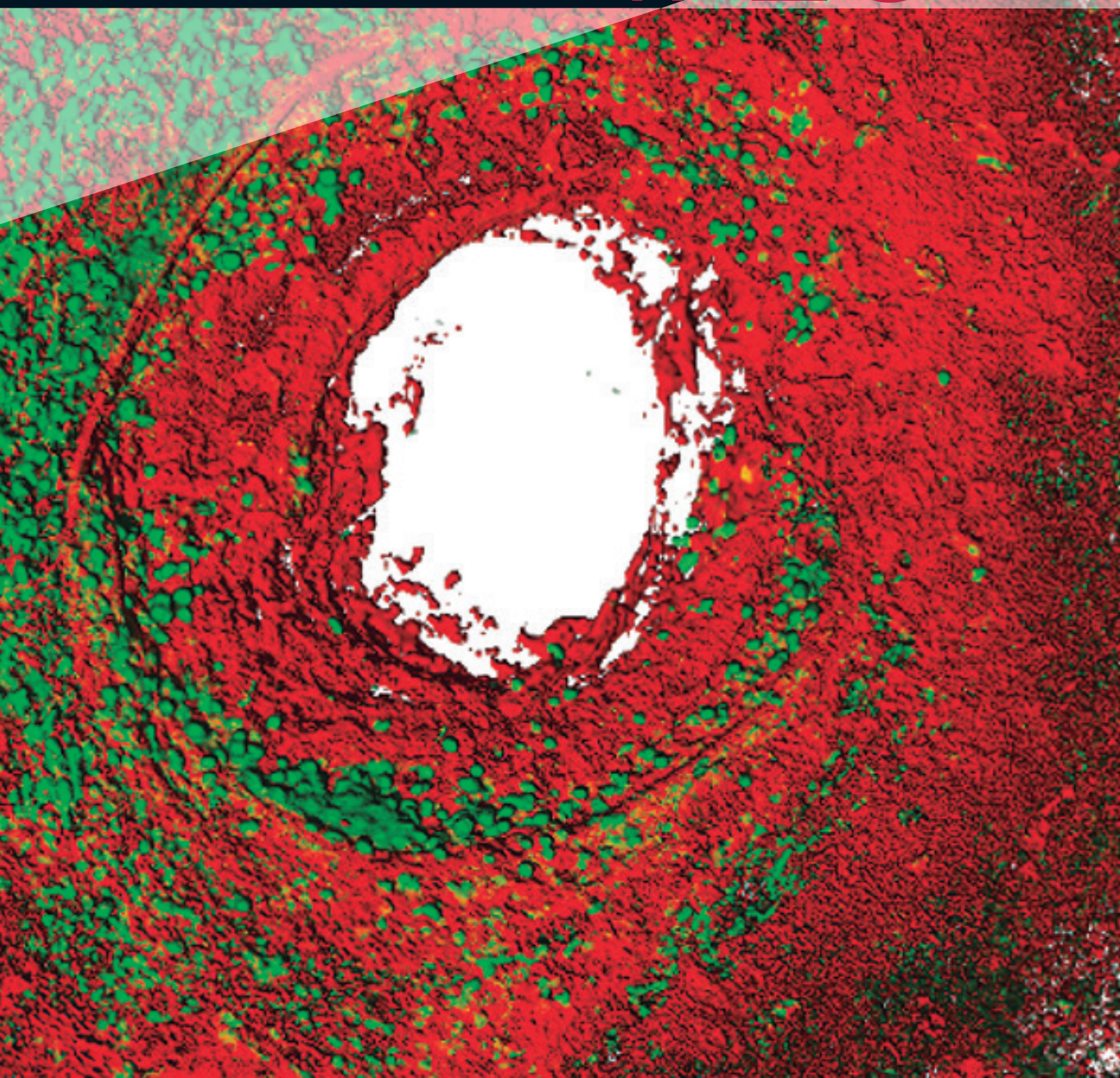


TRAIN2GAIN
WHAT'S ON
INSIDE SCIENCE
CNIC & SOCIETY

...
*cn***i***c*PULSE
#20



contenidos #20

EDITORIAL: TRAIN2GAIN

- 4 CNIC Conference "9th Annual Cardiovascular Bioengineering Symposium"
- 8 RES@CNIC-SEC, una iniciativa consolidada en formación en cardiología

WHAT'S ON

- 13 Jonathan Kipnis: "La ciencia no es sólo un lujo. Es una infraestructura para el futuro"
- 18 Giuseppe Danilo Norata: "Sin colesterol, no hay fiesta"
- 20 Benjamin L. Prosser: "Adentrarse en la neurociencia ha significado definitivamente adentrarse en un mundo nuevo"
- 23 Daniel Ketelhuth: "A veces bromeamos diciendo que 'investigar' sólo significa que hay que buscar una y otra vez"
- 27 Yasuki Fukita: "Lo que realmente quería hacer es la fusión de la física y la biología"
- 30 Claudia Monaco: "En las enfermedades cardiovasculares, pensamos que sabemos mucho; pero en realidad, no es así"
- 35 Gabriel Núñez: "No hay una microbiota única y perfecta"
- 39 Ajay Shah: "No es que los investigadores del cáncer sean más inteligentes, sino que han tenido ciertas ventajas"
- 41 Isabel Gonçalves: "Muchas de mis preguntas de investigación surgen de mis pacientes"
- 44 Erik Biessen: "Me gustaría explorar cómo el cerebro regula la inflamación"
- 46 Luis A. Moreno Aznar: "La obesidad es compleja, pero se puede prevenir y mejorar si actuamos en todos los frentes"
- 49 Juan Domingo Pascual Sánchez: "Como clínico, me frustra que todavía no veamos beneficios claros para el paciente"

INSIDE SCIENCE

- 52 Tres proyectos del CNIC recibirán más de 5 millones de euros en la convocatoria "ERC Advanced Grant"
- 54 CNIC participa en GRACE, proyecto europeo que busca transformar la atención cardiovascular a través de la innovación y la colaboración
- 55 El CNIC recibe dos prestigiosas becas Marie Skłodowska-Curie para proyectos de investigación en inmunología y salud cardiovascular
- 55 Investigadores del CNIC reciben financiación de la AECC para impulsar sus proyectos
- 56 CNIC en la presentación del programa "Generación D: Construyendo la Generación IA"
- 57 Excelencia en divulgación científica

CNIC & SOCIETY

COLABORADORES:

Comité editorial
Jorge Alegre-Cebollada
Vicente Andrés
Héctor Bueno
Borja Ibáñez

Redacción
Rafael Ibarra

Edición de contenidos
Fátima Lois

Maquetación e impresión
Editorial MIC

Más sobre el CNIC en www.cnic.es
Para cualquier sugerencia o comentario
por favor escriba a flois@cnic.es

Ayuda CEX2020-001041-5
financiada por:



Fundación pro cnic



CNIC: CANTERA DE TALENTO

Desde el CNIC nos sentimos especialmente orgullosos de la consolidación del programa RES@CNIC-SEC, una iniciativa diseñada para acercar la investigación biomédica de vanguardia a los médicos residentes en las primeras etapas del programa MIR de Cardiología y especialidades afines.

Desde 2012 hemos ofrecido en este programa conjunto con la Sociedad Española de Cardiología a más de 230 jóvenes médicos de toda España la oportunidad de realizar estancias formativas de entre 4 y 9 semanas en nuestros laboratorios. Esta experiencia les ha permitido adquirir conocimientos prácticos en técnicas avanzadas de investigación, así como trabajar en un entorno científico de excelencia, en contacto directo con investigadores líderes en el ámbito cardiovascular.

Nuestro objetivo ha sido, desde el inicio, fomentar la vocación investigadora, mostrar que la clínica y la investigación no son caminos paralelos, sino disciplinas que se complementan y potencian entre sí, y crear puentes que favorezcan futuras colaboraciones entre los hospitales del Sistema Nacional de Salud y el CNIC.

La experiencia de quienes han participado nos confirma que este propósito se está cumpliendo. Muchos de ellos destacan cómo su paso por el programa les abrió nuevas perspectivas profesionales, reforzó su curiosidad científica y, en algunos casos, marcó el inicio de una trayectoria investigadora estable.

Para nosotros, este es un doble logro: por un lado, contribuir a la formación de jóvenes médicos con una visión más amplia y crítica de la medicina; y, por otro, nutrir a nuestros propios grupos de investigación con la experiencia clínica y la motivación de profesionales que representan el futuro de la cardiología.

RES@CNIC-SEC es, por tanto, mucho más que un programa formativo. Es una apuesta decidida por el talento joven, por la integración entre ciencia básica y práctica clínica, y por una cardiología que se construye sobre la base del conocimiento y la innovación. ■



Dr. Valentín Fuster, Director General
del Centro Nacional de Investigaciones
Cardiovasculares Carlos III (CNIC)

CNIC CONFERENCE: 9.º SIMPOSIO ANUAL DE BIOINGENIERÍA CARDIOVASCULAR



El Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) reunió en Madrid a líderes internacionales en el ámbito de la bioingeniería cardiovascular para abordar la insuficiencia cardíaca, regeneración tisular y terapias celulares

El campo de la bioingeniería cardiovascular ha registrado en los últimos años avances significativos que evidencian su potencial para el desarrollo de terapias innovadoras y personalizadas dirigidas a pacientes con insuficiencia cardíaca. Cada vez es más evidente que la insuficiencia cardíaca constituye una enfermedad compleja y multifactorial. Por ello, una comprensión más profunda de su fisiopatología resulta clave para impulsar nuevas estrategias terapéuticas eficaces. En paralelo, el ámbito traslacional ha experimentado un progreso notable, con estudios clínicos pioneros centrados en la remuscularización del miocardio dañado.

En 9º Simposio Anual de Bioingeniería Cardiovascular, cofinanciado con el Instituto Nacional de la Salud de EEUU (NIH), se destacó la investigación de vanguardia en áreas como la biología de células madre, la regeneración cardíaca, la biología vascular, el metabolismo y la cardiología.

El encuentro fue organizado por Florian Anton Weinberger (CNIC), Hesham Sadek (CNIC / University of Arizona), Jianyi (Jay) Zhang (University of Alabama at Birmingham), Miguel Torres (CNIC) y Than Nguyen (University of Alabama at Birmingham), y contará con la participación de destacados investigadores internacionales como Glynnis Garry y Joseph Hill (UT Southwestern Medical Center), Maria Kontaridis (Gordon K. Moe Professor and Chair of Biomedical Research and Translational Medicine), y Eduardo Marbán (Executive Director, Smidt Heart Institute, Cedars-Sinai Medical Center).

El Dr. Zhang es un referente mundial en bioenergética cardíaca y terapias celulares para la reparación del corazón. Dirige el Departamento de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Alabama-Birmingham (UAB) desde 2015, con un fuerte historial en investigación, publicaciones y mentoría. Su trabajo se centra en la insuficiencia cardíaca, una condición irreversible y multifactorial que afecta gravemente la salud pública global.



Zhang explicó que el desarrollo de tratamientos para esta enfermedad es lento porque requiere décadas de investigación rigurosa. Aunque las terapias celulares aun no son estándar, apuntó, “los ensayos recientes muestran seguridad y resultados prometedores”.

Su equipo ha logrado avances relevantes en áreas como la inyección de cardiomiocitos derivados de células madre, que mejoró la función cardíaca en cerdos y estimuló la regeneración celular, y en la tecnología de ARNm modificada (SMRT), que induce temporalmente la división de cardiomiocitos sin causar arritmias, mostrando eficacia en animales.

“Estos enfoques equilibran regeneración y seguridad, aunque todavía se enfrentan a desafíos como la mejora de la administración intravenosa dirigida. Además -señaló-, nuevas líneas de investigación incluyen células madre de cordón umbilical, productos sin células como vesículas extracelulares y parches de cardiomiocitos”.

Zhang cree firmemente que la terapia celular tiene un futuro esperanzador en la medicina cardiovascular y destaca la importancia de eventos como la CNIC Conference, que promueven el avance global frente a la insuficiencia cardíaca.

En este sentido, el trabajo de la Dra. Maria Kontaridis, directora del Masonic Medical Research Institute, donde combina la investigación en biología molecular y celular con el liderazgo estratégico en enfermedades cardiovasculares, genéticas y neurodesarrollo, está especializado en la señalización celular, un campo que le permite estudiar diversas enfermedades —desde cardiopatías congénitas hasta autismo o cáncer—, ya que los mecanismos celulares son similares en distintos tejidos. Su laboratorio utiliza herramientas avanzadas como CRISPR, células madre inducidas (iPSC), transcriptómica y fosfoproteómica para desentrañar cómo mutaciones genéticas específicas causan enfermedades y cómo podrían corregirse desde la raíz.



Su enfoque se basa en un cambio de paradigma: partir de la enfermedad clínica para investigar sus causas moleculares. Esto ha guiado su trabajo hacia la medicina personalizada y ha contribuido al desarrollo de nuevas terapias génicas, algunas ya aprobadas por la Agencia del Medicamento de EE.UU. (FDA). En especial, estudia la conexión genética y molecular entre enfermedades cardíacas infantiles y trastornos del neurodesarrollo.

La Dra. Kontaridis investiga el vínculo entre cardiopatías congénitas y trastornos del neurodesarrollo como el autismo. Ha observado que ambos pueden compartir mutaciones genéticas tempranas que afectan múltiples sistemas, sugiriendo rutas moleculares comunes en el desarrollo del corazón y el cerebro. “Esto abre la posibilidad de intervenciones tempranas, incluso mediante edición genética con CRISPR” señaló.

Sobre CRISPR, afirmó que, aunque su descubrimiento generó gran entusiasmo, ha tomado años perfeccionarlo para que sea seguro y preciso. Hoy en día, dice, “la edición genética ha madurado significativamente y se perfila como una herramienta clave de la medicina moderna, integrada con terapias avanzadas como nanopartículas e inmunoterapia, lo que marca un momento transformador para la ciencia médica”.

En cuanto al futuro de la medicina regenerativa cardiovascular, el Dr. Eduardo Marbán comentó que la estrategia tradicional de utilizar células madre pluripotentes para regenerar el tejido cardíaco ha resultado muy compleja. A pesar de más de dos décadas de investigación, afirma, “estas células aún no han demostrado eficacia terapéutica clara en ensayos clínicos a gran escala. Ejemplos como los presentados por el Dr. Keiichi Fukuda (Universidad Keio, Japón) en la CNIC Conference muestran avances en casos individuales, pero siguen siendo preliminares”.



El Dr. Marbán es un reconocido cardiólogo e investigador cuya trayectoria se ha centrado en la innovación para el tratamiento de enfermedades cardíacas, desde la creación del primer marcapasos biológico hasta avances pioneros en terapia celular. Desde 2004, su laboratorio investiga las células progenitoras cardíacas, especialmente su origen y potencial terapéutico. Uno de sus mayores logros ha sido el desarrollo de Deramioce, una terapia celular actualmente en ensayos clínicos para tratar la miocardiopatía asociada a la distrofia muscular de Duchenne, una enfermedad rara y mortal que afecta al músculo cardíaco y esquelético.

Ante estas limitaciones, el laboratorio de Marbán ha seguido otro camino: ha trabajado con un tipo de célula madre endógena del propio corazón, sin recurrir a células pluripotentes ni ingeniería genética. Esta línea ha dado lugar a nueve ensayos clínicos, con resultados alentadores en al menos dos de ellos, y un tercero en curso. "Si se aprueba por la FDA, Deramioce se convertiría en la primera terapia celular autorizada para una enfermedad cardíaca (hasta ahora, todas las aprobadas son para cáncer u ortopedia)".

Una de las ventajas más importantes de esta terapia es que no requiere modificación genética ni química. "Se trata de células primarias, sin alteraciones, lo que reduce significativamente los riesgos asociados a otros tratamientos más complejos", dijo.

Un descubrimiento fundamental en su investigación fue que el efecto terapéutico de las células no se debía tanto a su integración directa en el tejido cardíaco, sino a la liberación de exosomas, pequeñas vesículas extracelulares cargadas de ARN no codificantes. Esto ha llevado a desarrollar nuevos fármacos basados en esos ARN específicos, eliminando la necesidad de administrar células vivas. Estas moléculas son más estables, reproducibles y fáciles de manejar que las células, lo que representa una evolución hacia terapias más prácticas y escalables.

Por su parte, el cardiólogo estadounidense Joseph Hill, reconocido líder en investigación cardiovascular, destacó la importancia de promover espacios de encuentro entre médicos clínicos y científicos básicos. "Durante mucho tiempo hemos vivido en mundos paralelos. Los médicos hablan un lenguaje, los científicos otro. Pero cuando los reunimos, como ocurre en esta

conferencia, surgen ideas nuevas, se derriban barreras y se avanza en beneficio de los pacientes", señaló Hill.

Para el especialista, esta interacción interdisciplinar es especialmente relevante en un momento de rápida evolución del conocimiento biomédico. Muchas de las ponencias presentadas durante el encuentro han tenido un fuerte componente traslacional, con investigaciones que ya apuntan a aplicaciones clínicas. Sin embargo, advirtió: "Algunas de estas ideas se traducirán en terapias útiles, otras no, pero lo esencial es mantener este diálogo constante entre ciencia y medicina".



Hill centró su intervención en una de las patologías más preocupantes del momento: la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (IC-FEP). "Se trata de una enfermedad diferente a la miocardiopatía hipertrófica, y está creciendo de forma alarmante en todo el mundo", explicó. Su expansión está estrechamente ligada al aumento global de la obesidad, un fenómeno que afecta tanto a países desarrollados como a regiones con menos recursos.

Aunque aun no se comprende del todo este síndrome, la comunidad científica empieza a identificar sus causas fundamentales. Una de las más relevantes es la metainflamación, una forma de inflamación crónica inducida por alteraciones metabólicas. "Nuestro laboratorio ha demostrado que la metainflamación es clave en el desarrollo de la IC-FEP. Y a medida que crece la obesidad en el mundo, esta inflamación se convierte en un motor de enfermedades cardiovasculares graves", subrayó.

Ante este nuevo desafío, los tratamientos todavía son limitados. Hill comentó que los medicamentos actuales contra la obesidad han demostrado eficacia, pero también presentan riesgos y limitaciones: deben administrarse de forma continua, pueden tener efectos secundarios significativos, y no garantizan una mejora sostenida. "La pregunta es: si pierdes 20 kilos, ¿desaparece tu diabetes? A veces. ¿Mejora tu salud cardíaca? Todavía no lo sabemos con certeza. Hemos visto mejoras en calidad de vida, pero no en mortalidad", afirmó.

Joseph Hill: "Durante mucho tiempo hemos vivido en mundos paralelos. Los médicos hablan un lenguaje, los científicos otro. Pero cuando los reunimos, como ocurre en esta conferencia, surgen ideas nuevas, se derriban barreras y se avanza en beneficio de los pacientes"

Por eso, cree que la solución vendrá de una combinación de enfoques: prevención clásica (dieta, ejercicio), nuevas terapias farmacológicas y futuras investigaciones. "Sabemos desde hace medio siglo que cuidarse funciona. Los nuevos fármacos son prometedores, y soy optimista, pero aún falta camino por recorrer, sostuvo.

Con más de tres décadas en la cardiología, Hill ha sido testigo de una transformación radical en el manejo de enfermedades cardiovasculares. "Hoy contamos con tecnologías como el TAVR o los stents que han salvado miles de vidas. Antes, un 30% de los pacientes moría tras un infarto. Ahora, es solo el 3%", destacó. Sin embargo, este éxito ha traído consigo un nuevo desafío: el crecimiento de los casos de insuficiencia cardíaca, debido al daño persistente en corazones que, aunque sobreviven al infarto, quedan debilitados.

En este contexto, distinguió dos grandes tipos de insuficiencia cardíaca: IC-FEP, para la que todavía no existen tratamientos eficaces, y la IC-FER (fracción de eyección reducida), más conocida y tratable, con múltiples fármacos eficaces ya disponibles.

No obstante, el acceso y cumplimiento del tratamiento sigue siendo un problema. "Pedirle a un paciente que tome seis u ocho medicamentos al día es complicado, especialmente en países como Estados Unidos, donde el coste es una barrera", advirtió.

Hill mostró su apoyo a la idea de la polipíldora, una estrategia que combina varios fármacos en una sola toma diaria. "Para muchas personas especialmente aquellas con recursos limitados o que rechazan múltiples medicamentos puede ser una herramienta valiosa. Su principal limitación es que no permite ajustes personalizados, pero merece la pena considerarla en determinados casos", concluyó.

Con más de tres décadas de experiencia como cardióloga especializada en insuficiencia cardíaca y trasplantes, la Dra. Mariell Jessup, directora científica y médica de la Asociación Americana del Corazón (AHA), ha sido testigo de enormes avances en el tratamiento de estas patologías. "Los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona han transformado radicalmente el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Han mejorado de forma significativa la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes", afirmó, aludiendo a los IECA, ARA-II y los más recientes inhibidores de la neprilisina (IRA).

A pesar de los avances, la Dra. Jessup advierte que las disparidades en el acceso y en la aplicación de tratamientos probados siguen siendo un gran desafío, especialmente para las poblaciones más vulnerables. "El acceso limitado a médicos cualificados, los altos costes y la complejidad de los tratamientos dificultan la atención equitativa. Es imprescindible abordar estos problemas sistémicos para garantizar que nadie quede atrás", señaló.

Desde su posición en la AHA, Jessup ha trabajado intensamente para acercar la ciencia a la práctica clínica en comunidades desatendidas. "Llevamos más de veinte años traduciendo los avances científicos en soluciones clínicas reales. Nuestro objetivo es que las intervenciones que salvan vidas lleguen a todos los grupos demográficos y regiones, con foco en la equidad y el acceso".

En cuanto a los países de ingresos bajos y medios, la Dra. Jessup es clara: la clave está en la prevención primaria. "Eliminar el tabaco y controlar la presión arterial son intervenciones rentables y con gran impacto. Pueden reducir drásticamente la carga de morbilidad cardiovascular a nivel global", afirmó.



Uno de los aspectos que la Dra. Jessup considera fundamentales es integrar de forma efectiva la voz de los pacientes en la investigación, las políticas de salud y los modelos asistenciales. "No podemos diseñar soluciones sin escuchar a quienes las necesitan. Las directrices clínicas deben ser culturalmente sensibles, centradas en el paciente y aplicables a poblaciones diversas", recalcó.

Jessup también puso sobre la mesa una gran asignatura pendiente: la salud cardiovascular de las mujeres. Aunque las enfermedades del corazón son la principal causa de muerte entre ellas a nivel mundial, siguen sin recibir la atención necesaria. "Es vital aumentar la concienciación de las propias mujeres sobre su riesgo cardiovascular. Además, necesitamos más investigación específica y una participación adecuada de mujeres en los ensayos clínicos", denunció.

Esta brecha está directamente relacionada con los determinantes sociales de la salud, como la pobreza, la educación o la desigualdad de género. "El acceso limitado a la atención médica impacta de forma desproporcionada en las mujeres. Los sistemas sanitarios deben priorizar la eliminación de barreras estructurales y económicas", remarcó.

Como líder global en salud cardiovascular, la Dra. Jessup tiene claro su compromiso con la salud de las mujeres: "Nunca debemos dejar de hablar de ello. Para cerrar la brecha en resultados cardiovasculares entre hombres y mujeres, necesitamos una defensa constante, más inversión en investigación específica y mayor representación de las mujeres en todos los ámbitos". ■

RES@CNIC-SEC, UNA INICIATIVA CONSOLIDADA EN FORMACIÓN EN CARDIOLOGÍA



El Programa RES@CNIC-SEC, promovido por la Sociedad Española de Cardiología (SEC) y el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), se ha consolidado como una iniciativa formativa dirigida a médicos residentes en las primeras etapas del programa MIR de Cardiología y otras especialidades afines a la enfermedad cardiovascular.

Este programa anual, acreditado por el Comité de Acreditación de la SEC, ofrece cada año a un máximo de 25 profesionales médicos la oportunidad de realizar una estancia formativa en los laboratorios del CNIC durante un periodo de entre 4 y 9 semanas consecutivas.

Desde 2012, han participado en este programa 236 residentes de primer y segundo año de cardiología y miembros de la SEC, 133 hombres y 103 mujeres, de 85 hospitales de las diferentes comunidades de España: el Hospital Clínico San Carlos (Madrid) es el que mayor número de personas ha aportado (18%), seguido por

el Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid), y un porcentaje considerable del Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla) (6%) y el Hospital Universitario de Navarra (Pamplona), entre otros.

El objetivo principal del RES@CNIC-SEC es fomentar la vocación investigadora entre los jóvenes médicos, facilitando un contacto directo con las técnicas más avanzadas en investigación biomédica. Durante su estancia, trabajan en un entorno científico de excelencia, bajo la supervisión de investigadores del CNIC, y complementan su formación con módulos teóricos impartidos por expertos en investigación cardiovascular.

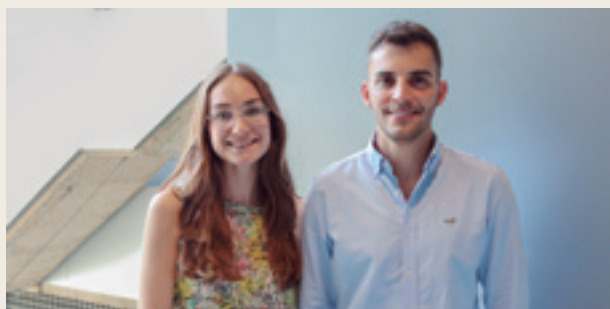
Además, esta iniciativa busca sentar las bases para futuras colaboraciones científicas entre los participantes y en los centros del Sistema Nacional de Salud y el CNIC, con el apoyo institucional de la SEC.

Carlos Nicolás Pérez García es uno de los veteranos de este programa, ya que fue RES@CNIC en la convocatoria 2015.

Actualmente en activo en CNIC, forma parte del Laboratorio Traslacional para la Imagen y Terapia Cardiovascular, liderado por el Dr. Borja Ibáñez, participa activamente en estudios observacionales de cohortes como PESA y el recientemente iniciado REACT, así como en ensayos clínicos coordinados desde la unidad técnica de Ensayos Clínicos del CNIC. “Posiblemente este recorrido no habría sido posible sin la oportunidad que me brindó el RES@CNIC”, reconoce.

Carlos Nicolás recuerda su participación en el programa RES@CNIC como una de las estancias formativas más singulares de su etapa como residente. “Participé en 2016, durante mi primer año de residencia en Cardiología, y fue mi primera exposición real a la investigación cardiovascular desde una perspectiva no clínica”.

Carlos Nicolás se incorporó al grupo del Dr. Jacob Bentzon, en la línea de Patología Experimental de la Aterosclerosis y, aunque en ese momento su contacto previo con la ciencia se había limitado al ámbito clínico, trabajar en un entorno de investigación básica le permitió comprender una dimensión absolutamente fundamental de la medicina cardiovascular, aquella que ocurre en el laboratorio, alejados del paciente, pero con un impacto directo en su futuro.



En el grupo del Dr. Bentzon pudo observar cómo se diseccionan los mecanismos moleculares y celulares que explican la enfermedad aterosclerótica lo que le dio una visión mucho más completa del proceso científico. “Esto fue esencial para entender la investigación cardiovascular desde un escenario distinto al clínico, aunque igualmente importante; sin este tipo de investigación, la traslación real del conocimiento a la práctica médica no sería posible”.

Gracias a su participación en el programa Carlos Nicolás pudo adquirir una base sólida en el diseño experimental y, especialmente, en el uso riguroso de técnicas de laboratorio que hasta entonces no formaban parte de su formación previa. “Pude familiarizarme con protocolos de tinción histológica y microscopía aplicada a modelos animales de aterosclerosis, aprendiendo a interpretar imágenes y datos desde una perspectiva estructural y celular”.

Esta experiencia, destaca, “me obligó a desarrollar un pensamiento crítico más afinado y a comprender la lógica científica que sustenta muchos de los avances que luego trasladamos a la práctica clínica”.

De enriquecedora califica Miguel Ángel Martín Arena, residente de Cardiología del Hospital Universitario La Paz

de Madrid, su experiencia personal en el programa RES@CNIC, “tanto desde el punto de vista científico como humano”.

Durante su estancia, dice, “tuve la gran oportunidad de acercarme a la investigación básica de verdad y al más alto nivel y poder estar en contacto con auténticos referentes en investigación cardiovascular a nivel mundial. Para mí fue una experiencia inolvidable y una oportunidad única de ver cómo se investiga desde lo micro a lo macroscópico. Y desde el punto de vista humano conocí a compañeros únicos y personas maravillosas que me enseñaron y acompañaron durante el proceso”.

Miguel Ángel considera que este programa le ha permitido desarrollar y potenciar su curiosidad, el hecho de preguntarme el porqué de las cosas e intentar buscar una respuesta a ello. “También me ha permitido acercarme a la bioquímica y biología básica que tanto tenía oxidada de la carrera y darme cuenta de que son la base de lo que luego aplicamos en la práctica clínica. Por último, he aprendido a desarrollar la resiliencia, pues investigar exige una alta carga de esfuerzo y sacrificio, muchas veces no recompensado del todo, de ahí la importancia de no tirar la toalla pues la perseverancia es la clave para lograr los objetivos a largo plazo”.

Al contrario que la mayoría de los participantes, Miguel Ángel se integró en el grupo del Dr. Jose Antonio Enríquez, en cuyo laboratorio se lleva a cabo investigación básica. La experiencia, reconoce, fue muy positiva. “Me ha permitido entender y aprender el funcionamiento de las mitocondrias y cómo su integridad es clave para el buen funcionamiento del sistema cardiovascular. Considero que el hecho de que en un mismo laboratorio convivan investigadores básicos y clínicos es fundamental, porque cada uno de ellos aporta una visión diferente del mismo problema, y eso es muy enriquecedor. También me ha permitido entender técnicas de laboratorio complejas, valorar el tiempo y esfuerzo que supone cada una de ellas para lograr avanzar en la investigación y que tener un líder y guía es clave para que el equipo funcione bien, pues es el motor que tira del resto en los momentos difíciles”.



En su opinión, su experiencia le ha hecho darse cuenta de que sin la investigación biomédica no se puede entender lo que hacemos los médicos en nuestro día a día. “Son disciplinas complementarias, que se nutren la una de la otra, y

que permiten avanzar en el conocimiento, entender procesos fisiopatológicos, investigar nuevas moléculas y tratamientos y, en último término, tratar mejor a los pacientes. En cuanto a mi futura carrera, me sirvió para afianzar que quiero poder dedicar una parte de mi tiempo a la investigación, a intentar aportar algo a la comunidad científica con mi esfuerzo. En España esto no siempre es fácil de conseguir, y el hecho de ver a médicos en el CNIC que son capaces de hacerlo me dio fuerzas para luchar por ello”.

Laura Fuertes Kenneally también se integró en el grupo del Dr. Jose Antonio Enríquez. “Integrarme en el grupo del Dr. Enríquez me permitió adquirir competencias clave en biología molecular y celular, y salir de la zona de confort clínica para desarrollar una mirada más crítica, capaz de cuestionar muchos supuestos asumidos. Más allá de las habilidades técnicas, lo que más me marcó fue compartir el trabajo diario con un equipo docente y apasionado por descubrir los mecanismos de la enfermedad, en un entorno de colaboración y constante estímulo intelectual”.

Su experiencia en este grupo de investigación básica desarrolló competencias clave como el pensamiento crítico, la interpretación rigurosa de literatura científica, el diseño experimental y la formulación de preguntas de investigación bien estructuradas. “También me permitió perfeccionar la capacidad de comunicar resultados de forma clara y efectiva, así como integrar el error como parte fundamental del proceso científico”.

Como cardióloga, su experiencia en el grupo del Dr. Enríquez, centrada en el metabolismo mitocondrial y su implicación en la fisiopatología cardiovascular, fue muy enriquecedora. “Para un médico en formación, acercarse a la investigación básica es una oportunidad única para profundizar en los mecanismos subyacentes de las enfermedades, algo que la rutina clínica rara vez permite. Es cierto que, en el ajetreo de la práctica diaria, a veces no vemos la importancia inmediata de esta formación. Se siente distante de nuestra rutina, sus resultados pueden ser lentos y la aplicación práctica no siempre es evidente. Sin embargo, es crucial comprender que la investigación básica es el cimiento sobre el que se construye toda la medicina del futuro”, destaca.



“Los médicos también tenemos mucho que aportar a la investigación básica. Nuestra perspectiva clínica, puede ayudar a diseñar experimentos que reflejen la complejidad de la fisiología humana, asegurando que las condi-

ciones sean lo más cercanas posible a la realidad del paciente. Además, podemos facilitar el “salto burocrático” necesario para trasladar los descubrimientos de modelos animales a la aplicación en humanos”.

Reconoce que uno de los aprendizajes más valiosos a nivel personal fue el trabajo en equipo multidisciplinar: colaborar con profesionales excepcionales en sus respectivas áreas “biólogos, bioinformáticos, biotecnólogos” que comparten una misma inquietud científica. “Este intercambio constante de ideas, enfoques y soluciones en torno a un objetivo común no solo enriqueció mi visión investigadora, sino que también me hizo crecer como persona. Por último, algo que a menudo se subestima es que la investigación es, ante todo, un ejercicio de creatividad. Va mucho más allá de aplicar protocolos clínicos preestablecidos: implica conectar ideas inesperadas y abordar los problemas desde perspectivas alternativas”.

Raquel Frías García-Lago conoció el programa a través de los residentes más mayores que la animaron a aprovechar la experiencia y a conocer la actividad de los proyectos. Desde el principio, señala, “me sentí incluida”. En el grupo de Laboratorio Traslacional para la Imagen y Terapia Cardiovascular, “nos hicieron partícipes del Ensayo Clínico SPHERE, y así es como comencé a analizar resonancias magnéticas cardíacas”.

Gracias a ello, “tuve la oportunidad de participar en proyectos de experimentación en modelos in vivo relacionados con la hipertensión pulmonar, comprender en profundidad las mediciones obtenidas mediante cateterismo e incluso iniciarme en algunas técnicas de intervencionismo. Esta experiencia despertó en mí un gran interés por la investigación, ya que tanto a través de modelos experimentales como del análisis de resonancias se planteaban situaciones propias de la práctica clínica diaria, que permitían profundizar en el conocimiento y formular preguntas que, en la rutina asistencial habitual, quizá no me habría planteado”.

Raquel, que actualmente colabora con el CNIC como científica visitante en el laboratorio de la Dra. García Lunar, cree que “haber participado en este programa desde el inicio de la residencia ha favorecido una forma diferente de pensar y ha estimulado mi curiosidad científica, especialmente en torno a patologías menos conocidas para los residentes en los primeros años, como la hipertensión pulmonar, la amiloidosis o la cardiotoxicidad”.

Uno de los aspectos que más le ha impresionado durante su paso por el programa RES@CNIC ha sido la profesionalidad y el rigor con los que trabajan los profesionales del centro. “Su excelencia, junto con una actitud siempre abierta y docente, ha sido fundamental para que los residentes podamos entender en profundidad cómo se lleva a cabo un proyecto de investigación de calidad”.

También destaca que el CNIC cuenta con instalaciones de última generación, lo que permite el acceso a pruebas de imagen de alta calidad, instalaciones de medicina

comparada y laboratorios avanzados. Por otro lado, “las sesiones formativas impartidas a lo largo del programa suponen un valor añadido fundamental, ya que están dirigidas por expertos en distintas patologías, muchos de ellos referentes tanto a nivel nacional como internacional”.

En este sentido, Carlos Nicolás subraya la calidad humana y científica del entorno, la accesibilidad a tecnologías de vanguardia y la posibilidad de integrarse plenamente en proyectos reales de investigación. Además, añade, “el programa incluye formación teórica estructurada, lo cual facilita mucho el entendimiento global de la investigación cardiovascular”.



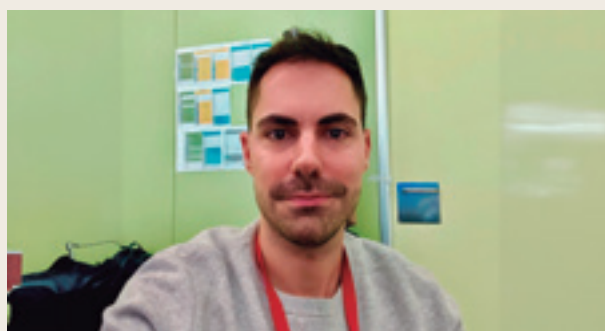
Durante su estancia, Raquel ha tenido la oportunidad de comprender el nivel de organización y planificación que requiere un proyecto de investigación complejo, así como de reflexionar sobre las implicaciones bioéticas que deben tenerse en cuenta en cada etapa. “Esta experiencia me ha permitido desarrollar una mirada crítica y más estructurada hacia la investigación”.

Aunque es difícil saber cómo influirá esta experiencia sobre su futura carrera médica, lo que sí tiene claro es que le ha gustado ver cómo se desarrolla un proyecto de investigación desde dentro y comprender las implicaciones que conlleva vincularse a estos proyectos. “Este programa tiene el gran valor de acercar la investigación a los más jóvenes de una manera accesible, facilitando la comprensión de sus fundamentos y permitiendo que cada residente profundice en la medida de su interés. En mi caso, ha sido una experiencia muy motivadora, que me ha impulsado a continuar colaborando con el grupo de trabajo liderado por Carlos Nicolás e Inés García Lunar, de quienes estoy segura de que puedo seguir aprendiendo muchísimo y con quienes me gustaría seguir desarrollando esta línea de formación e investigación”.

Laura destaca que su participación en el programa @ResCNIC consolidó su vocación investigadora y marcó la trayectoria profesional que sigue actualmente. “Ahora estoy disfrutando de una beca Río Hortega del ISCIII en el Hospital General de Alicante, que me permite compaginar la asistencia clínica con la investigación centrada en la rehabilitación cardíaca y la insuficiencia cardíaca. Gracias a esta experiencia, también entendí la importancia de integrar la investigación en la práctica clínica. Reconozco

que a menudo la investigación durante la residencia se percibe como una actividad extracurricular que consume el escaso tiempo libre del que disponemos. No obstante, es fundamental incentivar que la investigación forme parte inherente y continua de la formación médica”.

Fueron apenas dos meses en el programa los que estuvo Luis Díaz en el laboratorio de la Dra. Ana García Álvarez (Investigación traslacional en insuficiencia cardíaca e hipertensión pulmonar), pero suficientes para , para comprender las bases fundamentales de la investigación. “En el campo del análisis de imagen, que es lo que más he podido desarrollar, me han enseñado a ser metódico y riguroso. He aprendido que la reproducibilidad es fundamental. Desde un punto de vista clínico, la valoración de tantas pruebas de imagen me ha dado agilidad y sentido crítico, siendo ahora capaz de juzgar aquello que es patológico frente a lo que no”.



Desde el primer momento, Luis se sintió parte del equipo e integrado en las actividades del día a día. “Cuando mis compañeros del hospital me preguntan por cómo me ha ido, siempre les cuento que no sabría decir si el CNIC selecciona a investigadores con gran interés docente y colaborador o si es el propio centro el que imprime ese carácter en sus miembros, pero desde luego, es una característica común a todas las personas con las que he coincidido”.

Para Luis, este programa ha arrojado mucha luz sobre un área oscura, poco explorada por los médicos jóvenes, como es la investigación básica. “Me ha hecho ver la gran cantidad de trabajo que hay detrás de los logros y avances, especialmente detrás de los más importantes. Ha sido un golpe de realidad sobre lo inabarcable que puede resultar la investigación sin un equipo sólido, pero, aun así, el Programa sólo ha incrementado mi interés por una carrera que la aúne con la clínica”.

Para Carlos Nicolás, el programa RES@CNIC marcó un punto de inflexión en su visión de la medicina. “Me permitió descubrir que la investigación y la clínica no son caminos separados, sino necesariamente interconectados. Gracias a esta experiencia, tomé conciencia de las oportunidades que existen para los cardiólogos jóvenes con vocación científica”.

De hecho, gracias al programa conoció la existencia de iniciativas como la beca competitiva SEC/CNIC del programa CARDIOJOVEN, que posteriormente obtuvo en 2022. “Esto me permitió cursar un Máster Online de En-

sayos Clínicos en la London School of Hygiene and Tropical Medicine (University of London, UK), en paralelo con mis estudios de doctorado”.



Para Raquel, su experiencia positiva hace que recomiende a cualquier residente este programa, ya que “acerca la investigación de una manera muy amena a cualquiera que esté comenzando la residencia, y este es muy buen momento para hacerlo ya que puede cambiar tu perspectiva de cara a los años siguientes y animarte a participar en algún proyecto o simplemente disfrutar de una muy buena experiencia y aprender de diferentes modelos experimentales o teóricos y entender lo que hay detrás de una publicación científica”.

Coincide con ella Laura: “Lo recomendaría sin duda. RES@CNIC es una oportunidad para salirse del ritmo frenético asistencial y reflexionar sobre el “porqué” de lo que hacemos cada día. Permite adquirir una base sólida en investigación y cambia la forma de pensar, dotándote de una perspectiva analítica. Además, el contacto directo con científicos de primer nivel abre puertas a futuras colaboraciones. A todo ello se suma la posibilidad de conocer y conectar con otros residentes de toda España. Esto crea una red de contactos y un ambiente de aprendizaje compartido que perdura mucho más allá de la estancia en el CNIC”.

En la misma línea se manifiesta Carlos Nicolás. “Recomendaría el programa RES@CNIC a cualquier residente de Cardiología que tenga curiosidad por la investigación o que desee ampliar su formación científica. Se trata de una experiencia única que no solo permite adquirir conocimientos y habilidades técnicas en un entorno de alto nivel, sino que también abre puertas a nuevas oportunidades de desarrollo profesional. Es una inversión a largo plazo que puede transformar tanto tu perspectiva como tus posibilidades en el campo de la medicina cardiovascular”.

Coincide con ellos Miguel Ángel: “Es una oportunidad única de poder acercarse a la investigación básica y traslacional de alto nivel. Te guste o no la investigación, considero que es un paso obligado durante la residencia para entender cómo funciona un laboratorio de investigación. También ayuda a valorar el esfuerzo que supone dedicarse a ello y entender que, sin él, la medicina no avanzaría”.

Miguel Ángel subraya el hecho de que “desde el minuto cero estás trabajando con tus manos en un laboratorio,

formas parte activa de él y te integras totalmente en la línea de investigación que llevan a cabo. También destacaría la oportunidad de estar en contacto con personas referentes en el ámbito cardiovascular y escucharlos hablar sobre su proyecto y sobre consejos que dan hacia los más jóvenes. Por último, destacaría la parte humana. Yo tuve la gran suerte de poder realizar el programa en el laboratorio del Dr. Enríquez, un equipo humano sensacional que me integró y apoyó desde el primer minuto y con quienes hoy en día aún mantengo el contacto. Les estoy muy agradecido”.

Luis recomienda el programa a todos los residentes de Cardiología o Cirugía cardiovascular que tengan interés en la investigación. “Creo que es una experiencia increíble para iniciarse en este campo, siendo guiados por personas con mucha experiencia. Además, representa una oportunidad única para establecer vínculos entre los hospitales de origen y el CNIC”.

Los beneficiarios de este programa no son únicamente los participantes. Los grupos del CNIC que los acogen, especialmente aquellos dedicados a la investigación básica, también se benefician notablemente. La incorporación de profesionales de la cardiología aporta nuevos enfoques y perspectivas a su labor investigadora, lo cual resulta especialmente valioso en grupos formados mayoritariamente por biólogos o bioquímicos.

Por último, pero no menos relevante, Carlos Nicolás resalta el valor estratégico del programa como punto de entrada a futuras colaboraciones con el CNIC, así como su papel catalizador para quienes desean integrar la investigación como parte esencial de su carrera médica.

Como concluye Luis: “El programa nos da la oportunidad de acercarnos a algo que podría ser inaccesible para nosotros. Me encantaría continuar aprendiendo y colaborando con el CNIC y ojalá poder iniciar un Doctorado con su respaldo”.

Los requisitos para optar al programa incluyen:

- Estar cursando los dos primeros años del programa MIR en Cardiología o especialidades relacionadas.
- Ser miembro de la SEC.
- Acreditar un nivel de inglés B2 o equivalente.
- Las candidaturas deberán presentarse exclusivamente a través de la web del CNIC:

<https://www.cnic.es/es/convocatoria/rescnic-sec-cnic>

La convocatoria incluye ayudas económicas para cubrir gastos de desplazamiento y alojamiento para aquellos participantes procedentes de hospitales fuera de la Comunidad de Madrid.

Con el Programa RES@CNIC-SEC, la SEC y el CNIC reafirman su compromiso con el fomento de la investigación traslacional en el ámbito cardiovascular y con el desarrollo de talento joven, clave para avanzar en el conocimiento y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, primera causa de muerte en el mundo. ■

Dr. Jonathan Kipnis: "LA CIENCIA NO ES SÓLO UN LUJO. ES UNA INFRAESTRUCTURA PARA EL FUTURO"



El Dr. Jonathan Kipnis es Investigador Principal y Profesor Distinguido Alan A. y Edith L. Wolff de Patología e Inmunología en la Universidad de Washington, donde también es Profesor de Neurología, Neurociencia y Neurocirugía, y Director del Centro de Inmunología Cerebral y Glía (BIG). Su investigación se centra en las interacciones entre el sistema inmunitario y el sistema nervioso central, con el objetivo de comprender los mecanismos celulares y moleculares que subyacen a los trastornos neurodegenerativos, neuropsiquiátricos y mentales, así como al envejecimiento saludable.

¿Qué es el Brainwashing o lavado de cerebro?

Todos los órganos del cuerpo producen residuos metabólicos. Piense en ello como en la fontanería de su casa: el agua limpia entra por las tuberías y la sucia se expulsa a través de los sistemas de alcantarillado. En nuestros tejidos, los vasos sanguíneos transportan nutrientes y oxígeno, mientras que los vasos linfáticos eliminan los residuos.

El cerebro, al ser uno de los órganos metabólicamente más activos, tiene abundantes vasos sanguíneos para suministrarle todo lo que necesita. Pero, ¿cómo elimina los residuos, sobre todo teniendo en cuenta que no hay vasos linfáticos en el propio tejido cerebral?

Para solucionarlo, el cerebro ha desarrollado un sistema único de eliminación de residuos. Nuestro cerebro está rodeado de un líquido llamado líquido cefalorraquídeo (LCR). Este líquido entra en el cerebro por las arterias, atraviesa el tejido cerebral y sale por las venas, para acabar drenando en la duramadre, la capa protectora externa del cerebro. Recientemente se han descubierto vasos linfáticos dentro de la duramadre, que es por donde terminan drenándose los desechos del cerebro. Aunque complejo, este sistema parece funcionar eficazmente.

El concepto de que el cerebro necesita limpiarse no es totalmente nuevo: hace tiempo que sospechamos que la eliminación de residuos en el cerebro es crucial. Lo que es nuevo es la creciente evidencia que demuestra cómo y cuándo se produce este "lavado de cerebro", y lo esencial que puede ser para prevenir enfermedades neurológicas.

Por ejemplo, investigaciones recientes, que incluyen trabajos de mi laboratorio y de otros, han demostrado que parte de esta actividad de limpieza tiene lugar durante el sueño profundo. Durante el sueño, las neuronas se disparan en patrones sincronizados, creando ondas lentas que parecen impulsar el flujo de LCR a través del cerebro. Estas ondas ayudan a transportar los residuos a través y fuera del tejido cerebral, lavando el cerebro mientras dormimos.

Alterar este sistema puede tener graves consecuencias. En estudios con modelos de Alzheimer, por ejemplo, cuando la función de los vasos linfáticos del cerebro está alterada, productos de desecho como el beta-amiloide se acumulan más rápidamente. Esto respalda la idea de que una eliminación deficiente de residuos puede desempeñar un papel directo en el desarrollo de enfermedades como el Alzheimer, Parkinson, la demencia frontotemporal y otros trastornos neurológicos relacionados con la edad, todos ellos caracterizados por la inflamación, la acumulación de residuos o ambas cosas.

En resumen, asegurarse de que el cerebro se “lava” adecuadamente cada noche, especialmente mediante un sueño profundo de calidad, puede ser más importante de lo que imaginamos.

¿En qué ha cambiado su comprensión de las enfermedades neurológicas el descubrimiento de vasos linfáticos en el cerebro?

La mayor parte de lo que sabemos actualmente procede de estudios experimentales. Hemos utilizado varios modelos de ratón de trastornos neurológicos como el alzhéimer y el párkinson. En dichos modelos, podemos interferir en los vasos linfáticos del cerebro mediante manipulación genética, cirugía o métodos farmacológicos.

Cuando alteramos la función linfática de estos ratones, los síntomas de la enfermedad empeoran significativamente. Esto indica que el buen funcionamiento de estos vasos es crucial para la gestión de los residuos cerebrales, y que probablemente interviene en la progresión de las enfermedades neurodegenerativas.

Ahora bien, esto es en ratones. La pregunta clave es: ¿se aplica esto a los humanos?

Ahora sabemos que los seres humanos también tienen vasos linfáticos en el cerebro, lo que ya de por sí es un descubrimiento importante. El siguiente paso es reunir pruebas concretas que relacionen la disfunción linfática con las enfermedades humanas, sobre todo las neurodegenerativas. Esa parte aún está en ciernes.

Se habla mucho de trabajos recientes en China. Al parecer, algunos centros de allí están realizando un procedimiento llamado anastomosis venosa linfática (LVA) en pacientes con alzhéimer. Consiste en conectar quirúrgicamente vasos linfáticos a venas del cuello para mejorar la eliminación de residuos del cerebro (o desatascar los linfáticos obstruidos).

Afirman haber observado mejoras notables en estos pacientes. Aunque de momento sólo hay una pequeña publicación al respecto, varios médicos e investigadores en las redes sociales han informado de haber presenciado las cirugías de primera mano. Si estos resultados se sostienen en una investigación revisada por pares, sería realmente fenomenal.

¿No es un procedimiento bastante agresivo?

Sorprendentemente, no. Por lo que sé, es una operación relativamente sencilla que se realiza en la zona del cuello. Los médicos la descri-

ben como sencilla, pero admito que cuando oí hablar de ella por primera vez me pareció un poco descabellada. Aun así, si funciona, podría abrir vías de tratamiento totalmente nuevas.

Se habla mucho de trabajos recientes en China. Al parecer, algunos centros de allí están realizando un procedimiento llamado anastomosis venosa linfática (LVA) en pacientes con alzhéimer. Consiste en conectar quirúrgicamente vasos linfáticos a venas del cuello para mejorar la eliminación de residuos del cerebro (o desatascar los linfáticos obstruidos)



ben como sencilla, pero admito que cuando oí hablar de ella por primera vez me pareció un poco descabellada. Aun así, si funciona, podría abrir vías de tratamiento totalmente nuevas.

¿Cree que podría ser una futura cura para el alzhéimer?

Es difícil decirlo todavía. Quizá sea demasiado pronto para hablar de cura, pero la posibilidad es interesante. De hecho, me recuerda a algo que ocurrió hace años, poco después de que descubriéramos los vasos linfáticos del cerebro. Yo estaba en la Universidad de Virginia y mostré nuestros descubrimientos a John Jane, un neurocirujano legendario. Después de ver los datos, me dijo: “Esto podría desempeñar un papel importante en el alzhéimer. Quizá algún día lo tratemos con neurocirugía”.

En aquel momento me pareció una idea descabellada, de eso hace unos diez años. Pero estaba claro que era mucho más visionario que yo.

Imagínese que la enfermedad de alzhéimer pudiera curarse con un simple procedimiento, ¿cree que es posible?

No sé si se puede curar, pero creo que mejorar y mantener la función de los vasos linfáticos del cerebro podría retrasar la aparición del alzhéimer. Curar una enfermedad neurodegenerativa en curso es extremadamente difícil, pero retrasar su aparición es un objetivo más alcanzable, en mi opinión.

Tal vez enfoques quirúrgicos como la anastomosis venosa linfática (AVL) podrían ayudar en las últimas fases del alzhéimer, pero no creo que la cirugía sea la solución universal. Personalmente, creo que potenciar la función linfática con fármacos u otros métodos no invasivos es más prometedor. De hecho, he cofundado una empresa (Rho Bio) centrada en desarrollar tratamientos de este tipo. Soy optimista y espero vivir mucho tiempo sin demencia.

¿Existen otras formas de ayudar a limpiar o mantener estos vasos cerebrales?

Sí, y la mejor que conocemos ahora es el sueño, sobre todo el sueño profundo. Durante el sueño profundo, nuestro cerebro parece tener la mayor actividad de limpieza. Pero recuerde que la eliminación de residuos en el cerebro es un proceso de dos pasos.

En primer lugar, el líquido cefalorraquídeo (LCR) debe desplazarse por el tejido cerebral para recoger los residuos. A continuación, debe eliminarse correctamente. Piense en el cerebro como si fuera una casa: puede introducir agua limpia, pero si no expulsa el agua sucia, lo que queda es un pantano. Es importante producir LCR nuevo y limpio; eliminar el LCR viejo y sucio; asegurar un buen flujo a través del tejido cerebral y, por supuesto, un drenaje linfático funcional es fundamental.

Por eso no creo que un solo medicamento lo resuelva todo, sino que será necesario un enfoque polifacético.

Ha mencionado el sueño. Pero a medida que la gente envejece, suele dormir menos y peor. Y estamos viviendo una crisis mundial de insomnio. ¿Podría esto conducir a una epidemia de demencia en un futuro próximo?

Es una preocupación, pero yo soy optimista. Creo que si el sistema de depuración del cerebro funciona realmente mejor por la noche, y eso aún está por debatir, entonces tenemos que preguntarnos: ¿Podemos encontrar una manera de hacer que este proceso de depuración sea más eficiente? La mayoría de los sistemas biológicos no son perfectos. Nuestro sistema inmunitario, por ejemplo, necesita vacunas para luchar contra los patógenos y terapias para combatir el cáncer. ¿Y si pudiéramos hacer lo mismo con la eliminación de residuos cerebrales? Imagine que pudiéramos desarrollar un método para potenciar la limpieza cerebral, de modo que en lugar de necesitar 7-8 horas de sueño, pudieras obtener el mismo beneficio en

Piense en el cerebro como si fuera una casa: puede introducir agua limpia, pero si no expulsa el agua sucia, lo que queda es un pantano. Es importante producir LCR nuevo y limpio; eliminar el LCR viejo y sucio; asegurar un buen flujo a través del tejido cerebral y, por supuesto, un drenaje linfático funcional es fundamental

sólo 2 o 3 horas. O aún más radical: ¿y si pudiéramos limpiar el cerebro durante el día, eliminando por completo la necesidad de dormir? Ése es mi sueño. Ahora suena descabellado, pero me encanta esta idea.

Parece ciencia ficción.

Curar el cáncer también sonaba a ciencia ficción hace apenas 20 años. La ciencia avanza deprisa, y lo que hoy suena descabellado puede ser realidad mañana.

¿Puede el sistema inmunitario ayudar a eliminar los residuos del cerebro o favorecer su funcionamiento?

Absolutamente. El sistema inmunitario es como el equipo de mantenimiento de un equipo de Fórmula Uno. Incluso con el mejor piloto (su cerebro), si el equipo de mantenimiento no funciona bien, nunca ganará la carrera. Las células inmunitarias apoyan la función de los vasos sanguíneos, la producción de líquido cefalorraquídeo (LCR), la eliminación de residuos e incluso el funcionamiento de los vasos linfáticos.

Por tanto, si el sistema inmunitario funciona mal, el cerebro también sufre. Por otro lado, un sistema inmunitario bien regulado puede detectar problemas e incluso ayudar a solucionarlos. Es crucial.

Entonces, ¿es el sistema inmunitario la próxima frontera para tratar los trastornos neurológicos?

Sí, al 100%. Estoy totalmente de acuerdo. Durante mucho tiempo, la neuroinmunología vivió en una «edad oscura» en la que el cerebro y el sistema inmunitario se consideraban enemigos. La antigua forma de pensar era: «Mantenlos separados. La actividad inmunitaria en el cerebro siempre es mala». Pero eso ya no es así. Ahora sabemos que se comunican constantemente y que, cuando está bien equilibrado, el sistema inmunitario puede ayudar al cerebro a curarse y funcionar mejor.

Pero, por supuesto, si es hiperactivo o disfuncional, como en las enfermedades autoinmunes, entonces sí puede causar daños. Por eso es fundamental saber cómo modular la actividad inmunitaria en el cerebro.

Pero los modelos animales no siempre son precisos.

Exactamente. Es una limitación importante. Los modelos animales suelen representar sólo un aspecto de una enfermedad humana compleja.



Se puede manipular el sistema inmunitario en animales y obtener ciertos resultados, pero no siempre se traslada a las personas.

Aun así, los experimentos en sistemas más sencillos, como los modelos de lesión medular, demuestran que la eliminación de células inmunitarias específicas puede empeorar los resultados. Eso nos dice que estas células son necesarias. El sistema inmunitario forma parte de la red de apoyo del cerebro.

La inflamación suele considerarse perjudicial para las enfermedades neurológicas.

Sí, y esa es otra idea anticuada. La inflamación no siempre es mala. Por ejemplo, el cáncer también está asociado a la inflamación. Pero en ese caso, algunos tipos de inflamación ayudan a combatir la enfermedad. Todo depende del contexto.

A veces la inflamación forma parte del cuerpo que intenta combatir o prevenir la enfermedad, y otras veces puede contribuir a ella. Tenemos que entender qué papel desempeña en cada caso concreto en lugar de etiquetarla como buena o mala.

¿Cómo pueden utilizarse los conocimientos de la inmunoterapia en el cáncer para tratar enfermedades neurodegenerativas como el alzhéimer?

Es una gran pregunta. Aún es pronto, pero algunos conceptos de inmunoterapia contra el cáncer se están evaluando también en neurología.

Si tuviera dinero ilimitado y todas las herramientas que pudiera imaginar, creo que seguiría en mi área actual, porque estoy convencido de que estamos haciendo algo importante. Pero, por supuesto, con recursos ilimitados, podríamos avanzar más rápido

Por ejemplo, los inhibidores de PD-L1, utilizados habitualmente en el cáncer, se están evaluando ahora en ensayos clínicos para el alzhéimer.

Se trata de una enfermedad distinta, por lo que el enfoque y la dosis son diferentes, pero la idea central es la misma: potenciar o liberar la capacidad de ayuda del sistema inmunitario. Dentro de 10 o 20 años, es posible que dispongamos de suficientes datos a largo plazo para ver si las personas que recibieron inmunoterapias contra el cáncer tienen menos probabilidades de desarrollar enfermedades neurológicas como el alzhéimer.

También hay datos interesantes sobre las vacunas, que se han relacionado con tasas más bajas de alzhéimer, aunque todavía no sabemos muy bien por qué.

Parece usted muy optimista. Soñemos a lo grande: si dispusiera de dinero y tecnología ilimitados, ¿qué tipo de experimento o proyecto llevaría a cabo?

Si tuviera dinero ilimitado y todas las herramientas que pudiera imaginar, creo que seguiría en mi área actual, porque estoy convencido de que estamos haciendo algo importante. Pero, por supuesto, con recursos ilimitados, podríamos avanzar más rápido. Ya hemos aprendido mucho de los modelos de ratón sobre el aclaramiento cerebral y cómo manipularlo. El siguiente paso sería pasar a animales más grandes, como cerdos, ovejas o incluso monos, antes de dar el salto a los ensayos clínicos en humanos. Ahí es donde el coste se dispara y donde el dinero ilimitado sería realmente útil. Podría acelerar esta investigación traslacional.

También me gustaría adoptar enfoques multimodales, dirigidos a dos o tres vías clave a la vez: mejorar el flujo del LCR, favorecer la función linfática y estimular el componente inmunitario. Entonces evaluaría el impacto en enfermedades como el alzhéimer, el párkinson y otras.

Asimismo, nos interesan mucho las terapias celulares para enfermedades neurológicas, inspiradas en lo que se ha hecho en inmunoterapia contra el cáncer. Con más financiación, podríamos avanzar en el diseño de estrategias celulares inteligentes y específicas, y evaluarlas en modelos animales más grandes antes de su aplicación clínica.

Pero le diré una cosa: el dinero ilimitado puede apagar tu creatividad. Es sano tener límites. Creo que la financiación debe ser suficiente, pero no infinita. Ese reto obliga a innovar.

Y hablando de financiación, ¿cómo está la situación en Estados Unidos?

Todavía no es tan mala como puede parecer desde fuera. El presupuesto de los NIH en su conjunto aún no ha cambiado, lo cual es bueno, y creo que sigue así. Sin embargo, las personas que trabajan en el desarrollo de vacunas para futuras pandemias, un área de investigación extremadamente importante, están, por desgracia, en el punto de mira. Esto es terrible y devastador.

Pero en mi propio campo, la neuroinmunología, no hemos visto recortes hasta ahora. Gracias a Dios. Y, francamente, con lo rápido que están envejeciendo nuestros políticos, ¡probablemente se den cuenta de que necesitarán estas terapias centradas en el cerebro más pronto que tarde!

Bromas aparte, la ciencia estadounidense va viento en popa. Sí, estamos atravesando una época políticamente volátil. Ahora mismo parece un volcán, pero espero que se calme. Y Estados Unidos seguirá liderando la ciencia mundial.

Como científicos, debemos centrarnos en nuestra ciencia y dejar que el trabajo hable por sí mismo. La ciencia debe seguir siendo apolítica. Hoy en día, todo el mundo quiere ser político, incluso los científicos. Hacen entrevistas, hablan de política... pero no estoy seguro de que eso ayude. Creo que contribuimos mejor haciendo el trabajo, mostrando al mundo que lo que producimos es vital, significativo y tiene beneficios inmediatos para la salud.

Entonces, ¿cree que la ciencia es esencial para mantener fuerte a EEUU?

Desde luego que sí. No se puede hacer o mantener grande a EEUU sin una gran ciencia. Eso es lo que ha hecho que este país sea líder en el mundo moderno: la innovación, la investigación y la tecnología.

A veces bromeo a medias: deberíamos tener un eslogan como "Make American Science Great Again", porque sin él, el resto acaba desmoronándose. Por desgracia, muchos políticos no parecen entenderlo. La ciencia no es sólo un lujo. Es una infraestructura para el futuro. Y como científicos, también tienen cierta responsabilidad. En algún momento hemos perdido la confianza del público. No porque la ciencia no funcione, sino porque algunos malos jugadores han saltado a los titulares. Y los medios de comunicación magnifican cada escándalo.

En la agricultura hay tramposos. En la abogacía, en los negocios... en todas partes. Pero eso no significa que toda la profesión sea corrupta. La mayoría de los científicos son gente decente y trabajadora. Nos mueve la curiosidad. Pero esa curiosidad conduce a soluciones reales: nuevos medicamentos, diagnósticos, terapias. Y, por desgracia, creo que hemos hecho un mal trabajo comunicando ese valor al público

Mira, en la agricultura hay tramposos. En la abogacía, en los negocios... en todas partes. Pero eso no significa que toda la profesión sea corrupta. La mayoría de los científicos son gente decente y trabajadora. Nos mueve la curiosidad. Pero esa curiosidad conduce a soluciones reales: nuevos medicamentos, diagnósticos, terapias. Y, por desgracia, creo que hemos hecho un mal trabajo comunicando ese valor al público.

La pandemia debería haber mostrado al mundo lo vital que es la ciencia, ¿no?

Se podría pensar que sí, ¿verdad? La COVID-19 debería haber sido el momento en el que la gente dijera: "Gracias a Dios por la ciencia". Se reunieron científicos de todo el mundo, muchos trabajando sin parar para crear una vacuna en menos de un año. Eso no tiene precedentes. Es increíble. Pero extrañamente, se convirtió en algo que dividió a la sociedad. Especialmente con las vacunas, que deberían considerarse uno de los mayores logros humanos.

Mi hija, que está en la universidad, acaba de hacer un vídeo en TikTok explicando que las vacunas salvan vidas y no causan autismo. Lo explicó de forma sencilla, con hechos, y pensé: esto es lo que necesitamos. Una comunicación científica clara, cercana y accesible.

Pero el problema no es sólo la desinformación, sino también la percepción de codicia. Las empresas farmacéuticas obtuvieron enormes beneficios y, para algunas personas, parecía que el dinero importaba más que las vidas. Eso daña la percepción pública.

Por eso necesitamos ciencia. No el pánico. No la política. Sólo investigación real y honesta para explorar los efectos a largo plazo. No necesitamos miedo, precisamos datos. Necesitamos recuperar la confianza de la sociedad para contar con su apoyo mientras ampliamos las fronteras de lo posible. ■



Catedrático de Farmacología en el Departamento de Excelencia de Ciencias Farmacológicas y Biomoleculares de la Universidad de Milán, Italia

Dr. Giuseppe Danilo Norata: "SIN COLESTEROL, NO HAY FIESTA"



El Dr. Giuseppe Danilo Norata es Catedrático de Farmacología en el Departamento de Excelencia de Ciencias Farmacológicas y Biomoleculares de la Universidad de Milán, Italia. Su investigación se centra en los mecanismos moleculares involucrados en las enfermedades vasculares y cardiometabólicas y su relación con el inmunometabolismo desde una perspectiva traslacional.

¿Cuál es su principal área de investigación?

Mi principal área de estudio es el inmunometabolismo, un campo emergente que explora cómo el metabolismo celular influye en las células inmunitarias. Es un área apasionante porque conecta dos ramas de la ciencia: el metabolismo celular, ampliamente estudiado por los bioquímicos hace décadas, y la plasticidad de las células inmunitarias. Mi investigación se centra en el metabolismo del colesterol y los trastornos de los esteroides, analizando cómo impactan en la función inmunológica.

¿Cuáles son los principales hallazgos en este campo?

Hay tres temas clave que vinculan el metabolismo del colesterol con la activación de las células inmunitarias. El punto de partida es entender que la aterosclerosis, un área clave de investigación en el CNIC, no es solo consecuencia

del aumento del colesterol en plasma. Ahora sabemos que la hipercolesterolemia impulsa activamente la inflamación y la respuesta inmune en la pared de los vasos sanguíneos.

Estamos investigando cómo el metabolismo del colesterol influye en la respuesta inmune de células dendríticas, linfocitos T y células asesinas naturales (NK). El tema central es cómo el colesterol afecta la función inmune en la aterosclerosis.

¿Es un concepto nuevo o estamos comenzando a comprenderlo mejor?

Siempre hemos sabido que la aterosclerosis es un trastorno inflamatorio y que el colesterol es un factor clave. Tradicionalmente, se entendía que el colesterol inducía una respuesta inflamatoria en la médula ósea. Sin embargo, nuestro enfoque está en los mecanismos moleculares mediante los cuales las células inmunitarias detectan cambios en el metabolismo del colesterol y modifican su estado de activación. Este conocimiento va más allá de la aterosclerosis y ofrece nuevas oportunidades terapéuticas para enfermedades cardiovasculares e inmunológicas. Como farmacólogo, me interesa especialmente identificar mecanismos moleculares que puedan dar lugar a tratamientos innovadores.

¿Esta investigación abre nuevas oportunidades para el desarrollo de fármacos?

Sí, y va más allá de los medicamentos tradicionales para reducir el colesterol. Ya contamos con fármacos muy eficaces para disminuir el colesterol en plasma y reducir el riesgo cardiovascular. Sin embargo, estamos explorando otras vías metabólicas relacionadas con el colesterol que podrían ofrecer nuevos objetivos farmacológicos, más allá de simplemente reducir sus niveles.

¿Podríamos usar vacunas o manipulación del sistema inmunológico para hacer que las células inmunitarias sean resistentes al colesterol o a las lipoproteínas?

Esa es una pregunta complicada. La frase "Sin colesterol, no hay fiesta" sugiere que el colesterol elevado en plasma es el punto de partida para la aterosclerosis. La prevención es clave, pero las enfermedades relacionadas

con el colesterol son difíciles porque la hipercolesterolemia suele ser silenciosa hasta que ocurre un evento grave, como un infarto. A diferencia de la hipertensión o la diabetes, que presentan síntomas evidentes, el colesterol alto es más difícil de detectar sin pruebas bioquímicas.

Por eso, el cribado temprano es fundamental, especialmente en personas con predisposición genética. Un concepto emergente es la prevención primordial, que enfatiza hábitos saludables desde la infancia, como la actividad física y una dieta equilibrada. Aunque estas medidas parecen básicas, han demostrado ser muy efectivas incluso en contextos con recursos limitados.

Además, ya contamos con fármacos eficaces para la prevención primaria, como las estatinas, que son económicas y ampliamente disponibles. Nuevas estrategias farmacológicas, como los inhibidores de PCSK9 y el ácido bempedoico, ofrecen opciones adicionales, especialmente para pacientes de alto riesgo con hipercolesterolemia familiar (HF). En casos graves, como la HF homocigótica, los pacientes pueden sufrir infartos antes de los 10 años si no reciben tratamiento, lo que subraya la importancia de la intervención temprana.

Con los malos hábitos alimenticios en aumento, ¿podríamos enfrentarnos a una epidemia de colesterol en las próximas décadas?

Este problema debe analizarse desde dos perspectivas. El colesterol no siempre está vinculado a una mala alimentación; en realidad, un perfil lipídico deteriorado, incluyendo triglicéridos altos, suele estar relacionado con hábitos poco saludables.

Los patrones dietéticos han cambiado drásticamente en las últimas décadas. Un ejemplo claro se observa en los pacientes con HF. Antes, estos individuos tenían niveles altos de LDL, pero triglicéridos normales. Ahora, sus hijos no solo heredan la HF, sino que también presentan hiperlipidemia y obesidad debido a una mala alimentación. Este cambio está transformando las enfermedades cardiovasculares en trastornos cardiometabólicos más amplios, haciendo que la prevención sea aún más urgente.

La enfermedad cardiovascular es una pandemia global. ¿Tenemos suficientes medicamentos para tratar a todos y pueden los sistemas de salud sostener los costes?

Este es un desafío crítico. Datos del Global Burden of Disease muestran que las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la principal causa de muerte en el mundo, con 18 millones de fallecimientos anuales, de los cuales 9 millones son por cardiopatía isquémica. La hipercolesterolemia es un factor clave, junto con la diabetes y otros riesgos.

A medida que aumenta la esperanza de vida, los pacientes acumulan múltiples factores de riesgo y necesitan

tratamientos simultáneos. Antes, un paciente mayor podía tomar uno o dos medicamentos; ahora, muchos requieren varios fármacos para el colesterol, la hipertensión y la diabetes, lo que eleva los costes sanitarios.

Para abordar esto, debemos adoptar la medicina personalizada, dirigiendo las terapias más costosas a quienes realmente las necesiten. Los avances en imagen y detección temprana de la aterosclerosis ayudarán a guiar decisiones terapéuticas, reduciendo hospitalizaciones y costes generales. En Italia, por ejemplo, los gastos hospitalarios consumen el 85-88 % del presupuesto de salud, mientras que solo el 6 % se destina a medicamentos. Un pequeño aumento en el gasto en fármacos podría reducir significativamente los costes hospitalarios, manteniendo el equilibrio financiero.

¿Cuáles son los mayores desafíos en la investigación cardiovascular en los próximos años?

A pesar de los avances en el control del colesterol, la diabetes y los triglicéridos, los pacientes siguen teniendo riesgo cardiovascular residual. Factores emergentes, como la lipoproteína(a) [Lp(a)], están ganando importancia como contribuyentes al riesgo. Varios fármacos dirigidos a Lp(a) están en ensayos clínicos avanzados.

La inflamación también es un problema clave. Aunque los medicamentos antiinflamatorios han demostrado beneficios en la reducción de eventos cardiovasculares, también pueden aumentar el riesgo de infecciones. La investigación futura debe equilibrar estos riesgos y beneficios, especialmente en pacientes de alto riesgo.

¿Cuál es su opinión del CNIC?

Sí, es mi primera vez aquí, aunque ya conocía a varios investigadores por nombre tras coincidir en congresos. Este centro tiene una trayectoria destacada como referencia en investigación cardiovascular en España, así que es un placer estar aquí. Tuve la oportunidad de intercambiar ideas con Sancho (David), Vicente Andrés y Carlos Pérez Medina, quienes trabajan en campos distintos, pero nuestras conversaciones llevaron rápidamente a discusiones experimentales interesantes. Este tipo de interacción académica es clave para avanzar en la investigación. ■








24 Feb 2025
 12:00 hr.
 CNIC Auditorium

CNIC Invited Seminar
 Cholesterol and lipid metabolism as immunometabolic checkpoint in the adaptive immune response

Chair:
 David Sancho


Giuseppe Danilo Norata
 Università degli studi di Milano, Italy

Profesor Asociado en el Departamento de Fisiología de la Perelman School of Medicine en la Universidad de Pensilvania

Benjamin L. Prosser: "ADENTRARSE EN LA NEUROCIENCIA HA SIGNIFICADO DEFINITIVAMENTE ADENTRARSE EN UN MUNDO NUEVO"



El Dr. Benjamin L. Prosser es Profesor Asociado en el Departamento de Fisiología de la Perelman School of Medicine en la Universidad de Pensilvania. Su investigación se centra en fisiología, biología muscular, trastornos del neurodesarrollo, oligonucleótidos antisentido, insuficiencia cardíaca, citoesqueleto, microtúbulos y biología del ARN. Su laboratorio busca comprender los mecanismos celulares y moleculares que subyacen a las enfermedades musculares y neurológicas, con el objetivo de desarrollar nuevas terapias para estos trastornos.

¿Cuál es su principal línea de investigación?

Mi investigación se ha centrado en la mecánica cardíaca y la mecanobiología desde que empecé mi laboratorio en Penn Medicine hace unos diez años. Me ha interesado especialmente el citoesqueleto cardíaco, el andamiaje interno que organiza las células del músculo cardíaco, y cómo esta estructura regula las propiedades mecánicas de esas células.

Una de las primeras cuestiones que exploramos fue cómo se comportan los microtúbulos, elementos largos y rígidos del citoesqueleto, en una célula cardíaca latiente. Imagine que estas estructuras tienen que soportar constantes con-

tracciones y relajaciones, cada segundo, cada día. Empezamos visualizando estos microtúbulos en acción y descubrimos que se comportan casi como muelles dentro de la célula cardíaca. Esta fascinante observación despertó nuestro interés por saber cómo responde el citoesqueleto de microtúbulos a la tensión mecánica y contribuye a la mecánica general del corazón.

Esta línea de investigación ha evolucionado hasta identificar los cambios en el citoesqueleto de microtúbulos que creemos que afectan a la mecánica cardíaca en las cardiopatías. Desde entonces hemos pasado a desarrollar estrategias terapéuticas dirigidas a esos cambios, con el objetivo de mejorar la función cardíaca en la insuficiencia cardíaca. Este trabajo es cada vez más traslacional y ahora colaboramos con varios socios biotecnológicos para avanzar en esta línea terapéutica.

Mi equipo también se centró en otro área. Los microtúbulos regulan las propiedades mecánicas de las células, pero también sirven de vías para transportar carga en su interior. Nos interesó mucho cómo este transporte, sobre todo de ARN y ribosomas, contribuye a remodelar las células del músculo cardíaco en situaciones de estrés.

Cuando el corazón sufre estrés, ya sea fisiológico (como durante el ejercicio o el embarazo) o patológico (como la hipertensión arterial), crece, un proceso conocido como hipertrofia. Pero la dirección del crecimiento es importante: ¿la célula se alarga o se engrosa? Ese cambio dimensional afecta a la función, y la gran pregunta ha sido: ¿qué procesos moleculares y subcelulares deciden esto?

Creemos haber identificado un nuevo modelo en el que el transporte intracelular de carga desempeña un papel central a la hora de dictar la geometría de la célula cardíaca -si se alarga o se engrosa- y esto tiene importantes implicaciones funcionales.

¿Cómo estudian este proceso?

Nuestro laboratorio se basa en gran medida en la microscopía avanzada de alta resolución, tanto de células vivas como de células fijas. Como estamos especialmente inte-

resados en cómo se transportan el ARN y los ribosomas dentro de la célula, utilizamos imágenes de células vivas para seguir su movimiento a lo largo de los microtúbulos en tiempo real.

A continuación, aplicamos distintos tipos de estrés a estas células del músculo cardíaco -imitando condiciones fisiológicas o patológicas- y observamos cómo cambia el transporte de la carga. Por ejemplo, observamos los cambios en la dirección, la velocidad o la cantidad de carga transportada, y cómo estos cambios influyen en dónde y cómo la célula construye nuevas proteínas. En última instancia, esto nos ayuda a entender cómo crece y se remodela la célula en respuesta a su entorno.

¿Cómo podría su trabajo conducir a nuevos tratamientos para las cardiopatías?

En muchas cardiopatías, sobre todo en las cardiomiopatías, el corazón sufre una remodelación patológica o hipertrofia. Dado que el corazón está formado por miles de millones de células musculares individuales, la forma en que crece cada una de esas células tiene un gran impacto en la función de todo el órgano. Si todas las células del músculo cardíaco se engrosan, la pared del corazón se hace más gruesa, lo que puede limitar su capacidad para llenarse correctamente. Por el contrario, si las células se alargan en exceso, el corazón se dilata, lo que provoca una miocardiopatía dilatada y una contracción deficiente.

Lo que queremos entender es el proceso celular de toma de decisiones: ¿qué determina que una célula del músculo cardíaco crezca a lo largo o a lo ancho? Si logramos identificar las vías moleculares que controlan esta remodelación, podremos redirigir el crecimiento en situaciones de enfermedad. Por ejemplo, en las enfermedades que suelen provocar un alargamiento patológico, podríamos reducirlo o favorecer el engrosamiento para preservar la función. El objetivo terapéutico último es controlar con precisión la geometría del crecimiento de las células cardíacas para mantener o restablecer una función cardíaca sana.

¿Cómo?

Un aspecto clave de nuestro trabajo es identificar la maquinaria molecular que regula el transporte intracelular de carga, en particular las proteínas motoras que se desplazan por los microtúbulos. Estas proteínas motoras se mueven en distintas direcciones: algunas transportan la carga hacia el centro de la célula, otras hacia la periferia. Actualmente estamos estudiando pequeñas moléculas que puedan modular la actividad o la direccionalidad de estos

Lo que queremos entender es el proceso celular de toma de decisiones: ¿qué determina que una célula del músculo cardíaco crezca a lo largo o a lo ancho? Si logramos identificar las vías moleculares que controlan esta remodelación, podremos redirigir el crecimiento en situaciones

motores, con la idea de poder controlar cómo se distribuye la carga dentro de la célula y, en consecuencia, influir en el patrón de crecimiento celular.

En términos de estrategia terapéutica, esto podría implicar la manipulación genética de proteínas motoras o reguladores de microtúbulos, pero lo más factible es que nos centremos en pequeñas moléculas que puedan alterar selectivamente la función de los microtúbulos. Tenemos datos sobre algunos de estos compuestos que parecen influir en el alargamiento o engrosamiento de una célula del músculo cardíaco. En un contexto clínico, podría imaginarse la aplicación de estos compuestos para guiar la remodelación cardíaca en una dirección beneficiosa, ofreciendo potencialmente un enfoque novedoso para tratar o prevenir la insuficiencia cardíaca.

Parte de su investigación se centra ahora en los trastornos cerebrales, sobre todo tras el diagnóstico de su hija de una enfermedad rara. ¿Le interesaba antes la neurociencia?

No, la verdad es que no. En realidad, se ha convertido en otra mitad de mi laboratorio. Mi hija nació en 2018, y apenas unos días después, comenzó a experimentar convulsiones. Un par de meses después de eso, fue diagnosticada con un raro trastorno genético del neurodesarrollo. Ahora tiene seis años. Tiene una discapacidad grave, no habla, solo está aprendiendo a ponerse de pie y a dar algunos pasos, pero es una niña feliz. Y eso es lo más importante.

Conoce el amor y lo da. A veces es difícil saber cuánto entiende, pero lo vemos en sus ojos, en su sonrisa. Esa conexión es lo más importante. Por supuesto, esperamos más -para ella y para niños como ella- y eso es lo que nos impulsó a involucrarnos en este campo de investigación.

¿Fue difícil pasar de la investigación cardíaca a la cerebral?

Al principio, supuse que mucha gente ya estaba estudiando este trastorno y, sinceramente, no estaba seguro de qué podía aportar yo, que tenía formación cardiológica. Pero enseguida me di cuenta de que era una enfermedad relativamente reciente -sólo se había descrito en 2009- y de que sólo había unos pocos grupos de investigación en todo el mundo dedicados a ella.

Así que empecé a buscar información. Encontré neurocientíficos y médicos en el campus que conocían el desarrollo cerebral y los trastornos genéticos, y formamos un equipo. Ese esfuerzo

se convirtió en un gran centro interdisciplinar dedicado a los trastornos del neurodesarrollo y la epilepsia, con ramas clínica y traslacional.

¿Qué tipo de trabajo realiza ahora?

Desde el punto de vista clínico, nuestro objetivo es comprender mejor estos trastornos raros: cómo se presentan, cómo evolucionan. Sólo en el último año, hemos atendido en nuestra clínica a más de 100 niños con esta afección específica. Dado que sólo se sabe que unos 1.000 niños la padecen en todo el mundo, hemos atendido a casi el 10% de la población mundial. Eso nos ha ayudado a aprender mucho.

Desde el punto de vista traslacional, estamos trabajando en terapias dirigidas a los genes para abordar las causas genéticas fundamentales. Como sabemos exactamente qué mutación causa este trastorno, tenemos una diana terapéutica clara. Hemos desarrollado algunos candidatos terapéuticos y esperamos pasar a los primeros ensayos en humanos en los próximos años. Es un momento emocionante y esperanzador.

Imagino que su trabajo sobre este trastorno poco frecuente podría ayudar a avanzar en la investigación de otras enfermedades cerebrales.

Esa es la esperanza. Ahora mismo, nos centramos en dos causas genéticas específicas de trastornos cerebrales, pero la infraestructura que estamos construyendo -tanto en términos de evaluación clínica como de desarrollo terapéutico- está diseñada para ampliarse.

Estamos especialmente centrados en los trastornos de la sinapsis, el lugar de comunicación entre neuronas. Los dos genes que estudiamos codifican proteínas que funcionan en la sinapsis, y hay muchas otras enfermedades raras causadas por mutaciones en proteínas sinápticas. Al desarrollar conocimientos en este campo, pretendemos extender nuestro trabajo a un grupo más amplio de trastornos sinápticos, a menudo denominados <sinaptopatías>. Los conocimientos y herramientas que estamos creando pueden -y deben- beneficiar a muchos más niños y familias.

¿Cómo le ha ayudado su experiencia en enfermedades cardíacas a estudiar los trastornos cerebrales? ¿Ha encontrado vínculos inesperados entre ambos campos?

Sorprendentemente, sí. Tanto las células del corazón como las del cerebro son eléctricamente excitables, de hecho, son los dos tipos más conocidos. Así que mi formación en electrofisiología cardíaca me dio una base para entender la función neuroeléctrica. Por supuesto, tuve que aprender mucho muy rápidamente, sobre todo cuando empezamos a trabajar en el trastorno de mi hija. Pero cuando la motivación es tan personal, absorbes muchísimo en poco tiempo.

Además, la biología molecular y los enfoques genéticos que utilizamos, tanto si se trata de una cardiomiopatía

genética como de un trastorno neurológico, comparten muchos principios básicos. Así que, en cierto modo, hay un cruce natural. Pero entrar en la neurociencia ha supuesto introducirme en un mundo nuevo.

¿Cómo cree que influirá su investigación en las familias afectadas por enfermedades neurológicas raras?

Muy directamente. Estamos muy conectados con la comunidad de pacientes y, sinceramente, es ahí donde creo que puedo tener un impacto más significativo. Ser científica y madre me da una perspectiva única: la ciencia es rigurosa pero siempre se basa en lo que más importa: las vidas y esperanzas de las familias.

Ahora estamos desarrollando terapias génicas que, de tener éxito, serían las primeras de su clase en entrar en el cerebro de un niño. Esto conlleva un riesgo real y una inmensa responsabilidad. No se trata sólo de hacer avanzar la ciencia, sino también de generar confianza en las familias, sobre todo cuando se les pide que consideren la posibilidad de inscribir a su hijo en un ensayo que se realiza por primera vez en un ser humano.

Me siento muy afortunado de estar en una posición en la que puedo hacer este trabajo, y nunca olvido que es un privilegio.

Ahora está muy implicado en la planificación de ensayos clínicos y el desarrollo de fármacos, ¿estudió medicina o tiene formación clínica?

No, no estudié medicina. Así que mucho de lo que hago ahora, sobre todo en el aspecto traslacional y clínico, es nuevo para mí. Planificar ensayos clínicos, navegar por vías reguladoras, nada de eso estaba en mi formación original. Pero se aprende sobre la marcha. Aprendes lo que necesitas cuando lo necesitas.

¿Qué es lo que más le gusta de la mentoría de sus estudiantes o de su investigación?

La tutoría se ha convertido en una de las partes más gratificantes del trabajo, incluso más de lo que esperaba. También es una de las más difíciles. Una cosa de la que te das cuenta rápidamente es que la tutoría no es única. Lo que funcionó para mí puede no funcionar para otra persona. Hay que adaptar el enfoque a la personalidad y las necesidades de cada alumno. ■



17 Mar 2025
12:00 hr.
CNIC Auditorium

CNIC Invited Seminar
Directing cardiac growth through local control of translation

Chair:
Jorge Alegre-Cebollada

Benjamin Prosser
Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, US

Daniel Ketelhuth: "A VECES BROMEAMOS DICIENDO QUE «INVESTIGAR» SÓLO SIGNIFICA QUE HAY QUE BUSCAR UNA Y OTRA VEZ"



El 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).

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 profundi-

zamos 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 relacio-

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

nadas 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.

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 hasta ahora?

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.

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

¿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.

Como investigador principal tiene la responsabilidad de guiar la carrera de sus estudiantes.

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 fracaso.

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 estudiantes 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.

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 a su país?

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. ■



Yasuki Fukita: "LO QUE REALMENTE QUERÍA HACER ES LA FUSIÓN DE LA FÍSICA Y LA BIOLOGÍA"



El Prof. Yasuyuki Fujita, PhD, de la Escuela de Posgrado en Medicina de la Universidad de Kioto, se especializa en cómo las células epiteliales normales eliminan las células cancerosas mediante competición. Concibió por primera vez este modelo cuando era estudiante y más tarde se convirtió en el primero en demostrarlo en células epiteliales normales frente a cancerosas en *Nature Cell Biology* (Hogan et al., 2009). Pionero en este campo, ha publicado trabajos clave, incluidos una revisión en *Cell Research* (2012), un artículo de investigación en *Nature Cell Biology* (2017) y un *Nature News and Views* (2019). Nacido en Osaka, estudió medicina en la Universidad de Kioto y completó la mayor parte de su doctorado en la Universidad de Osaka, investigando la señalización intracelular bajo la dirección del Prof. Yoshimi Takai. Posteriormente, pasó cinco años en Berlín en el Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine, donde descubrió Hakai, una proteína involucrada en la disrupción de la adhesión célula-célula (*Neuron*, 1998; *Nature Cell Biology*, 2002).

¿Qué es exactamente la competición celular?

La competición celular es un proceso en el que células con diferentes propiedades compiten por la supervivencia o el espacio. A menudo, las células anómalas o aberrantes son identificadas y eliminadas por otras células, lo que ayuda a mantener la salud del tejido. Este proceso también juega un papel en las primeras etapas del cáncer. Cuando ocurren mutaciones oncogénicas en una sola célula, las células vecinas pueden reconocerla y eliminarla, funcionando como un mecanismo natural de prevención del cáncer.

Miguel Torres fue el primero en demostrar que la competencia celular ocurre durante el desarrollo embrionario en ratones, mostrando que las células anómalas son eliminadas para asegurar una correcta formación del organismo. Su estudio de 2013, publicado en *Nature*, tuvo un impacto significativo en el campo. Yo comencé a trabajar en competición celular en 2009 y, tras quedar impresionado por sus hallazgos, lo invité a Japón para dar una charla. Desde entonces, hemos mantenido una estrecha conexión, discutiendo los mecanismos de competición celular a pesar de nuestras diferentes áreas de investigación.

España es uno de los países más destacados en la investigación sobre competición celular. Ginés Morata, del Centro de Biología Molecular (CBM), descubrió la competición celular en *Drosophila*, lo que lo convierte en el "padre" de este campo. Japón también está avanzando rápidamente en esta área y, en la actualidad, ambos países están a la vanguardia de la investigación en competición celular. Invitamos frecuentemente a Ginés y Miguel a nuestras conferencias en Japón.

¿Cómo ayuda la competición celular a prevenir el cáncer en nuestro organismo?

Aunque aún no está completamente demostrado, nuestra investigación con modelos de ratón sugiere que cuando emergen células cancerosas, pueden ser eliminadas a través de la competición celular. Este fenómeno se observa en múltiples especies, incluidas *Drosophila* y los peces

cebra, lo que indica que es un mecanismo biológico conservado.

También encontramos que varios factores ambientales, como la inflamación crónica y las dietas ricas en grasas, pueden debilitar la competición celular. Por ejemplo, en ratones obesos, la competición celular disminuye. Esto sugiere que las elecciones de estilo de vida pueden influir en la capacidad del cuerpo para eliminar células cancerosas en sus primeras etapas.

¿Significa esto que nuestra dieta y estilo de vida pueden influir en la capacidad de nuestras células sanas para combatir el cáncer?

Todavía no comprendemos completamente cómo las células reconocen a las anómalas, y esta es una de las principales cuestiones en el campo. Miguel y yo estamos investigando activamente los posibles factores que pueden potenciar o suprimir la competencia celular. Nos interesa particularmente cómo las condiciones ambientales influyen en este proceso.

¿Por qué algunas células cancerosas logran evadir el sistema inmunológico mientras otras no?

El sistema inmunológico suele actuar en etapas más avanzadas del desarrollo del cáncer. En las etapas muy tempranas, las células normales pueden actuar como la primera línea de defensa, eliminando las células anómalas antes de que el sistema inmunológico intervenga. Esto resalta la importancia potencial de la competición celular como un mecanismo de protección en la prevención temprana del cáncer.

¿Cómo de cerca estamos de utilizar estos hallazgos para desarrollar tratamientos contra el cáncer?

Si logramos comprender completamente los mecanismos detrás de la competición celular, podríamos aplicarlos en la prevención del cáncer. Nuestra investigación indica que una dieta baja en glucosa, lograda mediante ayuno intermitente o una dieta cetogénica, puede mejorar la competición celular en ratones y promover la eliminación de células cancerosas. Sin embargo, aún necesitamos estudios más detallados para determinar cómo esto puede aplicarse en la práctica.

Además, hemos identificado un fármaco que promueve la competición celular, lo que podría

Los avances en la secuenciación genética nos permiten identificar a individuos con mayor riesgo de ciertos cánceres, como el de páncreas o colon. En el futuro, podríamos diseñar intervenciones específicas para fortalecer las defensas de ciertos órganos contra el cáncer

ser otra vía de tratamiento. Si bien la competición celular puede no ser aplicable a cánceres avanzados, podría ser útil para la prevención del cáncer en sus etapas iniciales.

¿Podríamos entrenar células sanas, como el sistema inmunológico, para combatir mejor el cáncer en el futuro?

Ese es uno de nuestros principales objetivos. Dado que sabemos que una baja cantidad de glucosa favorece la competición celular, modificar las condiciones ambientales o el comportamiento celular podría fortalecer las defensas naturales del cuerpo contra el cáncer. No obstante, primero debemos esclarecer los mecanismos subyacentes antes de desarrollar un tratamiento viable.

¿Podrían los futuros tratamientos llevar a la creación de "super células sanas" a través de la dieta, fármacos y ajustes en el estilo de vida?

Los avances en la secuenciación genética nos permiten identificar a individuos con mayor riesgo de ciertos cánceres, como el de páncreas o colon. En el futuro, podríamos diseñar intervenciones específicas para fortalecer las defensas de ciertos órganos contra el cáncer.

Sabemos que ciertas personas tienen una mayor predisposición a enfermedades como el cáncer de páncreas o colon. Con la acumulación de datos de secuenciación, es posible que, en el futuro, al analizar el ADN, podamos comprender mejor estas tendencias. Esto nos permitiría identificar a individuos con mayor riesgo de desarrollar ciertos cánceres y explorar formas de fortalecer los mecanismos de defensa de órganos específicos para reducir ese riesgo. Sin embargo, aún estamos en las primeras etapas de comprender cómo utilizar plenamente esta información.

¿La inmunoterapia, que se está convirtiendo en un tratamiento estándar para muchos cánceres, podría combinarse con la competencia celular para encontrar una cura?

No estoy completamente seguro de si la competencia celular puede aplicarse a células altamente malignas. Hasta ahora, hemos demostrado que la competición celular parece ocurrir en las etapas iniciales del cáncer. Por lo tanto, aunque no sé si esta investigación puede llevar directamente a tratamientos contra el cáncer, sí puede proporcionar información valiosa para estrategias de prevención.



Mi formación es en medicina, por lo que siempre me ha interesado aplicar la investigación a problemas del mundo real. Además de la competición celular, trabajo en diagnósticos del cáncer, con el objetivo de combinar prevención y detección temprana

¿Cómo influye la filosofía del samurái Ryoma Sakamoto en su enfoque hacia la investigación?

Ryoma Sakamoto luchó contra el rígido sistema jerárquico del Japón del periodo Edo y promovió reformas para modernizar el país. Su filosofía se basaba en tener un gran sueño y una meta clara en la vida. Este pensamiento resuena conmigo, ya que siempre he aspirado a hacer algo revolucionario en la ciencia.

Si tuviera tiempo y recursos ilimitados, ¿qué estudiaría?

Lo que realmente me gustaría hacer, pero aún no he logrado, es la fusión de la física y la biología. La combinación de química y biología ya ha sido ampliamente explorada, al igual que la fusión de física y química. Sin embargo, la intersección entre la física y la biología sigue siendo un área poco estudiada.

La física ofrece numerosos conceptos como campos eléctricos y magnéticos, y muy pocos han investigado cómo estos interactúan con la biología. Existen también otras áreas, como las ondas, que podrían formar un nuevo campo de investigación. Si tuviera más tiempo, exploraría este ámbito con mayor profundidad.

¿Cuál es su opinión sobre el CNIC?

El CNIC se enfoca principalmente en enfermedades cardiovasculares, mientras que mi principal área de investigación es el cáncer. Sin embargo, hay puntos en común. Miguel Torres estudia la competición celular y yo investigo la competición celular, lo que nos une en el interés por comprender estos procesos biológicos básicos. ■

Actualmente, no existen medicamentos que realmente prevengan el cáncer. El ejemplo más cercano son los antiinflamatorios, como la aspirina, que han demostrado reducir el riesgo de cáncer de colon, pero poco más. La prevención del cáncer podría convertirse en un foco importante en el futuro, y la competición celular podría desempeñar un papel clave en estos enfoques preventivos, que es mi objetivo principal.

¿Siempre quiso dedicarse a la ciencia básica?

Mi formación es en medicina, por lo que siempre me ha interesado aplicar la investigación a problemas del mundo real. Además de la competición celular, trabajo en diagnósticos del cáncer, con el objetivo de combinar prevención y detección temprana.



Instituto Kennedy de Reumatología del Imperial College de Londres

Dra. Claudia Monaco:

**"EN LAS ENFERMEDADES
CARDIOVASCULARES,
PENSAMOS QUE SABEMOS
MUCHO; PERO EN REALIDAD,
NO ES ASÍ"**



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.

¿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.

¿Y 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.

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

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 mudó 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

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

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 completamen-

te 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

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

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, siempre 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,

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

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 fijas 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. ■



9 Jun 2025
12:00 hr.
CNIC Auditorium

CNIC Invited Seminar
Decoding macrophages in atherosclerosis

Chair:
José Javier Fuster

Claudia Monaco
Kennedy Institute of Rheumatology
Rheumatology and Musculoskeletal Sciences
University of Oxford, UK

Dr. Gabriel Núñez Ollero: "NO HAY UNA MICROBIOTA ÚNICA Y PERFECTA"



El Dr. Gabriel Núñez Ollero es doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Sevilla, España. Entre 1979 y 1984 realizó un posdoctorado en la Universidad de Texas (Dallas). Entre 1985 y 1990 completó su residencia en Anatomía Patológica e investigación en Biología Molecular en la Universidad de Washington (San Luis). En 1991 se incorporó como profesor asistente en Patología en la Universidad de Michigan, donde alcanzó el rango de profesor titular en 2001. Actualmente, ocupa la cátedra Paul de Kruif en Patología Académica. En su laboratorio, se identificaron los genes NOD1 y NOD2, los primeros miembros de la familia de receptores de tipo Nod. El Dr. Núñez y sus colaboradores demostraron que la variación genética en el receptor NOD2 está estrechamente asociada con la susceptibilidad a la enfermedad de Crohn.

Su investigación estudia la relación entre la microbiota y las enfermedades inflamatorias y autoinmunes. ¿Podría explicar cómo influye la microbiota en estas enfermedades?

La microbiota es un sistema complejo. Desde el punto de vista numérico, el número de bacterias que conforman nuestra microbiota es mayor que el de nuestras propias células somáticas. De hecho, en términos de cantidad,

podríamos decir que somos más bacterias que humanos. Lo mismo ocurre a nivel genético, ya que los genes de la microbiota superan en número a los de nuestro propio genoma. Está claro que algunas enfermedades son causadas directamente por la microbiota. Hay personas que mueren por infecciones provocadas por microorganismos que ya estaban dentro de su cuerpo. Un ejemplo claro es la sepsis: cuando una bacteria llega al torrente sanguíneo y provoca un shock séptico, muchas veces no se trata de una bacteria adquirida en el hospital, sino de una que ya habitaba en el organismo del paciente.

Existen otras enfermedades, como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, que tienen un componente genético importante, pero en las que también juegan un papel ciertos microorganismos del intestino. En estos casos, sabemos que la microbiota es un factor necesario para el desarrollo de la enfermedad.

Luego, hay muchas otras patologías en las que se sospecha que la microbiota tiene una influencia, aunque no está claro en qué medida. Por ejemplo, en la aterosclerosis, se ha identificado que ciertos metabolitos producidos por bacterias pueden promover el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, no sabemos si la aterosclerosis ocurriría de la misma manera sin la presencia de estas bacterias o si simplemente su influencia acelera el proceso.

La lista de enfermedades en las que se cree que la microbiota tiene un papel es cada vez más amplia. Se ha estudiado su posible relación con el autismo, enfermedades hepáticas y muchas otras condiciones. Sin embargo, la mayoría de los estudios se han realizado en modelos animales, por lo que aún no está claro si los efectos son los mismos en humanos. Lo que sí sabemos con certeza es que, en enfermedades como la sepsis o el shock séptico, la bacteria que causa la enfermedad proviene del propio paciente y, en algunos casos, puede ser letal.

¿Cómo podemos ayudar o contribuir o mejorar nuestra microbiota?

Todos tenemos una microbiota única y diferente. La colonización de la microbiota comienza inmediatamente después del nacimiento, influenciada por la madre, el contacto físico con ella, el entorno hospitalario, los médicos y las enfermeras. Desde ese momento, el tubo digestivo y la piel empie-

zan a poblarse de microorganismos. Sin embargo, la mayor parte de la microbiota se encuentra en el intestino, ya que allí hay más nutrientes disponibles. En la piel, en cambio, la cantidad de bacterias es menor porque hay menos fuentes de alimento.

La nutrición juega un papel fundamental en la microbiota. La dieta puede modificar su composición de manera drástica en apenas 48 horas. Por ejemplo, una alimentación rica en carne o una dieta vegana generan cambios significativos en la microbiota intestinal. Muchas bacterias dependen de la fibra vegetal para sobrevivir. Aunque nuestro organismo no puede digerir la fibra, esta llega al colon, donde ciertas bacterias la fermentan y producen compuestos beneficiosos para la salud.

Esta relación entre el cuerpo humano y la microbiota se conoce como mutualismo: nosotros proporcionamos alimento y un entorno estable para estos microorganismos, y ellos, a cambio, nos ofrecen beneficios metabólicos, protección contra enfermedades infecciosas y otras funciones esenciales. Es un equilibrio en el que ambas partes se benefician.

Y aparte de la dieta.

Se puede modificar la microbiota de diversas maneras, pero algunas son más eficientes que otras. La dieta es un factor clave que puede alterarla de forma significativa. Sin embargo, otro elemento que influye profundamente en su composición es el uso de antibióticos. Cuando tomamos antibióticos, eliminamos ciertas bacterias sensibles a ellos, lo que cambia temporalmente la microbiota. Aunque al suspender el tratamiento muchas de estas bacterias pueden volver a colonizar el intestino, siempre hay un reservorio de microorganismos resistentes que sobrevive y contribuye a su recuperación.

El uso de antibióticos en la infancia es un tema particularmente importante. Existe evidencia de que su administración frecuente en los primeros años de vida puede estar relacionada con un mayor riesgo de desarrollar alergias y otras enfermedades en la edad adulta. Por este motivo, se recomienda utilizar antibióticos solo cuando sea estrictamente necesario, no solo para evitar la resistencia bacteriana, sino también para minimizar los posibles efectos a largo plazo en la microbiota y la salud en general.

Probióticos, prebióticos...

Los probióticos contienen microorganismos vivos, como los que se encuentran en el yogur. Sin embargo, no está claro que su consumo tenga

El uso de antibióticos en la infancia es un tema particularmente importante. Existe evidencia de que su administración frecuente en los primeros años de vida puede estar relacionada con un mayor riesgo de desarrollar alergias y otras enfermedades en la edad adulta. Por este motivo, se recomienda utilizar antibióticos solo cuando sea estrictamente necesario, no solo para evitar la resistencia bacteriana, sino también para minimizar los posibles efectos a largo plazo en la microbiota y la salud en general

un impacto significativo en la microbiota intestinal. Cuando ingerimos estos microorganismos, no permanecen mucho tiempo en el sistema digestivo, ya que son eliminados naturalmente. Por eso, siempre digo: "Tómate el yogur si te gusta, porque es un alimento saludable, pero no esperes grandes beneficios probióticos". Hasta ahora, no hay estudios concluyentes que demuestren que el consumo de yogur u otros probióticos altere de manera significativa la microbiota, en parte porque es muy difícil diseñar estudios que lo comprueben con certeza.

Sin embargo, en algunas enfermedades sí se han encontrado tratamientos eficaces basados en la microbiota. Un caso concreto es la colitis pseudomembranosa, una infección grave causada por *Clostridioides difficile*, una bacteria que libera toxinas y provoca inflamación intestinal severa. Esta enfermedad suele aparecer cuando el uso prolongado de antibióticos reduce la diversidad de la microbiota intestinal, permitiendo que la bacteria patógena proliferase sin control.

En estos casos, los trasplantes de microbiota fecal han demostrado ser un tratamiento altamente efectivo y económico. Consisten en transferir microbiota intestinal completa de un donante sano a un paciente, restableciendo el equilibrio bacteriano en su intestino. En EEUU, el material suele provenir de familiares, mientras que en Europa se seleccionan donantes evaluados médicamente para garantizar que no porten patógenos.

Anteriormente, este procedimiento se realizaba de forma rudimentaria, administrando la microbiota directamente mediante sondas. Hoy en día, existen cápsulas blancas especialmente diseñadas para contener las bacterias necesarias, haciendo el tratamiento más accesible.

Le quería preguntar algo que mencionó antes sobre la adquisición de bacterias al nacer. Hay muchos estudios que indican que los niños nacidos por cesárea tienen un microbioma diferente al de los nacidos por parto natural.

No está claro si esto es mejor o peor. Lo que sí se ha confirmado es que sus microbiotas son distintas en los primeros meses de vida. Algunos estudios sugieren que, alrededor de los seis meses, estas diferencias pueden equilibrarse debido al contacto con la madre y el entorno. Hasta ahora, no hay evidencia clara de que haya un efecto significativo a largo plazo. Es cierto que los bebés nacidos por cesárea tienen una microbiota inicial diferente, pero en unos meses suele equilibrarse. Así que no parece ser un factor determinante para la salud en general.

Lo que sí parece demostrado es que las poblaciones que viven en entornos más aislados, como comunidades indígenas en la selva, tienen una microbiota mucho más diversa que las poblaciones de zonas industrializadas.

Sí, exactamente. Tienen una mayor diversidad microbiana y especies de bacterias que nosotros ya no tenemos. Se cree que algunas de estas bacterias formaban parte de la microbiota humana en el pasado, pero que se han perdido con los cambios en la alimentación y el estilo de vida moderno. La dieta juega un papel fundamental en esta diferencia.

¿Hay bancos de microbiota que buscan preservar estas bacterias antes de que desaparezcan con el tiempo?

Sí, hay iniciativas para aislar y conservar microbiotas de comunidades indígenas, como las de Colombia, Perú o Brasil, porque estas poblaciones tienen una microbiota muy distinta a la nuestra. En gran parte, esto se debe a su dieta, que difiere de la dieta occidental.

Y si alguien conviviera con ellos durante un tiempo prolongado, ¿podría adquirir parte de su microbiota?

No sé si hay estudios específicos sobre eso, pero es probable. Hay evidencia de que las bacterias pueden transferirse entre personas que conviven, por ejemplo, entre hermanos. Aunque cada persona tiene su propia microbiota, la de los hermanos suele ser más parecida entre sí que a la de individuos no relacionados, aunque no idéntica.

Claro, porque, aunque hayan crecido en el mismo entorno, nacieron en momentos distintos, quizá en hospitales diferentes, y eso también influye en la microbiota que adquieren desde el nacimiento.

Exactamente. El momento y las circunstancias del nacimiento influyen en la microbiota inicial, pero luego factores como la dieta, el entorno y el contacto con otras personas también desempeñan un papel importante en su evolución.

¿Existe una microbiota "ideal", aquella que nos proteja de todas las enfermedades?

No hay una microbiota única y perfecta, pero sí se sabe que ciertos grupos de bacterias pueden protegernos contra algunas enfermedades. Por ejemplo, hay poblaciones de bacterias que ayudan a prevenir infecciones en la vía oral. Sin embargo, aún no comprendemos del todo cómo funcionan ni cuáles son exactamente las especies responsables de esta protección.

¿Se podría utilizar ese conocimiento para desarrollar estrategias protectoras?

Todavía no está claro. La microbiota humana es increíblemente diversa; se estima que cada persona alberga entre 500 y 1.000 especies bacterianas diferentes. Esta variabilidad hace que sea difícil identificar una microbiota "ideal" aplicable a todos.

Estudió en la Universidad de Sevilla y luego se marchó a EEUU a hacer un postdoctorado

Sí, estudié Medicina en Sevilla. Cuando tenía 24 años, me fui a EEUU. Mi caso fue un poco distinto a la de la mayoría de los investigadores que salen de España. Me fui por mi cuenta. Estudié Medicina, me presenté al MIR y obtuve el número 7 de España. Planeaba elegir plaza en el Hospital Puerta de Hierro de Madrid porque tenía un buen departamento de inmunología. Pero en 1978, estando en un congreso en Roma, conocí a un profesor que me ofreció ir a su laboratorio en Texas. Ya lo conocía de antes, pero nunca en persona. Si no hubiera asistido a ese congreso, mi vida habría tomado otro rumbo. Mi intención era irme al extranjero más adelante, después de completar mi formación en España, pero no tenía idea de que sería tan pronto.

Primero estuve en Texas, luego en San Luis y, finalmente, llegué a Michigan, donde llevo 30 años. Probablemente me retire allí. Sin embargo, desde 2019 paso los inviernos en Europa porque los de Michigan son muy duros. Primero estuve en Lisboa, luego en Madrid, Alemania, en Friburgo, y ahora he vuelto a Sevilla. También soy profesor en la Universidad de Osaka, en Japón, y paso un mes al año allí. Así que, en cierto modo, vivo en tres continentes.

¿Alguna se ha planteado el retorno a España?

No, lo que pasa es que todos pasamos por una crisis, una crisis existencial. La mayoría de quienes emigran lo hacen por razones económicas. Muchos piensan que, al llegar a otro país, se harán ricos, pero la realidad es diferente. ¿Volver? No. En realidad, eso es un mito, porque casi nunca ocurre. Muy pocas personas regresan con grandes fortunas, como los llamados "indianos" que compraban casas en Asturias; ese porcentaje es mínimo, la mayoría se queda.

En mi caso, cuando me fui, no fue por una cuestión económica, sino por interés en formarme como investigador. Fue una elección personal. La crisis existencial puede aparecer después de cinco o diez años, cuando te das cuenta de que te has asentado y que, probablemente, no volverás. Entonces surge la pregunta: ¿realmente quiero vivir aquí o no?

Yo no tenía una conexión fuerte con España en ese momento. Sí, tenía familia en Sevilla, pero no se trataba de eso. La cuestión era decidir dónde quería vivir: en este país, en Estados Unidos o en otro lugar. Y llega el momento en que tienes que tomar una decisión, sobre todo cuando terminas tu formación y debes buscar un trabajo estable con una proyección de futuro. A veces pasas un año dándole vueltas, explorando alternativas, preguntándote si es el camino correcto. Pero llega un punto en el que lo tienes claro y simplemente sigues adelante.

¿Pero ahora de alguna manera está eligiendo lo bueno de cada sitio?

Cuando llegaba el momento de la jubilación decidí no hacer un retiro abrupto. El sistema americano es bastante flexible en ese sentido. En la academia, no tienes que seguir un ca-

mino rígido de arriba abajo. Pensé en retirarme en 10 años y decidí empezar a pasar los inviernos fuera de Michigan y hacer así la transición de manera gradual.

Tenía muchos proyectos y becas, pero opté por reducir el tamaño de mi laboratorio y no renovar más. Afortunadamente, mi centro me lo permite sin problema. Allí tienes la posibilidad de mantener tus propios laboratorios y gestionar el trabajo a tu ritmo, de forma progresiva.

¿Siempre quiso estudiar las bacterias?

No, no, en absoluto. Inicialmente me enfoqué en inmunología, cáncer y luego en inmunidad innata y microbiología. Como la patología de enfermedades inflamatorias está muy relacionada con la inmunidad innata y las infecciones, adentrarme en el estudio de la microbiota fue algo natural. Empecé a trabajar en microbiota alrededor de 2008-2009.

Desde su experiencia en distintos países, ¿observa muchas diferencias en cómo se establece la investigación y la docencia?

Sí, hay muchas diferencias, especialmente en Japón, donde el sistema es muy distinto. Ahora que soy mayor, me dedico mucho a la mentoría, ayudando a jóvenes investigadores. En Osaka, por ejemplo, soy mentor de dos profesores jóvenes. Y en Sevilla, en el Instituto de Biomedicina (IBIS), organizo actividades y apoyo a investigadores predoctorales y postdoctorales.

¿En qué consiste la mentoría?

Este año, por ejemplo, organicé un encuentro entre tres centros de investigación en Sevilla. Era la primera vez que se hacía algo así. Además, fueron los propios estudiantes quienes prepararon el evento y presentaron a los ponentes. Fue una forma de enseñarles a organizar este tipo de encuentros.

¿Considera que Europa debe aprender del modelo de investigación de EEUU?

En Estados Unidos, la organización de la investigación y la economía funcionan de manera muy diferente. Los centros son independientes y su financiación no depende de ninguna entidad central, sino únicamente de los recursos que consiguen por sí mismos. Obtienen apoyo a través de proyectos, becas del gobierno local o estatal, pero cada departamento y hospital gestiona su propia economía. No existe un sistema nacional unificado; cada institución tiene libertad para contratar a quien desee. Son financieramente autónomas: si tienen mucho dinero

Este año, por ejemplo, organicé un encuentro entre tres centros de investigación en Sevilla. Era la primera vez que se hacía algo así. Además, fueron los propios estudiantes quienes prepararon el evento y presentaron a los ponentes. Fue una forma de enseñarles a organizar este tipo de encuentros

en el banco, pueden contratar más personal y operar con mayor flexibilidad. En cambio, si los fondos son limitados, deben ajustarse. Aquí, en cambio, los hospitales dependen de la Seguridad Social y todo está mucho más burocratizado. Eso tiene sus ventajas y desventajas.

La investigación en ciencia vive tiempos convulsos en EEUU. ¿Cómo le afecta esta situación a su trabajo?

Para la Academia y para los investigadores que forman parte de ella, los cambios recientes han sido bastante radicales. Aún no sabemos con certeza cómo se verán reflejados. Existen rumores sobre un posible recorte en el presupuesto de ciencia y la eliminación de algunos temas, pero todavía no hay información definitiva. Muchos proyectos están paralizados y el futuro de la financiación sigue siendo incierto, lo que ha generado una gran preocupación entre los académicos. Por ejemplo, uno de los recortes aprobados afecta a los denominados "overhead" (gastos indirectos). Antes, si se otorgaban \$100,000 para una investigación, se añadía un porcentaje adicional para cubrir estos costes, que variaba entre el 30% y el 70%, dependiendo de la institución (por ejemplo, Harvard llegaba al 70%). Ahora, este porcentaje ha sido reducido a un 15% de manera general. Este recorte representa una disminución significativa en los fondos disponibles. Aunque la medida ha sido aprobada, un juez ha bloqueado su aplicación por el momento. Aún no se sabe qué sucederá en el futuro.

Participó en el Programa de Investigadores Visitantes de la Fundación Occident en CNIC, pero tuvo que marcharse antes debido a la pandemia de COVID. ¿Le gustaría volver a CNIC?

Me encantó estar en el CNIC y no me importaría volver al CNIC. Me quedaban unos 15 días más allí cuando tuve que volverme a EEUU de forma repentina en Marzo del 2020 por el COVID. ■



Decano de la Facultad de Ciencias de la Vida y Medicina del King's College de Londres

Profesor Ajay Shah: "NO ES QUE LOS INVESTIGADORES DEL CÁNCER SEAN MÁS INTELIGENTES, SINO QUE HAN TENIDO CIERTAS VENTAJAS"



El Profesor Ajay Shah es Decano de la Facultad de Ciencias de la Vida y Medicina del King's College de Londres, además de ser Profesor de Cardiología de la Fundación Británica del Corazón (BHF, por sus siglas en inglés). También es Profesor James Black de Medicina, Director del Centro de Excelencia en Investigación de la BHF en el King's College, y cardiólogo consultor honorario en el Hospital del King's College. Es pionero en la investigación de las proteínas NADPH oxidasa (NOX) y la señalización redox en el sistema cardiovascular.

¿Cuáles son los desafíos actuales en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca?

Hay dos grandes retos. Primero es que actualmente no hay tratamientos que curen la insuficiencia cardíaca. Las terapias existentes pueden ralentizar la progresión de la enfermedad o ayudar a controlar los síntomas, pero no la curan. Una razón puede ser que la mayoría de los tratamientos no se dirigen principalmente al corazón en sí; actúan sobre la circulación de otras partes del cuerpo y solo afectan al corazón de forma indirecta. Todavía nos faltan terapias que actúen directamente dentro del corazón.

El segundo desafío es que nuestro enfoque para tratar la insuficiencia cardíaca no es muy personalizado. En inglés decimos que es un modelo "talla única para todos"; seguimos un protocolo estándar y lo aplicamos a todas las personas. Pero si miramos el tratamiento del cáncer, por ejemplo, es mucho más individualizado. Se estudian cuidadosamente las características del tumor y del paciente para elegir una terapia más específica y adaptada.

¿Entonces, la medicina personalizada en insuficiencia cardíaca sigue siendo muy limitada?

Exactamente. La medicina personalizada en insuficiencia cardíaca está en una fase muy inicial. Esa es una de las mayores carencias: necesitamos mejores formas de adaptar la terapia a cada paciente.

¿Cuál cree que es más fácil de lograr: una cura o un tratamiento personalizado?

En ciencia y medicina, siempre hay que intentar todas las vías. Ninguna es fácil. Definitivamente necesitamos seguir investigando para descubrir nuevos tratamientos, especialmente aquellos que actúen directamente sobre el corazón. Ese tipo de investigación lleva tiempo.

La personalización, por otro lado, podría avanzar más rápidamente. Los avances en inteligencia artificial, aprendizaje automático y análisis de datos están facilitando la comprensión de las diferencias individuales entre pacientes. Con tecnologías como el análisis de macrodatos, podemos identificar con mayor eficiencia subtipos de pacientes y potencialmente emparejarlos con los tratamientos adecuados. Pero es importante señalar que, incluso con la personalización, seguimos utilizando las terapias actuales, y dudo que estas sean suficientes, incluso si se aplican perfectamente. Por eso, necesitamos tanto nuevos tratamientos como una aplicación más personalizada.

¿Hay terapias prometedoras en el horizonte que puedan actuar directamente sobre el corazón?

Hay varias líneas prometedoras, pero todo depende de la causa de la insuficiencia cardíaca. No se trata de una sola enfermedad, sino de un síndrome que puede deberse a muchos problemas subyacentes distintos. Por ejemplo, si alguien desarrolla insuficiencia cardíaca tras un infarto, el problema es la pérdida de músculo cardíaco.

Un área de investigación emocionante es la regeneración cardíaca: intentar volver a hacer crecer o reparar el músculo del corazón. En nuestra propia institución, nuestros equipos están trabajando en terapias avanzadas, incluyendo enfoques genéticos para estimular al corazón a regenerar tejido muscular. Esto podría convertirse en un tratamiento viable en el futuro para estos pacientes.

Luego está otro gran grupo: personas con lo que se llama insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF, por sus siglas en inglés). Estos pacientes tienen insuficiencia cardíaca, aunque la fuerza de bombeo de su corazón es relativamente normal. Es cada vez más común, especialmente a medida que envejece la población. Para la HFpEF, actualmente tenemos muy pocos tratamientos eficaces.

En mi laboratorio, por ejemplo, investigamos cómo el corazón utiliza la energía -su metabolismo- y cómo podríamos intervenir ahí. Esa podría ser un área prometedora para nuevas terapias.

¿Qué está provocando que este segundo tipo de insuficiencia cardíaca esté aumentando tanto?

Hay varios factores, especialmente el envejecimiento. La población mundial está envejeciendo, y la edad es uno de los mayores factores de riesgo para la HFpEF. Y no se trata solo de la edad cronológica, sino de la edad biológica, que puede variar mucho entre personas.

Otros factores importantes son la obesidad, la hipertensión y la diabetes. Todas estas condiciones están aumentando, especialmente en los países desarrollados. La obesidad, por ejemplo, es casi una pandemia en sí misma. Y aunque ahora tenemos tratamientos eficaces para la obesidad, eso es solo una parte del rompecabezas; muchas personas con HFpEF no son obesas.

Así que este tipo de insuficiencia cardíaca realmente necesita más investigación. Es donde más podemos avanzar.

¿Nos estamos encaminando hacia una especie de "pandemia" de insuficiencia cardíaca?

En cierto modo, ya estamos allí. Estos factores de riesgo, envejecimiento, obesidad, hipertensión, diabetes, están muy extendidos. Pero es importante recordar que aumentan el riesgo; no garantizan que una persona desarrollará insuficiencia cardíaca.

Lo que necesitamos entender mejor es por qué algunas personas con estos factores de riesgo desarrollan insuficiencia cardíaca y otras no. ¿Qué mecanismos están involucrados? ¿Y cómo podemos prevenirla o tratarla eficazmente? Ahí es donde debe centrarse mucha de la investigación.

Da la impresión de que la investigación del cáncer está avanzando más rápido que la cardiovascular, especialmente en medicina personalizada, terapia génica e inmunoterapia. ¿Es porque se está investigando más en cáncer?

Es una observación muy interesante, y creo que tiene parte de razón. Una diferencia clave es que el cáncer es más accesible desde el punto de vista diagnóstico. Cuando a alguien le diagnostican cáncer, el primer paso suele ser una biopsia;

se puede analizar el tejido tumoral en detalle. En los tumores hematológicos, es aún más fácil.

Con la insuficiencia cardíaca, es mucho más difícil obtener tejido del corazón. A veces hacemos biopsias, pero es un procedimiento invasivo y no factible para la mayoría de los pacientes. Eso dificulta mucho la caracterización detallada de la enfermedad.

Pero ahora, con avances en imágenes como la resonancia magnética o el PET, y con diagnósticos modernos basados en sangre, podemos empezar a recopilar más información sin necesidad de tejido cardíaco. Los datos genéticos, además, son cada vez más fáciles y baratos de obtener y analizar. Así que creo que estamos en un punto de inflexión donde la investigación cardiovascular podría empezar a ponerse al día.

¿Cree entonces que se puede cerrar la brecha entre la investigación del cáncer y la cardiovascular?

Sí, lo creo. No es que los investigadores del cáncer sean más inteligentes, sino que han tenido ciertas ventajas: acceso más fácil al tejido, un sistema de estadificación más claro, tal vez más financiación. Pero a medida que obtenemos más herramientas y poder computacional, creo que también podemos lograr grandes avances en la investigación cardiovascular.

¿Y qué papel juegan centros de investigación como el CNIC o la Fundación Británica del Corazón?

Son absolutamente fundamentales. Este tipo de centros reúne expertos de múltiples disciplinas "genética, proteómica, imagen médica, medicina clínica, ciencia de datos, inteligencia artificial". Ese entorno interdisciplinar es esencial si queremos abordar grandes cuestiones como curar la insuficiencia cardíaca o personalizar verdaderamente la atención médica.

Hoy en día, es casi imposible que equipos pequeños y aislados hagan este tipo de trabajo. Incluso los centros grandes necesitan colaborar con otras instituciones a nivel global para lograr avances reales. Pero lugares como estos proporcionan la base, la masa crítica de personas y habilidades, para avanzar de manera significativa. ■





24 Mar 2025
 12:00 hr.
 CNIC Auditorium

CNIC Invited Seminar
 Redox reprogramming of
 intermediary metabolism in
 heart failure

Chair:
 Enrique Lara-Pezzi


Ajay Shah
 James Black Centre, UK

Profesora y consultora senior en la Universidad de Lund (Suecia)

Isabel Gonçalves : "MUCHAS DE MIS PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN SURGEN DE MIS PACIENTES"



Isabel Gonçalves es profesora y consultora senior en la Universidad de Lund (Suecia). Su investigación se centra en la enfermedad cardiovascular y en la diabetes. Es investigadora principal en EXODIAB (Excelencia en Investigación sobre Diabetes en Suecia), dirige un equipo en Cardiovascular Research - Translational Studies y es investigadora en EpiHealth, un proyecto centrado en epidemiología para la salud.

De Lisboa a Suecia

Fui al Instituto Karolinska a finales de los años 90 como estudiante de medicina, con la intención de hacer investigación en un entorno diferente, ya que ya había realizado algunos estudios en Lisboa. Me encantó el ambiente: era muy internacional y altamente tecnológico.

Allí tuve la oportunidad de investigar mientras continuaba con mi formación clínica. Había estudiado Medicina en Lisboa y, cuando fui por primera vez a Estocolmo, ya estaba en los últimos años de la carrera. Regresé a Portugal porque quería ejercer la medicina clínica, pero en Suecia me dijeron: "Aquí puedes combinar el trabajo clínico con la investigación". Me cautivó la posibilidad de integrar ambos campos. Suecia ofrecía una excelente infraestructura, financiación y un entorno internacional muy diver-

so. Por eso decidí quedarme. Fui y volví durante muchos años, hasta que finalmente me establecí allí. Mientras tanto, mi pareja también recibió una oferta de trabajo en Suecia, así que nos mudamos juntos pensando: "Solo haremos nuestros doctorados y luego volveremos a casa". Pero después del doctorado, pensamos: "Solo completaremos nuestras residencias y luego regresaremos". Luego se convirtió en: "Hagamos un breve postdoctorado y luego volveremos". Y luego: "Solo terminaré esta beca...". De repente, 23 años después, sigo aquí. Ha sido como un postdoctorado interminable, pero ahora soy profesora titular y dirijo un equipo de investigación con 176 personas de 10 nacionalidades diferentes.

¿Cree que esta diversidad beneficia la investigación?

Desde luego. La diversidad es esencial. Diferentes culturas aportan enfoques variados para resolver problemas, lo que resulta extremadamente enriquecedor. Necesitamos tanto a hombres como a mujeres, todos trabajando con el mismo objetivo. Más perspectivas significan más poder intelectual. Si todos pensáramos de la misma manera, sería muy aburrido y posiblemente ineficaz. Me encanta la diversidad; es una de las razones que me motivan a levantarme cada mañana.

¿Siempre se ha centrado en la enfermedad cardiovascular y las placas ateroscleróticas?

Desde el principio me enfoqué en el sistema cardiovascular. Comencé a recoger mis primeras muestras en Portugal cuando era estudiante de medicina, ya que noté que los cirujanos las desechaban. En un principio, quería ser cirujana, así que ayudaba en las cirugías en mi tiempo libre. Vi que estaban tirando material sumamente importante, la misma sustancia que causa enfermedades fatales, y pensé: "Deberíamos estudiar esto". Así comenzó todo.

Sentía una gran curiosidad por esas placas. Tenía una necesidad urgente de comprenderlas: ¿Qué son? ¿Por qué se forman? Esa curiosidad me impulsaba. Ya había realizado algunas investigaciones básicas en Portugal, pero en Suecia vi el potencial de una tecnología más avanzada que podía ayudarme a estudiarlas en mayor profundidad.

En aquel momento, esas máquinas de alta tecnología no estaban tan disponibles en Portugal. Así que decidí llevar mis muestras allí y aprender de las mentes brillantes en Suecia.

Portugal también necesitaba más clínicos, así que sentí que podía regresar para tratar pacientes. Pero la investigación se convirtió en mi pasión. A lo largo de mi carrera, equilibré mi tiempo: 50% investigación, 50% práctica clínica. A veces sentía que estaba trabajando al 100% en ambos campos, pero me encantaba. Finalmente, el profesor que me había recibido en Estocolmo se trasladó a la Universidad de Lund, y cuando regresé de Portugal, me fui a Lund. También hice estancias en Alemania, lo que fue otra experiencia cultural y profesional enriquecedora. Aprender sueco fue difícil, pero valió la pena.

Ahora que es profesora titular, ¿todavía tiene tiempo para ver pacientes y hacer investigación?

Sí. Desde que me convertí en profesora titular- tenía 39 años en ese momento- reduje mi tiempo de asistencia clínica. Antes de eso, dividía mi tiempo equitativamente: 50% con pacientes, 50% con mi grupo de investigación. Ahora paso aproximadamente un 30% en la clínica y un 70% en la investigación. Así que todavía equilibrio mi "pasatiempo" con el cuidado de los pacientes.

¿Considera importante hacer ambas cosas?

Para mí es esencial. Atender pacientes inspira mi investigación. Cuando trato a alguien, veo un problema que necesita resolverse. El trabajo clínico proporciona satisfacción inmediata: ayudas a un paciente a la vez. Pero la investigación tiene el potencial de ayudar a muchas personas, aunque los resultados tarden años en materializarse. Esta combinación es un lujo.

Muchas de mis preguntas de investigación surgen de mis pacientes. Me hacen preguntas para las que no siempre tengo respuestas, así que llevo esas preguntas al laboratorio. Años después, tras innumerables experimentos, puedo acercarme a darles respuestas. Esa es una sensación increíble. Hace que mi investigación sea significativa porque recuerdo las caras de las personas que la inspiraron.

Las placas ateroscleróticas son una de las principales causas de muerte en el mundo. ¿Puede la detección temprana marcar una diferencia significativa?

Así es. Estas placas causan ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares. Si las detecta-

Desde que me convertí en profesora titular- tenía 39 años en ese momento- reduje mi tiempo de asistencia clínica. Antes de eso, dividía mi tiempo equitativamente: 50% con pacientes, 50% con mi grupo de investigación. Ahora paso aproximadamente un 30% en la clínica y un 70% en la investigación. Así que todavía equilibrio mi "pasatiempo" con el cuidado de los pacientes

mos temprano, podemos tratarlas antes de que se vuelvan peligrosas. En mi investigación, usamos dos estrategias principales. Un enfoque es estudiar los mecanismos de las placas, cómo se forman y se rompen, para desarrollar tratamientos específicos que las prevengan. El otro enfoque implica marcadores en sangre o técnicas de imagen para detectar placas antes de que causen daño.

¿Cree que estos métodos simples podrían cambiar el panorama cardiovascular en los próximos años?

Absolutamente. Está sucediendo gradualmente. Por ejemplo, los niveles de colesterol ya son un biomarcador bien conocido, y en los últimos años, marcadores como la proteína C reactiva (CRP, que indica inflamación) han ganado relevancia. A medida que continuamos descubriendo más biomarcadores específicos, el panorama es prometedor.

En cuanto a las técnicas de imagen, ya estamos usando el ultrasonido, especialmente en mujeres embarazadas, pero también en enfermedades cardiovasculares. El trabajo que estamos haciendo, desarrollando nuevos algoritmos y técnicas para mejorar las técnicas de imagen, no está tan lejos de ser implementado. Ya estamos usando las máquinas, así que solo es cuestión de refinarlas para identificar mejor las placas. Por supuesto, hay desafíos, y las cosas siempre toman más tiempo de lo que nos gustaría. ¡Los investigadores tendemos a ser optimistas! Uno de los obstáculos en el desarrollo tecnológico son las nuevas regulaciones en Europa (MDR), que son más exigentes. El aspecto regulatorio requiere mucho trabajo, pero ya estamos avanzando en eso. Así que no creo que pase demasiado tiempo antes de llegar a donde queremos estar.

En el CNIC coordina un gran estudio con países nórdicos llamado REACT. ¿Se alinea esto con su trabajo?

¡Suenan emocionante! Es similar a los estudios que estamos llevando a cabo en Suecia. La colaboración es esencial, y demostrar resultados en múltiples cohortes fortalece nuestros hallazgos. Me encantaría trabajar juntos.

¿Qué consejo le daría a los futuros cardiólogos e investigadores?

Creo que lo más importante para los futuros cardiólogos es que, a pesar de toda la tecnología emergente, siempre deben recordar el



Lo que trato de hacer es ayudarlos a encontrar sus objetivos. Y cuando llegue el momento de dejar este mundo, espero que la gente diga de mí que estaba un poco loca, pero que contribuí a ayudar a los pacientes y a apoyar a mis colegas más jóvenes. Hoy pueden ser estudiantes, pero mañana serán mis colegas. Siento la responsabilidad de ayudarlos a convertirse no solo en excelentes profesionales, sino también en seres humanos extraordinarios

aspecto humano de su trabajo. Me encontré con una cita de sir William Osler (considerado como *el padre de la medicina moderna*) que me gusta mucho: "A veces pueden curar, a menudo tratar, pero siempre consolar." La encuentro realmente significativa, y creo que es un aspecto esencial de ser cardiólogo.

Para mí, la mentoría es una de las misiones de mi vida. Ayudar a la nueva generación es una de las claves para generar un impacto positivo. Siento la responsabilidad de transmitir lo que he aprendido, por pequeño que parezca. Es algo que me tomo muy en serio. En cierta manera, es similar a cómo abordo mi trabajo con los pacientes: los ayudo a mejorar su salud y, con la investigación, los ayudo al avanzar en la ciencia.

A los investigadores siempre los animo a aprender de sus errores. Mi hijo adolescente a menudo habla del concepto "del viaje antes que el destino", algo que lee en sus libros de ciencia ficción. No se trata solo del resultado, sino del proceso. Los errores son oportunidades fantásticas de aprendizaje, así que les digo que sean positivos, abracen sus errores y sigan su pasión.

Lo que trato de hacer es ayudarlos a encontrar sus objetivos. Y cuando llegue el momento de dejar este mundo, espero que la gente diga de

mí que estaba un poco loca, pero que contribuí a ayudar a los pacientes y a apoyar a mis colegas más jóvenes. Hoy pueden ser estudiantes, pero mañana serán mis colegas. Siento la responsabilidad de ayudarlos a convertirse no solo en excelentes profesionales, sino también en seres humanos extraordinarios.

Creo que esto se relaciona con lo que dijo Osler: "consolar a las personas". La investigación es una forma a largo plazo de ayudar a las personas, avanzando en el conocimiento que, en última instancia, mejora sus vidas. Otro principio que siempre les transmito, y que intento aplicar en mi propia vida, es: trata a los demás como te gustaría ser tratado. Estos son mis valores fundamentales: pasión, amabilidad y empatía. Si no puedes curar a alguien o brindarle el tratamiento perfecto, al menos puedes ofrecerle consuelo, porque al final del día, todos somos humanos. Esa es mi filosofía.

¿Recuerda cuando era adolescente? ¿Siempre supo que quería ser médico?

Sí, desde que tenía tres años. De niña estaba enferma con frecuencia y pasé mucho tiempo en hospitales. En aquella época, no se permitía que los padres se quedaran a pasar la noche con sus hijos, así que estaba solo en el hospital. Lloraba mucho, por supuesto, pero también desarrollé la idea de que los hospitales eran lugares donde ocurría la sanación, donde se podía ayudar a las personas. Ese sentimiento de querer ayudar se quedó conmigo. Siempre supe que quería ser médico. Con el tiempo, consideré diferentes especialidades, pero siempre supe que quería ayudar a los demás a través de la medicina. Es curioso, mi hijo recientemente me enseñó el concepto de "el viaje antes que el destino", algo que ahora realmente aprecio. Siento que siempre he estado en ese viaje. ■



Director del grupo de Patología Vascular Experimental de CARIM (MUMC)

Erik Biessen:

"ME GUSTARÍA EXPLORAR CÓMO EL CEREBRO REGULA LA INFLAMACIÓN"



El Prof. Erik Biessen se graduó en Química Biofísica en la Universidad de Groningen, Países Bajos (1985). Se unió a la División de Biofarmacéutica de la Universidad de Leiden como becario posdoctoral y fue seleccionado para el prestigioso Programa de Cardiología Molecular financiado por la Fundación del Corazón de los Países Bajos (NHF) en 2001. Desde 2007, dirige el grupo de Patología Vascular Experimental de CARIM (MUMC). A lo largo de los años, su enfoque ha cambiado desde la química biofísica, pasando por la química aplicada a la salud y el diseño de fármacos, hasta la investigación de la fisiopatología cardiovascular, utilizando un enfoque de medicina de sistemas.

¿Cuál es su principal área de investigación?

Mi enfoque principal es la inmunología cardiovascular, específicamente los procesos inflamatorios que subyacen a las enfermedades cardiovasculares. En mi laboratorio tenemos una perspectiva global, conectando patrones no solo con el sistema vascular, sino también en el corazón y con las comorbilidades relacionadas como la diabetes, la obesidad y las enfermedades hepáticas. Mi

objetivo es desenmarañar las vías comunes entre estas enfermedades y comprender cómo se interconectan.

Usted es químico

Me gradué en química física, por lo que mi incursión en la investigación médica fue inesperada. Durante mi primer posdoctorado, diseñé glicolípidos con una potente actividad reductora del colesterol, lo que me llevó a la investigación cardiovascular. Mi supervisor también tenía interés en este campo y, gracias a un proyecto financiado por la Fundación del Corazón de los Países Bajos, me involucré profundamente en el estudio de enfermedades cardiovasculares.

A principios de los 2000, la investigación se centraba en los lípidos y el colesterol como principales factores de la enfermedad. Sin embargo, sospechaba que la inflamación también desempeñaba un papel clave. En Leiden, nuestros hallazgos se basaban en modelos de ratón, pero pronto comprendí que la enfermedad humana difiere significativamente debido a variaciones en anatomía, dieta y sistema inmunológico. Esta revelación me llevó a Maastricht y al Hospital Universitario, donde tuve acceso a biobancos humanos. Ver una placa humana por primera vez fue impactante: era completamente diferente a los modelos de ratón. Esa experiencia me impulsó a integrar el análisis de datos y las técnicas ómicas en mi investigación, utilizando datos de tejidos humanos para generar hipótesis que luego validamos en modelos animales.

¿Qué tipo de técnicas ómicas utiliza?

Principalmente usamos secuenciación de ARN en conjunto con metabolómica, lipidómica y proteómica. Actualmente, nuestra cohorte es 24 veces más grande que la anterior, lo que nos proporciona mayor poder estadístico. En los últimos cuatro años, también hemos incorporado técnicas espaciales, como el análisis de células individuales, para estudiar la interacción celular dentro del tejido.

Analizamos patrones espaciales en muestras de tejido, identificando áreas donde ciertos metabolitos o células inflamatorias se agrupan. Por ejemplo, al superponer datos metabólicos con información fenotípica, podemos

entender cómo se manifiesta la inflamación en diferentes regiones del tejido. Esto nos permite explorar interacciones clave en la progresión de la enfermedad y posibles objetivos terapéuticos.

Dado el impacto de las comorbilidades en cardiología, ¿cómo de difícil es la aplicación de la medicina personalizada para las enfermedades cardiovasculares?

Es un desafío, ya que la enfermedad cardiovascular no es una entidad aislada, sino que está interconectada con muchas otras condiciones como la diabetes y la enfermedad hepática. Mi enfoque es global, buscando vías comunes entre distintas enfermedades.

Los avances en el análisis de células individuales y la medicina de precisión han fragmentado la comprensión de las enfermedades, lo que dificulta el desarrollo de tratamientos generalizados por parte de la industria farmacéutica. En lugar de buscar tratamientos altamente individualizados, yo apuesto por una medicina de precisión que utilice un conjunto más amplio de terapias y diagnósticos complementarios para identificar qué pacientes se beneficiarán más de determinados fármacos.

Este enfoque también se aplica en la investigación del cáncer.

Sí, la oncología está más avanzada en este aspecto, probablemente porque el cáncer se ha estudiado a nivel molecular durante más tiempo. Sin embargo, hay avances prometedores en las enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, se ha demostrado que algunos medicamentos para la diabetes y la obesidad reducen el riesgo cardiovascular. Aunque aún estamos comenzando a comprender estos efectos, creo que estos fármacos desempeñarán un papel importante en futuros tratamientos.

¿Cómo equilibra la mentoría de estudiantes con sus actividades de investigación?

Nuestro grupo tiene entre 25 y 30 miembros, y cuento con un equipo sólido de investigadores experimentados. Superviso directamente a tres o cuatro estudiantes de doctorado, mientras que los investigadores senior supervisan a otros. Además, tengo una co-directora que ha desarrollado su propia línea de investigación y lidera a sus propios doctorandos.

Disfruto la mentoría, pero he notado un cambio en las expectativas de los estudiantes a lo largo de los años. Ahora prefieren una supervisión más frecuente. Cuando yo era estu-

Disfruto la mentoría, pero he notado un cambio en las expectativas de los estudiantes a lo largo de los años. Ahora prefieren una supervisión más frecuente. Cuando yo era estudiante de doctorado, me reunía con mi supervisor solo unas pocas veces al año, lo que fomentaba la independencia, pero resultaba ineficiente. Actualmente, me reúno con mis estudiantes semanal o quincenalmente y tengo charlas informales casi a diario

te de doctorado, me reunía con mi supervisor solo unas pocas veces al año, lo que fomentaba la independencia, pero resultaba ineficiente. Actualmente, me reúno con mis estudiantes semanal o quincenalmente y tengo charlas informales casi a diario. Intento equilibrar la guía cercana con la autonomía, ayudándolos a crecer como investigadores sin caer en la microgestión.

Si tuviera financiación y tecnología ilimitadas, ¿en qué desafío se centraría?

Científicamente, me gustaría explorar cómo el cerebro regula la inflamación, especialmente en relación con la diabetes. Las interacciones entre el cerebro y el sistema inmunológico son un campo fascinante y emergente.

Desde una perspectiva médica, el mayor desafío será garantizar una buena calidad de vida tras eventos cardiovasculares graves, como infartos o insuficiencia cardíaca. Con el envejecimiento de la población, necesitamos mejores estrategias de recuperación y manejo a largo plazo.

¿Tiene colaboraciones con el CNIC?

Sí, colaboro con Carlos Pérez Medina en dos proyectos conjuntos. Nos conectó un colega en Burdeos, experto en el desarrollo de anticuerpos, y nuestra colaboración comenzó hace 3-4 años, justo antes de la pandemia de COVID-19.

Curiosamente, antes de conocer a Pérez Medina, ya estaba indirectamente conectado con él a través de otro colaborador, Jacob Benson. Trabajé con Benson a principios de los 2000 en investigaciones sobre cerdos transgénicos.

El CNIC es un centro bastante impresionante. La infraestructura está bien organizada, con plataformas centralizadas y personal experto disponible en el sitio. Este modelo fomenta la colaboración y la eficiencia. Es algo que me gustaría impulsar en Maastricht, ya que contar con un instituto de investigación bien equipado y centralizado beneficia tanto a los investigadores como al avance de la ciencia. ■



Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón) y (CIBEROBn).

Luis A. Moreno Aznar:

"LA OBESIDAD ES COMPLEJA, PERO SE PUEDE PREVENIR Y MEJORAR SI ACTUAMOS EN TODOS LOS FRENTES"



Luis A. Moreno Aznar, Doctor en Medicina y Cirugía, Diplomado en Nutrición Humana y en Salud Pública y Comunitaria, lleva 43 años dedicando su carrera a la investigación. Durante 6 años trabajó en el Departamento de Pediatría del Hospital Universitario de Lille (Francia) y en el Laboratorio de Enfermedades Hereditarias del Metabolismo, en el Instituto Pasteur de Lille, donde se consolidó su interés por la investigación clínico-epidemiológica en el ámbito de la nutrición infantil. Su grupo, "Growth, Exercise, Nutrition and Development (GENUD)" (GIIS066), se estableció como grupo consolidado desde la primera convocatoria de acreditación de los grupos de investigación por parte del Gobierno de Aragón, uniéndose posteriormente al Instituto

de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón). Esto les ha permitido incorporarse al Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBn), del Instituto de Salud Carlos III.

¿Cómo podemos prevenir la obesidad mejorando nuestro estilo de vida?

La obesidad es una pandemia global, que afecta especialmente a la población infantil. Sus causas son múltiples: genética, biología, nivel socioeconómico, factores sociales y, sobre todo, los estilos de vida. Desde el ámbito sanitario, el factor sobre el que más podemos intervenir es precisamente el estilo de vida.

Pero para modificarlo, debemos entender cómo influye en el desarrollo de la obesidad, y eso hay que analizarlo desde una perspectiva del ciclo vital, que empieza incluso en el momento de la concepción. El periodo fetal, los primeros 2 años de vida, la infancia y la adolescencia son etapas clave, porque es ahí donde se consolidan muchos de estos hábitos.

Hablamos de pandemia. ¿Cuál es la situación actual en España?

En obesidad infantil, tenemos sistemas de monitorización que nos ofrecen datos bastante precisos. Según el criterio de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en España alrededor del 40% de los niños entre 6 y 9 años tienen sobrepeso u obesidad. Aunque puede que esta cifra esté algo sobreestimada, en cualquier caso, al menos un tercio de los niños se ve afectado.

En adultos, la prevalencia es algo menor y es más frecuente en mujeres que en hombres, aunque no tengo una cifra exacta a mano.

Es importante hablar de “niños con obesidad” y no de “niños obesos”. Se trata de reconocer que hablamos de personas, no de etiquetas. En el reciente Congreso Europeo de Obesidad participaron personas con obesidad, y subrayaron algo fundamental: la obesidad es una enfermedad, no una decisión personal.

¿A qué edad puede empezar a desarrollarse la obesidad? ¿Y desde cuándo se percibe el aumento en los casos?

Hay niños que presentan obesidad por causas genéticas muy claras, aunque son pocos, alrededor del 5%. La mayoría tiene una predisposición genética, pero lo que marca la diferencia es el ambiente: cuanto más adverso, antes puede aparecer, incluso en los primeros meses o años de vida.

En cuanto a la evolución, en 1984 hicimos un estudio a nivel nacional que mostró que entre un 3% y un 5% de los niños tenían obesidad. No imaginábamos lo que vendría después. El gran cambio se produjo a finales de los 80 y en los años 90, y fue algo común en casi todos los países desarrollados.

¿A qué se debe ese cambio? ¿Qué factores fueron determinantes?

No hay una única causa. Cambió el patrón de alimentación: pasamos de una dieta tradicional a una con más alimentos procesados. También disminuyó la actividad física: antes los niños jugaban mucho en la calle, hoy eso

Hay niños que presentan obesidad por causas genéticas muy claras, aunque son pocos, alrededor del 5%. La mayoría tiene una predisposición genética, pero lo que marca la diferencia es el ambiente: cuanto más adverso, antes puede aparecer, incluso en los primeros meses o años de vida

es menos común y ha sido sustituido por actividades sedentarias, primero con la televisión y ahora con las pantallas.

Es la suma de varios elementos: peor alimentación, menos actividad física, menos sueño y más sedentarismo. Individualmente, quizás no bastan para provocar obesidad, pero juntos crean un entorno muy propicio.

¿Y cómo se puede revertir esta situación?

Hay dos niveles: la investigación y la intervención.

Desde la investigación, es clave diseñar estudios rigurosos para identificar las estrategias más eficaces. No se trata solo de decir “coman más frutas y verduras”, sino de planificar bien, contar con recursos adecuados y, sobre todo, implementar bien los programas: saber quiénes participarán, cómo se transmitirá la información, si logra motivar cambios reales, etc.

También estamos trabajando en escuchar más a los niños y sus familias. A menudo, los profesionales sanitarios partimos de una posición dominante. Sabemos lo que dice la ciencia y tratamos de imponerlo, pero olvidamos preguntarles a ellos cómo viven esta realidad.

Un ejemplo sorprendente: en un estudio cualitativo que hicimos con adolescentes, surgió el tema de la soledad en casa. Muchos niños están solos tras la escuela, lo que les da libertad, pero también les genera estrés e inseguridad. Comen



lo que quieren, se acuestan cuando quieren, y todo eso influye en sus hábitos de salud.

Y a nivel político, social e industrial, ¿qué se puede hacer?

Desde el punto de vista político, la prevención necesita más inversión. Hay buenos profesionales y programas, pero faltan recursos. En España, además, la competencia está descentralizada entre el gobierno central. Las comunidades autónomas tienen sus programas, pero no siempre los recursos suficientes.

En cuanto a la industria alimentaria, no se trata de demonizar, pero sí tienen responsabilidad. Han mejorado la composición de algunos productos, especialmente las marcas orientadas a públicos más exigentes. Pero aún falta avanzar en la información al consumidor.

El sistema Nutri-Score, por ejemplo, me parece útil porque es comprensible, aunque no es perfecto. La Unión Europea debería esforzarse en acordar un sistema común, claro y fácil de interpretar.

¿Y la responsabilidad individual? ¿Qué papel juega el propio paciente en esto?

Todos tenemos cierta responsabilidad sobre nuestra salud, eso es innegable. Pero también es cierto que la genética explica hasta el 60% de los factores individuales que influyen en la obesidad. Para alguien con una predisposición muy fuerte, es una lucha continua y muy difícil.

Quienes viven con obesidad importante, a menudo han intentado muchas veces cambiar, hacer dieta, hacer ejercicio, y están agotados. Por eso muchos recurren a recursos como la cirugía bariátrica o los nuevos fármacos como los agonistas de la GLP-1.

Estos tratamientos pueden ser útiles, pero no son milagrosos. Funcionan mejor si se acompañan de buenos hábitos. Además, no funcionan igual en todos los casos. Y sí, también tienen beneficios más allá de la pérdida de peso, especialmente en la mejora de los factores metabólicos.

¿Qué perspectivas ve a corto plazo para la obesidad en España?

Soy moderadamente optimista. Antes de la pandemia ya veíamos señales de estabilización e incluso de descenso de la obesidad infantil. La COVID-19 supuso un parón, pero creo que podemos retomar esa tendencia.

Todos tenemos cierta responsabilidad sobre nuestra salud, eso es innegable. Pero también es cierto que la genética explica hasta el 60% de los factores individuales que influyen en la obesidad. Para alguien con una predisposición muy fuerte, es una lucha continua y muy difícil

Eso sí, debemos abordar con seriedad las desigualdades sociales, porque las personas con menos recursos tienen más probabilidades de sufrir obesidad: consumen alimentos de menor calidad, hacen menos ejercicio, duermen menos...

Un ejemplo positivo: en un proyecto con Cruz Roja, trabajamos con familias vulnerables que no podían cubrir todos sus gastos alimentarios. A algunas solo se les dio apoyo económico y orientación básica; a otras, un programa de educación en estilos de vida saludables. Y vimos que, incluso en contextos muy difíciles, con apoyo adecuado, las familias pueden mejorar.

¿Algún consejo práctico para padres, madres y educadores?

La clave es la persistencia. Un ejemplo muy claro es el de las verduras. A muchos niños no les gustan al principio, pero estudios demuestran que, si se les ofrecen 10 o 12 veces, acaban aceptándolas. El error más común es desistir al segundo o tercer intento.

Hay que fomentar un repertorio de alimentos más variado y natural. Y enseñar a valorar el sabor real de los alimentos, más allá de lo salado o dulce.

También es fundamental compartir tiempo en familia: comidas, juegos, actividades al aire libre. Todo esto sin culpas, sin reproches, pero con compromiso. Porque sí, la obesidad es compleja, pero sí se puede prevenir y mejorar si actuamos en todos los frentes.

¿Tiene algún proyecto conjunto con el CNIC?

Actualmente estoy desarrollando, en colaboración con el grupo del Dr. Rodrigo Fernández, un proyecto financiado por el Instituto de Salud Carlos III, que tiene como objetivo identificar biomarcadores de consumo de alimentos y patrones de alimentación, de actividad física, sedentarismo y sueño, en distintos grupos de la población. Para ellos se realizan análisis metabólicos en tres estudios: Meli-Pop, I.Family y PESA. ■

19 May 2025
12:00 hr.
CNC Auditorium

CNIC Invited Seminar
Improving lifestyles for the prevention of childhood obesity

Chair:
Rodrigo Fernández
Juan Miguel Fernández

Luis A. Moreno Aznar
University of Zaragoza, Spain

Pascual Sánchez-Juan: "COMO CLÍNICO, ME FRUSTRA QUE TODAVÍA NO VEAMOS BENEFICIOS CLAROS PARA EL PACIENTE"

El Dr. Pascual Sánchez-Juan es director científico de la Fundación CIEN (Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas), dependiente del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). El doctor Sánchez-Juan es experto en investigación sobre demencias y ha sido el responsable de la Unidad de Deterioro Cognitivo del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander, institución en la que también ocupó la dirección científica del Biobanco Valdecilla.

¿Cuáles son las líneas de investigación de la Fundación CIEN?

En la Fundación CIEN estamos investigando en los biomarcadores en enfermedades neurodegenerativas, un campo que está actualmente en plena efervescencia, especialmente en lo que respecta a los marcadores en sangre. Hasta ahora, los buenos marcadores para alzhéimer venían del análisis de líquido cefalorraquídeo o de estudios PET, pero son métodos costosos o invasivos. La gran novedad es que ya podemos detectar la enfermedad con análisis de sangre, con niveles de sensibilidad y especificidad similares a los anteriores métodos, lo que cambia por completo la escalabilidad del diagnóstico.

¿Esto permite un diagnóstico precoz más accesible?

Exacto. Por primera vez en más de dos décadas, están llegando tratamientos que modifican el curso de la enfermedad y no solo alivian síntomas. Durante más de dos décadas no existía ningún tratamiento nuevo para la enfermedad de Alzheimer. Lo que teníamos eran fármacos sintomáticos, que aliviaban los efectos, pero no modificaban el curso de la enfermedad. Ahora, por primera vez, están empezando a llegar tratamientos que prometen actuar sobre la biología del alzhéimer. Concretamente, sobre una de las proteínas que se acumulan en el cerebro: la proteína amiloide. Estos nuevos fármacos consiguen reducir dicha acumulación, lo que a su vez re-



trasa la progresión de los síntomas. Sin embargo, para poder administrar estos tratamientos de forma eficaz, es imprescindible contar con un diagnóstico preciso. Por eso, necesitamos biomarcadores fiables y la posibilidad de estudiar a una población más amplia. Además, todo indica que cuanto antes se inicie el tratamiento, mejor será el pronóstico. Por tanto, nos encontramos en un momento clave en nuestra disciplina: empiezan a llegar los tratamientos modificadores, y al mismo tiempo disponemos de herramientas diagnósticas cada vez más eficaces. Aun así, todavía existen muchas incógnitas. Hay lagunas de conocimiento que debemos cubrir si realmente queremos optimizar el uso de estos tratamientos, no solo los actuales, sino también los que están en desarrollo y que actúan sobre otras dianas, posiblemente más eficientes. Lo que estamos viendo ahora es solo la punta del iceberg.

¿En qué están centrando actualmente la investigación?

Una de nuestras principales líneas es identificar individuos en fase preclínica, es decir, que ya tienen la patología, pero aún no muestran síntomas. En estudios como la cohorte Vallecas, que se inició en 2011, hemos seguido durante años a personas cognitivamente sanas mayores de 70 años. Ya entonces vimos que algunas presenta-

ban la patología en sangre, y ahora estamos observando sus trayectorias a 5 y 10 años en cuanto a síntomas cognitivos, atrofia cerebral y otros marcadores. Eso nos da una información muy valiosa.

¿Qué tecnologías nuevas están aplicando?

Estamos utilizando inteligencia artificial, genética y marcadores digitales, como el análisis del lenguaje espontáneo, para detectar riesgo incluso antes de que aparezcan los síntomas. Por ejemplo, entrenamos algoritmos con personas que ya sabemos si tienen marcadores, y así afinamos la capacidad predictiva. Queremos llegar a ser deterministas: poder decir con alta probabilidad quién va a desarrollar la enfermedad y tratarlo a tiempo.

¿Qué papel tienen los marcadores en sangre en la estratificación del riesgo?

Utilizamos un marcador sanguíneo llamado Fosfo-taú 217, que es un tipo de proteína tau circulante. Esta proteína proviene del cerebro y es muy específica de este órgano, aunque se puede detectar en sangre. Los niveles de Fosfo-taú 217 están casi linealmente asociados con la neurodegeneración, por lo que se considera un marcador muy útil.

Contamos con datos del Proyecto Vallecas, donde se observa que este marcador se asocia muy bien con el deterioro cognitivo. Es decir, en personas con niveles más altos de Fosfo-taú 217, se ve cómo su cerebro -especialmente el hipocampo, que es la zona relacionada con la memoria- se va atrofiando progresivamente. También vemos cómo, con el tiempo, aumentan otros marcadores de neurodegeneración o inflamación que medimos de forma secuencial.

¿Están estudiando también biomarcadores inflamatorios?

Nosotros, en concreto, estamos interesados en un marcador que proviene del astrocito, una célula de sostén del cerebro. Este marcador aparece expresado en el astrocito cuando este se activa o se “enfada”, por así decirlo, por ejemplo, en respuesta a algún tipo de daño cerebral.

Cuando esto ocurre, el astrocito se activa, se agranda y comienza a expresar una proteína llamada GFAP (proteína fibrilar ácida glial). En ese momento cambia de función: puede fagocitar células o actuar de forma más agresiva frente al daño que ha detectado.

Contamos con datos del Proyecto Vallecas, donde se observa que este marcador se asocia muy bien con el deterioro cognitivo. Es decir, en personas con niveles más altos de Fosfo-taú 217, se ve cómo su cerebro -especialmente el hipocampo, que es la zona relacionada con la memoria- se va atrofiando progresivamente. También vemos cómo, con el tiempo, aumentan otros marcadores de neurodegeneración o inflamación que medimos de forma secuencial

Lo interesante es que en la enfermedad de Alzheimer esta proteína “expresada por el astrocito reactivo” aparece elevada en plasma, aunque curiosamente no se detecta un cambio tan evidente en el líquido cefalorraquídeo. Este hallazgo ha llevado a interpretar la GFAP en plasma como un posible marcador de reactividad astrocitaria, lo que se asocia a un peor pronóstico.

Hemos observado que las personas con niveles más altos de este marcador tienden a tener mayor deterioro cognitivo y más atrofia cerebral con el tiempo. De hecho, GFAP ha sido incluida en la nueva propuesta de criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer, aunque todavía no está del todo claro cuál es su papel o cómo deberíamos utilizarla clínicamente. En nuestro caso, lo que hemos hecho con este marcador ha sido analizarlo dentro de un proyecto que se llama VARS (Vallecas Alzheimer Center Reina Sofía). Lo que nos ha permitido demostrar por primera vez en humanos, que los niveles altos de GFAP en sangre se relacionan con la activación astrocitaria medida en el cerebro *post mortem* del paciente.

¿Qué valor tiene contar con un banco de cerebros como el de su centro?

Inmenso. Nos permite comparar muestras clínicas en vida con la neuropatología *post mortem* con una cercanía temporal inigualable (en torno a 140 días). Eso nos da una ventana única para validar biomarcadores y entender mejor los mecanismos de la enfermedad.

También estamos estudiando cómo afectan las copatologías a los distintos biomarcadores, y cómo podemos detectar algunas de estas patologías utilizando nuevos biomarcadores.

Por ejemplo, estamos intentando detectar la proteína TDP-43. Cuando se analiza en sangre de forma libre, no resulta ser un buen marcador. Sin embargo, nosotros la estamos buscando dentro de vesículas extracelulares, lo cual representa un enfoque más prometedor.

Esta estrategia no es nueva; ya se ha utilizado en otros contextos. Lo interesante es que se ha visto que, en enfermedades como la ELA o la demencia frontotemporal, la TDP-43 encapsulada en vesículas es más sensible como marcador que su forma libre en plasma.

Estamos aplicando esta misma aproximación en pacientes con alzhéimer, y ya contamos con algunos resultados preliminares bastante prometedores.

En definitiva, nuestro enfoque es estudiar los biomarcadores dentro del contexto de las copatologías que presenta el cerebro de nuestros pacientes, para entender mejor la complejidad de la enfermedad y avanzar hacia una caracterización más precisa y personalizada.

¿Entonces deberíamos dejar de hablar de "la enfermedad de Alzheimer" como una única entidad?

Totalmente. Deberíamos pensar más en un síndrome de Alzheimer, en el que confluyen múltiples vectores: amiloide, tau, vascular, sinucleína, TDP-43, etc. Hoy no tenemos biomarcadores accesibles para muchas de estas otras proteínas, pero cuando los tengamos podremos ser mucho más precisos en el diagnóstico y el tratamiento.

Hay más de 138 fármacos potenciales para el alzhéimer en 182 ensayos clínicos.

El alzhéimer también es una enfermedad compleja, multifactorial. Digamos que hay dos caminos. Uno es actuar muy pronto, en las fases iniciales, sobre lo primero que aparece, que es la proteína amiloide. En eso ya tenemos fármacos que muestran, al menos en parte, buenos resultados clínicos. Pero está claro que cuando ya hay síntomas, probablemente va-

Como clínico, me frustra que todavía no veamos beneficios claros para el paciente, pero es cuestión de tiempo. Estos primeros fármacos anti-amiloide ya han sido aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y van a llegar pronto

mos a necesitar un cóctel de fármacos que actúen sobre otras dianas, como la inflamación o la proteína tau, que también están implicadas en el alzhéimer. Y, además, tenemos que considerar la copatología: muchos pacientes presentan más de una alteración neurológica, y eso podría requerir tratamientos específicos cuando estén disponibles que también se están desarrollando.

Esto es mucho más complejo que la idea de una "bala mágica" que cure el alzhéimer. Igual que pasó con el cáncer, estamos ante un reto biomédico enorme. Y el cerebro es muchísimo más complejo que cualquier otro órgano periférico.

Aun así, soy optimista. Se han dado pasos importantes. La genética nos está ayudando a entender mejor las causas. Cada vez diagnosticamos con más precisión y antelación y ya están llegando los primeros tratamientos.

Como clínico, me frustra que todavía no veamos beneficios claros para el paciente, pero es cuestión de tiempo. Estos primeros fármacos anti-amiloide ya han sido aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y van a llegar pronto.

Se trata de una demanda social.

Exacto, es una necesidad social. : esto es como cuando se crearon las unidades de ictus. Al principio, los tratamientos eran limitados, con cierto riesgo, y por eso se hizo de forma controlada. Pero solo con tener al paciente en una unidad especializada, el pronóstico mejoraba, porque todo se hacía mejor. Y luego llegaron tratamientos más efectivos, como la trombectomía. ■



16 Jun 2025
12:00 hr.
CNIC Auditorium

CNIC Invited Seminar
CIEN: A Unique Hub for Neurodegenerative Biomarker Discovery

Pascual Sánchez-Juan
Scientific Director
Centro Alzheimer Fundación Reina Sofía, Madrid

Chair:
Pilar Martín
M^a Ángeles Moro

TRES PROYECTOS DEL CNIC RECIBIRÁN MÁS DE 5 MILLONES DE EUROS EN LA CONVOCATORIA ERC ADVANCED GRANT

Tres proyectos del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) han recibido un European Research Council de la Comisión Europea. “MINTRAF: Comunicación entre células mediante el tráfico intercelular de mitocondrias”, dirigido por el Dr. José Antonio Enríquez, y “ANTI-ATHERO: Antígenos asociados a la edad en la inmunidad y la inmunoterapia de la aterosclerosis”, dirigido por la Dr. Almudena Ramiro, recibirán 2,5 millones de euros cada uno para los próximos 5 años.

Además, el proyecto Nab-Heart: Nanobody-Targeted Camk2d Inhibition for Cardiac Arrhythmia, liderado por la Dra. Silvia Priori, profesora de cardiología en la Universidad de Pavía (Italia) y responsable del grupo de Cardiología Molecular del CNIC, ha resultado ganador de una ERC Advanced Grant en el área de “Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Humanas”. La beca garantiza una financiación total de 2,5 millones de euros, de los cuales 250.000 euros se destinarán a su laboratorio de Cardiología Molecular del CNIC.

El objetivo principal del programa del European Research Council (ERC) es financiar ideas ‘fronterizas’ que pueden

revolucionar la salud y la sociedad del futuro. Su criterio principal es apoyar la investigación de excelencia. La convocatoria de becas ofrece a los investigadores sénior la oportunidad de llevar a cabo proyectos ambiciosos, impulsados por la curiosidad, que podrían dar lugar a importantes avances científicos. Las nuevas becas forman parte del programa Horizonte Europa de la UE. ■



ANTI-ATHERO: Age-Associated Antigens in Immunity and Atherosclerosis Immunotherapy

- Investigador Principal: Dra. Almudena Ramiro, líder del Grupo de Linfocitos B.
- Presupuesto: 2,5€ millones.
- Duración: 5 años.

El proyecto ANTI-ATHERO que lidera la Dra. Almudena Ramiro estudiará la respuesta inmune, en concreto, la respuesta de los anticuerpos, en la aterosclerosis desde una aproximación muy novedosa que permitirá separar con gran precisión las fases tempranas y tardías de la enfermedad.

La idea, explica, es caracterizar esa respuesta inmune con el máximo nivel de detalle, con el objetivo de identificar anticuerpos o antígenos que puedan servir como dianas terapéuticas. “Lo verdaderamente innovador de esta propuesta es aplicar un enfoque inmunoterapéutico a una enfermedad cardiovascular, algo que tradicionalmente no se ha considerado factible”. La inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento del cáncer, pero apenas hace 25 años, pensar en modular la respuesta inmune parecía ciencia ficción. Gracias a este proyecto se va a generar un mapa muy completo de lo que ocurre durante esa respuesta inmunitaria, “lo que nos ayudará a identificar posibles dianas que permitan modular el sistema inmune en beneficio del paciente, haciéndolo terapéutico”.

ANTI-ATHERO incide en el estudio de esta progresión en el contexto del envejecimiento. La aterosclerosis es una enfer-

medad asociada a la edad, y el envejecimiento es uno de los mayores factores de riesgo para desarrollarla. “Sabemos también que el sistema inmune envejece, y hay componentes inmunitarios cuya funcionalidad cambia significativamente con la edad. Hemos observado que los linfocitos B durante la aterosclerosis muestran un proceso de envejecimiento prematuro, similar al que ocurre con el envejecimiento cronológico. Esto sugiere que la aterosclerosis puede inducir un envejecimiento acelerado del sistema inmune”.

El grupo de la Dra. Ramiro está interesada especialmente entender qué factores o desencadenantes inmunológicos relacionados con la edad se activan durante las primeras fases de la aterosclerosis, incluso en modelos experimentales de animales jóvenes. Esto refuerza la necesidad de estudiar la enfermedad no solo como un proceso cardiovascular, sino también como una condición con fuertes componentes inmunitarios y degenerativos.

El proyecto consta de distintas partes. Por un lado, se trabaja con modelos animales que permiten determinar la progresión de la aterosclerosis y, por tanto, estudiar la evolución de la respuesta inmune asociada. Por otro, se busca trasladar estos hallazgos al contexto humano. “Para ello, nos centramos en una patología estrechamente relacionada con la aterosclerosis: el aneurisma aórtico abdominal”.

Además, ANTI-ATHERO se plantea explorar la aterosclerosis subclínica, con el fin de determinar si algunas de las dianas inmunológicas identificadas podrían también funcionar como marcadores pronósticos. Para ello se utilizarán los datos del estudio PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis), liderado por el Dr. Valentín Fuster, Director General del CNIC, que analiza a individuos aparentemente sanos, sin eventos cardiovasculares previos, pero que comienzan a presentar signos tempranos de enfermedad. “Este ensayo es ideal para estudiar dia-

nas pronósticas a lo largo del tiempo, mediante el análisis de muestras repetidas de los mismos sujetos”.

La Dra. Ramiro considera que el proyecto ANTI-ATHERO generará conocimientos transformadores sobre la interacción entre el envejecimiento, el sistema inmunitario y la aterosclerosis. “Nuestros hallazgos podrían impulsar significativamente no solo la investigación cardiovascular, sino también el entendimiento de otras enfermedades relacionadas con la edad y trastornos autoinmunes”. ■

MINTRAF: Cell-Cell Communication by Mitochondrial Intercellular Traffic

- Investigador Principal : Dr. José Antonio Enríquez, líder Grupo Genética Funcional del Sistema de Fosforilación Oxidativa (GENOXPHOS).
- Presupuesto: 2,5€ millones.
- Duración: 5 años

El proyecto MINTRAF busca resolver uno de los grandes misterios de la biología celular moderna: cómo se mueven las mitocondrias, las “fábricas de energía”, entre nuestras células. Las mitocondrias poseen su propio ADN y pueden trasladarse de una célula a otra. Por ejemplo, de las células cardíacas a las células del sistema inmunitario (los macrófagos), como descubrieron los investigadores del CNIC en 2020. MINTRAF trata de entender cómo se produce este movimiento, si las mitocondrias que se trasladan se establecen y colonizan las células receptoras, y qué consecuencias puede tener este proceso en nuestra salud, especialmente en enfermedades como el cáncer o en el éxito de tratamientos médicos como los trasplantes.

Aunque hasta ahora se han observado indicios de este tipo de tráfico mitocondrial, los científicos todavía no saben con certeza cómo ocurre, qué lo provoca o qué papel tiene en el funcionamiento del organismo. Por eso, MINTRAF se propone estudiar a fondo este fenómeno, aclarar las dudas existentes y explorar su posible utilidad en nuevas terapias.

El doctor José Antonio Enríquez, líder del proyecto y experto en genética mitocondrial, explica que entender este proceso es clave, por ejemplo, para los trasplantes de órganos. Si las mitocondrias del donante se mezclan con las del receptor, podrían generarse problemas inmunológicos o metabólicos. Además, se ha propuesto que este intercambio mitocondrial

podría actuar como un mecanismo de “rescate celular” después de una lesión, como un infarto.

Para investigar todo esto, MINTRAF cuenta con un equipo multidisciplinar de científicos del CNIC que trabaja con modelos celulares y animales únicos. Estos modelos permiten observar cómo se mueven las mitocondrias en organismos vivos, incluso cuando el ADN del núcleo celular es igual pero el mitocondrial es diferente.

Una de las grandes novedades del proyecto es que por primera vez se estudiará este proceso en personas, observando cómo el ADN mitocondrial puede pasar de una célula a otra dentro del mismo individuo.

El objetivo es comprender cómo y por qué ocurre este tráfico mitocondrial, tanto en condiciones normales como en enfermedades. En especial, el proyecto estudiará si este intercambio tiene un papel en la progresión del cáncer, en la respuesta inmunitaria, y en el éxito o fracaso de tratamientos médicos como los trasplantes de médula ósea o las terapias con mitocondrias.

El equipo ya ha desarrollado ratones modificados que permiten seguir en tiempo real el movimiento de las mitocondrias entre células. Esto permitirá, por primera vez, hacer un mapa completo del proceso y saber qué tipos de células donan o reciben mitocondrias, en qué momentos, y con qué efectos.

Como explica el Dr. Enríquez: “Nuestro objetivo es entender a fondo cómo y por qué se mueven las mitocondrias entre células. Este conocimiento no solo es importante para la ciencia básica, sino que podría transformar cómo tratamos enfermedades graves como el cáncer o los trastornos mitocondriales, y cómo diseñamos terapias celulares más efectivas.” ■

Nab-Heart: Inhibición de Camk2d dirigida por nanocuerpos para las arritmias cardíacas

- Investigadora Principal: Dr. Silvia Priori, profesora de cardiología en la Universidad de Pavia (Italia) y responsable del grupo de Cardiología Molecular del CNIC.
- Presupuesto: 2,5€ millones, 250.000€ para el laboratorio del CNIC.
- Duración: 5 años

El proyecto coordinado por la Dra. Priori involucrará a los grupos de Cardiología Molecular de la Universidad de Pavia y del CNIC, con el objetivo de probar una nueva terapia para prevenir arritmias cardíacas potencialmente letales. Los equipos de investigadores trabajarán en el desarrollo

de un nuevo inhibidor biológico cardio-específico y altamente selectivo, dirigido contra la enzima CaMKII delta, un mediador crucial de la arritmogénesis en diversas enfermedades cardíacas.

Este enfoque permitiría superar las limitaciones de los fármacos antiarrítmicos actualmente disponibles, garantizando un tratamiento eficaz y libre de efectos adversos. La seguridad, la selectividad y la eficacia del fármaco serán evaluadas en modelos celulares y en múltiples modelos animales, con el fin de facilitar su desarrollo como tratamiento innovador para los pacientes. ■

CNIC participa en GRACE, proyecto europeo que busca transformar la atención cardiovascular a través de la innovación y la colaboración

El CNIC ha recibido 405.625€ para su participación en el proyecto GRACE, una iniciativa que busca transformar la atención cardiovascular a través de la innovación y la colaboración. GRACE tiene una duración de 54 meses y está respaldada por la Innovative Health Initiative (IHI) con un presupuesto total de 19,16 millones de euros.

El CNIC, señala el Dr. Borja Ibáñez, director científico del CNIC, cardiólogo en la Fundación Jiménez Díaz y jefe de grupo en el CIBERCV e investigador principal del GRACE en CNIC, “aportará su experiencia en liderar ensayos clínicos en el campo de la enfermedad coronaria y la microcirculación cardiaca, así como el gran conocimiento en el uso de la resonancia magnética cardiaca como herramienta diagnóstica clave de enfermedades cardiovasculares (ECV)”.

Estas patologías, que incluyen la enfermedad arterial coronaria, la insuficiencia cardíaca y la fibrilación auricular, afectan significativamente la calidad de vida de los pacientes y generan una gran carga económica en los sistemas de salud.

En concreto, el CNIC abordará una patología que ha permanecido infradiagnosticada hasta la fecha: la enfermedad de la microcirculación coronaria. Como explica el Dr. Ibáñez “muchos pacientes tienen síntomas de angina de pecho de larga duración, pero en los estudios de cateterismo no se evidencia obstrucción de las arterias coronarias (patología conocida como INOCA)”. Hoy en día, añade, “sabemos que en muchos casos el problema se localiza en los microvasos que nutren el músculo cardíaco; sin embargo, su diagnóstico es complejo y es posible llevarlo a cabo en centros con la tecnología para realizar estudios invasivos complejos”.

El grupo de CNIC ha desarrollado una innovadora metodología de resonancia magnética que puede detectar dichas alteraciones de forma no invasiva y así ayudar a este grupo numeroso de pacientes. En este sentido, dentro de GRACE, CNIC liderará un ensayo clínico, que contará con la participación de centros en Holanda y Alemania, en que se analizará la eficacia diagnóstica de esta metodología de resonancia magnética en angina de pecho.

Coordinado en CNIC por el Dr. Borja Ibáñez, GRACE se centra en áreas clave como la angina de pecho, fibrilación auricular, la insuficiencia cardíaca, o la estenosis aórtica, así como herramientas diagnósticas como la resonancia magnética cardiaca

“Incorporar la resonancia magnética en el centro del diagnóstico de la enfermedad coronaria simplificará el complejo itinerario asistencial, que actualmente implica numerosos procedimientos diagnósticos e intervenciones con resultados inconsistentes en muchas ocasiones”, destaca el Dr. Ibáñez.

Uno de los objetivos de GRACE es cerrar las brechas en la gestión de las enfermedades cardiovasculares a través del desarrollo de soluciones innovadoras, escalables y sosteni-



bles. Así, además de la resonancia magnética, el proyecto utilizará tecnologías avanzadas para mejorar la detección temprana y el diagnóstico con dispositivos portátiles, empoderar a los pacientes mediante intervenciones digitales personalizadas, optimizar los recursos sanitarios, apoyar a los profesionales de la salud con sistemas de decisión, y acelerar la adopción de innovaciones tecnológicas escalables e interoperables.

Además del estudio liderado por CNIC, GRACE tiene previsto otros cinco estudios piloto en Europa orientados a mejorar la gestión de enfermedades cardiovasculares, incluyendo la fibrilación auricular, estenosis aórtica, cirugía cardíaca e insuficiencia cardíaca, mediante el uso de tecnologías avanzadas, monitorización remota, protocolos mejorados y enfoques personalizados para optimizar el diagnóstico, tratamiento y recuperación.

Cada piloto evaluará el impacto clínico, económico y social, asegurando que las soluciones de GRACE aporten beneficios tangibles a los pacientes y profesionales sanitarios.

GRACE reúne a 24 socios de primer nivel de los sectores académico, sanitario, industrial y de organizaciones de pacientes. Incluye hospitales líderes, universidades, institutos de investigación y empresas de tecnología médica. Con participantes de España, Francia, Italia, Países Bajos, Alemania, Reino Unido, Israel y Corea, GRACE validará sus soluciones en diferentes sistemas sanitarios para garantizar su impacto y escalabilidad.

El CNIC jugará un papel fundamental en la investigación y desarrollo de metodologías innovadoras para la mejora del diagnóstico, tratamiento y la prevención de las ECV, reforzando el liderazgo de España en este campo.

“La tecnología ha revolucionado la biología y la medicina. Ahora es el momento de centrarse en las necesidades no cubiertas de la salud pública global. GRACE se enfocará en la adopción de tecnologías innovadoras para mejorar la gestión de las enfermedades cardiovasculares, cerrando la brecha entre la innovación y su adopción en los servicios de salud, asegurando soluciones más seguras, eficientes y sostenibles”, señala el Dr. Ibáñez.

Este proyecto está respaldado por la Innovative Health Initiative (IHI JU) bajo el acuerdo de subvención N° 101194778, financiado por el programa Horizonte Europa de la Unión Europea y las asociaciones industriales COCIR, EFPIA, Euro-paBio, MedTech Europe y Vaccines Europe. ■

Investigadores del CNIC reciben financiación de la AECC para impulsar sus proyectos



Tres investigadores del CNIC han recibido ayudas otorgadas por la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) en su convocatoria de 2024, destinadas a potenciar la investigación en inmunoterapia y la formación de jóvenes científicos.

David Sancho ha sido beneficiado con una Ayuda Proyectos Generales AECC 2024, por un valor de 295.500

euros. Su proyecto se centra en el desarrollo de una nueva estrategia para potenciar la respuesta inmunitaria antitumoral, basada en la estimulación de la interacción entre células del sistema inmunológico.

Por su parte, Fidel-Nicolás Lolo Romero ha recibido una Ayuda Investigador AECC 2024, con una financiación de 200.000 euros, para su estudio sobre la infiltración inmune tumoral, clave para mejorar la eficacia de los tratamientos de inmunoterapia contra el cáncer.

Además, Adrián Belinchón ha obtenido una Ayuda del Programa de Prácticas de Laboratorio de Verano AECC 2024, con una financiación de 1.143,82 euros, una iniciativa orientada a la formación de jóvenes científicos.

Estos apoyos refuerzan el compromiso del CNIC y la AECC en la investigación, promoviendo avances científicos que pueden mejorar los tratamientos y abrir nuevas vías terapéuticas en cáncer. ■

El CNIC recibe dos prestigiosas becas Marie Skłodowska-Curie para proyectos de investigación en inmunología y salud cardiovascular



El CNIC ha sido distinguido con dos becas Marie Skłodowska-Curie Postdoctoral Fellowships dentro del programa Horizonte Europa. Estas ayudas permitirán el desarrollo de investigaciones innovadoras en inmunología y salud cardiovascular, con un impacto significativo en la comprensión de enfermedades inmunitarias y neurodegenerativas.

El Dr. Pablo Rodríguez Silvestre, investigador postdoctoral en el grupo de Inmunobiología liderado por el Dr. David Sancho, recibirá una beca para desarrollar el proyecto FADIR (Dissecting the role of fatty acid oxidation in dendritic cell function and regulation of immune responses). Su investigación se centrará en el papel de la oxidación de ácidos grasos en las células dendríticas convencionales (cDCs) y su influencia en la regulación de la respuesta inmune.

Este estudio utilizará modelos murinos innovadores y un enfoque interdisciplinario para desentrañar la interconexión entre metabolismo y función inmunológica en diferentes tejidos, tanto en estado basal como en enfermedades. La ayuda concedida asciende a 194.074,56 euros y la beca tendrá una duración de 24 meses.

Por su parte, la Dra. Jennifer Monereo Sánchez, investigadora postdoctoral en el grupo de Imagen Cardiovascular y Estudios Poblacionales, dirigido por el Dr. Valentín Fuster, recibirá una beca para desarrollar el proyecto BrainAtCardio (Brain health in Atherosclerosis and Cardiovascular risk in mid-life, a PESA-Brain project).

Su investigación abordará la relación entre la salud cardiovascular y la enfermedad de Alzheimer en etapas tempranas, con especial atención a la aterosclerosis subclínica y los factores de riesgo cardiovascular en personas de mediana edad. A través del estudio PESA-Brain, esta investigación utilizará tecnologías avanzadas de neuroimagen, biomarcadores sanguíneos y evaluaciones cognitivas para analizar la influencia de la salud cardiovascular en la integridad cerebrovascular y los primeros signos de alzhéimer. La ayuda otorgada es de 194.074,56 euros con una duración de 24 meses.

Estas becas Marie Skłodowska-Curie refuerzan el compromiso del CNIC con la excelencia en investigación biomédica y consolidan su posición como referente internacional en el estudio de enfermedades cardiovasculares e inmunológicas. Los proyectos financiados no solo contribuirán al avance del conocimiento científico, sino que podrían abrir nuevas vías para la prevención y el tratamiento de enfermedades con un alto impacto en la salud pública.

En total, Comisión Europea otorgará 417 millones de euros a 1.696 investigadores postdoctorales para trabajar en universidades de primer nivel, centros de investigación, organizaciones privadas y públicas, así como en pequeñas y medianas empresas.

Las mujeres galardonadas representan el 43,8 %. Los solicitantes seleccionados provienen de casi 95 nacionalidades y trabajarán en 47 países de Europa y el resto del mundo. ■

CNIC en la presentación del programa “Generación D: Construyendo la Generación IA”

El Ministerio para la Transformación Digital y de la Función Pública y el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, presentaron el programa “Generación D: Construyendo la Generación IA”, al que Red.es aporta una inversión de 120 millones de euros. Los beneficiarios del programa son perfiles postdoctorales (43%), predoctorales (17%) y técnicos (41%). El acto de presentación contó con la presencia del ministro para la Transformación Digital y de la Función Pública, Óscar López, y el secretario de Estado de Ciencia, Innovación y Universidades, Juan Cruz Cigudosa.

El CNIC, a través del Plan de Formación en IA y Big Data para la salud Cardiovascular (cardiotrAlning), coordinado por el Dr. Borja Ibáñez y la Dra. Fátima Sánchez Cabo, está formando a 15 profesionales en el ámbito de la inteligencia artificial y su aplicación para la salud cardiovascular gracias a este ambicioso programa de formación que forma parte del Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia que cuenta con una financiación de casi 4 millones de euros durante cuatro años.

Además del CNIC, las otras tres entidades seleccionadas para ejecutar el programa, dependientes del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, son el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), el Barcelona Su-



percomputing Center (BSC) y el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO).

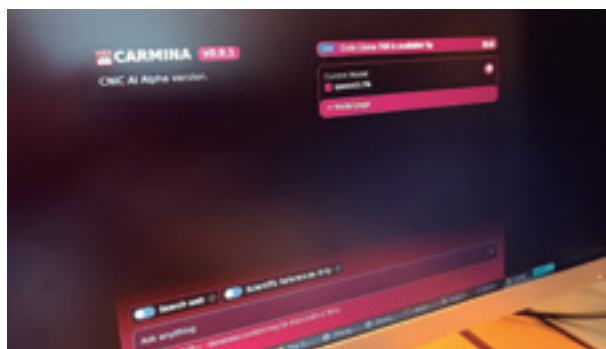
Red.es, adscrita al Ministerio para la Transformación Digital y de la Función Pública, a través de la Secretaría de Estado de Digitalización e Inteligencia Artificial, es la encargada de impulsar esta iniciativa que incluye, además, un plan de formación equivalente a 240 créditos ECTS.

Este programa está financiado por el Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia, a través de los fondos Next Generation de la Unión Europea, dentro de la inversión 4 del componente 19. ■

CARMINA: El modelo de IA para investigación cardiovascular desarrollado por el CNIC

Investigadores del grupo de Biomedicina de Sistemas Computacional del CNIC están desarrollando CARMINA, un asistente de inteligencia artificial (IA) diseñado para apoyar la investigación cardiovascular.

Se trata de un sistema basado en modelos de lenguaje y recuperación de información que proporciona respuestas especializadas a preguntas biomédicas, asegurando la pri-



vacidad de los datos al operar exclusivamente dentro del CNIC. Así, se garantiza que las conversaciones y los datos de los usuarios no se utilizarán con fines comerciales ni serán explotados externamente, a diferencia de modelos comerciales como ChatGPT, DeepSeek y Gemini.

Para evaluar el rendimiento de CARMINA se ha puesto en marcha RAGQA, una iniciativa interna complementaria que mide la precisión, exhaustividad y claridad de las respuestas generadas por IA. En concreto, este proyecto compara las respuestas de CARMINA con las proporcionadas por profesionales, incluidos cardiólogos e investigadores, con el objetivo de mejorar sus capacidades y optimizar su aplicación en la investigación biomédica.

“CARMINA y RAGQA forman parte del compromiso del CNIC con la integración de la inteligencia artificial en la investigación biomédica, asegurando que estas tecnologías sean desarrolladas y evaluadas con el máximo rigor científico”, señala Fátima Sánchez Cabo, Investigadora principal del grupo de Biomedicina de Sistemas Computacional del CNIC. ■

La Fundación “la Caixa” otorga cinco becas a jóvenes investigadores del CNIC

La Fundación “la Caixa” ha concedido 5 de las 100 nuevas becas de doctorado y posdoctorado a jóvenes investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), para que realicen sus proyectos en este centro de investigación. Con las becas de doctorado INPhINIT y las de posdoctorado Junior Leader, la Fundación “la Caixa” persigue el doble objetivo de retener y atraer el

talento para impulsar la investigación de excelencia en estos países. Las personas becadas en 2024 en el CNIC son Christina Reyburn Valés y Belén Campos Olmo, con becas predoctorales INPhINIT Incoming; Yago Rodríguez Carreras y Marcos Luis Femenía Muiña, con becas predoctorales INPhINIT Retaining; y William Joyce, que recibió una beca posdoctoral INCOMING. ■

EXCELENCIA EN DIVULGACIÓN CIENTÍFICA

Nature Communications: Una investigación identifica una proteína clave para 'quemar' grasa



Una investigación realizada en el CNIC y el CNIO, liderada por Guadalupe Sabio y Cintia Folgueira, descubrió una de las formas en que el organismo quema la grasa de tipo marrón, o grasa parda, y la convierte en calor. Este mecanismo protege contra la obesidad y contra las enfermedades metabólicas relacionadas con la obesidad.

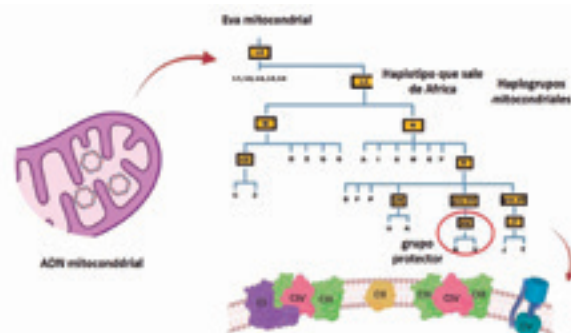
El mecanismo ahora identificado está controlado por la proteína llamada MCJ, presente en las mitocondrias (los orgánulos de la célula donde se produce energía). Sabio y Folgueira han descubierto que, cuando se elimina la proteína MCJ en ratones con obesidad, estos animales producen más calor y pierden peso. Las investigadoras también han conseguido reducir el peso de ratones con obesidad solo trasplantándoles grasa sin esa proteína. La obesidad puede deberse a una ingesta excesiva o a un bajo gasto energético. El tejido adiposo, más allá de almacenar energía, regula su uso. Existen dos tipos: el blanco (almacena energía) y el pardo (genera calor). Investigaciones recientes han demostrado que la grasa parda usa varios mecanismos para producir calor. Un estudio de Sabio y Folgueira mostró que eliminar la proteína MCJ en ratones obesos aumenta la producción de calor y favorece la pérdida de peso, incluso con solo trasplantar grasa parda sin dicha proteína.

Las investigadoras observaron además “que los animales sin MCJ en la grasa parda están protegidos frente a los problemas de salud que provoca la obesidad, como diabetes o aumento de lípidos en sangre”, explican ambas científicas. Por ello piensan que la proteína MCJ puede ser una nueva diana terapéutica para corregir patologías asociadas a la obesidad.

·Cicuéndez B, Mora A, López JA, Curtabbi A, Pérez-García J, Porteiro B, Jimenez-Blasco D, Latorre-Muro P,

Vo P, Jerome M, Gómez-Santos B, Romero-Becerra R, Leiva M, Rodríguez E, León M, Leiva-Vega L, Gómez-Lado N, Torres JL, Hernández-Cosido L, Aguiar P, Marcos M, Jastroch M, Daiber A, Aspichueta P, Bolaños JP, Spinelli JB, Puigserver P, Enriquez JA, Vázquez J, Folgueira C, Sabio G. Absence of MCJ/DnaJC15 promotes brown adipose tissue thermogenesis. Nat Commun. 2025 Jan 13;16(1):229. doi: 10.1038/s41467-024-54353-4. PMID: 39805849.

Communications Biology: El linaje mitocondrial europeo podría ofrecer protección contra la gravedad del COVID-19



Una investigación publicada en la revista *Communications Biology* identificó que ciertas variantes genéticas presentes en el ADN mitocondrial de la población europea podrían ofrecer protección frente a formas graves de COVID-19. El estudio, liderado por el grupo GENOXPHOS del CNIC y CIBERFES, y dirigido por el Dr. José Antonio Enríquez, proporcionaría nuevas claves sobre la diferente respuesta individual a infecciones.

En el trabajo se han identificado patrones que apuntan a una posible relación entre ciertos **haplogrupos mitocondriales** (variaciones genéticas que se heredan y comparten entre individuos con un ancestro común) y la susceptibilidad de desarrollar casos más graves de COVID-19.

Los resultados abren nuevas vías para comprender la variabilidad en la respuesta a la infección por SARS-CoV-2 y podrían tener implicaciones importantes para el manejo personalizado de pacientes con COVID-19.

Un estudio con más de 14.300 pacientes de la cohorte SCOURGE identificó que personas con variantes genéticas del linaje mitocondrial HV “frecuente en Europa” presentaban menor riesgo de desarrollar cuadros críticos. Estas variantes, heredadas por vía materna, influyen en la producción de energía celular y en la respuesta inflamatoria.

La investigación contó con la participación de prestigiosas instituciones nacionales e internacionales, incluyendo, además del CNIC y el CIBER, la Universidad de Santiago de Compostela (USC), el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL, el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, el Hospital Universitario La Paz o la Universidad Autónoma de Nuevo León (México), entre otras.

Los resultados no solo contribuyen a la **comprensión de la COVID-19**, sino que también podrían tener implicaciones en el estudio de otras enfermedades infecciosas y su relación con la genética mitocondrial.

Cabrera-Alarcon JL, Cruz R, Rosa-Moreno M, Latorre-Pellicer A, de Almeida SD; Scourge Cohort Group; Riancho JA, Rojas-Martinez A, Flores C, Lapunzina P, Sánchez-Cabo F, Carracedo Á, Enriquez JA. Shaping current European mitochondrial haplogroup frequency in response to infection: the case of SARS-CoV-2 severity. *Commun Biol.* 2025 Jan 9;8(1):33. doi: 10.1038/s42003-024-07314-y. PMID: 39789223; PMCID: PMC11718132

Immunity: Descubren cómo el intestino puede influir en el desarrollo de enfermedades inflamatorias o cardiovasculares



Una investigación liderada por el Dr. David Sancho, del CNIC describió cómo el aumento de la permeabilidad intestinal permite a las bacterias de la microbiota atravesar la barrera intestinal y llegar a la médula ósea, donde inducen cambios en las células madre que generan las células inmunitarias. Las bacterias provocan cambios epigenéticos en las células inmunitarias, que son modificaciones que controlan la actividad de los genes sin alterar su secuencia de ADN.

Estos cambios epigenéticos generan células inmunitarias "entrenadas", capaces de responder con mayor eficacia frente a infecciones futuras. Sin embargo, esta misma capacidad para una respuesta exacerbada puede también contribuir al mayor desarrollo de enfermedades inflamatorias, como problemas cardiovasculares o neurodegenerativos.

La investigación publicada en la revista *Immunity* destaca el papel clave de una proteína llamada Mincle y expresada por las células de la inmunidad innata en este proceso. El estudio se ha realizado en colaboración con

los equipos de investigación de José Luis Subiza (Inmunotek S.L., Alcalá de Henares), Carlos del Fresno (IdiPaz, Madrid), Salvador Iborra (Universidad Complutense de Madrid) y Juan Duarte (Universidad de Granada).

La inmunidad entrenada permite al sistema inmunitario innato mejorar su respuesta ante futuras infecciones. Investigaciones del CNIC mostraron que bacterias como *Enterococcus faecalis* pueden inducir esta memoria a través del receptor Mincle en la médula ósea, provocando cambios epigenéticos. Aunque esta respuesta fortalece la defensa frente a infecciones, también puede favorecer enfermedades inflamatorias. El aumento de la permeabilidad intestinal potencia este proceso. En modelos animales, bloquear el receptor Mincle redujo la inflamación, lo que plantea posibles aplicaciones terapéuticas.

Los hallazgos destacan la importancia de una dieta equilibrada y una microbiota sana.

Este estudio ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades-Agencia Estatal de Investigación (AEI), Unión Europea NextGenerationEU/PRTT; Comunidad de Madrid; Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer; Worldwide Cancer Research; European Research Council; Inmunotek S.L., y Fundación "la Caixa".

Robles-Vera I, Jarit-Cabanillas A, Brandi P, Martínez-López M, Martínez-Cano S, Rodrigo-Tapias M, Femenía-Muiña M, Redondo-Urzaiz A, Núñez V, González-Correa C, Moleón J, Duarte J, Conejero L, Mata-Martínez P, Díez-Rivero CM, Bergón-Gutiérrez M, Fernández-López I, Gómez MJ, Quintas A, Dopazo A, Sánchez-Cabo F, Pariente E, Del Fresno C, Subiza JL, Iborra S, Sancho D. Microbiota translocation following intestinal barrier disruption promotes Mincle-mediated training of myeloid progenitors in the bone marrow. *Immunity.* 2025 Feb 11; 58(1-16). doi: 10.1016/j.immuni.2024.12.012

JACC CardioOncology: Identifican una terapia efectiva para prevenir el daño cardíaco inducido por un grupo de fármacos para tratar el cáncer



Un equipo del CNIC, en colaboración con instituciones internacionales, identificó una estrategia innovadora para prevenir la cardiotoxicidad inducida por un grupo de medicamentos utilizados habitualmente para tratar el cáncer, las antitubercinicas. La cardiotoxicidad es un efecto secundario se-

vero y común de estos tratamientos oncológicos. El estudio, publicado en la revista *JACC: CardioOncology*, señala el potencial de la empagliflozina, un fármaco inhibidor de SGLT2, para mitigar el daño cardíaco asociado a estas terapias.

El equipo del CNIC utilizó un modelo experimental avanzado que mostró cómo la administración de empagliflozina, en dosis de 20 mg diarios, preservaba la función contráctil del corazón y mejoraba el metabolismo del músculo cardíaco. Herramientas diagnósticas avanzadas como la resonancia magnética y la espectroscopia, que evalúan la generación de energía en el corazón, jugaron un papel clave en esta investigación.

El mecanismo de protección identificado se relaciona con una mejora en el consumo de cuerpos cetónicos (moléculas producidas por el hígado durante la cetogénesis para suministrar energía al cuerpo cuando los niveles de glucosa son bajos) por parte del miocardio, lo que preserva la producción de ATP (adenosín trifosfato, la principal molécula que almacena y transporta energía en las células para realizar procesos vitales) y la función mitocondrial.

El trabajo demuestra que la empagliflozina previene alteraciones estructurales como la atrofia celular y el daño al ADN en los cardiomiocitos. Esto refuerza el potencial de los inhibidores de SGLT2 no solo en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, sino también como intervención preventiva en pacientes oncológicos sometidos a terapias con efectos secundarios cardiovasculares severos”.

Este trabajo, financiado por la Comisión Europea (ERC-CoG 819775), el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades de España y la Comunidad de Madrid, abre la puerta a futuros ensayos clínicos en pacientes de alto riesgo.

Medina-Hernández D, Cádiz L, Mastrangelo A, Moreno-Arciniegas A, Fernández Tocino M, Cueto Becerra AA, Díaz-Guerra Priego A, Skoza WA, Higuero-Verdejo MI, López-Martín, GJ, Pérez-Martínez C, de Molina-Iracheta A, Caballero-Valderrama M, Sánchez-González J, Sancho D, Fuster V, Galán-Arriola C, Ibáñez B. SGLT2i Therapy Prevents Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in a Large Animal Model by Preserving Myocardial Energetics. *JACC CardioOncol*. 2025 Feb 4. doi: 10.1016/j.jacc.2024.12.004 (In Press)

Nature: Descubren un tipo de células inmunes que producen “escudos” defensivos en la piel



Un equipo del CNIC, liderado por Andrés Hidalgo descubrió un tipo especial de neutrófilos en la piel que producen matriz extracelular, ayudando a mantener su resistencia e integridad. El estudio, publicado en *Nature*, muestra que el sistema inmunológico no solo combate infecciones, sino que también refuerza físicamente la piel para prevenirlas.

Los neutrófilos, células inmunitarias de la sangre, penetran en la piel para generar colágeno y otras proteínas, fortaleciendo la barrera cutánea. Este hallazgo abre nuevas vías para entender el sistema inmunológico y podría inspirar tratamientos para enfermedades de la piel, inflamación, diabetes y envejecimiento.

Tradicionalmente conocidos por su función de defensa ante infecciones, el trabajo desvela un papel inesperado para los neutrófilos: la generación y remodelación de la matriz extracelular de la piel, esencial para mantener la estructura y función de la piel y otros tejidos, actuando como barrera ante la entrada de microorganismos y sustancias dañinas.

La investigación demostró que estos neutrófilos refuerzan la piel en condiciones normales y reaccionan de manera activa ante las lesiones, formando estructuras protectoras alrededor de heridas para evitar la entrada de bacterias y toxinas.

Además, el estudio reveló que esta función estructural de los neutrófilos está regulada por la vía de señalización del TGF- β . Al desactivar este mecanismo, los investigadores observaron una disminución en la formación de matriz extracelular, lo que produjo una piel más frágil y permeable.

Otro resultado fascinante que se desprende de la investigación es que estos neutrófilos actúan de manera circadiana, regulando la producción de matriz extracelular según el ritmo biológico del organismo, de modo que en los ratones la piel es más resistente durante la noche que durante el día gracias a la acción de los neutrófilos.

Este estudio ha sido financiado por la Fundación “la Caixa”, la Fundación Boehringer Ingelheim, los National Institutes of Health, y la Fundación Nacional Suiza para la Ciencia.

Vicanolo T, Özcan A, Li JL, Huerta-López C, Ballesteros I, Rubio-Ponce A, Dumitru AC, Nicolás-Ávila JÁ, Molina-Moreno M, Reyes-Gutierrez P, Johnston AD, Martone C, Greto E, Quílez-Alvarez A, Calvo E, Bonzon-Kulichenko E, Álvarez-Velez R, Chooi MY, Kwok I, González-Bermúdez B, Malleret B, Espinosa FM, Zhang M, Wang YL, Sun D, Zhen Chong S, El-Armouche A, Kim KK, Udalova IA, Greco V, Garcia R, Vázquez J, Dopazo A, Plaza GR, Alegre-Cebollada J, Uderhardt S, Ng LG, Hidalgo A. Matrix-producing neutrophils populate and shield the skin. *Nature*. 2025 Mar 19. doi: 10.1038/s41586-025-08741-5. Epub ahead of print. PMID: 40108463.

NEJM: Demuestran que un fármaco para la diabetes mejora el pronóstico de pacientes sometidos a intervención valvular cardiaca



Un fármaco que se utiliza para tratar la diabetes ha demostrado mejorar el pronóstico de los pacientes con estenosis aórtica sometidos a intervención valvular cardiaca. El medicamento, dapagliflozina, redujo la tasa de muerte o de ingreso por insuficiencia cardiaca según los resultados de un ensayo clínico realizado en 1.250 pacientes coordinado por el CNIC en colaboración con el Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo. El estudio se publicó en la revista *The New England Journal of Medicine*.

La estenosis aórtica es una enfermedad degenerativa que progresa lentamente, reduciendo el orificio por el que la sangre es bombeada del corazón al resto del cuerpo. Como consecuencia, el músculo cardiaco debe esforzarse más, lo que puede derivar en insuficiencia cardiaca, angina de pecho o incluso muerte repentina por arritmias malignas.

El tratamiento de esta patología ha sido el reemplazo valvular mediante cirugía cardiaca. En los últimos años se ha desarrollado una técnica denominada TAVI (transcatheter aortic valve implantation), un procedimiento menos invasivo que permite implantar una nueva válvula a través de un cateterismo, evitando la cirugía mayor. Gracias a la TAVI, muchos pacientes de edad avanzada han visto prolongada su esperanza de vida. Sin embargo, estas personas siguen presentando un alto riesgo de insuficiencia cardiaca debido al desgaste sufrido por su corazón.

Hasta este estudio, no había ningún tratamiento que pudiese mejorar el pronóstico de pacientes añosos sometidos a TAVI.

Los inhibidores de SGLT2 (como dapagliflozina y empagliflozina) fueron desarrollados como antidiabéticos, pero su efectividad en insuficiencia cardiaca los ha convertido en un tratamiento clave para esta patología.

Sin embargo, a pesar de que los pacientes con estenosis aórtica desarrollan frecuentemente insuficiencia cardiaca, habitualmente han sido excluidos de los ensayos clínicos que mostraron el beneficio de los inhibidores de SGLT2.

DapaTAVI es un ensayo independiente, realizado en España sin financiación de la industria farmacéutica en 39 centros hospitalarios del territorio nacional, que incluyó a

1.250 pacientes con estenosis aórtica severa sometidos a TAVI y alto riesgo de insuficiencia cardiaca.

La mitad de los participantes recibió dapagliflozina tras el implante de TAVI, mientras que la otra recibió el tratamiento estándar. Tras un año de seguimiento, los resultados mostraron una reducción significativa en la mortalidad y en los ingresos hospitalarios por insuficiencia cardiaca en el grupo tratado con dapagliflozina.

Los investigadores señalan que DapaTAVI marca un hito en la investigación cardiovascular y podría cambiar el tratamiento de la estenosis aórtica en pacientes de edad avanzada en todo el mundo.

El estudio ha recibido financiación parcial del Instituto de Salud Carlos III, la Sociedad Española de Cardiología, la Sociedad Gallega de Cardiología y la Gerencia Regional de Salud de la Junta de Castilla y León.

Raposeiras-Roubin S, Amat-Santos IJ, Rossello X, González Ferreiro R, González Bermúdez I, Lopez Otero D, Nombela-Franco L, Gheorghe L, Díez JL, Baladrón Zorita C, Baz JA, Muñoz García AJ, Vilalta V, Ojeda-Pineda S, de la Torre Hernández JM, Córdoba Soriano JG, Regueiro A, Bordes Siscar P, Salgado Fernández J, García Del Blanco B, Martín-Reyes R, Romaguera R, Moris C, García Blas S, Franco-Peláez JA, Cruz-González I, Arzamendi D, Romero Rodríguez N, Díez-Del Hoyo F, Camacho Freire S, Bosa Ojeda F, Astorga Burgo JC, Molina Navarro E, Caballero Borrego J, Ruiz Quevedo V, Sánchez-Recalde Á, Peral Disdier V, Alegría-Barrero E, Torres-Llergo J, Feltes G, Fernández Díaz JA, Cuellas C, Jiménez Britez G, Sánchez-Rubio Lezcano J, Barreiro-Pardal C, Núñez-Gil I, Abu-Assi E, Iñiguez-Romo A, Fuster V, Ibáñez B; DapaTAVI Investigators. Dapagliflozin in Patients Undergoing Transcatheter Aortic-Valve Implantation. *N Engl J Med*. 2025 Mar 29. doi: 10.1056/NEJMoa2500366. Epub ahead of print. PMID: 40162639.

Circulation: La “memoria” del corazón: explican cómo una lesión cardíaca de los padres puede afectar a su descendencia



El estrés en los primeros años de vida puede provocar efectos duraderos que persisten en la vida adulta. Sin embargo, se sabe menos sobre las posibles consecuencias heredadas para la siguiente generación. Investigadores del CNIC y de la Universidad de Berna (Suiza) han

descubierto que una lesión cardíaca paterna provoca alteraciones en la función cardíaca de la descendencia. El estudio se publicó en la revista *Circulation*.

Se sabe que un historial familiar de infarto de miocardio influye en el riesgo de enfermedad cardiovascular. Dicho riesgo es mayor cuando el daño cardíaco en los padres ocurre a una edad más temprana. Cerca de 30.000 niños requieren cirugía cardíaca cada año en Europa. Por lo tanto, investigar la posibilidad de transmitir la “memoria” del daño cardíaco en la primera infancia a la siguiente generación permitiría avanzar en nuestra comprensión de las enfermedades cardiovasculares y mejorar la forma en que realizamos la anamnesis.

El estudio, el grupo de la investigadora del CNIC y la Universidad de Berna, Nadia Mercader, analizó en un modelo experimental si una lesión cardíaca podría también generar un efecto heredable.

Los resultados mostraron que la descendencia de los ratones que sufrieron un daño cardíaco presentó alteraciones en la función cardíaca. Además, la investigación muestra que los ratones también presentaron alteraciones en la respuesta al daño cardíaco, dependiendo de si su padre había sufrido una lesión o no.

En situaciones normales, explica la investigadora, después de un daño cardíaco, el corazón utiliza glucosa como fuente de energía en lugar de lípidos, lo que lleva a una acumulación de lípidos en el tejido cardíaco. “Curiosamente, la descendencia de padres lesionados acumuló menos lípidos en el tejido cardíaco después de la lesión cardíaca y se observó una mayor cantidad de lípidos en la circulación sanguínea. En conjunto, estas observaciones sugieren una recuperación metabólica mejorada después de la lesión cardíaca”.

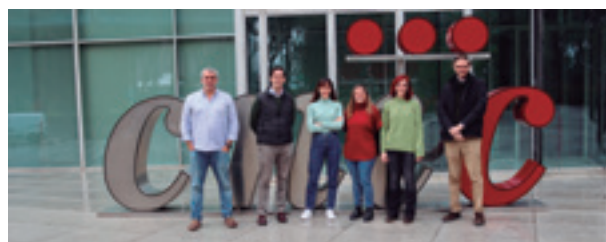
En general, los cambios observados en la descendencia de padres lesionados indican que una intervención quirúrgica en el corazón realizada en las primeras etapas de la vida deja una “memoria” duradera que eventualmente puede transmitirse de una generación a otra.

Estos hallazgos abren el camino a una mejor comprensión de los impactos de las enfermedades cardíacas y resaltan la posible importancia de incluir el historial quirúrgico familiar al realizar la anamnesis del paciente.

Este proyecto ha recibido financiación del programa de investigación e innovación Horizonte 2020 de la Unión Europea -subvención No. 819719- y de una Beca Interdisciplinaria (UniBeAQ20 ID Grant) de la Universidad de Berna.

Coppe B, Galardi-Castilla M, Sanz-Morejón A, Arora P, Lucas J, Iciek C, Lalaguna L, Lara-Pezzi E, Flores I, Mercader N. Paternal Cardiac Lesion Induces Cardiac Adaptation in Offspring. *Circulation*. 2025 Apr;151(13):968-971. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.070323. Epub 2025 Mar 31. PMID: 40163557.

Circulation Research: Desarrollan una innovadora terapia génica para tratar una enfermedad genética del corazón rara y devastadora en hombres jóvenes



Un equipo del CNIC ha desarrollado una innovadora terapia génica que podría transformar el tratamiento de la miocardiopatía arritmogénica tipo 5 (ARVC5), una enfermedad genética cardíaca rara y extremadamente letal. Esta enfermedad, especialmente devastadora en hombres jóvenes, carece actualmente de cura, y los tratamientos disponibles solo ofrecen soluciones paliativas.

El estudio, dirigido por el Dr. Enrique Lara-Pezzi, líder del grupo Regulación Molecular de la Insuficiencia Cardíaca del CNIC e investigador del CIBERCV, demostró que la introducción de una versión sana del gen TMEM43 directamente en las células cardíacas mejora significativamente la función del corazón y prolonga la supervivencia de ratones afectados por la enfermedad.

La investigación es el resultado de una colaboración de más de 10 años de un equipo clínico, liderado por el Dr. Pablo García-Pavía, del Hospital Puerta de Hierro Majadahonda y jefe del grupo de Miocardiopatías Hereditarias del CNIC, y un grupo básico-traslacional, liderado por el Dr. Lara-Pezzi, que ha permitido comprender mejor esta enfermedad y ofrecer alternativas eficaces para su tratamiento.

Tras identificarse los primeros pacientes en España con esta enfermedad en el Hospital Puerta de Hierro, la colaboración de ambos grupos permitió en 2019 la creación del primer modelo que replicaba la enfermedad en animales. Ahora, los investigadores han ido un paso más allá desarrollando una terapia para tratar esta patología.

La ARVC5 está causada por mutaciones en el gen TMEM43 y se caracteriza por arritmias graves y muerte súbita. Es particularmente agresiva en varones jóvenes, cuya esperanza de vida media es inferior a los 42 años. Aunque los desfibriladores automáticos implantables (DAI) se utilizan para prevenir la muerte súbita, no existen tratamientos que frenen el avance de la enfermedad.

En este estudio los investigadores del CNIC han diseñado una terapia génica basada en vectores virales adenoasociados (AAV), una plataforma segura para su uso en humanos, con el fin de introducir una copia funcional del gen TMEM43 en las células cardíacas de ratones.

Los resultados obtenidos son prometedores: la terapia no solo mejoró la contracción del corazón y redujo la fibrosis,

sino que también prolongó significativamente la vida de los ratones tratados. Una única dosis del tratamiento fue suficiente para prevenir las alteraciones eléctricas y estructurales típicas de la enfermedad.

El trabajo abre nuevas posibilidades terapéuticas para otras miocardiopatías hereditarias, un grupo de enfermedades para las que los tratamientos actuales contra la insuficiencia cardíaca a menudo resultan ineficaces.

Este estudio marca un paso clave en la búsqueda de tratamientos más efectivos para enfermedades raras y podría transformar el pronóstico de los pacientes afectados, aliviando la carga de las enfermedades cardíacas hereditarias y reduciendo la necesidad de un seguimiento médico constante, lo que beneficiaría tanto a los pacientes como a los sistemas de salud.

Este proyecto ha sido financiado por el programa Pathfinder Cardiogenomics program of the European Innovation Council (proyecto DCM-NEXT; 101115416) y por las subvenciones PID2021-124629OB-I00, TED2021-129774B-C22, PLEC2022-009235, otorgadas por el Ministerio de Ciencia e Innovación (MCIN/ AEI/10.13039/501100011033), por la Unión Europea a través de NextGenerationEU/PRTR ("Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia de España") y por FEDER.

Lalaguna L, Arévalo-Núñez de Arenas M, López-Olañeta M, Villalba-Orero M, Jiménez-Riobóo RJ, Gómez-Gaviro MV, Isern J, Muñoz-Cánoves P, Byrne BJ, Ochoa JP, García-Pavía P, Lara-Pezzi E. Overexpression of Wild-Type TMEM43 Improves Cardiac Function in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Type 5. *Circ Res.* 2025 Mar 17. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.124.325848. Epub ahead of print. PMID: 40091736.

Nature Communications: Un tipo de células del sistema inmunitario potencia la inmunoterapia y previene la recaída del cáncer en modelos experimentales



Investigadores del CNIC en colaboración con el Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona (IRB Barcelona) descubrieron una nueva estrategia de inmunoterapia que reduce la recurrencia del cáncer en modelos experimentales en ratón. El estudio, publicado en la revista *Nature Communications*, demuestra que un subtipo específico de células del sistema inmunitario, las células dendríticas de tipo I, es especialmente eficaz en activar una potente respuesta inmunitaria y generar memoria inmunitaria frente al cáncer.

Las células dendríticas actúan como centinelas del sistema inmunitario, siendo las encargadas de presentar los antígenos tumorales a los linfocitos T y desencadenar la respuesta contra las células malignas. Sin embargo, existen diversos subtipos de estas células dendríticas, y hasta ahora no se había determinado con precisión cuál de ellos es el más eficiente en generar una respuesta sostenida y protectora frente al tumor.

“El hallazgo es relevante porque la mayoría de las terapias actuales se centran en potenciar la inmunidad ya existente”, asegura Ignacio Heras-Murillo, investigador del CNIC y primer autor del trabajo. “En cambio, esta inmunoterapia con células dendríticas busca iniciar una nueva respuesta inmunitaria específica frente al tumor”.

La estrategia desarrollada consiste en extraer células dendríticas del paciente, cargarlas con antígenos derivados del tumor y reintroducirlas en el organismo para activar linfocitos T específicos. El estudio ha identificado que las células dendríticas de tipo I no solo desencadenan una respuesta efectora inmediata contra el tumor primario, sino que también inducen una memoria inmunitaria duradera que podría prevenir la reaparición tumoral.

David Sancho, director del proyecto en el CNIC, agrega que esta investigación muestra en ratones que la inmunoterapia con células dendríticas de tipo I que presentan el antígeno tumoral genera una respuesta de memoria inmunitaria que previene el crecimiento de un segundo tumor similar, es decir, que evita la recaída tumoral. Y agrega que para determinar su potencial en la prevención de metástasis y su posible sinergia con otros tratamientos de terapia antitumoral harán falta más estudios.

Este proyecto ha recibido financiación del CNIC; Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (MICIU), Agencia Estatal de Investigación, Unión Europea NextGenerationEU/PRTR; la Fundación “la Caixa”; Comunidad de Madrid; Asociación Española Contra el Cáncer, y Worldwide Cancer Research (25-0080).

Heras-Murillo I, Mañanes D, Munné P, Núñez V, Herrera J, Catalá-Montoro M, Alvarez M, Del Pozo MA, Melero I, Wculek SK, Sancho D. Immunotherapy with conventional type-1 dendritic cells induces immune memory and limits tumor relapse. *Nat Commun.* 2025 Apr 9;16(1):3369. doi: 10.1038/s41467-025-58289-1. PMID: 40204706.

Developmental Cell: Revelan cómo se organiza el corazón desde las fases más tempranas del desarrollo embrionario



Un estudio publicado en la revista *Developmental Cell* desveló nuevos detalles sobre la formación del corazón en las primeras etapas del desarrollo embrionario. La investigación, llevada a cabo en el CNIC, demuestra que el corazón se origina a partir de dos poblaciones celulares distintas que se forman de forma independiente, pero coordinada, desde fases muy tempranas del desarrollo: concretamente justo cuando el embrión empieza a organizar sus capas celulares básicas, un proceso denominado gastrulación.

Este hallazgo tiene importantes implicaciones, destaca Miguel Torres, autor principal del estudio junto a Miquel Sendra. Por un lado, “permite entender mejor cómo se estructura el corazón en sus primeras fases, lo que podría ayudar a identificar el origen de algunas malformaciones cardíacas congénitas. Además, abre nuevas vías para la medicina regenerativa y la bioingeniería de tejidos”.

Hasta ahora se pensaba que tanto los cardiomiocitos como las células del endotelio endocárdico derivaban de un único grupo precursor.

Sin embargo, este trabajo, realizado mediante cultivo artificial de embriones de ratón y utilizando microscopía avanzada junto con técnicas de trazado celular, desvela que ambos tipos de células tienen orígenes diferentes dentro del mesoderma, una de las capas germinales del embrión.

A pesar de desarrollarse por separado, estas células entran al embrión de forma simultánea y migran de manera coordinada hacia la región donde comenzará a formarse el tubo cardíaco primitivo. Según los investigadores, este comportamiento sincronizado sugiere la existencia de mecanismos de organización muy precisos en fases en las que apenas se han formado estructuras visibles.

Además, los científicos observaron que estas células, aunque están destinadas a formar el corazón, también poseen la capacidad de contribuir al desarrollo de otros órganos, lo que refuerza su versatilidad y relevancia en la formación del organismo.

El estudio ha contado con financiación de la Fundación la Caixa (ID 100010434); Company of Biologists; la Agencia Estatal de Investigación; programa H2020 de la Comisión Europea REANIMA, y CARDIOBOOST-CM de la Comunidad de Madrid.

Además, ha contado con el apoyo del FEDER “Una manera de hacer Europa” (infraestructura ReDIB ICTS TRIMA@CNIC, MCIN).

Sendra M, McDole K, de Dios Hourcade J, Temiño S, Raiola M, Guignard L, Keller PJ, Domínguez JN, Torres M. Myocardium and endocardium of the early mammalian heart tube arise from independent multipotent lineages specified at the primitive streak. *Dev Cell*. 2025 May 20:S1534-5807(25)00292-8. doi: 10.1016/j.devcel.2025.05.002. Epub ahead of print. PMID: 40436021.

Circulation Research: Descubren cómo la respuesta inmunitaria controla la aterosclerosis que provoca infartos e ictus



Un equipo del CNIC desveló el papel clave de las células dendríticas convencionales tipo 1 (cDC1) en la aterosclerosis y ha desarrollado una terapia experimental con nanopartículas inmunosupresoras que frena la progresión de la enfermedad en modelos animales. Publicado en *Circulation Research*, el estudio sienta las bases para futuras terapias inmunológicas personalizadas contra esta patología crónica.

La investigación del CNIC, desarrollada por el grupo de Inmunobiología del CNIC que lidera David Sancho, ha revelado que las células dendríticas convencionales tipo 1 (cDC1) desempeñan un papel crucial en este proceso inflamatorio. Los autores utilizaron modelos experimentales en ratones para analizar cómo la presencia o ausencia de estas células afecta al desarrollo de la aterosclerosis.

“Utilizamos ratones modificados genéticamente y alimentados con una dieta rica en colesterol, para simular las condiciones que favorecen la aparición de esta enfermedad”, explica Miguel Galán Burgos, autor principal del estudio. Al aumentar de forma artificial el número de

cDC1 en estos animales, los investigadores observaron que las lesiones en las arterias se agravaban. Sin embargo, “cuando los ratones carecían específicamente de las cDC1, la formación de placas se reducía notablemente, incluso bajo una dieta poco saludable”, añade Galán Burgos.

Uno de los aspectos más innovadores de este trabajo ha sido el desarrollo de una terapia experimental basada en nanopartículas cargadas con un medicamento inmunosupresor, la dexametasona, y recubiertas por anticuerpos. Estas nanopartículas se desarrollaron en colaboración con Jesús Ruiz Cabello y Susana Carregal Romero, del grupo de investigación de Biomarcadores Moleculares y Funcionales del Centro de Investigación Cooperativa en Biomateriales (CIC biomaGUNE) de San Sebastián.

Las nanopartículas se diseñaron para dirigirse específicamente a las células dendríticas tipo 1 (cDC1). “Al administrar las nanopartículas en modelos animales de aterosclerosis, conseguimos reducir significativamente el tamaño de las lesiones en las arterias, así como la respuesta inflamatoria asociada a la enfermedad. Lo más destacado es que esta estrategia terapéutica permitió controlar la inflamación de las arterias sin comprometer la capacidad del organismo para defenderse de infecciones virales”, señalan los autores.

Este logro refuerza el papel de las cDC1 en la progresión de la aterosclerosis e introduce un enfoque prometedor para tratar esta enfermedad desde la raíz de su causa inmunitaria. Al dirigirse de manera precisa a las células inmunitarias implicadas, la terapia podría representar una alternativa más segura y eficaz que los tratamientos actuales, minimizando efectos secundarios sistémicos.

Este proyecto ha recibido financiación del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades MICIU PID2022-137712OB-I00, PID2021-123238OB-I00, PID2022-139218OB-I00, CNS2023-143944, RYC2020-030241-I, PID2022-142842OB-I00, CPP2021-008310 and CPP2022-009762 financiado por la Agencia Estatal de Investigación, Unión Europea NextGeneration EU/PRTR; financiado también por la Comunidad de Madrid (P2022/BMD-7333 INMUNOVAR-CM) y por la Fundación “la Caixa” (LCF/PR/HR23/52430012 and LCF/PR/HR22/52420019).

Galán M, Fernández-Méndez L, Núñez V, Femenía-Muiña M, Figuera-Belmonte P, Moya-Ruiz E, Martínez-Cano S, Hernández-García E, Rodrigo-Tapias M, Rodríguez-Ronchel A, Relano-Rupérez C, Wculek SK, Benguria A, Dopazo A, Henri S, Jo S, Liu TT, Malissen B, Murphy KM, Ramiro AR, Carregal-Romero S, Ruiz-Cabello J, Robles-Vera I, Sancho D. cDC1s Promote Atherosclerosis via Local Immunity and Are Targetable for Therapy. *Circ Res.* 2025 May 30. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.124.325792>. Epub ahead of print. PMID: 40444360. doi:

Nature Biomedical Engineering: Descubren un método para estudiar proteínas mecánicas y su relación con enfermedades musculares



Un equipo del CNIC, liderado por Jorge Alegre-Cebollada, ha desarrollado un método innovador que permite estudiar de manera específica la función mecánica de las proteínas mediante su corte controlado, lo que hace que se bloquee su capacidad de sentir y transmitir fuerzas mecánicas, proporcionando nuevos conocimientos sobre el desarrollo de enfermedades musculares.

Los resultados de este estudio, publicados en la revista *Nature Biomedical Engineering*, han demostrado que la interrupción de la transmisión mecánica de la proteína titina desencadena patologías musculares. Este hallazgo abre nuevas perspectivas para comprender mejor enfermedades como las distrofias musculares y otras enfermedades relacionadas con la proteína titina.

Titina es la proteína más grande de los animales y desempeña un papel crucial como sostén de los sarcómeros, las unidades de contracción de las células musculares. Se ha demostrado que mutaciones en el gen de la titina (*TTN*) son una de las principales causas de diversas enfermedades musculares congénitas y cardiomiopatías, señala el Dr. Roberto Silva-Rojas, autor principal del trabajo.

El equipo del CNIC ha logrado, mediante el corte controlado de titina, replicar la falta de cohesión de los sarcómeros observada en pacientes con mutaciones en esta proteína. Los músculos con titina cortada muestran defectos estructurales similares a los observados en pacientes, como la reducción del tamaño celular, la internalización de los núcleos, la agregación de mitocondrias y la fibrosis intersticial.

“En ausencia de modelos de enfermedad con mutaciones de truncamiento de titina, el nuestro nos permite analizar de forma regulada y aguda el impacto de estas alteraciones. Esto lo convierte en una herramienta ideal para testar terapias dirigidas a mitigar los efectos de la pérdida de adhesión sarcomérica”, señala el Dr. Silva-Rojas.

Un hallazgo intrigante del estudio es que, en pocos días, el corte de titina provoca un colapso total de los sarcómeros, dejando a las células musculares sin su unidad funcional básica. Sin embargo, estas células no mueren,

lo que sugiere que fenómenos similares podrían ocurrir en situaciones como roturas musculares, insuficiencia cardíaca o cardiotoxicidad inducida por quimioterapia, explican los autores del estudio.

Los investigadores subrayan que la metodología desarrollada en el CNIC supone un hito en el estudio de la contribución mecánica de las proteínas a la fisiología de los tejidos y órganos. Al igual que la proteína titina es fundamental para la transmisión de fuerza en los sarcómeros, otras proteínas como la distrofina, los distroglicanos, las integrinas o la lamina desempeñan funciones clave en la matriz extracelular y la integridad de las membranas celulares.

Gracias a esta nueva herramienta, los investigadores podrán confirmar o refutar hipótesis sobre el funcionamiento de estas proteínas, lo que podría allanar el camino hacia el desarrollo de nuevas estrategias te-

rapéuticas para muchas enfermedades además de las musculares.

Este estudio ha sido financiado principalmente por el European Research Council (ERC) a través del Consolidator Grant ProtMechanics-Life (101002927) y la financiación postdoctoral de la European Molecular Biology Organization (EMBO) obtenida por el Dr. Silva-Rojas (EMBO ALTF 417-2022).

Silva-Rojas R, Vicente N, Gavilán-Herrera M, Labrador-Cantarero V, Sicilia J, Giménez-Sáez O, Dumitru AC, Sánchez MI, Gato-Vilaseca M, Velázquez-Carreras D, López JA, Vázquez J, Herrero-Galán E, López-Unzu MA, Pricolo MR, Alegre-Cebollada J. Mechanically knocking out titin reveals protein tension loss as a trigger of muscle disease. **Nat Biomed Eng.** 2025 Jun 5. doi: 10.1038/s41551-025-01403-x. Epub ahead of print. PMID: 40473933.

CNIC & SOCIETY

La Dra. Silvia G. Priori recibe el Premio Valentín Fuster a la Innovación en Ciencia del ACC



La Dra. Silvia G. Priori recibió el Premio Valentín Fuster a la Innovación en Ciencia 2025 por el American College of Cardiology, en reconocimiento a sus extraordinarias contribuciones a la profesión cardiovascular.

El Premio Valentín Fuster a la Innovación en Ciencia reconoce a un miembro del American College of Cardiology que haya realizado contribuciones significativas a la medicina cardiovascular como defensor de la investigación científica, innovador en la difusión del conocimiento a través de mecanismos novedosos y portavoz internacional de la importancia de la investigación científica para mejorar la atención de los pacientes con enfermedades cardiovasculares y promover la salud del corazón.

Homenaje al Dr. Valentín Fuster en la Fundación Jiménez Díaz



El Dr. Valentín Fuster, Director General del CNIC, protagonizó la segunda sesión del ciclo de conferencias con el que la Fundación Jiménez Díaz (FJD) conmemora su 90 Aniversario. En una conversación con el Dr. Borja Ibáñez, director científico del CNIC y cardiólogo de la FJD, el Dr. Fuster reflexionó sobre la vocación médica, el valor de los mentores y la necesidad de una medicina más humana.

El Aula Magna del hospital acogió a casi 300 asistentes que escucharon atentamente el relato vital de Fuster, desde su infancia y formación en Edimburgo hasta su liderazgo en el Mount Sinai de Nueva York. "La tecnología

no puede sustituir la relación humana, sino complementarla. Debemos recuperar la mirada clínica, la exploración física y, sobre todo, la escucha al paciente”, afirmó, subrayando su apuesta por una medicina basada en la empatía y el servicio.

Día Internacional de la Mujer y la Niña en la Ciencia



El CNIC celebró el Día Internacional de la Mujer y la Niña en la Ciencia con actividades inspiradoras para fomentar vocaciones STEM, destacando el talento femenino y sus programas formativos.



Además, con motivo del Día Internacional de la Mujer (8 de marzo) y el Día Europeo para la Prevención del Riesgo Cardiovascular (14 de marzo), el CNIC organizó un evento especial dirigido a público general en el que se abordó la prevención del riesgo cardiovascular en la mujer.

Una investigación del CNIC sobre cardiotoxicidad en el cáncer gana el Premio AECC al mejor artículo científico 2024



El artículo titulado “Anthracycline Cardiotoxicity Induces Progressive Changes in Myocardial Metabolism and Mitochondrial Quality Control: Novel Therapeutic Target”, del que es primera autora la investigadora del CNIC Anabel

Díaz-Guerra, recibió el primer premio al mejor artículo científico de 2024 entre los adjudicatarios de las Ayudas Predoctorales AECC. La investigación, publicada en la revista JACC: CardioOncology, identificó posibles terapias para la cardiotoxicidad de las antraciclinas, un medicamento habitual para el tratamiento del cáncer, que se calcula que afecta a un tercio de las personas que sobreviven a un cáncer.

María Rubini (CNIC) defiende en el Parlamento Europeo una estrategia de salud cardiovascular con enfoque de género



Con motivo del Día Internacional de la Mujer, el Parlamento Europeo acogió el evento “Una llamada de atención: Tendencias clave y cuestiones políticas en salud cardiovascular para mujeres y niñas”, en el que se abordaron las desigualdades de género en enfermedades cardiovasculares. La Dra. María Rubini, cardióloga e investigadora del CNIC y presidenta del Grupo de Trabajo sobre Género de la Sociedad Europea de Cardiología, participó activamente con una intervención que subrayó la urgente necesidad de aumentar la concienciación, impulsar la investigación con perspectiva de género y fomentar la inclusión de mujeres en ensayos clínicos. Rubini hizo un llamamiento a los responsables políticos para integrar la perspectiva de género en el Plan de Salud Cardiovascular de la UE y en la Estrategia de Igualdad, posicionando al CNIC como una voz clave en la lucha por una salud cardiovascular más equitativa para las mujeres.

CNIC participa en la Jornada Internacional de transparencia en experimentación animal



CNIC participó en la Jornada Internacional de transparencia en experimentación animal, organizada por Asociación Europea para la Investigación Animal (the European

Animal Research Association, EARA), entidad internacional que subraya la importancia de la experimentación animal responsable, regulada y limitada a aquellos experimentos que todavía no puedan hacerse sin ellos.

El CNIC, en el Foro Europeo para la Ciencia, Tecnología e Innovación



El CNIC participó un año más de manera activa en el Foro Europeo para la Ciencia, Tecnología e Innovación (Foro Transfiere) 2025. Esta cita es el principal encuentro de I+D+i en el sur de Europa y su objetivo es compartir conocimiento científico y tecnológico, promover la innovación, conectar ciencia y empresa y, en definitiva, facilitar la transferencia del conocimiento para que los avances científicos y tecnológicos lleguen al día a día de las personas.

CNIC obtiene el distintivo 'Igualdad en la Empresa' (DIE) del Instituto de las Mujeres

El CNIC ha obtenido el distintivo "Igualdad en la Empresa" (DIE), otorgado por el Ministerio de Igualdad a través del Instituto de las Mujeres, en reconocimiento a su compromiso y excelencia en la aplicación de políticas de igualdad. Esta distinción, que tendrá una vigencia de cinco años, también supone la incorporación del CNIC a la Red DIE, una plataforma de intercambio de buenas prácticas entre las 197 organizaciones reconocidas por su labor en favor de la igualdad de trato y oportunidades entre mujeres y hombres en el ámbito laboral.



Programa 4º ESO en CNIC

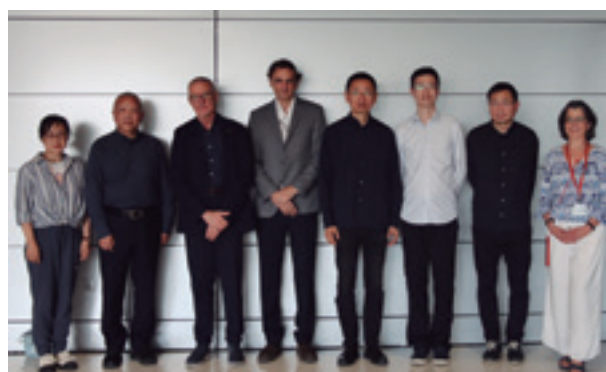


CNIC participa en el Programa 4ºESO+Empresa de la Comunidad de Madrid, abriendo sus puertas para ofrecer estancias educativas a estudiantes interesados/as de centros públicos o concertados. Este programa en CNIC busca acercar el sistema educativo al ámbito laboral de la investigación científica cardiovascular.

Visita de la Fundación Mapfre al CNIC



Visita de la Universidad de Shanghai al CNIC



Visita representación de Abogados del Estado al CNIC



TRAIN2GAIN
WHAT'S ON
INSIDE SCIENCE
CNIC & SOCIETY

cnicPULSE

#20

