahora en interpretar la diversidad funcional de las células inmunitarias en la aterosclerosis con técnicas de biología celular única y en diseñar estrategias para su selección selectiva.

- **¿Cuál es el papel de los macrófagos en el desarrollo de la aterosclerosis y cómo ha evolucionado nuestra comprensión de su función?**

Nos centramos, en particular, en los macrófagos y en cuál es su función en la aterosclerosis. Es muy interesante porque los diferentes tipos de macrófagos tienen diferentes funciones en el desarrollo de la aterosclerosis. Antes pensábamos que todos los macrófagos eran malos, que todos los macrófagos y todo el sistema inmunitario favorecían la aterosclerosis. Pero ahora sabemos que el panorama es mucho más complejo.

Está muy relacionado con lo que son los macrófagos, dónde se siembran y cómo se establecen en nichos específicos. Hay algunos macrófagos, como los macrófagos asociados a los lípidos, que sin duda favorecen la enfermedad. Pero hay otros, los macrófagos vasculares que ya están presentes en la pared de los vasos, que en realidad actúan como guardianes de la arteria y la protegen.

Creo que es muy importante la dirección que estamos tomando, hacia terapias más específicas. La idea no es bloquear todos los macrófagos, porque algunos son realmente nuestros aliados. Hay que cuidarlos, especialmente los que se encuentran en las arterias, mientras que otros realmente empujan hacia un camino peligroso que favorece la enfermedad. Esta dualidad es muy importante, especialmente desde el punto de vista terapéutico. Por eso estamos tan obsesionadas con comprenderlo mejor.

- **¿Cómo se puede distinguir entre los macrófagos «buenos» y los que se quieren bloquear? ¿Qué tipo de técnicas se utilizan?**

Utilizamos mucho la biología unicelular. Aún no estamos en el ámbito clínico, pero hemos identificado buenos marcadores. Si esos marcadores resultan fiables, sería fácil traducirlos en nuevas herramientas para observar diferentes macrófagos in vivo. También existe la posibilidad de adaptar las imágenes, no solo las terapéuticas, sino también la forma en que visualizamos estos macrófagos.

La idea clave que queremos transmitir es que no existe un único tipo de macrófago. Siempre hemos dicho que los macrófagos son muy pleiotrópicos, es decir, que pueden adoptar diferentes fenotipos, pero eso no siempre parecía importar porque pensábamos que, al final, todos se transformaban unos en otros. Pero, en realidad, eso no es del todo cierto.

Hay cierta flexibilidad dinámica, sí, pero la trayectoria que siguen es bastante reproducible. Se adaptan específicamente a su entorno. Por ejemplo, en la adventicia adoptan un fenotipo muy específico, y en la íntima, otro diferente. Y estos fenotipos se mantienen bastante estables durante la aterosclerosis, así como en la salud y la enfermedad. No cambian aleatoriamente entre estados, sino que se adaptan de forma específica a cada nicho, al igual que las células de cualquier otro

órgano. Esto es importante porque significa que podemos empezar a visualizar y tratar a los pacientes de forma diferente y más precisa.

- **Ha mencionado que aún se encuentra en la fase experimental y que aún no se han realizado ensayos clínicos. ¿En qué punto se encuentra la inmunoterapia para las enfermedades cardiovasculares?**

Creo que se han realizado algunos ensayos preliminares y ahora hay cada vez más estudios que se centran en la inflamación en la aterosclerosis. Es un campo en auge. Hemos esperado mucho tiempo para llegar hasta aquí. El campo tardó en avanzar en esta dirección porque se prestaba mucha atención a la reducción del colesterol, lo cual es importante, por supuesto, pero la inflamación no se ha explorado realmente hasta hace poco.

Estudios como el ensayo CANTOS y otros han comenzado a centrarse en las citocinas, y creo que vamos en la dirección correcta. Pero el progreso sigue siendo muy lento. Una de las principales razones es la falta de herramientas de imagen. Las técnicas de imagen están alcanzando ahora un nivel en el que quizá podamos utilizarlas en lugar de basarnos en los resultados cardiovasculares de los ensayos.

Si nos fijamos en el cáncer, por ejemplo, se puede hacer un seguimiento mucho más rápido, observar el tamaño del tumor y ver cómo responde el paciente. Lo mismo ocurre con enfermedades como la artritis reumatoide, en las que se pueden escanear las articulaciones o utilizar imágenes PET. Estos métodos de imagen llevan décadas utilizándose y han permitido realizar ensayos más pequeños basados en imágenes o que ofrecen resultados muy claros y tempranos.

Sin embargo, en el caso de las enfermedades cardiovasculares, todavía tenemos que observar cómo evolucionan los pacientes a lo largo de 5 o 10 años. Eso supone un gran reto. Estos ensayos son muy caros, sobre todo porque los medicamentos biológicos cuestan mucho. Por lo tanto, las empresas farmacéuticas deben asumir un enorme compromiso financiero. Cuanto más mejoremos las imágenes, más podremos realizar ensayos significativos que evalúen nuevos productos biológicos o agentes dirigidos, como los basados en la nanotecnología.

Creo que la evolución no se limita a la inmunología, sino que también tiene que ver con cómo estudiamos esto en el mundo real. Otros campos pueden realizar ensayos más pequeños para comprender cómo funcionan las cosas y luego pasar a ensayos de resultados más amplios. Pero aquí, con ensayos como el CANTOS, en el que participaron más de 10.000 pacientes y se utilizó un fármaco biológico muy caro, ese tipo de escala es casi inaudito en otras enfermedades como la artritis reumatoide.

Así que sí, los retos se encuentran realmente en la fase clínica: cómo trasladar todos estos increíbles conocimientos sobre el sistema inmunitario a la medicina cardiovascular. La verdadera barrera es económica.

- **Usted es cardióloga, trabajó en Roma durante muchos años y luego se trasladó a Oxford. Se formó como cardióloga y luego también pasó a dedicarse a la experimentación y la investigación. ¿Cómo combina estas dos áreas?**

Combinar las tareas clínicas y la investigación es uno de los mayores retos a los que te puedes enfrentar. Creo que, si una se dedica a la investigación clínica, como la investigación basada en resultados o los estudios de imagen, es más fácil combinarla con el trabajo clínico. Pero si se trabaja más en el desarrollo científico a nivel molecular, es mucho más difícil compaginar ambas cosas. Al menos yo no pude hacerlo tan bien como me hubiera gustado.

Existe una gran diferencia entre lo que creemos saber y lo que realmente sabemos. Tenemos una idea de cómo se desarrolla la aterosclerosis, cómo contribuye el sistema inmunitario, pero en realidad no entendemos los mecanismos específicos que intervienen. Sentí que, para salvar esta brecha, tenía que volver a lo básico. Eso significaba no solo utilizar modelos experimentales, sino

también trabajar con muestras humanas. Vi una gran oportunidad en la biología de células individuales, que ha sido una gran oportunidad para todos nosotros para comprender la inmunología humana a un nivel muy detallado. Porque si solo nos fijamos en los ratones, la brecha entre estos y los seres humanos, y luego entre las etapas preclínicas y clínicas, es enorme.

Por ejemplo, realmente necesitamos acceso al tejido vascular humano. Pero como cardiólogos, hemos avanzado tanto hacia los abordajes percutáneos de las arterias coronarias que ya no las extirpamos. Por eso trabajo mucho con cirujanos vasculares. Ellos siguen operando de una manera que nos permite obtener tejido humano, pero eso podría no durar mucho tiempo. Incluso la cirugía vascular se está orientando cada vez más hacia la implantación de stents, lo que significa que, con el tiempo, perderemos la capacidad de obtener ese tejido. Tenemos una ventana de oportunidad muy estrecha en la que todavía podemos trabajar con tejido de pacientes, y sentí que tenía que aprovecharla. Soy muy clara al afirmar que tenemos poco tiempo antes de que la cirugía vascular se vuelva completamente percutánea, lo que, por supuesto, es un avance, pero también nos priva de la oportunidad de estudiar tejidos humanos reales.

- **Parece que las mejoras en el tratamiento clínico están dificultando en cierto modo la ciencia básica.**

Exactamente. Está avanzando, pero al mismo tiempo significa que ahora tenemos esta ventana crítica. Siempre digo que los cirujanos vasculares investigan y recogen tejido porque necesitamos analizar lo que realmente hacen las células. Basarnos únicamente en los análisis de sangre y en la inflamación sistémica no nos dice mucho sobre lo que está sucediendo en la arteria aterosclerótica. Las células inmunitarias del interior de la arteria son muy diferentes en su programación en comparación con las células circulantes en la sangre.

La mayoría de las células provienen de la sangre, pero también hay algunos macrófagos embrionarios que se forman dentro de la arteria y nunca circulan. E incluso los que provienen de la sangre y permanecen en la arteria durante 10 años, adquieren instrucciones muy especializadas. Se pueden extraer monocitos de la sangre y realizar tantos análisis de sangre como se desee, pero eso no revela lo que realmente ocurre dentro de la arteria.

Se comportan de manera diferente, tienen un aspecto diferente, han cambiado completamente su forma y función. Esto crea una brecha en lo que podemos entender, parece que nos estamos perdiendo algo en estos estudios. No podemos ver todos los diferentes efectos que puede tener un fármaco si solo miramos la sangre periférica. Creo que las respuestas reales también se encuentran en el tejido vascular, en la propia placa aterosclerótica. Tenemos que acercarnos lo más posible a la fuente para encontrar los objetivos reales y ver los efectos reales de los fármacos en el tejido aterosclerótico.

Porque muchos ensayos clínicos se han centrado en la inflamación sistémica. Pero eso no es lo mismo que la inflamación dentro de la placa. Los factores que provocan la inflamación de la placa pueden ser diferentes.

Sabemos que la inflamación sistémica es un factor de riesgo, sí, pero lo que se ve en la sangre no es necesariamente lo que ocurre en la placa. A menudo asumimos que lo es, porque es conveniente. Pero en las enfermedades cardiovasculares, especialmente en cardiología, nunca miramos realmente la placa. Miramos la luz. La ecografía intravascular (IVUS) es la única forma de echar un vistazo a la pared arterial.

Desde el punto de vista experimental, podemos analizar la sangre del corazón de formas muy complejas, pero seguimos centrándonos principalmente en los marcadores circulantes. En realidad, no estamos estudiando el tejido en sí.

- **Como cardióloga con experiencia en el tratamiento de pacientes, ¿cree que su experiencia clínica influye en el tipo de preguntas de investigación que se plantea?**

Sí. Y hay dos cosas que me ayudan mucho. Por eso nunca dejo de ejercer en la clínica, aunque me han dicho varias veces que lo haga. Creo que... no me gusta dejar la clínica porque disfruto de esa interacción.

Como científica, las recompensas son a muy largo plazo. Si eres médico, las recompensas son bastante inmediatas, porque el paciente está más contento si puedes darle el tratamiento. Por lo tanto, creo que me motiva mucho atender al paciente. Pero, al mismo tiempo, pienso que la investigación también es una buena forma de atender a los pacientes.

Porque, como médico, he aprendido mucho de los científicos básicos. Son mucho mejores desarrollando técnicas en el laboratorio, por lo que siento un gran respeto por mis colegas científicos. Pero a veces, como médico clínico, puedes ver lo que realmente importa. Y eso te hace sentir especialmente vinculado a una enfermedad concreta. Los científicos básicos a veces abarcan varios campos. Este estudio me da la determinación y el impulso para intentar resolver realmente la aterosclerosis.

- **¿De niña, se imaginó dedicándose a la ciencia o la medicina y, finalmente, a la investigación?**

Siempre quise ser médico. De niña era un poco enfermiza, así que probablemente estuve muy expuesta al entorno médico. Por eso, siempre decía que quería ser médico. Pero luego decepcioné a mi padre a largo plazo, porque él pensaba que me convertiría en médico, no sé, un médico generalista, y así podría tenerme muy cerca de su casa. Pero en cambio, mi carrera me llevó al extranjero. No creo que él estuviera muy contento con mi marcha.

En particular, cuando era joven no quería ser científica. Me fascinaban los médicos. Probablemente tenía ese sentido de ayudar a la gente, de servir a la gente. Para mí eso es muy importante. Aprendí todo sobre cardiología en Italia, con el profesor Attilio Maseri, que fue un gran precursor en este campo: la activación de las células inmunitarias, especialmente en el síndrome coronario agudo. Aprendí mucho de él y sigo llevando esa huella en mi trabajo.

También trabajé con otros buenos mentores en el Reino Unido, como el profesor Mark Feldman, y aprendí mucho de él sobre el sistema inmunitario y cómo detener la inflamación. Hago todo lo posible por seguir los pasos de estos dos gigantes para comprender el funcionamiento del sistema inmunitario en las arterias, tanto en la salud como en la enfermedad.

Me encuentro en un entorno de reumatología e inmunología que también realiza investigaciones cardiovasculares. Puedo permanecer entre ambos campos, lo que me beneficia enormemente, ya que siempre estoy en la interfaz entre los inmunólogos y los especialistas cardiovasculares. Y creo que esto es algo bastante único. Es bastante difícil de replicar en todas partes.

Ahora, la inmunología cardiovascular se está consolidando cada vez más y habrá cada vez más interfaces de este tipo. Como la que hay aquí, en el CNIC, donde hay más interfaces de este tipo. Así que todo esto se está formando. Este es el futuro.

Cuando empecé, no se podía hacer esta combinación en ningún sitio. Por lo tanto, mis opciones estaban bastante limitadas. Ahora, tal vez podría plantearme mudarme a algún lugar de Europa, Estados Unidos, volver a Italia, si hay una estructura de financiación que permita el mismo nivel. Pero, por supuesto, ya sabes, en este momento hay problemas con la financiación en todos los países. Así que es un poco optimista. No iría a Italia solo por ir a Italia. El trabajo es muy importante para mí y necesito tener la combinación adecuada para mudarme a cualquier lugar.

- **Quizás, primero podría venir aquí para investigar en el CNIC.**

Sí, exactamente. ¿Por qué no? ¿Por qué no?

- **Ha mencionado que ha tenido muy buenos mentores en su carrera, y supongo que todavía los tiene. Pero ahora también asume esa función de mentoría con los estudiantes en su laboratorio. Entonces, ¿qué diferencias encuentra entre cuando era joven y estos jóvenes estudiantes de hoy?**

Esta es una pregunta difícil, porque es una pregunta en la que se pueden tomar dos caminos completamente diferentes. Uno sería: antes trabajábamos mucho más duro, y eso me molesta. No me agradan las personas que siguen ese camino. No me gusta decirlo, pero al final yo también lo sigo: antes nos quedábamos en el laboratorio hasta tarde...

Creo que los nuevos estudiantes tienen una capacidad mucho mayor. Las nuevas generaciones son más completas en el sentido de que no quieren perderse por completo en el trabajo o la investigación, y creo que esto es algo positivo para sus vidas, sin duda. Considero que ese cambio es muy importante. Quizás porque en Oxford existe la tradición de que hay que tener una vida social en la universidad. Organizan actividades. Intentan crear un entorno en el que los estudiantes, incluso los de posgrado, puedan socializar si lo desean. Me gusta esa cultura. Y esto es típico de Oxford, y me encanta.

Porque pueden hacer muchas cosas que yo no hice. Ya sabes, en nuestra época, existía la idea de que había que negarse a uno mismo, dedicarse a la disciplina sin límites, y creo que eso no es bueno a largo plazo.

Pero yo diría que las nuevas generaciones suelen conocer muy bien su tema, pero quizá no amplían sus horizontes tanto como deberían, no sienten curiosidad por otras disciplinas. Y yo lucho mucho contra eso. Ya sabes, se meten de lleno en su área, obtienen el doctorado, hacen la defensa de la tesis y solo saben eso. Ahora hay muchas áreas de interés a nuestro alcance. Probablemente, como consecuencia, perdieron muchas cosas. Pero siempre intento decirles que es importante ver cómo evolucionan otros campos. Quizás haya una idea que necesites. Quizás haya un camino que no habías pensado, pero que es importante en el cáncer y quizás también lo sea en las enfermedades cardiovasculares.

Siempre pienso que, si estás en la interfaz entre dos campos, avanzas más rápido. Porque puedes aprender, otros colegas pueden inspirarte. Así que no te fijes solo en lo tuyo.

Y otra cosa que siempre les digo es que creo que, en las enfermedades cardiovasculares, pensamos que sabemos mucho. Pero en realidad, no es así. Y siempre tenemos que revisar las pruebas.

- **Es posible que tengan una nueva forma, diferente, de ver sus vidas y sus carreras.**

Sí, pero también, incluso en el campo del conocimiento de la aterosclerosis, siempre enseñamos a los estudiantes: así es como evoluciona la aterosclerosis. En realidad, las pruebas para nuestro modelo siempre son muy dispersas. Porque pueden estar en ratones o en otro sistema. Pero cómo es en los seres humanos, realmente no lo sabemos. Así que estad siempre preparados para cuestionar vuestras suposiciones. No sigáis siempre lo que os dicen los demás. Debéis tener vuestras propias ideas. Y siempre tenéis que desafiar el paradigma.

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/dra-claudia-monaco-enfermedades-cardiovasculares-pensamos-que-sabemos-mucho-pero-realidad