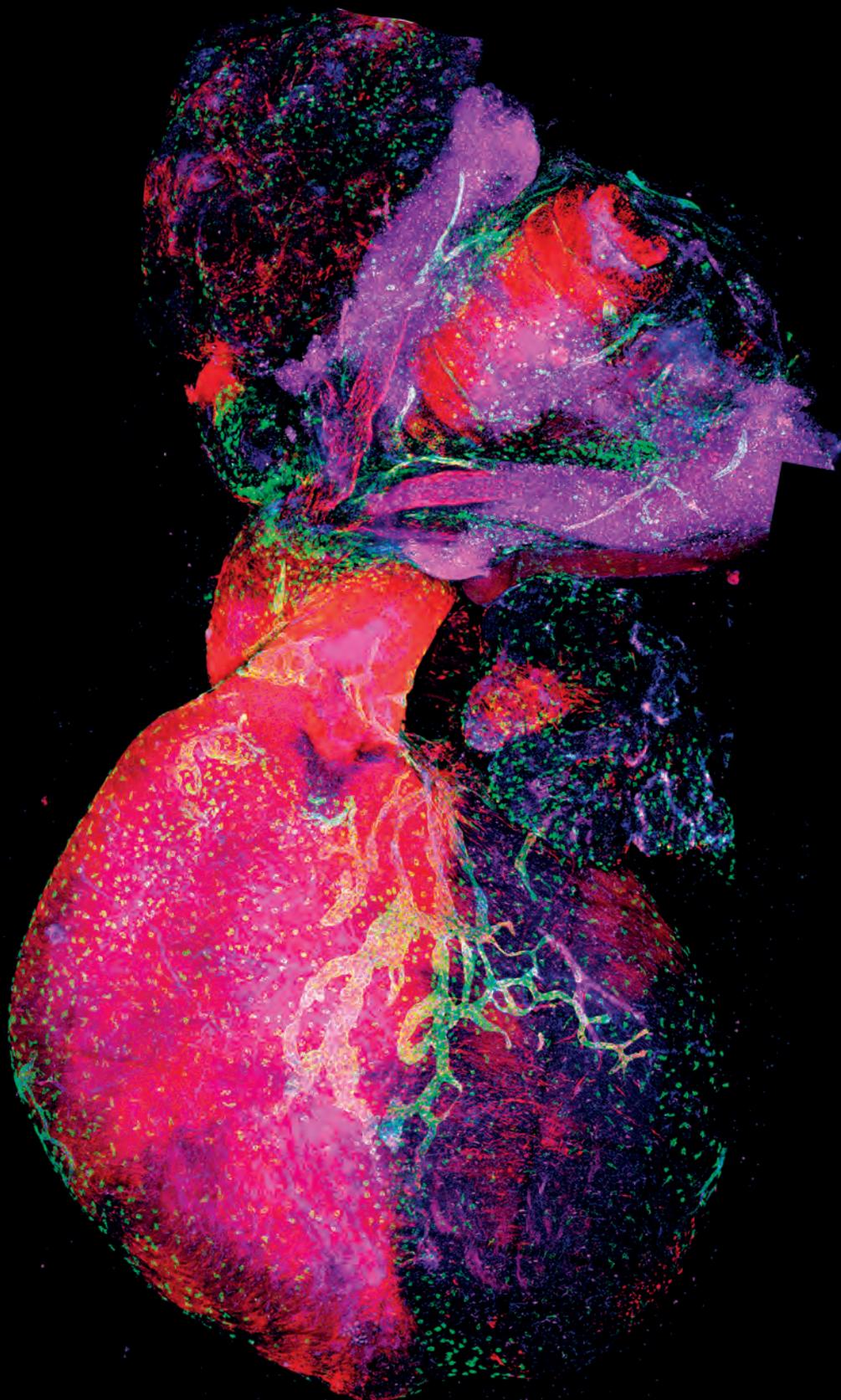




Cni **C** PULSE

NÚMERO 10

TRAIN2GAIN **WHAT'S ON**
INSIDE SCIENCE **CNIC & SOCIETY**



cnicPULSE NÚMERO 10

TRAIN2GAIN

- 2 Entrevista con la nueva directora del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Dra. Raquel Yotti
- 7 CNIC Conference: Nuevos conceptos del envejecimiento relacionado con la enfermedad cardiovascular
- 10 Cardiólogos marca CNIC

WHAT'S ON

- 12 Nadav Ahituv. "La tecnología CRISPR-Cas9 ha revolucionado en la forma en la que ahora podemos modificar el ADN o modularlo"
- 16 Ángela Nieto. "Que el talento se vaya fuera de España no es problema, siempre que pueda regresar"
- 20 María Ángeles Moro. "Bajo el nombre de demencia vascular o, mejor, deterioro cognitivo vascular, se engloban enfermedades diversas y mecanísticamente muy diferentes"

INSIDE SCIENCE

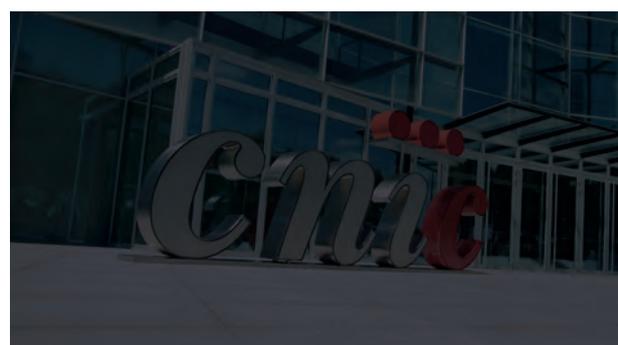
- 24 Excelencia en divulgación científica
- 34 CNIC y SEC impulsan un estudio para modificar la práctica clínica tras el infarto
- 36 CNIC y CNIO organizan una jornada para compartir conocimiento e impulsar sinergias
- 37 REANIMA: nuevo paradigma en la regeneración cardíaca

CNIC & SOCIETY

- 39 Miguel Torres se incorpora a la European Molecular Biology Organization – EMBO
- 40 La Fundación Bancaria La Caixa selecciona 2 proyectos del CNIC en su convocatoria "Proyectos de Investigación en Salud 2018"
- 41 Premios
- 45 Visitas



Fundación **pro**cnic



COLABORADORES

COMITÉ EDITORIAL
 Jorge Alegre-Cebollada
 Vicente Andrés
 Héctor Bueno
 Borja Ibáñez

REDACCIÓN
 Rafael Ibarra
 Edición de contenidos
 Fátima Lois

MAQUETACIÓN E IMPRESIÓN
 Netandcorp Creativos

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



Dr. Valentín Fuster

Director General del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC)

La Profesora **Margarita Salas** tiene razón

“Para tener suerte tienes que estar trabajando, aunque el trabajo no siempre te la asegure”. Es una frase de una de las mejores investigadoras que ha tenido la ciencia en España, la Profesora Margarita Salas, que falleció el pasado año. La Profesora Salas fue un ejemplo de lo que debe ser la investigación científica de excelencia: trabajo, esfuerzo y, por supuesto, talento. Porque no hay que olvidar que, en España, especialmente en el momento en el que ella comenzó su carrera, los investigadores, y por tanto la investigación, era algo casi ‘extraterrestres’.

Ha transcurrido mucho tiempo de esos años y la situación ha mejorado considerablemente. Pero ahora estamos en el momento, tras unos años ‘complicados’, de empezar a cuidar a las personas, a los investigadores, que son esenciales para retomar el camino de la ‘excelencia’. La Dra. Raquel Yotti, Directora del Instituto de Salud Carlos III, es muy consciente de la relevancia que tiene cuidar y promover el tejido científico en nuestro país. Pero no solo dentro de los centros de investigación, sino desde los hospitales, algo que desde el CNIC hemos promovido desde el momento de su creación a través de diferentes colaboraciones y convenios con hospitales de toda España y con sociedades científicas, como la Sociedad Española de Cardiología.

Asegurar que no sigamos perdiendo tejido científico en los centros asistenciales del sistema de salud y que, además, seamos capaces de crearlo es uno de los retos que está abordando la Directora del ISCIII para lo que se va a dotar de los recursos necesarios a través del nuevo Plan Estratégico que se están diseñando.

El CNIC participa de manera muy activa en esta idea de promover la investigación también fuera de los centros de investigación. A través de programas como CARDIOJOVEN, integrado dentro del Plan de Formación global que tenemos en el centro, cardiólogos con espíritu y talento investigador pueden seguir ejerciendo su vocación médica al mismo tiempo que progresan en su carrera investigadora. Algo que yo mismo llevo haciendo años y en lo que estoy firmemente comprometido como Director General del CNIC.

Como señala la Profesora Ángela Nieto en este número: Para investigar, “hay que tener resiliencia, paciencia y constancia. Estas tres cosas juntas no son fáciles o son duras, pero las recompensas se obtienen tras el esfuerzo”. Mejor es difícil expresarlo.

Margarita Salas es, y seguirá siendo, un referente de la investigación en España, una investigación que cuenta con profesionales de alto nivel y mucho talento pero que, sin embargo, no siempre recibe el apoyo que precisaría.

“Un país sin investigación es un país sin desarrollo”, solía decir en ocasiones la Profesora Salas. Por eso, el mejor homenaje, sería seguir la senda marcada por ella y proveer a la investigación de las herramientas y recursos necesarios. Si no se toman las medidas necesarias para hacerlo posible, nos quedaremos sin futuro.

Raquel Yotti

Directora del Instituto de Salud Carlos III



“El **reto más importante** para el **ISCIII** es asegurar que no sigamos perdiendo tejido científico y que, además, seamos capaces de crearlo”

La Dra. Raquel Yotti, investigadora clínica del Sistema Nacional de Salud, Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid y especialista en cardiología, es desde de 2018 Directora del Instituto de Salud Carlos III.

Hasta su nombramiento, era jefa de Sección de Cardiología Clínica en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) y desempeñaba labores docentes como profesora asociada del Departamento Bioingeniería e Ingeniería Aeroespacial de la Universidad Carlos III de Madrid.

Su carrera investigadora ha estado íntimamente vinculada al ISCIII desde su comienzo, habiendo sido beneficiaria de diferentes acciones de la Acción Estratégica en Salud. Además, ha sido miembro de la Comisión Técnica de Evaluación de Enfermedades Cardiovasculares de la Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación desde el año 2014 y ha participado como evaluadora externa de grupos de investigación de la Agencia Andaluza del Conocimiento. Es autora de más de 50 artículos científicos en revistas del primer cuartil de su área de especialización.

La Dra. Yotti es experta en cardiopatías de base genética y en imagen cardíaca multimodalidad. A lo largo de los últimos años su actividad asistencial ha estado focalizada en la atención directa de los pacientes y sus familias en las consultas de cardiopatías familiares, así como a la realización de pruebas diagnósticas complejas, como resonancias magnéticas cardíacas e interpretación de estudios genéticos. También ha sido responsable operativo de la coordinación de los Centros de Referencia Nacional (CSUR) de Cardiopatías Familiares y de Cardiopatías Congénitas del Adulto del HGUGM.

Por razón del cargo, la Dra. Yotti ostenta también la Vicepresidencia de los Patronatos de las Fundaciones del Sector Público Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas Carlos III (CNIO) y Centro de Investigación en Enfermedades Neurológicas (CIEN), así como la Presidencia del Consejo Rector del Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER).

Lleva más de dos años al frente del Instituto de Salud Carlos III, el principal organismo público de investigación biomédica en España. ¿Cómo valoraría esta etapa?

Ha sido un año apasionante en el ámbito personal. La posibilidad de estar viendo cómo se gestionan los recursos que tiene el estado para investigación biomédica es una oportunidad extraordinaria, especialmente en mi caso que vengo del 'otro lado', de la investigación en los hospitales, y conozco en primera persona las dificultades a las que se enfrentan los investigadores cada día. Poder tener la oportunidad de cambiar, en cierta manera, la forma en la que se administran los recursos y, sobre todo, construir elementos nuevos, sobre lo que ya está asentado, porque el ISCIII lleva mucho años trabajando en este sentido, y poder imaginar otras vías de apoyar la investigación que se hace no solo en los centros de investigación, sino en los hospitales, ha sido, y es, un reto ilusionante que he afrontado con muchas ganas y con esperanza, especialmente para que en el futuro próximo podamos incluir elementos que cambien la realidad de la investigación en esta país.

“Somos muy conscientes que hay que seguir apostando por las enfermedades cardiovasculares y las oncológicas, pero sabemos que hay que desarrollar un plan para las enfermedades neurológicas”

¿Cuál es el mayor reto que le gustaría lograr durante su mandato? ¿Qué cuestiones urgentes ha tenido que resolver?

Hay un reto fundamental, que son las personas, los investigadores. A lo largo de los últimos 10 años, especialmente en los últimos 5, hemos vivido en nuestro país un cúmulo de dificultades para los investigadores que tratan de hacer ciencia desde los hospitales. También las han padecido los investigadores de los centros de investigación, aunque son de distinta índole. En mi opinión, el reto más importante para el ISCIII es asegurar que no sigamos perdiendo tejido científico en los centros asistenciales del sistema de salud y que, además, seamos capaces de crearlo.

Y cuando hablamos de tejido científico nos estamos refiriendo a científicos de todas las disciplinas que están investigando en los hospitales, pero también a clínicos, enfermería o personal sanitario que consideren que la investigación es parte de su labor. Para todas estas personas

debe existir el tiempo y los recursos necesarios, además, por supuesto, de un reconocimiento a su labor.

Hay otros muchos retos, pero el fundamental es conseguir que se pueda hacer investigación en España; y para ello hacen falta investigadores clínicos, traslacionales... Necesitamos que en los centros asistenciales haya ingenieros, biólogos, etc., todo tipo de investigadores que se dedican a la salud que interactúen con los investigadores que están a pie de cama. Y para eso se crearon los Institutos de Investigación Sanitaria; pero necesitamos crear alianzas y programas de intercambio con los centros de excelencia de este país, como el CNIC; eso es fundamental. Precisamos que los investigadores que están tratando a los pacientes se encuentren muy cercanos a las personas que hacen ciencia de excelencia en estos centros. Y, también muy importante, debemos crear puentes más allá de las dificultades administrativas que tenemos en este momento.

El ISCIII no dispone actualmente de un Plan estratégico. ¿Cómo será el que están elaborando?

Desde hace tiempo estamos trabajando en el nuevo Plan Estratégico. Tenemos ya un borrador que es fruto de todas las interacciones que hemos llevado a cabo desde el Comité de Dirección del ISCIII con la comunidad científica, con los directores de los centros de investigación, los institutos de investigación sanitaria, CIBER, los ministerios, etc.

La idea es compartirlo con todos ellos antes. Pero puedo avanzar que en él va a tener una relevancia capital el apoyo a los investigadores y a sus carreras investigadoras para lograr una situación estable para todas estas personas que se dedican a la investigación. Además, vamos a agilizar, modernizar y facilitar todo lo que tiene que ver con la gestión.

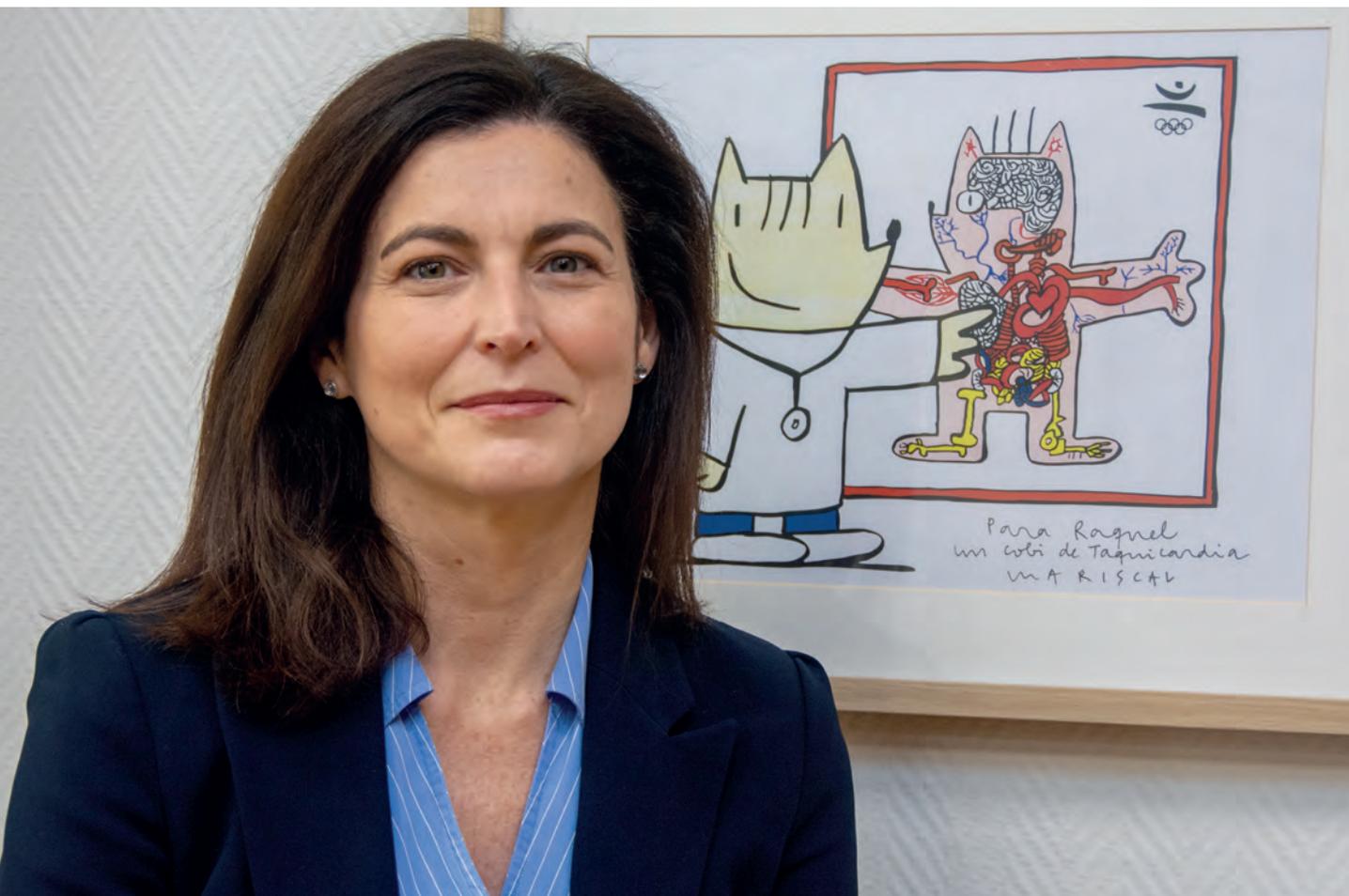
¿Cuáles van a ser sus líneas básicas?

Hemos identificado las funciones del ISCIII y hemos diseñado cuatro bloques estratégicos verticales y cuatro áreas transversales.

El primero tiene que ver con nuestra capacidad de hacer política científica; es decir, la función y coordinación y vertebración de la investigación en el Sistema Nacional de Salud (SNS).

Se trata de abordar las carreras de los científicos en los hospitales, la capacidad de formar médicos investigadores, como se hace en centros como el CNIC. Además, se afrontará la pertinencia y estrategia que tienen que tener todas las estructuras colaborativas, REDES, CIBER, etc. Queremos emprender aspectos como el recambio generacional.

El segundo bloque está centrado a lo que somos en tanto organismo público de investigación y profundiza más en las temáticas de investigación. Somos muy conscientes que hay que seguir apostando por las enfermedades cardiovasculares y las oncológicas, pero también sabemos que hay que desarrollar un plan para las enfermedades neurológicas. Estos son actualmente los tres pilares de carga de enfermedad.



“Es inexcusable que el ISCIII no tenga un Plan Estratégico, un Comité Asesor externo y unos objetivos a largo plazo”

Pero además, hay una serie de áreas en las que queremos avanzar: desarrollo de terapias avanzadas, que estamos trabajando ya con el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; convertirnos en un agente muy activo en el desarrollo, pero también en implementar mecanismos para que la investigación académica revierta en salud, algo que se relaciona con la innovación, la propiedad intelectual, la medicina personalizada, etc.; salud digital y cronicidad, es decir, como se está transformando la sociedad y la medicina y se están creando nuevas oportunidades que, desde luego, es algo muy transversal; salud y medioambiente o cómo la influencia de agentes externos determinan la salud humano y aspectos biológicos que tienen que ver con el genoma y el epigenoma, también muy transversal, y, por último, salud global, entendida como salud pública más allá de las fronteras y de las disciplinas de la salud.

¿Es posible un ISCIII más participativo?

Hay aspectos importantes que el ISCIII tiene que desarrollar en consonancia con los principios de Investigación e Innovación Responsables (RRI), como es una gobernanza más horizontal y más participativa. Para eso vamos a cerrar unas estructuras estables de participación y de asesoría científica. Hay que considerar que el ISCIII, como tal, no tiene un Comité Científico Asesor Externo, algo llamativo y extemporáneo. Las razones pueden ser múltiples, como que el ISCIII es muchas cosas: organismo financiador, un instituto de salud pública, agente de políticas científica que toma decisiones, etc. Entonces, ¿qué comité hago y para qué? Es complejo, pero vamos diseccionar el problema y crear una serie de comités de asesoramiento científico o asesoramiento estratégico en función de las funciones del ISCIII.

Desde luego que es importante que exista un Comité Científico Asesor Externo que nos asesore en los programas de investigación y docencia que se desarrollan en el ISCIII en tanto que Organismo Público de Investigación. Pero además plantearemos la creación de un comité estratégico, en el que participará también la sociedad civil, que nos ayudará a diseñar la estrategia de la investigación en red, colaborativa y biomédica en todo el país que nos aporten ideas y, por supuesto, científicos que miren más allá de sus disciplinas con generosidad. Menos enfocado a lo que hacemos como Organismo Público de Investigación (OPI) y más a lo que hacemos como coordinadores, financiadores y vertebradores de la investigación biomédica.

¿Cómo de complejo resulta gestionar un centro tan especial como el ISCIII?

La gestión es importante. En primer lugar, necesitamos contar con un presupuesto suficiente. Y estamos estudiando elementos que nos van a facilitar la gestión: aquí estamos avanzando en administración digital, simplificación de procedimientos internos...

Además, dentro del Plan Estratégico hay un plan de infraestructuras: científicas, arquitectónicas, hemos acabado de terminar el campus de Majadahonda, vamos a construir una nueva Escuela Nacional de Sanidad a la que queremos dar un nuevo carácter más moderno, etc.

¿Qué puede aportar la investigación española al cumplimiento de los objetivos de desarrollo de la ONU para 2030?

Otro eje del Plan es investigación e innovación responsable y objetivos de desarrollo sostenible, que tiene que ver con una forma de hacer ciencia, orientada hacia la sociedad para que dé respuestas a las necesidades, expectativas y valores de la sociedad. En este apartado incluimos igualdad de género, participación.

¿Para cuándo estará disponible un borrador definitivo?

El borrador se presentó el 11 de diciembre y se ha abierto a la participación de los profesionales del ISCIII, directores de centros, investigadores, claustro, etc., pero también externamente a los Institutos de Investigación Sanitaria, Fundaciones, CIBER, etc. con el fin de recibir aportaciones. Deseamos que para primavera de 2020 haya un borrador que esperamos que sea ratificado por el consejo rector. El objetivo es que se trate de un Plan que tenga legitimidad, porque uno de los elementos que a veces dificulta el funcionamiento es que la dirección del ISCIII está sujeta a cambios con los ciclos políticos y queremos que, al tener mucha legitimidad, esté más allá de los directores o directoras. Es decir, un marco de trabajo muy estable que vaya marcando hitos y que facilite que, si hay un cambio en la dirección, exista ya una hoja de ruta.

Personalmente es algo que he echado de menos. Con cada cambio de dirección parece que hay una pérdida de

movimiento, y eso no nos lo podemos permitir. Cuando llegué al cargo vimos qué es lo que podíamos construir sobre lo que había realizado el anterior director. Y, afortunadamente, es algo que se ha hecho a lo largo de los años. Se ha construido sobre lo que ya se había edificado antes.

En el ISCIII se hace política científica, que es algo muy fácil de compartir. Yo espero que la persona que me sustituya disponga ya de un plan estratégico estable para poder trabajar.

En definitiva, queremos un plan para 5 años 2020-2024. Tenemos todo el 2020 para compartirlo y rodarlo. Es inexcusable que el ISCIII no tenga un Plan Estratégico, un Comité Asesor externo y unos objetivos a largo plazo.

Investigación transversal: al paciente como centro

Siempre ha habido una separación muy artificial entre los investigadores que hacen investigación más experimental y aquellos que están más cerca de los pacientes. Necesitamos cambiar el concepto y hacer que todos los investigadores trabajen y colaboren por un mismo objetivo, ya sea en el CNIC o en los centros asistenciales, y compartan un proyecto. Y para ello hace falta compartir lenguaje, un espacio y crear confianza y un entorno en el que todos se sientan importantes. Y esto lleva tiempo. Es necesario crear estructuras y programas para que la colaboración sea una realidad.

Talento: recuperar y promover. ¿Qué importancia tiene el capital humano en el ISCIII?

Hemos iniciado una serie de reuniones, llamadas Foro de Institutos de Investigación Sanitaria, que son un espacio de participación en el que intervienen los directores científicos y gerentes de los 31 institutos de investigación sanitaria, y también algunos actores claves de cada organismo. Pretendemos que sea un espacio de trabajo compartido y que haya dos reuniones al año. ¿Y qué es lo que nos preocupa? Lo primero que nos planteamos es la pérdida de tejido científico que se está produciendo en los hospitales y las carreras de los investigadores. Estamos elaborando un documento para trabajar en esto. Hay más temas, que se presentarán en la reunión en verano de 2020 en un curso de la Universidad Internacional Menéndez y Pelayo (UIMP).

Como parte del foro estable están los pacientes. Estamos trabajando en un nuevo modelo de evaluación para las acciones necesarias en salud y una de las cosas más llamativas es que los pacientes van a formar parte de las comisiones técnicas de evaluación.

Mujer y ciencia. ¿Romper el techo de cristal es una tarea conjunta?

Hemos creído durante muchos años en que el techo de cristal es que el que tenía cada mujer a nivel individual, con lo que dejamos en sus propias capacidades romperlo. Pero el techo no es individual, sino que es un techo que tenemos

TRAIN2GAIN

en la sociedad y que se sustenta con unas columnas. Tiene que ver con la educación, la corresponsabilidad, aspectos laborales, salarios... Si somos capaces de derribar esas columnas vamos a eliminar el techo no para una mujer, sino para todas. O al menos lo vamos a poner más alto.

Además, si no lo hacemos así vamos a crear más distorsión al focalizar el problema en las mujeres cuando es un problema de la sociedad. Hablamos de feminismo y ahora estamos empezando a tener un concepto de feminismo mucho más inclusivo. El feminismo actual es igualdad de derechos y de oportunidades. No se trata de crear un espacio para mujeres para que ellas luchen por sus derechos. Incluso en la elaboración de los Planes de Igualdad en las Instituciones, a menudo solo participan mujeres. Necesitamos que esto sea una tarea de todos: hombres y mujeres.

“El feminismo actual es igualdad de derechos y de oportunidades. No se trata de crear un espacio para mujeres para que ellas luchen por sus derechos”





CNIC Conference: nuevos conceptos del envejecimiento relacionado con la enfermedad cardiovascular

El envejecimiento de la población es uno de los fenómenos demográficos más importantes de nuestro tiempo. Su impacto global es médico, social y económico. La edad, además, se considera uno de los factores de riesgo más importantes para la enfermedad cardiovascular y, sin embargo, los mecanismos subyacentes siguen sin estar totalmente comprendidos.

La edad avanzada tiene una conexión con los factores de riesgo tradicionales: cuanto mayor somos, más tiempo estamos expuestos a ellos. Pero esto no es suficiente para explicar por qué el envejecimiento aumenta el riesgo cardiovascular. El colesterol, la vida sedentaria o la mala alimentación son factores de riesgo cardiovascular; sin embargo, en los últimos años se ha demostrado que el envejecimiento, por sí mismo, es una de causas principales.

Del 24 al 26 de octubre se celebró en el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) una nueva edición de la CNIC Conference, titulada 'Nuevos conceptos en enfermedades cardiovasculares relacionadas con la edad'.

Organizada por tres investigadores del CNIC, Vicente Andrés, José J. Fuster y Andrés Hidalgo, y el profesor de la Universidad de Columbia (EEUU), Allan Tall, la reunión acogió a expertos mundiales en el campo del envejecimiento relacionado con la enfermedad cardiovascular.

Una de las enfermedades más afectadas por el envejecimiento es la patología cardiovascular. De hecho, ya se considera el factor de riesgo más importante para esta enfermedad

TRAIN2GAIN

En los últimos años se han publicado estudios sobre una serie de mecanismos específicamente ligados al envejecimiento que son completamente independientes de los factores de riesgo tradicionales. Estos nuevos mecanismos, que son relevantes tanto en la enfermedad cardiovascular como en la cerebrovascular, son completamente independientes de los que se conocían hasta ahora y, por lo tanto, abren la puerta a terapias y estrategias de prevención que sean totalmente diferentes.

Además del Dr. Valentín Fuster, Director del CNIC, entre los participantes a este foro científico destacó la presencia Dr. Filip Swirski, de la Universidad de Harvard, Costantino Iadecola, de la Escuela de Medicina Cornell de Nueva York, y Paul Frenette, del Albert Einstein College of Medicine, que pronunció la Conferencia magistral de The Company of Biologist (COB), y los investigadores españoles expertos en envejecimiento y enfermedades cerebrovasculares, la Dra. M. Ángeles Moro, de la Universidad Complutense



Entre estos mecanismos destacan: la relación entre la senescencia celular y la enfermedad cardiovascular; las alteraciones entre el sistema vascular-neural-inmune como causa de enfermedades neurodegenerativas asociadas a la edad; las mutaciones somáticas, hematopoyesis clonal y la ECV, o las alteraciones en la hematopoyesis durante el envejecimiento y su papel en la ECV.

No obstante, los expertos recordaron que no se trata de obviar la importancia que tiene la prevención de los factores de riesgo tradicionales, que han permitido disminuir en gran medida la mortalidad por estas enfermedades. No hay que olvidar que nuestro estilo de vida es algo que sí podemos cambiar.

La edad, además, se considera uno de los factores de riesgo más importantes para la enfermedad cardiovascular y, sin embargo, los mecanismos subyacentes siguen sin estar totalmente comprendidos.

de Madrid (UCM) y el Dr. Manuel Serrano, del Instituto de Investigación Biomédica (IRB) de Barcelona, que fue el encargado de la Conferencia magistral EMBO.

The Company of Biologist (COB) premió a la mejor charla corta y al mejor póster. Los galardonados en esta ocasión fueron, respectivamente, Magda Hamczyk, y Álvaro Macías, ambos investigadores del CNIC. Los comités de evaluación de los premios estuvieron formados por ponentes sin conflicto de interés con los trabajos a evaluar: Comité premio de poster: Sidd Jaiswal, Hartmut Geiger, Chloé James y Esther Lutgens; Comité charla corta: Paul Frenette y Andrés Hidalgo.

Regeneración Cardíaca: de los mecanismos a la terapia

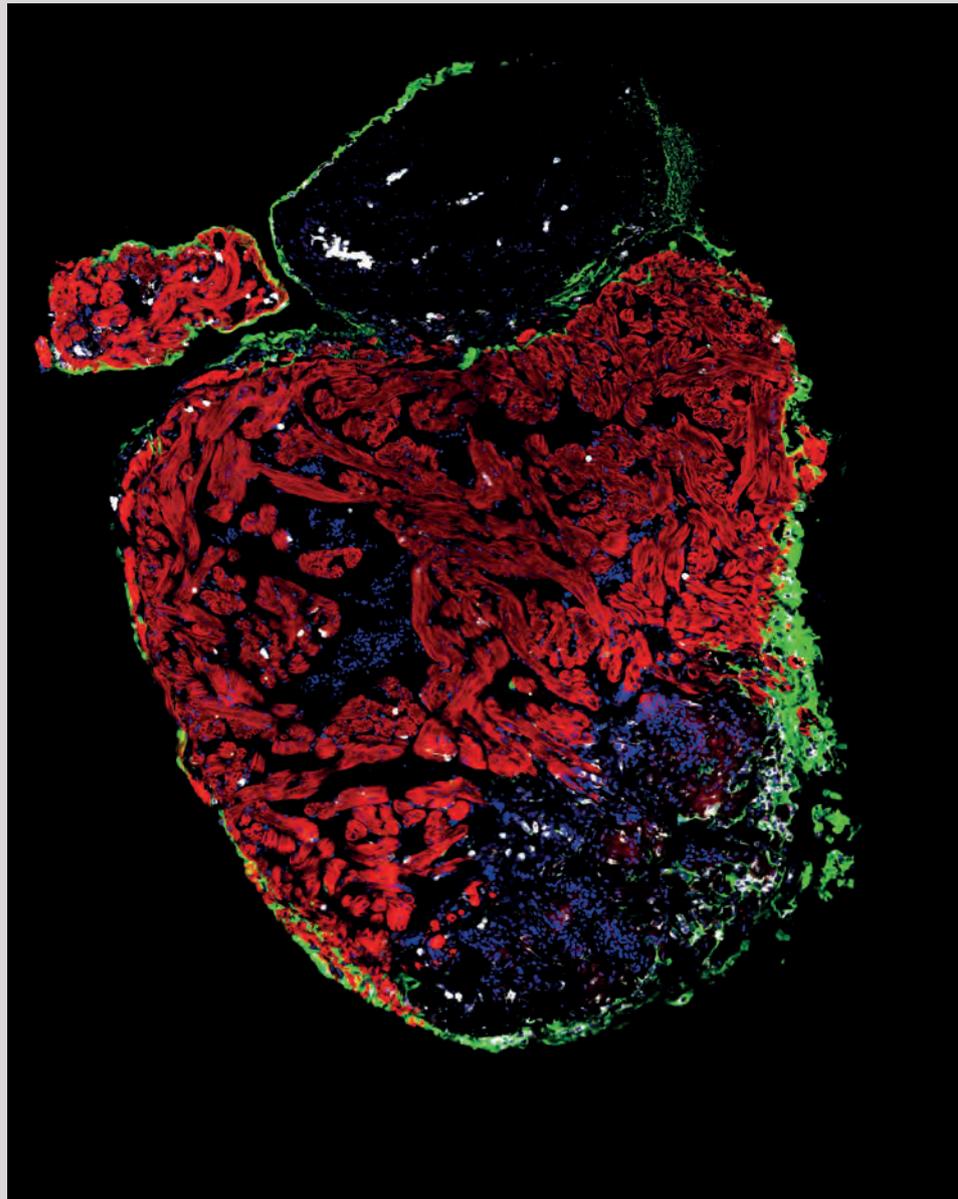
La CNIC Conference 2020 se celebrará el próximo mes de abril en el CNIC bajo el título 'Regeneración Cardíaca: de los mecanismos a la terapia'

En esta Conferencia, se abordarán en profundidad las bases mecanicistas y fisiológicas de la capacidad regenerativa cardíaca desde una perspectiva evolutiva, evolutiva y fisiológica.

El programa incluye los últimos avances en la comprensión de los mecanismos subyacentes a la reparación cardíaca en los organismos que se regeneran naturalmente y cómo se pueden estimular en los mamíferos que no se regeneran. La conferencia también revisará las estrategias regenerativas traducciónales actuales, que incluyen terapia génica, administración modificada de ácido nucleico, ingeniería de tejidos y reprogramación celular.

El foro será un escenario ideal para abordar críticamente las controversias recientes en el campo de las células madre cardíacas y el fracaso hasta ahora en la traducción exitosa de las terapias experimentales en un beneficio clínico.

La conferencia está organizada por Miguel Torres, del CNIC; Hesham Sadek, del Centro Médico de la Universidad Southwestern de Texas (EE.UU.); Elly Tanaka, del Instituto de Investigación de Patología Molecular de Viena (Austria); Nadia Mercader, de la Universidad de Berna, y Mauro Giacca, del Centro Internacional de Ingeniería Genética y Biotecnología (Italia).



Cardiólogos marca CNIC



La formación es un objetivo primordial en el CNIC, por lo que el centro ha desarrollado un Plan de Formación global, denominado CNIC-Joven, que cubre todos los niveles, desde la enseñanza secundaria hasta la formación de postdoctorales y profesionales jóvenes. Un plan diseñado para acercar la investigación biomédica a los jóvenes y crear una cantera de futuros investigadores de excelencia en el área cardiovascular.

El CNIC realiza esfuerzos excepcionales para identificar y capacitar a los jóvenes más brillantes para crear un grupo de excelentes investigadores, del presente y del futuro, en el campo cardiovascular. El plan integral de capacitación de CNIC, CNIC-JOVEN, capacita a alrededor de 500 participantes por año a través de programas y cursos.

Cubre todos los niveles, desde la educación secundaria hasta la formación de becarios y médicos posdoctorales; complementa regional, programas de

capacitación nacionales e internacionales en los que el CNIC actúa como centro anfitrión.

Los objetivos son promover la vocación científica, estimular las carreras científicas de los jóvenes en biomedicina cardiovascular y completar la formación de los doctores en investigación básica y traslacional.

Y para favorecer la incorporación al CNIC a cardiólogos en formación, el CNIC se lleva a cabo programas de formación en colaboración con la Sociedad Española de Cardiología (SEC): res @ cnicsec, que ofrece estancias de 2 meses a becarios de primer y segundo año para familiarizarse con los proyectos de investigación del CNIC; e INVESMIR, dirigida a los becarios del último año para que lleven a cabo un proyecto de investigación de 4 a 6 meses. Los programas avanzados de CNIC para los médicos son CARDIOJOVEN, Valentín Fuster y PostMIR SEA / CNIC.

Xavier Rosselló fue el primer cardiólogo en participar en el programa CARDIOJOVEN cuando éste se relanzó en 2017. Anteriormente, hubo un programa Cardiojoven en 2008 y 2009, pero en 2017 se volvió a convocar con la cofinanciación de la Sociedad Española de Cardiología (SEC).

“Yo ya conocía el CNIC, porque en 2013 participé en el programa INVESMIR, durante el cual me integré en el grupo que dirige el Dr. Borja Ibáñez, director de Investigación Clínica del CNIC”, señala el Dr. Roselló.

INVESMIR ofrece a los médicos residentes senior la oportunidad, durante su período de especialización, de continuar su capacitación a través de un proyecto de investigación en uno de los laboratorios del CNIC. Un objetivo importante es que los participantes establezcan contactos y colaboraciones con los investigadores del CNIC que los respaldarán, después de completar su capacitación

de especialización MIR, en la búsqueda de sus proyectos de investigación propios en sus centros dentro del Sistema Nacional de Salud.5.

Después de la residencia en el Santa Creu i San Pau de Barcelona, “estuve tres años en Londres con diferentes becas y me presenté a la convocatoria de 2017 de CARDIOJOVEN”.

CARDIOJOVEN es un curso organizado en colaboración con la SEC que persigue fomentar la investigación traslacional de alta calidad en el área cardiovascular en los centros del Sistema Nacional de Salud de España. Especialmente dirigido a cardiólogos que aspiran a realizar trabajos clínicos y de investigación avanzados en cualquier centro del SNS español, ofrece un período de capacitación para obtener un máster en epidemiología en la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres.

Xavier realizó el máster en la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres bajo la tutela del profesor Stuart Pocock.

“El Programa CARDIOJOVEN SEC-CNIC me ha permitido estudiar un máster en Medical Statistics en la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres y publicar 35 artículos científicos desde su inicio, 24 de ellos en el último medio año”, afirma Xavier.

Esta especialización que ha adquirido, reconoce, le ha permitido profundizar en fundamentos metodológicos y estadísticos, así como llevar a cabo investigación clínica con profesionales de alto nivel. “Mi perfil profesional actual es muy especializado, lo que me permite participar en muchos estudios de investigación, tanto básicos como clínicos”.

De hecho, el Dr. Roselló forma parte del Comité de Estadística del Proyecto PESA-CNIC-Santander, es Coordinador en el Estudio REBOOT, (TREATment with Beta-blockers after myOcardial infarction withOUT reduced ejection fracTion (REBOOT)), entre otros desempeños.

Actualmente está en su último año del Programa CARDIOJOVEN SEC-CNIC y compagina su labor investigadora

en el CNIC con la asistencial en el Hospital de Son Espases de Palma de Mallorca.

“Mi valoración global de los programas formativos SEC-CNIC es muy positiva: es una apuesta por generar y recuperar jóvenes investigadores en un entorno crecientemente competitivo”. Y añade: “yo soy un claro producto del CNIC. Mi carrera profesional está ligada al centro que, además, me ha abierto las puertas para la obtención de diferentes becas y que, gracias a sus programas, me ha permitido regresar a España a hacer mi trabajo, tanto clínico como de investigación”.

La atracción y retención de talentos es uno de los objetivos de estos programas del CNIC. Más del 30% de los participantes en el programa internacional de pasantías de verano para estudiantes universitarios regresa a CNIC para completar su tesis de maestría o doctorado, y más del 70% de los participantes del programa de maestría de CNIC se inscribe en el programa de doctorado de CNIC.

Alrededor del 30% de los participantes de INVESMIR continúan colaborando con grupos del CNIC en proyectos de investigación.

Más de 100 estudiantes aprovechan el programa **ACÉRCATE** del CNIC

Un total de 112 estudiantes, 41 varones y 71 mujeres, se han beneficiado hasta ahora del programa ACÉRCATE, que organiza el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) dentro de su Plan de Formación CNIC-Joven. El objetivo de este plan, una apuesta personal del director general del centro, Dr. Valentín Fuster, que comenzó hace ya 14 años, es atraer y formar a los jóvenes más brillantes desde las edades más tempranas para crear una cantera de investigadores de excelencia en el campo de la investigación cardiovascular.

El programa está dirigido a los estudiantes de bachillerato con una media de 10 en 1º y 2º de Bachillerato. La convocatoria, abierta a bachilleres de todo el territorio nacional, se resolvió en 2019 a favor de 5 alumnas y 3 alumnos de los 50 que reunían los requisitos y solicitaron participar en el programa: dos alumnas fueron de la Comunidad Valenciana, Madrid, Castilla y León, Canarias, Andalucía y del País Vasco.

En esta ocasión, los ocho jóvenes estudiantes fueron: Ismael Gómez Muñoz, Arianna Arbona Amalfitano, Celia Fernández Pérez, Miguel Marijuan Santamaría, María Gutiérrez Peláez, Marina Rodrigo Varela, Guillermo Azcárraga Aranegui y Cleidy De Assis Gallardo.



El Dr. Fuster considera que empezar el programa de formación en etapas educativas tan tempranas es clave para atraer a los investigadores del futuro porque los jóvenes son el “futuro de la investigación en nuestro país”.

Este programa es el que se dirige a la captación de talento más joven de todos los de formación que hay en el CNIC. El apoyo sostenido de la Fundación Pro CNIC es indispensable para que, año tras año, pueda seguir celebrándose y captando el talento desde la etapa más precoz. “Estamos muy satisfechos de este concepto que comenzamos hace ya 14 años”, añade el Dr. Fuster. Y, concluye, “así, si tienen ese ‘gusano’ de la investigación, les animamos a seguir adelante”.

Nadav Ahituv

Laboratorio de Bioingeniería
y Ciencias Terapéuticas
del Instituto de Genética
Humana de la Universidad
de California en San
Francisco-UCSF (EEUU)



“La **tecnología CRISPR-Cas9** ha revolucionado en la forma en la que ahora podemos modificar el ADN o modularlo”

El Dr. Nadav Ahituv es un genetista / genómico que utiliza herramientas computacionales y genómicas avanzadas para caracterizar cómo la variación en los elementos reguladores de genes conduce a la enfermedad humana. En su laboratorio de Bioingeniería y Ciencias Terapéuticas del Instituto de Genética Humana de la Universidad de California en San Francisco-UCSF (EEUU) emplea diferentes tecnologías genómicas, como ARN-seq, ChIP-seq, ATAC-seq y CRISPR / Cas9, para caracterizar los elementos reguladores de genes. Para determinar funcionalmente estos elementos, trabaja en diversos sistemas modelo, como pez cebra, ratón y cultivos celulares. Además, ha creado y está desarrollando tecnologías que permiten los análisis masivos, en paralelo, de miles de secuencias. Sus principales líneas de investigación se centran, entre otras, en las mutaciones reguladoras de genes y su relación con las malformaciones de extremidades humanas, la obesidad, las enfermedades mentales y la respuesta a fármacos.

“Soy muy optimista y creo que vamos a entrar en la era dorada de la terapia génica”

¿Cuál es su área de investigación actual?

Mi trabajo se centra en la búsqueda de elementos reguladores; es decir, secuencias que dicen a los genes cuándo activarse y cuándo no. Básicamente queremos encontrar mutaciones en los genes que promueven las enfermedades en el ser humano o que hacen que existan diferencias entre las diferentes especies, ya que las enfermedades están relacionadas con estos reguladores que se encargan del apagado y encendido de los genes.

¿Cómo se interesó por la genética y su relación con las enfermedades humanas?

Tiene mucho que ver con mi propia enfermedad. A los 13 años me diagnosticaron escoliosis severa. Mi primer tratamiento fue un corsé para mi columna, algo que, para un adolescente, no es precisamente agradable. Pero no funcionó, ya que mi curvatura era superior a los 50º, por lo que precisé cirugía a los 16 años. Mi hermana más pequeña también tuvo este problema. De ahí viene mi interés por los genes y por la genética, las enfermedades genéticas, etc.

¿Tiene algún proyecto de investigación en esta enfermedad?

Aunque hasta ahora nunca he trabajado en la escoliosis, hace tres años iniciamos una línea de investigación en esta enfermedad porque pensamos que muchas de las mutaciones que conducen a la escoliosis están causadas por elementos reguladores que apagan y encienden los genes. Ahora tenemos un gran proyecto en este campo.

¿Cuál es la situación actual de la genética y qué posibilidades reales de tratamiento ofrecen las técnicas actuales de modificación genética?

Hay muchas enfermedades en las que el problema se origina por la dosis del gen; es decir, el gen no se expresa en los niveles necesarios y eso genera una serie de eventos que provocan una enfermedad. Nosotros trabajamos para emplear esos elementos reguladores con el objetivo de revertir esta situación y promover la expresión de un gen, al aumentar o reducir su expresión. Tenemos estudios, algunos recientes, en los que hemos activado estos elementos reguladores para superar un déficit de expresión en el gen y, así, aumentar la expresión de ARN o de proteínas.

Se habla mucho sobre la modificación genética y sus posibles riesgos. ¿Cuáles son?

Al principio la terapia genética generó muchas expectativas entre la comunidad científica, y en la sociedad también, pero con el tiempo se desinflaron dichas expectativas por temas relacionados con su seguridad o eficacia. Pero la situación ha cambiado bastante. Llámame optimista si quieres, pero con las actuales herramientas, como la tecnología CRISPR-Cas9, y aun considerando que habrá algún contratiempo, vamos a avanzar más rápidamente y de una forma más segura.

“Si logramos utilizar esta técnica en una única persona para tratarla sería la persona más feliz del mundo”

Actualmente trabaja en muchas áreas: malformaciones de extremidades humanas, obesidad, autismo, etc. ¿Cuál es la más prometedora?

Todos sabemos que el paso del laboratorio a la clínica puede llevar años. Pero afortunadamente, hoy día tenemos a nuestra disposición una serie de tecnologías que hacen que este proceso sea menos lento. Por ejemplo, la terapia génica se ha beneficiado de las vías de administración innovadoras a través de virus, que son actualmente mucho más seguras que hace unos años. La tecnología CRISPR-Cas9 ha supuesto algo revolucionario en la forma en la que ahora podemos modificar el ADN o modularlo, que es lo que nosotros hacemos en nuestro laboratorio. Confío en que, gracias a todos estos progresos, el tiempo de espera que hay actualmente entre los hallazgos en el laboratorio y su aplicación clínica sea más breve. Porque si miramos atrás, por ejemplo, hace años se empezó hablar de la modificación del ARN, pero han pasado 20 años para que se haya aprobado la primera terapia de ARN en la clínica. Toma su tiempo, pero basta mirar lo que está ocurriendo actualmente con la terapia genética para ver que se están acortando los tiempos. Por ejemplo, la FDA acaba de aprobar una terapia génica para el tratamiento de la atrofia muscular espinal.

Su equipo recientemente ha publicado una investigación en Science que describe el uso de una versión modificada de la edición del gen CRISPR para prevenir la obesidad grave en ratones. ¿Podría explicarnos en qué consiste?

WHAT'S ON

Se trata de la prueba de concepto que confirma que nuestra aproximación terapéutica funciona realmente. Como he dicho, hay muchas enfermedades humanas que están causadas por anomalías en la expresión o dosis de los genes y, probablemente, las más clásicas son aquellas provocadas por una deficiencia en una de las copias del gen. Se llama haploinsuficiencia, y se produce porque una sola copia del gen normal es incapaz de producir proteína en cantidad o calidad suficiente para asegurar la función normal. Es decir, de las dos copias de un gen que heredamos, de nuestra madre y de nuestro padre, una de ellas no funciona, por lo que se produce una funcionalidad del 50%. Y una producción del 50% de proteína, a veces, no es suficiente, y se genera una enfermedad. Nuestro trabajo es hacer que la copia normal del gen incremente su expresión y produzca más cantidad de proteína y de ARN. De esta forma podemos tratar la enfermedad que causa esta insuficiencia. Nuestra prueba de concepto la hicimos en la obesidad, porque es muy sencillo apreciar si la aproximación terapéutica funciona. Lo ves muy fácilmente: el ratón engorda o no. La idea es tener como diana los genes relacionados con la obesidad en los que solo funciona una copia y aumentar su expresión. Y hemos visto que, interviniendo en dos genes diferentes, SIM1 y MC4R, ambos implicados en los procesos de regulación del apetito y la saciedad, se previene la obesidad en estos animales. La idea es avanzar hacia las personas con obesidad mórbida, que fallecen antes de los 50 años generalmente por problemas cardíacos, diabetes, etc. La obesidad en estas personas no es una consecuencia de su estilo de vida, sino de un mal funcionamiento de los genes, que hace que nunca se sientan saciados y coman sin control. Una vez que hemos demostrado que funciona, el paso siguiente es abordar otras enfermedades graves con una elevada tasa de mortalidad en niños.

“Han pasado 20 años para que se haya aprobado la primera terapia de ARN en la clínica”

¿Cómo es esa versión modificada de CRISPR?

Nuestra técnica CRISPR utiliza el Cas9 muerto, que no corta el ADN ni hace ningún cambio en el ADN. Al igual que la tecnología CRISPR-Cas9 convencional, nuestra modificación también se dirige específicamente a una secuencia concreta del ADN, pero una vez allí no corta nada, sino que potencia la expresión de un gen concreto. Cas9 muerto tiene una mutación que elimina su capacidad para cortar el ADN, pero no para unirse a él. De este modo conseguimos que funcione como un repartidor, que lleva hasta donde nosotros queremos un regulador que dice al gen cuándo, dónde y a qué niveles debe activarse. En el caso de CRISPR este regulador es una proteína que aporta una ‘maquinaria transcripcional extra’, de modo que se logra que se produzca más ARN mensajero, que es el intermediario que

traduce la información del ADN codificante en proteínas. Así se consigue una mayor actividad del gen que funciona correctamente, compensando la carencia del defectuoso. Al no llevar nuevas copias de los genes evitan los posibles efectos secundarios.

¿Y para cuándo la aplicación de esta investigación en humanos?

¡Ese es nuestro objetivo! Si logramos utilizar esta técnica en un único paciente para tratarla sería la persona más feliz del mundo. Pero como he dicho, hay muchos aspectos que resolver.

¿Cuáles son los principales desafíos en el uso de la modificación de genes para tratar enfermedades humanas?

Desde luego que tenemos que tener en cuenta el aspecto ético. Lo más probable es que las primeras aprobaciones se hagan para aquellas enfermedades muy graves en las que no existe ninguna otra esperanza, como la atrofia muscular espinal. Pero no debemos olvidar otros aspectos, como la inmogeneidad de CRISPR, de la que no sabemos mucho, y debemos preocuparnos por ello, y avanzar en nuestro conocimiento. También es un reto la administración de la terapia, es decir, el uso de virus para alcanzar la diana concreta y no los tejidos adyacentes. Pero, en cualquier caso, como he dicho antes, soy muy optimista y creo que vamos a entrar en la era dorada de la terapia génica. Las herramientas tecnológicas de las que disponemos actualmente, sumado a la importante inversión en terapia génica que está llevando a cabo la industria biotecnológica, consciente del valor que tienen estas técnicas y de su potencial, me hacen pensar que estamos muy cerca.

Sí, pero parece que será una terapia al alcance de muy pocos, después de que la FDA aprobara una terapia que cuesta 1,5 millones de dólares

Ese es otro de los importantes retos. Tenemos que hacer estos tratamientos accesibles para la mayor parte de la población que los necesite. Pero es complicado; por un lado, están las

compañías farmacéuticas que invierten miles de millones de dólares en el desarrollo de estas terapias innovadoras y esperan que haya un retorno económico de su inversión. No hay que olvidar que se trata de tratamientos de un único uso. Es una situación complicada. En mi opinión, es más probable que, a medida que se avance en este campo, las terapias sean más asequibles, aunque desde luego que será mucho más difícil para las personas que viven en los países menos desarrollados.

“Tenemos que hacer estos tratamientos accesibles para la mayor parte de la población que los necesite”

Sin embargo, si se considera que se trata de una única dosis, se ahorrarían los gastos derivados de una enfermedad.

Eso es justo lo que las compañías farmacéuticas aducen, que a largo plazo es un ahorro de costes. Y de hecho es así y, es posible que sea más económico. Pero, aun estando de acuerdo en este punto, hablar de millones para un tratamiento... no sé... parece excesivo.

¿Dónde estaremos dentro de 30 o 40 años?

Yo espero y deseo que estas técnicas hayan llegado ya a la clínica.

¿Qué es lo que más le apasiona de su trabajo?

Explorar y descubrir nuevas cosas. Eso es lo que más me fascina de mi trabajo. Sería feliz, como he dicho, si sirve para tratar a los pacientes. Pero también trabajamos en otros temas que me encantan, como, por ejemplo, por qué los murciélagos desarrollan alas. Eso también me fascina.

¿Qué importancia tiene la mentorización en la carrera de un investigador?

Lo intento, al menos. Somos los profesores de grandes científicos y tenemos una gran responsabilidad. Además, nadie nos enseña cómo ser un buen mentor, aprendes sobre la marcha y, sobre todo, especialmente en mi caso, de los errores. Intento mantener un contacto permanente con mis investigadores y tengo como obligación reunirme con ellos una vez a la semana, durante una hora, para hablar, no solo de su trabajo, sino también de aspectos más relacionados con su vida, sus objetivos, etc.

¿Es su primera visita al CNIC?

Aunque conozco a muchas personas en el CNIC, es la primera vez que vengo y me ha parecido impresionante. He colaborado con Miguel Manzanares y actualmente un estudiante de su grupo está en mi laboratorio de San Francisco.

El Dr. Nadav Ahituv, impartió un Seminario en el CNIC titulado “Functional characterization and therapeutic targeting of gene regulatory elements” invitado por el Dr. Miguel Manzanares.



Ángela Nieto

Directora del grupo de Fisiopatología de los movimientos celulares en vertebrados en el Instituto de Neurociencias UMH-CSIC.

“Que el **talento** se vaya fuera de **España** no es problema, siempre que pueda regresar”



La profesora Ángela Nieto recibió su doctorado en 1987 (Universidad Autónoma, UAM, Madrid) después de trabajar en las interacciones de los ácidos nucleicos en los nucleosomas y ribosomas. En 1988, se trasladó al Instituto de Investigaciones Biomédicas (CSIC-UAM), también en Madrid, para estudiar la muerte celular programada en linfocitos. En 1989 se mudó al Instituto Nacional de Investigación Médica en Londres para trabajar con David Wilkinson, donde aisló una serie de genes involucrados en la morfogénesis del sistema nervioso. En 1993, obtuvo un puesto de Científica en el Instituto Cajal de Madrid. Desde entonces, ha dirigido un grupo de investigación interesado en estudiar los movimientos y la plasticidad celular. En particular, su grupo ha estudiado la transición de epitelio a mesénquima en el desarrollo y la enfermedad, y su principal contribución ha sido el impacto que tiene la reactivación de este programa embrionario en la enfermedad de adultos, incluida la progresión tumoral, la fibrosis, el crecimiento óseo y la mineralización. Fue elegida miembro de EMBO en 2000 y miembro de la Academia de Europa en 2009. Entre otros, recibió el “Premio Carmen y Severo Ochoa” (2004), “Premio Fundación Francisco Cobos” en Investigación Biomédica (2005), “Alberto Sols” a la mejor carrera investigadora (2008), “Rey Jaime I” en Investigación Básica (2009), Revista QUO del Equipo Español de Ciencia (2015), Reconocimiento al Mérito Científico de la Generalitat Valenciana (2015), Premio de Investigación Básica en Nefrología “Iñigo Alvarez de Toledo” (2016), Premio México en Ciencia y Tecnología (2017) y Premio Fundación Lilly en Investigación Preclínica (2018).

“Tenemos una de las escuelas más importantes de Biología del Desarrollo del mundo. Es un placer poder tener personalidades tan relevantes en este campo en nuestro país”

¿Cuál es su línea de investigación actual?

Desde hace más de 25 años estamos trabajando en el ámbito de los movimientos celulares. Partiendo de la Biología del Desarrollo queremos comprender cómo ocurren los movimientos de células para que se formen tejidos conformados por células que han nacido lejos de su localización final. Es lo que se denomina, en términos de biología celular, 'transición epiteliomesequimal'. Inicialmente lo hemos estudiado en el desarrollo embrionario, aunque el concepto que hemos desarrollado en los últimos 15 años es el de la reactivación de estos programas embrionarios en las patologías del adulto. Así, hemos visto que dicha reactivación trae consigo la diseminación de células cancerosas desde el tumor primario para, posteriormente, dar lugar a metástasis o tumores secundarios. Asimismo, hemos observado que esta reactivación ocurre en otras patologías, como la degeneración de órganos, en concreto en la fibrosis.

¿Y en el corazón?

A pesar de que externamente tenemos simetría bilateral en el eje izquierda-derecha, internamente hay muchas asimetrías en este eje, por ejemplo, el ápex del corazón apunta a la izquierda, el hígado está a la derecha.... El primordio del corazón, que inicialmente está en el centro, recibe aporte de células de los dos lados del embrión que se dirigen a la línea media, y lo que hemos visto es que hay muchas más células que proceden del lado derecho, ejerciendo una fuerza diferente, y, por lo tanto, empujan al corazón hacia el lado izquierdo.

Cuando este proceso no ocurre, y el corazón se queda en el centro, se produce una patología llamada mesocardia, una condición que no es viable. Hay otras alteraciones, como la dextrocardia, en la que el corazón se sitúa a la derecha, que en determinadas ocasiones sí es viable. El desplazamiento del corazón es fundamental no solo para que todos los órganos estén empaquetados óptimamente, sino también para concordancia con la vasculatura.

El corazón es el primero en situarse, ¿determina que el resto se coloquen correctamente?

No determina dónde se posicionan los otros órganos, pero sí es el primero que lo hace. Ahora estamos estudiando cuál

es el mecanismo que posiciona los otros órganos y estamos viendo que es algo parecido, pero no está determinado por el corazón. En 1 de cada 10.000 humanos hay alteraciones del eje izquierda-derecha del embrión, que en muchos casos producen malformaciones congénitas cardiacas. Entender el mecanismo que posiciona el corazón es importante también para comprender cómo se producen distintas malformaciones.

En humanos, ¿se pueden corregir estas malformaciones?

Si conocemos los mecanismos, siempre tendremos más posibilidades de detectarlo antes y, de alguna manera, atajarlo.

Sus trabajos aportan información sobre la metástasis

La formación de la metástasis implica entre otros mecanismos, una reactivación del programa embrionario que dirige movimientos celulares. Como mencionaba anteriormente, hay muchas células en el embrión que nacen muy lejos de su destino final. Al activar este programa de movimientos celulares, las células son capaces de desplazarse hasta llegar a su destino. Allí, anidan y empiezan a diferenciarse en un órgano en particular; ese es el proceso normal. Es fácil de entender que, si esto no funciona bien, el embrión no puede progresar. En el cáncer se produce una reactivación de este programa embrionario y las células del tumor primario se desprenden y anidan en distintos órganos donde van a formar nuevos tumores, que son las metástasis, la causa de más del 90% de las muertes asociadas al cáncer.

Usted forma parte de la valiosa escuela de la Biología del Desarrollo. ¿Cómo de relevante es en España?

La Biología del Desarrollo es una disciplina muy importante en España. La escuela de Madrid fue fundamental y es verdad que, durante mucho tiempo, el modelo principal de estudio fue la mosca *Drosophila*. Pero a finales de los años 80 y 90, algunos científicos comenzamos a trabajar en biología del desarrollo de vertebrados, sobre todo de ratón, pero también en pollo, y años más tarde en pez cebra. Hay una larga tradición de biología del desarrollo en España, gracias a Antonio García Bellido, Ginés Morata o Juan Modollel, etc. Tenemos una de las escuelas más importantes de Biología del Desarrollo del mundo. Es un

WHAT'S ON

placer poder tener personalidades tan relevantes en este campo en nuestro país.

En este sentido, ¿cómo de importante es la figura del mentor?

Es muy relevante. Sobre todo, porque en los primeros años de la carrera científica se tienen que tomar decisiones, que debe hacerlas uno mismo, pero con un conocimiento global de lo que pasa. Y eso se trasmite a través del mentor.

¿Recuerda a alguno de sus mentores?

Yo recuerdo el apoyo de mi familia, que considero fundamental. En la mía no hay ningún científico. Desde pequeña me gustaba la química y 'juntar cosas'. Y mi padre me traía a casa todas las semanas la revista *Investigación y Ciencia*. Recuerdo también a mi profesora de COU [2º de bachillerato actual], cuando dudaba si estudiar químicas o biología. Y fue ella la que me despertó el interés en la biología desde el punto de vista de la célula y la bioquímica. Y ahí me decidí a estudiar Biología y luego Biología Molecular en la Universidad Autónoma de Madrid. Y la verdad es que creo que fue una muy buena decisión.

¿Ejerce de mentora?

Formo parte de un programa de mentores en la Comunidad Valenciana y participo también en programas sobre todo con jóvenes científicas. Lo que es importante es tener la posibilidad de decidir lo que cada uno realmente quiere hacer. En España, la carrera científica siempre se ha visto como una carrera lineal, en la Academia. Pero hay muchas otras posibilidades, aunque desgraciadamente en nuestro país aún faltan muchas de estas opciones. Se trata de encontrar el nicho en dónde uno se puede desarrollar más.

¿Por qué en España la carrera científica casi siempre se asocia con la Academia?

Además de falta de información sobre otras opciones, hay falta de posibilidades en el entorno. Lo cierto es que hemos pasado unos años muy malos, que afortunadamente vinieron después de unos años muy buenos, lo que ha permitido que el sistema no se haya perdido de forma irreversible durante la crisis, pero tenemos que seguir empujando mucho. De lo contrario, estamos abocados a perder una generación de científicos.

También falta información en las facultades porque los estudiantes desconocen que, si no tienen un buen expediente, en el futuro no van a poder competir para conseguir contratos predoctorales o hacer la tesis en un buen centro. Es fundamental que desde el primer momento que se entra en la universidad, se sepa que el rendimiento

va a determinar tus posibilidades. Y si se puede promover la educación científica antes, mucho mejor. Por ejemplo, nuestros postdocs van a dar charlas a colegios para promocionar la ciencia.

Ha mencionado que puede haber una generación perdida

Espero que la podamos recuperar. Que el talento se vaya fuera de España no es problema siempre que pueda regresar. Lamentablemente esto no es así en muchas ocasiones. Además de la inversión, que es importante, hay que flexibilizar la gobernanza de distintas instituciones dentro del sistema de ciencia y tecnología, especialmente las universidades e institutos públicos de investigación, donde el encorsetamiento administrativo nos hace perder competitividad frente a otros centros e instituciones, tanto de España como de otros países.

¿No se ha convertido ahora más en una gestora de su equipo que en una investigadora?

No creo que se pueda separar. ¿A que llamamos investigar?

¿A mezclar cosas en un tubo o a pensar y desarrollar proyectos? Hay que hacer las dos. Sería deseable que tuviera que invertir menos tiempo en resolver problemas administrativos. Pero lo que no tendría ningún sentido, en este momento en que hay 20 personas en mi laboratorio, que yo estuviera en un rincón haciendo un experimento y no estuviera disponible para lo que necesiten o no estuviera pensando en el próximo proyecto.

Lo interesante de este trabajo es que ningún día es igual a otro. Este es un mensaje que les doy a los jóvenes, a los niños. Hay muy pocos trabajos en el que haya una capacidad de decisión tan importante tan solo limitada por tu imaginación. Es muy enriquecedor desde el punto de vista personal. A pesar de que requiere mucho esfuerzo y dedicación, se obtienen muchas recompensas.

Y los fracasos ¿Cómo influyen?

Si uno es capaz de superar las dificultades, pueden llegar las recompensas. Hay que tener resiliencia, paciencia y constancia. Estas tres cosas juntas no son fáciles o son duras, pero las recompensas se obtienen tras el esfuerzo. Las recompensas sin esfuerzo no son igual de satisfactorias. Con esto no quiero decir que haya que sufrir, pero sí es importante el trabajo, la disciplina y el rigor. Junto con la libertad y la pasión que ponemos a este trabajo creo que hacen una mezcla que, si se mantiene equilibrada, es gratificante para la persona.

“Es fundamental que desde el primer momento que se entra en la universidad, se sepa que el rendimiento va a determinar tus posibilidades”

“Hay que tener resiliencia, paciencia y constancia. Estas tres cosas juntas no son fáciles o son duras, pero las recompensas se obtienen tras el esfuerzo”



Este trabajo es algo que se tiene que hacer no solamente como un modo de vida, sino como una forma de realizarse a sí mismo. Ver cosas por primera vez que nadie ha visto nunca es real, aunque es difícil de explicar. No se hacen grandes descubrimientos, ni todos los días ni cada 10 años, pero esos pequeños avances son fundamentales para el progreso de la ciencia y para el de la humanidad. Estamos aquí para eso.

¿Cree que la sociedad valora a los científicos?

La sociedad tiene un gran aprecio a los científicos: estamos muy bien valorados y tenemos credibilidad. Pero es importante transmitir a la sociedad que nuestro trabajo tiene o tendrá una repercusión sobre la sociedad. Y lo que desde luego todavía no se transmite es que esto requiere un esfuerzo por parte del estado, inversión pública y privada, para que siga funcionando. Y, aunque se tratase de muchos fondos, no es un gasto, es una inversión. Se sabe que la investigación es la actividad más rentable. Ahora es la sociedad la que tiene que demandar a los políticos que haya más inversión, y esto en las campañas electorales no se ve mucho, porque hay otras necesidades más visibles.

No es su primera visita al CNIC. ¿Qué opinión tiene del centro?

El CNIC es uno de los grandes institutos de investigación de España que además tiene un reconocimiento internacional

muy importante. Estar aquí siempre es un placer. Los científicos del CNIC, junto con el tipo de gobernanza, le hace ser un centro muy competitivo y me gustaría que otros centros españoles, universidades y organismos públicos de investigación pudieran también tener una gobernanza más flexible que nos permitiera ser, en términos globales, más ágiles y más competitivos.

¿Tiene actualmente alguna colaboración con el CNIC?

No tengo ninguna colaboración actualmente con grupos del CNIC, pero históricamente sí he trabajado mucho con investigadores de este centro. Por ejemplo, Miguel Manzanares estuvo en mi laboratorio cuando regresó de Inglaterra, y seguimos en contacto, y con Miguel Torres también tengo mucha relación desde hace muchos años. Él es el actual presidente de la Sociedad de Biología del Desarrollo y yo fui la anterior presidenta. También con José Luis de la Pompa y Juan Miguel Redondo, que fuimos compañeros de promoción en la Universidad Autónoma.

La profesora Ángela Nieto impartió en el CNIC el seminario “The epithelial to mesenchymal transition in heart laterality” invitada por los Drs. Miguel Torres y Miguel Manzanares.

María Ángeles Moro



“Bajo el nombre de demencia vascular o, mejor, deterioro cognitivo vascular, se engloban **enfermedades diversas** y mecanísticamente **muy diferentes**”

Catedrática de Farmacología en la Facultad de Medicina de la UCM, co-directora de la Unidad de Investigación Neurovascular de dicha universidad y Directora del Laboratorio de Fisiopatología Neurovascular del CNIC

María Ángeles Moro es Catedrática de Farmacología en la Facultad de Medicina de la UCM, y co-directora de la Unidad de Investigación Neurovascular de dicha universidad. Sus principales líneas de investigación son el ictus y la demencia vascular, campos en los que ha identificado nuevas dianas terapéuticas y diagnósticas, entre los que se encuentran receptores nucleares, mecanismos excitotóxicos, la contribución de células mieloides a la respuesta inflamatoria y resolutive, y mecanismos de remodelado fisiológico y patológico por neurogénesis y angiogénesis.

Pertenece a los Comités Editoriales de “Stroke”, “British Journal of Pharmacology” y “Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. Ha sido Colaboradora de la Subdirección General de Proyectos de Investigación del Plan Estatal de I+D+i, MINECO (2013-2016), y adjunta del equipo de Biomedicina de ANEP (2004-2007). Además, ha participado/participa como experta en paneles del Plan Nacional español y, desde 2001, como Chair, Vice-Chair o evaluadora en más de 40 paneles (MSCA, ERC, etc.) de la Comisión Europea (a través de Research Executive Agency, European Research Council Executive Agency, y EUCYS) y, más recientemente, del Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo (CYTED). Es revisora ad hoc de numerosas publicaciones y agencias de evaluación internacionales (Wellcome Foundation y Alzheimer’s Research Trust, UK; ANR, Francia; CINECA, Italia; NCN, Polonia) y External Examiner del Trinity College Dublin (2010-2013). Desde 2016 es “Fellow of the British Pharmacological Society” (FBPhS).

Recientemente ha participado en la CNIC Conference titulada ‘Nuevos conceptos en enfermedades cardiovasculares relacionadas con la edad’ y se ha incorporado al Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) donde lidera el Laboratorio de Fisiopatología Neurovascular.

¿Cuál es la relación entre el daño neurovascular y las enfermedades relacionadas con la demencia?

La relación es muy directa y, de hecho, aunque se haya considerado que el daño vascular cerebral es la segunda causa más frecuente de deterioro cognitivo tras la enfermedad de alzhéimer, nuevas evidencias señalan que las demencias de tipo mixto (vascular y alzhéimer) son las más numerosas. Son, además, cada vez más las evidencias que muestran que la enfermedad de Alzheimer puede transcurrir silente y manifestarse de forma patente tras un daño cerebrovascular. Por todo ello, sorprenden los pocos esfuerzos en investigación dedicados a otros tipos de demencia diferentes de la enfermedad de Alzheimer.

Cada vez vivimos más.

Y con el aumento de la esperanza de vida es lógico que se incremente la prevalencia de las enfermedades relacionadas con la edad. Nosotros trabajamos en la demencia vascular, en la que los trastornos cognitivos tienen una causa vascular. Es importante destacar que bajo el nombre de demencia vascular o, mejor, deterioro cognitivo vascular, se engloban enfermedades diversas y mecanísticamente muy diferentes. Como decía, el hecho de vivir más tiempo tiene como lado negativo el aumento de las posibilidades de que se desarrollen estas enfermedades. Y no sólo el riesgo es mayor, sino que, además, la edad aumenta la gravedad de la enfermedad cardiovascular, incluyendo la

cerebrovascular. No hay que olvidar que los diversos tipos de demencia afectan a unos 40 millones de personas en el mundo y que para 2050 esta cifra podría alcanzar los 150 millones o más, lo que hará de este tipo de enfermedades un problema sociosanitario de primera magnitud.

“No hay que olvidar que los diversos tipos de demencia afectan a unos 40 millones de personas en el mundo y que para 2050 esta cifra podría alcanzar los 150 millones o más, lo que hará de este tipo de enfermedades un problema sociosanitario de primera magnitud”

“Nosotros hemos demostrado el papel que desempeñan las alteraciones de la neurogénesis en el hipocampo en diversos modelos de demencia vascular”

¿Qué es más determinante: edad o estilo de vida?

Ambos. La edad va profundizando en los factores del estilo de vida. El fisiólogo inglés Thomas Sydenham decía que ‘Un hombre es tan viejo como sus arterias’. A nivel cardiovascular se ha visto que muchos de los problemas derivados de la aterosclerosis o de la hipertensión, como el remodelado vascular o la disfunción endotelial, se producen también como consecuencia del envejecimiento sin otros factores de riesgo. Además, como decíamos, la edad hace que esos factores de riesgo adicionales se agraven y que tengan más tiempo para desarrollarse.

Aunque en los jóvenes el organismo tenga mecanismos de resistencia, el aumento de los hábitos no saludables provocará, en el futuro, una mayor incidencia de la enfermedad cardiovascular.

¿Se puede luchar contra el envejecimiento?

Si conocemos los mecanismos, posiblemente sí. De ahí la importancia de investigaciones, como la que recientemente han publicado la Dra. Marta Cortés Cantelli y el Dr. Valentín Fuster en *Journal of the American Medical Association* (JACC) en la que se demuestra el valor de un anticoagulante en un modelo de enfermedad de alzhéimer de ratón. Y hay otros factores como la senescencia, envejecimiento patológico, de gran interés en este contexto. Si conocemos los mecanismos y actuamos sobre ellos, hemos visto que, en modelos animales, se pueden revertir los déficits cognitivos.

Nosotros hemos demostrado el papel que desempeñan las alteraciones de la neurogénesis en el hipocampo en diversos modelos de demencia vascular. Igualmente, en autopsias de personas con alzhéimer, los cerebros muestran una neurogénesis mucho más reducida que en las personas sanas. Ello indica que este es otro mecanismo que causa demencia, de forma asociada al envejecimiento, y que es posible que en algún momento podremos revertir.

¿Podemos pensar en la neurogénesis como una posible diana para futuras terapias en estas enfermedades?

Sí. La neurogénesis hipocampal adulta es un proceso crucial en la formación de memoria. En la demencia de Alzhéimer hay una reducción de neurogénesis, aunque aún no sabemos si la función cognitiva se restablecería si revertiéramos

esta reducción. Nuestra contribución en diferentes modelos de demencia vascular es la demostración de que la neurogénesis está alterada, aunque con mecanismos diferenciales. En el caso de la demencia post-ictus, se produce una neurogénesis aberrante y más importante aún es que hemos demostrado que, si inhibimos el desarrollo de esta neurogénesis, se recupera la función cognitiva. Curiosamente, en otros modelos típicos de demencia vascular, como la causada por estenosis carotídea, pasa todo lo contrario: la neurogénesis disminuye.

Resumiendo, en los modelos de demencia vascular que hemos estudiado existe una relación causal entre el déficit cognitivo y las alteraciones en la neurogénesis hipocampal. Y en el caso de la enfermedad de Alzheimer, los datos apuntan en la misma dirección, aunque posiblemente existan más causas.

Se acaba de incorporar al CNIC. ¿Puede adelantarnos cuál va ser su línea de investigación en el centro?

La demencia vascular, a pesar de su alta prevalencia y de

“La demencia vascular, a pesar de su alta prevalencia y de las consecuencias, ha recibido muy poca atención y sus mecanismos siguen siendo muy desconocidos”

las consecuencias, ha recibido muy poca atención y sus mecanismos siguen siendo muy desconocidos. Todo ello se complica porque, como hemos comentado, la demencia no es una sino muchas entidades fisiopatológicas diferentes. Aprovechando la gran masa crítica y la tecnología de vanguardia existente en el CNIC, nuestro objetivo es desarrollar abordajes innovadores y nuevos paradigmas

para profundizar en la comprensión de los mecanismos moleculares y celulares implicados en la demencia vascular, con el fin de identificar dianas terapéuticas y diagnósticas. El establecimiento y la caracterización de modelos experimentales que recapitulen estas enfermedades, además, nos permitirá desarrollar marcadores de neuroimagen no invasivos, sensibles y específicos para cada uno de los diferentes subtipos de demencia vascular. En último término, nuestra meta es trasladar nuestros resultados para mejorar la prevención y el tratamiento de los pacientes afectados.

En el escenario de la enfermedad cerebrovascular, continuaremos además nuestros estudios sobre el ictus isquémico y hemorrágico, enfocados en su prevención y en el desarrollo de tratamientos más efectivos tanto para la fase aguda como para las etapas más crónicas de estas patologías.

La profesora María Ángeles Moro participó en la CNIC Conference titulada 'Nuevos conceptos en enfermedades cardiovasculares relacionadas con la edad'

“En los modelos de demencia vascular que hemos estudiado existe una relación causal entre el déficit cognitivo y las alteraciones en la neurogénesis hipocámpal. Y en el caso de la enfermedad de Alzheimer, los datos apuntan en la misma dirección, aunque posiblemente existan más causas”



EXCELENCIA

en DIVULGACIÓN CIENTÍFICA

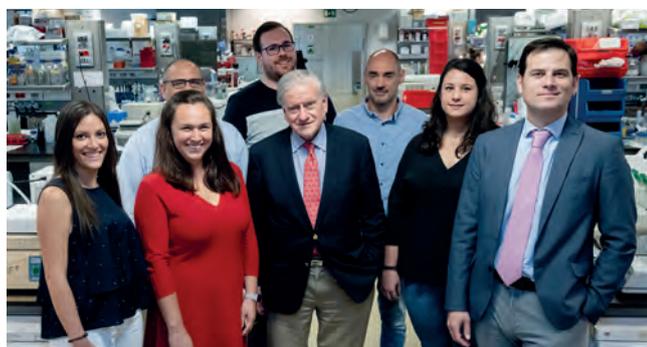
LAS PRINCIPALES REVISTAS CIENTÍFICAS PUBLICAN
LAS INVESTIGACIONES DE LOS LABORATORIOS DEL CNIC

La excelencia del CNIC se demuestra año tras año con la publicación de las investigaciones realizadas en nuestro centro en las revistas científicas más importantes. En 2019 se publicaron estudios en revistas prestigiosas como Nature, Science, Embo Journal, Journal of the American College of Cardiology (JACC), Circulation o Cell Metabolism, entre otras. Reflejo del carácter traslacional del CNIC, se han publicado estudios de conocimiento científico más básico, como el de la nueva herramienta genética (iSuRe-Cre) que permite a los investigadores asegurarse del éxito de las modificaciones genéticas realizadas a través de la tecnología Cre-lox, la tecnología que usan la mayoría de las investigaciones biomédicas que tienen como objetivo entender la función de los genes; otros con una prometedora aplicación clínica, como la identificación de un fármaco, dabigatrán, que retrasa la aparición del alzhéimer en ratones, o algunos con claro sesgo de Salud Pública, como los resultados del Proyecto FAMILIA que confirman que una intervención temprana en preescolar es una oportunidad única para promover un estilo de vida saludable.

PUBLICACIONES

JACC

Un anticoagulante oral retrasa la aparición de la enfermedad de Alzheimer en ratones



Investigadores del CNIC, en colaboración con científicos de la Universidad de Rockefeller de Nueva York (EEUU), identificaron un posible tratamiento para la enfermedad de Alzheimer. Se trata del fármaco dabigatrán, un anticoagulante oral de acción directa, que retrasa la aparición del alzhéimer en ratones. Los resultados, publicados octubre en *Journal of the American College of Cardiology* (JACC) muestran que, después de un año de tratamiento con dabigatrán, los animales no experimentaron pérdida de memoria ni disminución en la circulación cerebral. Asimismo, observaron que esta terapia disminuía la inflamación cerebral, el daño vascular y reducía los depósitos del péptido amiloide, signos típicos de la enfermedad Alzheimer.

Dabigatrán, gracias a su elevada eficacia y menor número de efectos secundarios que otros anticoagulantes clásicos, está aprobado para su uso en diferentes enfermedades humanas. Según destacó la Dra. Marta Cortés Canteli, investigadora Miguel Servet del CNIC y responsable del estudio, “este descubrimiento supone un avance importante para trasladar nuestros resultados a la práctica clínica y conseguir así un tratamiento eficaz para esta enfermedad”.

El Dr. Valentín Fuster, uno de los autores principales del trabajo y director general del CNIC, comentó que “las enfermedades neurodegenerativas están profundamente ligadas a la patología de los vasos cerebrales. El estudio del nexo cerebro-corazón en las enfermedades neurodegenerativas es el reto de la próxima década”.

A la espera de futuros análisis en humanos, los investigadores consideran que este estudio sugiere que dabigatrán podría ser un posible tratamiento para normalizar la circulación cerebral en enfermos con alzhéimer. “Para llevar a cabo ese tratamiento individualizado será necesario desarrollar una herramienta diagnóstica que identifique aquellos pacientes con alzhéimer que presenten tendencia a coagular. Esa es una de las líneas de investigación en las que nos vamos a centrar en los próximos años”, indican.

Cortes-Canteli, M., Kruyer, A., Fernandez-Nueda, I., Marcos-Diaz, A., Ceron, C., Richards, A. T., . . . Fuster, V. (2019). *Long-Term Dabigatran Treatment Delays Alzheimer's Disease Pathogenesis in the TgCRND8 Mouse Model. Journal of the American College of Cardiology*, 74(15), 1910-1923. doi:10.1016/j.jacc.2019.07.081

Cell Metabolism

Describen un nuevo mecanismo que controla la transferencia de material genético materno



La revista *Cell Metabolism* desveló un mecanismo implicado en la prevención de los posibles errores que se pueden producir en el proceso de transferencia de material genético, ADN mitocondrial, de las madres a su descendencia. Los investigadores, coordinados por el Dr. José Antonio Enríquez, del CNIC, observaron en modelos experimentales de ratón que, en presencia de múltiples variantes de ADN mitocondrial, este proceso de transmisión genética de madres a crías se controla mediante dos mecanismos: en primer lugar, durante el desarrollo del ovocito, y posteriormente durante las primeras etapas del desarrollo embrionario. De esta forma, explican, “se previene la presencia de varios ADN mitocondriales en el nuevo individuo”, que puede conducir al desarrollo de enfermedades mitocondriales.

La información que desvela este artículo publicado en octubre es importante por dos motivos. Primero, porque “conocer los mecanismos que regulan el proceso de segregación del genoma mitocondrial es necesario para el desarrollo de estrategias que eviten la transmisión madre-hijo de las copias de ADN mitocondrial mutado en pacientes con enfermedades mitocondriales”, señalan los investigadores. Además, añaden, estos datos “servirán asimismo para aprender a prevenir efectos no deseados de tecnologías médicas que pueden incrementar la probabilidad de que se produzca la presencia de ADN mitocondrial de distintos tipos en la misma célula -situación denominada heteroplasmia-, como es el caso de la terapia de reemplazo mitocondrial”.

La información servirá para aprender a prevenir efectos no deseados de tecnologías médicas que pueden incrementar la probabilidad de que se produzca la presencia de ADN mitocondrial de distintos tipos en la misma célula.

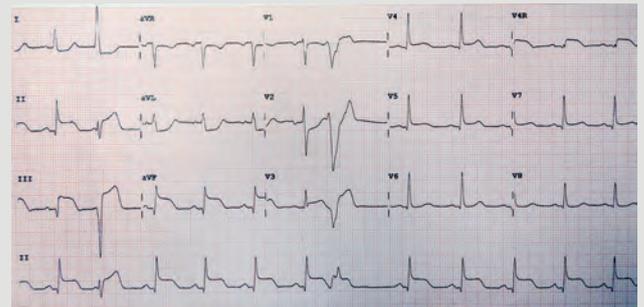
Latorre-Pellicer, A., Lechuga-Vieco, A. V., Johnston, I. G., Hämäläinen, R. H., Pellico, J., Justo-Méndez, R., . . . Enríquez, J. A. *Regulation of Mother-to-Offspring Transmission of mtDNA Heteroplasmy*. *Cell Metabolism*. doi:10.1016/j.cmet.2019.09.007

JACC

Tasa de intervenciones coronarias en síndrome coronario: un indicador de calidad del sistema de salud relacionado con la supervivencia

Investigadores del CNIC demostraron que una mayor tasa de revascularización coronaria durante la hospitalización, evaluada a diferentes niveles del sistema sanitario (hospital, país y región), se asocia a una mejor supervivencia a dos años después del alta hospitalaria en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST).

En el artículo publicado en *Journal of the American College of Cardiology* (JACC), los investigadores del CNIC, Héctor Bueno, Xavier Rosselló y Stuart Pocock, consideran que estos hallazgos pueden ayudar al desarrollo y actualización de los indicadores de calidad en la atención al infarto agudo de miocardio, como los promovidos por la Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) de la European Society of Cardiology (ESC). Las tasas de revascularización en pacientes ingresados por SCASEST pueden ser un indicador de calidad del sistema asistencial (hospital, nacional, regional), aseguran.



Los investigadores de CNIC señalan que “la importancia de estos resultados radica en la necesidad abordar las diferencias actuales entre las recomendaciones de las guías médica y la práctica médica habitual”.

De hecho, una de las principales conclusiones es que son necesarias redes más ágiles para la derivación de pacientes con SCASEST desde centros donde no se dispone de sala de cateterismos a centros donde éstas se encuentran disponibles.

Bueno, H., Rossello, X., Pocock, S. J., Van de Werf, F., Chin, C. T., Danchin, N., . . . Huo, Y. (2019). In-Hospital Coronary Revascularization Rates and Post-Discharge Mortality Risk in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(11), 1454-1461. doi:10.1016/j.jacc.2019.06.068

INSIDE SCIENCE

Circulation

Hallan una terapia para una rara enfermedad cardíaca: la miocardiopatía arritmogénica tipo 5

La miocardiopatía arritmogénica tipo 5 es una enfermedad genética letal para la que desgraciadamente no existe cura. En un trabajo publicado en *Circulation*, investigadores del CNIC y del Hospital Puerta de Hierro Majadahonda (Madrid), han encontrado un posible tratamiento para esta enfermedad rara. Los investigadores han visto en un modelo de ratón que inhibir una proteína, la quinasa GSK3b, reduce la fibrosis y mejora la función cardíaca.

La miocardiopatía arritmogénica puede producir muerte súbita, sobre todo en hombres jóvenes. Tanto los hombres que no sufren muerte súbita como las mujeres que padecen esta enfermedad desarrollan con el tiempo insuficiencia cardíaca, explicaron los coordinadores del estudio, el Dr. Enrique Lara Pezzi, jefe de grupo en el CNIC, y el Dr. Pablo García-Pavía, director de la Unidad de Cardiopatías Familiares del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.



Los grupos del Dr. Lara Pezzi y del Dr. García-Pavía estudiaron esta enfermedad con el fin de hallar nuevos tratamientos que pudiesen ser aplicados a los pacientes con esta devastadora enfermedad y que habían sido diagnosticados por primera vez en España en el hospital Puerta de Hierro.

Así, han colaborado para desarrollar un modelo transgénico de ratón que expresase la proteína humana TMEM43. Juntos lograron crear animales que desarrollan la enfermedad humana. De esta manera, encontraron que la versión mutante de TMEM43 provoca la activación de una proteína, la quinasa GSK3b, que causa la muerte progresiva de las células cardíacas, que son sustituidas poco a poco por fibrosis, una de los rasgos más característicos de esta enfermedad.

Buscando una terapia, vieron que la inhibición de GSK3b mediante dos estrategias distintas -un inhibidor farmacológico o la sobreexpresión de una subunidad de la calcineurina CnAβ1- lograba resultados. “Ambas aproximaciones redujeron la muerte de las células cardíacas, mejoraron la contracción del corazón y prolongaron la supervivencia de los ratones”.

Los investigadores están trabajando para trasladar sus hallazgos a los pacientes y están utilizando este modelo de ratón para evaluar la eficacia de medicamentos que se usan en humanos que padecen insuficiencia cardíaca, con el fin de averiguar si serían útiles para tratar la miocardiopatía arritmogénica tipo 5. Además, están analizando estrategias de terapia génica que puedan mejorar la función cardíaca e incluso curar la enfermedad.

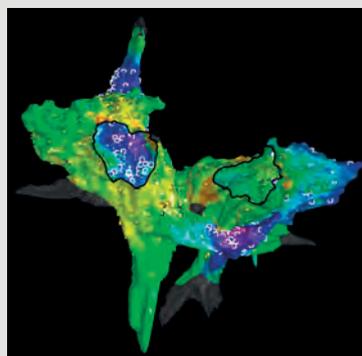
Padrón-Barthe, L., Villalba-Orero, M., Gómez-Salineró, J. M., Domínguez, F., Román, M., Larrasa-Alonso, J., . . . Lara-Pezzi, E. (2019). *Severe Cardiac Dysfunction and Death Caused by ARVC Type 5 is Improved by Inhibition of GSK3beta*. *Circulation*. doi:doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040366

Circulation Research

Un nuevo método facilitará la terapia de una de las arritmias más frecuentes, la fibrilación auricular

Investigadores del CNIC, del Hospital Clínico San Carlos de Madrid y del Centro de Investigación en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CiberCV), hallaron un nuevo método para optimizar el tratamiento de ablación en la fibrilación auricular (FA), uno de los tipos de arritmias -cuando el corazón late de forma desacompañada- más frecuentes. El trabajo fue portada del número de agosto de la prestigiosa revista *Circulation Research*.

La ablación con catéter, dirigida al aislamiento de las venas pulmonares de la aurícula izquierda, es la terapia convencional de esta enfermedad cuando no responde a fármacos. Sin embargo, la ablación ofrece resultados subóptimos en casos complejos de FA debido a que otras regiones de las aurículas -cámaras del corazón-, más allá de las venas pulmonares, también son relevantes para el mantenimiento de la arritmia. Esto ocurre “especialmente en casos de FA persistente con meses o años de evolución”, asegura el investigador del CNIC, cardiólogo del Hospital Clínico San Carlos, y coordinador del estudio, el Dr. David Filgueiras.



El nuevo método, explica el Dr. Jorge García Quintanilla, primer autor del trabajo, “permite guiar procedimientos de ablación de una forma específica para cada paciente en casos complejos de FA persistente, identificando estas regiones clave a tratar con gran precisión y especificidad”. Además -añade el Dr. Filgueiras-, “no supone un coste adicional al procedimiento convencional, lo cual lo hace accesible a la gran mayoría de centros con experiencia en el tratamiento con ablación de la FA”.

Los autores han usado esta novedosa tecnología para tratar casos complejos de FA en el Hospital Clínico San Carlos (centro líder en los tratamientos más avanzados de arritmias complejas), después de haber fracasado el tratamiento convencional con aislamiento de venas pulmonares. En estos casos, la nueva tecnología demostró que también es posible identificar pacientes en los que una estrategia mínimamente invasiva de ablación con catéter no proporcionaría beneficio, ya que las regiones involucradas en el mantenimiento de la FA abarcan territorios demasiado amplios.

“Creemos que lo que hemos conseguido creemos que es un buen ejemplo de lo importante que resulta organizar equipos multidisciplinares. De esta forma, y partiendo de los estudios que se han realizado en el CNIC, los pacientes de la unidad de arritmias del Hospital Clínico San Carlos –y esperamos que muchos más- podrán beneficiarse de esta técnica para tratar los casos más difíciles de fibrilación auricular. Todavía no podemos curar del todo estas arritmias, pero seguro que con esta nueva tecnología vamos a mejorar mucho la calidad de vida de nuestros pacientes”, añade el director del Instituto Cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos, Julián Pérez Villacastín.

Los investigadores concluyen que los algoritmos de análisis de AM y FM podrían incorporarse fácilmente a los sistemas de navegación electroanatómica convencionales, lo que permitiría mejorar la precisión y rebajar el coste de los procedimientos paciente-específicos de ablación de FA persistente.

Quintanilla, J. G., Alfonso-Almazan, J. M., Perez-Castellano, N., Pandit, S. V., Jalife, J., Perez-Villacastin, J., & Filgueiras-Rama, D. (2019). *Instantaneous Amplitude and Frequency Modulations Detect The Footprint of Rotational Activity and Reveal Stable Driver Regions as Targets for Persistent Atrial Fibrillation Ablation*. *Circulation Research*, 125(6), 609-627. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.314930

JACC

CNIC coordina un documento de consenso internacional pionero para el uso de resonancia magnética tras un infarto de miocardio

El primer documento de consenso internacional sobre recomendaciones para la realización de resonancia magnética en ensayos clínicos o investigación experimental en infarto de miocardio, ha sido coordinado por CNIC, y concluye que el tamaño del infarto absoluto, es decir, el porcentaje de ventrículo izquierdo que queda dañado de forma irreversible, debe ser el objetivo principal a valorar en los estudios que evalúen el efecto de nuevos tratamientos en este contexto. Además, se recomienda que la prueba de resonancia magnética debería realizarse entre el tercer y séptimo día tras el infarto.

Este documento, liderado por el Dr. Borja Ibáñez, Director del Departamento de Investigación Clínica del CNIC, cardiólogo del hospital Fundación Jiménez Díaz y miembro

del CIBERCV, y el Dr. Valentín Fuster, Director General del CNIC, Director del Instituto Cardiovascular y “Physician-in-Chief” del Mount Sinai Medical Center de Nueva York, nace de la necesidad de guiar a la comunidad cardiovascular para la aplicación de los mejores protocolos, las mejores técnicas y las situaciones más adecuadas para realizar una resonancia magnética tras un infarto. El documento se publicó en *Journal of the American College of Cardiology* (JACC).



Además de determinar que el objetivo principal en los estudios que evalúen el efecto de nuevos tratamientos debe ser el tamaño del infarto absoluto, el informe recomienda que la prueba de resonancia magnética debería realizarse entre el tercer y séptimo día tras el infarto. “Según la evidencia científica, el periodo de tiempo entre 3 y 7 días tras el infarto es donde las medidas de resonancia magnética son más estables y están menos afectadas por los cambios rápidos que sufre el corazón para intentar auto-repararse. Esta ventana temporal es además logísticamente factible ya que la gran mayoría de los pacientes permanecen ingresados en el hospital al menos tres días tras padecer un infarto. Esta es la ventana de tiempo que deberían utilizar los ensayos clínicos en esta patología”, asegura el texto.

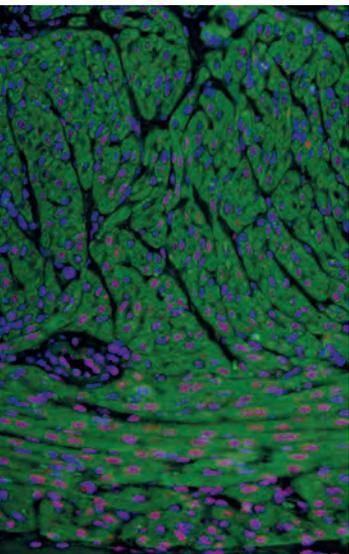
El documento es el resultado de una conferencia internacional, que contó con el apoyo de Philips, celebrada en el CNIC y que reunió a un grupo multidisciplinar de 16 expertos internacionales en este campo de EEUU, Canadá, Reino Unido, Francia, Alemania, Suecia, Holanda, Grecia, Suiza, Singapur y España, entre los que se encuentra el Dr. David García-Dorado del CIBERCV.

Ibanez, B., Aletras, A. H., Arai, A. E., Arheden, H., Bax, J., Berry, C., . . . Fuster, V. (2019). *Cardiac MRI Endpoints in Myocardial Infarction Experimental and Clinical Trials: JACC Scientific Expert Panel*. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(2), 238-256. doi:10.1016/j.jacc.2019.05.024

INSIDE SCIENCE

Circulation Research

Identificada una proteína esencial para la contracción adecuada del corazón y su supervivencia



Investigadores del CNIC identificaron una proteína como un factor esencial para la contracción adecuada del corazón y su supervivencia. En un estudio que se publicó en julio en *Circulation Research*, los científicos vieron que la pérdida en el corazón de esta proteína de unión a ARN, denominada SRSF3, conduce a una reducción crítica de los genes relacionados con la contracción. Además, el conocimiento del mecanismo de acción de SRSF3 en el corazón puede allanar el camino para diseñar nuevos enfoques terapéuticos para tratar enfermedades del corazón.

Las proteínas de unión a ARN desempeñan importantes tareas en la célula. “En este trabajo hemos explorado el papel de la proteína SRSF3 en el corazón, algo hasta ahora desconocido”, señaló el Dr. Enrique Lara Pezzi, coordinador del estudio.

Los investigadores encontraron que SRSF3 se expresa a altos niveles en los cardiomiocitos durante el desarrollo embrionario, en los que regula la división celular. “La ausencia de SRSF3 en estas células causa la muerte del embrión”, afirmó el Dr. Lara Pezzi. En el corazón adulto, sin embargo, “los cardiomiocitos apenas se dividen y la expresión de SRSF3 es más baja, sobre todo después de un infarto de miocardio, por lo que el papel de SRSF3 necesariamente tenía que ser distinto en ese contexto”.

Los autores desarrollaron un modelo de ratón modificado genéticamente que permitió eliminar la expresión de SRSF3 específicamente en los cardiomiocitos y, además, elegir cuándo hacerlo. Observaron que la ausencia de SRSF3 en cardiomiocitos adultos tiene un efecto dramático sobre la contracción del corazón, que se ve seriamente comprometida.

Para indagar en el mecanismo de acción de SRSF3 responsable de este efecto, estudiaron el patrón global de expresión y de procesamiento (splicing) alternativo de todos los ARNm que se expresan en los corazones de los ratones carentes de SRSF3 y los compararon con los de ratones control. Profundizando en el mecanismo, observaron que SRSF3 controla el procesamiento alternativo de mTOR, uno de los principales reguladores del metabolismo celular. “En ausencia de SRSF3, se produce una versión mucho más corta y no funcional de mTOR que causa una serie de cambios químicos en proteínas reguladas por mTOR que desembocan en la pérdida del cap por parte de los ARNm sarcoméricos y, consecuentemente, en su degradación, lo que a su vez

provoca los graves defectos de contracción observados en los ratones carentes de SRSF3”, señalaron.

Los investigadores concluyen que la identificación de esta modificación química como un mecanismo de insuficiencia cardíaca sistólica puede abrir nuevas vías para el desarrollo de herramientas terapéuticas que se necesitan, con urgencia, en esta enfermedad.

Ortiz-Sanchez, P., Villalba-Orero, M., Lopez-Olaneta, M. M., Larrasa-Alonso, J., Sanchez-Cabo, F., Marti-Gomez, C., . . . Lara-Pezzi, E. (2019). *Loss of SRSF3 in Cardiomyocytes Leads to Decapping of Contraction Related mRNAs and Severe Systolic Dysfunction.* *Circulation Research*. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.314515

European Journal of Preventive Cardiology

Una herramienta online predice el riesgo cardiovascular

Existen muchas calculadoras de riesgo cardiovascular online pero, gracias a un artículo publicado en el *European Journal of Preventive Cardiology*, una revista de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), es posible conocer la mejor para cada persona. “Las calculadoras de riesgo estiman la posibilidad de que una persona sufra un ataque cardíaco o un derrame cerebral e indican los cambios en el estilo de vida y los medicamentos que serían más efectivos para reducir dicho riesgo”, señaló el Dr. Xavier Roselló, del CNIC y autor principal del artículo.



U-Prevent es una herramienta online gratuita, tanto para población general como para los profesionales de la salud, que incluye diferentes calculadoras para las distintas categorías de personas: pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV), con diabetes mellitus tipo 2, personas menores de 70 años sin ninguna de estas afecciones, y personas de 70 años o más (con o sin enfermedad cardiovascular o diabetes). Se puede usar para evaluar el riesgo de ECV de 5 y 10 años y el efecto del tratamiento de por vida de medicamentos específicos en la esperanza de vida en personas sin ECV.

Las calculadoras de riesgo estiman la posibilidad de que una persona sufra un ataque cardíaco o un derrame cerebral e indican los cambios en el estilo de vida y los

medicamentos que serían más efectivos para reducir dicho riesgo

El artículo enumera las herramientas online de acceso libre para estimar el riesgo cardiovascular. Para cada una de ellas, detalla para qué grupo de pacientes y región geográfica se puede usar, y los resultados que se obtendrán.

“Las herramientas de predicción de riesgos evalúan el pronóstico de manera objetiva e imparcial”, señala el Dr. Roselló. Su empleo “evitaría tanto un tratamiento excesivo como uno insuficiente, además de optimizar los recursos para obtener los mejores resultados. Los métodos tradicionales se basan en el juicio clínico, la experiencia y las creencias personales y, por lo tanto, son inconsistentes y pueden ser inexactos”.

El documento es un resultado del Programa de Prevención de Enfermedades Cardiovasculares de la ESC dirigido por la Asociación Europea de Cardiología Preventiva (EAPC) en colaboración con la Asociación de Enfermería Cardiovascular y Profesionales Afines (ACNAP) y la Asociación de Atención Cardiovascular Aguda (ACCA). El artículo también se publica en *European Heart Journal – Acute Cardiovascular Care and the European Journal of Cardiovascular Nursing*.

Rosello X, Dorresteijn JAN, Janssen A, et al. *Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention. Eur J Prev Cardiol.* 2019. doi:10.1177/2047487319846715.

Nature Communications

Una nueva herramienta genética para modificar y comprender la función de los genes



Un equipo del CNIC presentó una nueva herramienta genética (iSuRe-Cre) que permite a los investigadores asegurarse del éxito de las modificaciones genéticas realizadas a través de la tecnología Cre-lox, la tecnología que usan la mayoría de las investigaciones biomédicas que tienen como objetivo entender la función de los genes. Desde su implementación en 1994, esta tecnología ha revolucionado la investigación en el campo de la biomedicina ya que permitió eliminar o activar la función de cualquier gen en las diferentes células de un ratón, organismo modelo por excelencia. De esta forma, se ha podido entender mejor la función de cualquier gen y

su papel en el desarrollo, fisiología y enfermedades tan importantes como las cardiovasculares o en el cáncer.

Sin embargo, a pesar del gran impacto de Cre-lox en biomedicina, numerosos estudios demuestran la necesidad de ser cautos con el empleo de esta poderosa herramienta. No siempre se puede expresar la proteína Cre con niveles suficientes que permitan eliminar los genes que se deseen y muchas veces no es posible saber en qué medida se ha producido la modificación genética deseada.

Para superar estos problemas técnicos, los científicos del CNIC desarrollaron un método innovador. Se basa en un nuevo alelo, llamado iSuRe-Cre, que es compatible con todos los demás alelos Cre/CreERT2/lox existentes, y que garantiza una elevada actividad de Cre en las células que expresan el marcador fluorescente, lo que, finalmente, aumenta la eficiencia y la fiabilidad del análisis de la función del gen dependiente de Cre. Además, el uso del nuevo ratón iSuRe-Cre permitirá la inducción de múltiples deleciones genéticas en la misma célula, para determinar cómo los genes interactúan o la epistasis, es decir, como la función de uno o más genes dependen de la función de otro gen.

La nueva herramienta genética, comentó Rui Benedito, director de la investigación, será de gran interés para la ciencia biomédica “ya que aumenta significativamente la facilidad, eficiencia y fiabilidad de las modificaciones genéticas realizadas en el ratón, el organismo modelo más utilizado en la investigación biomédica”. El estudio se publicó en *Nature Communications*.

Fernández-Chacón, M., Casquero-García, V., Luo, W., Francesca Lunella, F., Ferreira Rocha, S., Del Olmo-Cabrera, S., & Benedito, R. (2019). *iSuRe-Cre is a genetic tool to reliably induce and report Cre-dependent genetic modifications. Nature Communications*, 10(1), 2262. doi:10.1038/s41467-019-10239-4

Nature Communications

Identificado un nuevo mecanismo que puede ayudar a potenciar la angiogénesis

Un equipo de investigadores del CNIC, dirigido por Rui Benedito, encontró un mecanismo celular y molecular que puede ayudar a inducir una angiogénesis productiva y sostenible en los tejidos que han experimentado una reducción del riego sanguíneo –isquémicos-. Hasta ahora, los tratamientos dirigidos a la regeneración tisular basados en la administración de factores de crecimiento vascular no han logrado inducir una angiogénesis -el proceso por el que los organismos producen vasos sanguíneos nuevos- efectiva. Los resultados, que se publicaron en *Nature Communications*, sugieren que este nuevo mecanismo identificado debe considerarse para lograr una modulación terapéutica óptima de la angiogénesis en situaciones de enfermedad cardiovascular.

INSIDE SCIENCE

Durante las últimas dos décadas, se han identificado numerosos mecanismos moleculares pro y anti-angiogénicos que deben estar correctamente equilibrados para lograr el desarrollo adecuado de los vasos sanguíneos en cualquier tejido. Los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF), secretados por tejidos isquémicos o hipóxicos, promueven la angiogénesis al inducir la proliferación y migración vascular. Investigaciones anteriores realizadas por el grupo de Rui Benedito demostraron que las células de los vasos sanguíneos se resisten y se oponen a estas señales mitogénicas externas a través de un mecanismo de señalización intercelular receptor-ligando llamado Notch.

La opinión actual es que un aumento en la concentración de VEGF, o una disminución en la señalización de Notch vascular, incrementa tanto la proliferación vascular como el crecimiento. Esto ha llevado al desarrollo y uso de compuestos farmacológicos que promueven la vía de señalización de VEGF o bloquean la función de los inhibidores de la angiogénesis natural, como la vía de señalización de Notch, para inducir la estimulación mitogénica y la angiogénesis en entornos de enfermedad cardiovascular.

Sin embargo, gracias a sofisticados modelos de ratones de mosaico genético y herramientas de imagen celular, el grupo dirigido por Rui Benedito, descubrió que el efecto de estos compuestos farmacológicos varía con el tiempo y en el contexto vascular de la angiogénesis.



Los resultados indican que la alta estimulación mitogénica inducida por VEGF (o inhibición de Notch), detiene la proliferación de vasos angiogénicos, mientras que al mismo tiempo induce la proliferación de vasos más maduros, que son menos relevantes para una angiogénesis efectiva en el contexto de la enfermedad. Además, el nuevo mecanismo identificado también podría explicar el fracaso de algunos ensayos clínicos que buscan aumentar la angiogénesis en corazones isquémicos después de un infarto de miocardio.

Rui Benedito cree que los resultados “aumentan significativamente nuestra comprensión de la biología de los vasos sanguíneos y nos permitirán idear mejores estrategias terapéuticas para inducir una angiogénesis efectiva en tejidos dañados o isquémicos”.

Pontes-Quero, S., Fernandez-Chacon, M., Luo, W., Lunella, F. F., Casquero-Garcia, V., Garcia-Gonzalez, I., . . . Benedito, R. (2019). High mitogenic stimulation arrests angiogenesis. *Nature Communications*, 10(1), 2016. doi:10.1038/s41467-019-09875-7

JACC

Una intervención temprana en preescolar, oportunidad única para promover un estilo de vida saludable



Los niños pueden tener más y mejores oportunidades para evitar hábitos de vida poco saludables relacionados con la obesidad y las enfermedades cardiovasculares cuando sean adultos si se les educa correctamente acerca de las conductas saludables durante su etapa preescolar (de tres a cinco años), según el estudio Proyecto FAMILIA que se publicó en *Journal of the American College of Cardiology*.

Los investigadores se centraron en niños que residen en una comunidad socioeconómicamente desfavorecida -562 niños en edad preescolar procedentes de 15 diferentes centros de educación infantil de Harlem (Nueva York)-, una situación que habitualmente está relacionada con tasas más altas de obesidad, enfermedades del corazón y otros problemas de salud.

“Las intervenciones que aplicamos en el sistema escolar son económicas y fáciles de implementar, y esperamos que en el futuro próximo puedan integrarse en las escuelas de todo el país con el objetivo de promover conductas saludables entre los niños y, en última instancia, reducir sus factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares en el futuro”, explica el Dr. Valentín Fuster, Director del CNIC, Director del Instituto Cardiovascular Mount Sinai y Médico en Jefe del Hospital Mount Sinai (EE.UU.). “Los resultados demuestran que la intervención temprana es efectiva en niños en edad preescolar. Pero, además, creemos que este programa también puede promover conductas saludables entre sus padres, madres y profesores, y tener un impacto de mayor alcance”.

Este estudio se basa en otras intervenciones exitosas dirigidas por el Dr. Fuster en Colombia y España, pero FAMILIA es único por ser la primera vez que se implementó un programa de promoción de la salud en una población urbana multiétnica y desfavorecida. Su precedente es el Programa de Salud Integral (SI!) que sigue en marcha en España. El estudio, liderado por la Fundación SHE-“la Caixa”, que preside el Dr. Fuster, cuenta con la colaboración científica del CNIC y del Hospital Mount Sinai. Este programa de intervención escolar diseñado para promocionar la salud cardiovascular, desde la etapa

pre-escolar hasta la secundaria, interviene en cuatro áreas directamente relacionadas: alimentación, conocimiento del cuerpo y corazón, actividad física y gestión emocional.

Fernandez-Jimenez, R., Jaslow, R., Bansilal, S., Santana, M., Diaz-Munoz, R., Latina, J., . . . Fuster, V. (2019). *Child Health Promotion in Underserved Communities. The FAMILIA Trial*, 73(16), 2011-2021. doi:10.1016/j.jacc.2019.01.057

Editorial: *Primordial Prevention of Cardiovascular Disease in Childhood: The Time Is Now*

Nature

La proteína p38gamma, nueva diana terapéutica para el cáncer hepático



El grupo del CNIC de la investigadora Guadalupe Sabio descubrió que la proteína p38gamma, una de las cuatro p38 kinasas existentes, es necesaria para el inicio de la división celular de las células del hígado. Esto hace que pueda ser una buena diana terapéutica para el cáncer hepático y, de hecho, este grupo ya está desarrollando inhibidores de esta proteína para intentar usar frente a este cáncer”. El estudio se publicó en la revista *Nature*.

“Las cuatro proteínas de la familia de las p38 kinasas son tan similares que, en principio, parecen que presentaban redundancia”, explica Sabio. En estudios en el laboratorio, las investigadoras profundizaron en estas similitudes con las CDKs. Así, vieron que un inhibidor de la CDK2 también disminuye la actividad de la p38g. Además, descubrieron que las dos ejercen su acción sobre una proteína supresora de tumores clave en la regulación del ciclo celular.

Para comprobar si la p38g estaba realmente implicada en la división celular se analizó qué pasaba cuando se inducía químicamente el cáncer de hígado a ratones con o sin esta proteína kinasa. Y los resultados fueron realmente prometedores: “tanto si faltaba esta proteína como si se bloqueaba su actividad con un fármaco, conseguimos retrasar el desarrollo del carcinoma hepatocelular”, señalan.

En colaboración con el Hospital Universitario de Salamanca han comprobado que la cantidad de esta proteína en hígado aumenta con la fibrosis hepática, una condición que precede al cáncer y es mucho mayor en los pacientes con cáncer de hígado, señalando que en el futuro se podría tratar este tipo de cáncer con algún medicamento que

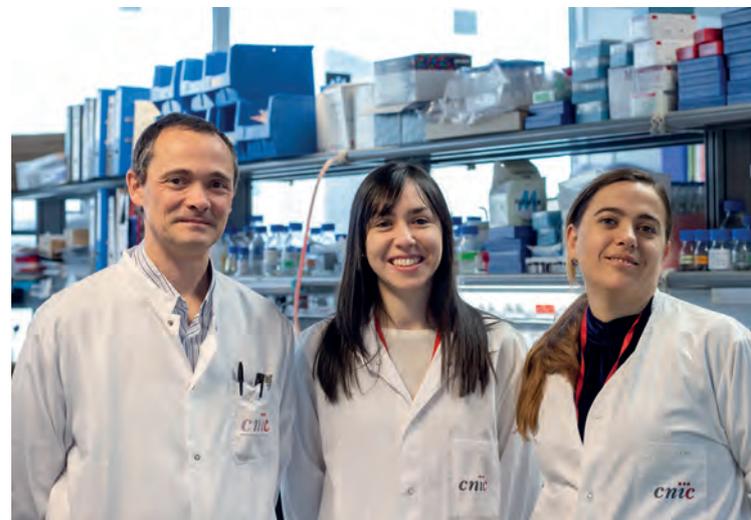
inhibiera específicamente a la p38g. La ventaja frente a la inhibición frente a otras vías es que nuestros resultados apuntan a que la p38g controlaría el inicio de ciclo celular tras el estrés por lo que su inhibición no afectaría a otros tejidos que están en constante proliferación como el intestino o el pelo.

Tomás-Loba, A., Manieri, E., González-Terán, B., Mora, A., Leiva-Vega, L., Santamans, A. M., . . . Sabio, G. (2019). *p38γ is essential for cell cycle progression and liver tumorigenesis. Nature*. doi:10.1038/s41586-019-1112-8

Journal of Experimental Medicine

Adiponectina, la hormona que protege a las mujeres frente al cáncer de hígado

Un equipo del CNIC halló una explicación por la que el cáncer de hígado afecta más a los varones que a las mujeres: la clave reside en la hormona adiponectina, – producida en mayor cantidad en mujeres que en varones-, que protege al hígado del desarrollo del principal tumor hepático, el carcinoma hepatocelular. El estudio, que se publicó en la revista *Journal of Experimental Medicine*, demostraba que la adiponectina protege al hígado del desarrollo del principal cáncer hepático, el carcinoma hepatocelular.



Las investigadoras comprobaron que la adiponectina, una hormona producida por el tejido adiposo, tiene un efecto anticancerígeno en el hígado. Usando un grupo de sujetos sanos, han visto que los niveles de adiponectina son más altos en mujeres que en hombres. “Los niveles en sangre de esta hormona disminuyen en pacientes con obesidad y en los varones tras la pubertad, justo las dos poblaciones en las que el cáncer de hígado es más frecuente. De ahí que decidiéramos estudiar a fondo este fenómeno”, explica Sabio.

INSIDE SCIENCE

Los resultados, abren la posibilidad de dos nuevos tratamientos contra un cáncer para el que actualmente no existe tratamiento: el primero sería a través de la propia adiponectina, y el segundo, mediante la metformina, un fármaco contra la diabetes que se sabe que activa en el hígado la misma proteína anticancerígena que la hormona de este estudio.

Manieri, E., Herrera-Melle, L., Mora, A., Tomas-Loba, A., Leiva-Vega, L., Fernandez, D. I., . . . Sabio, G. (2019). *Adiponectin accounts for gender differences in hepatocellular carcinoma incidence*. *Journal of Experimental Medicine*, 216(5), 1108-1119. doi:10.1084/jem.20181288

JACC

La tecnología de imagen avanzada predice el riesgo cardiovascular al detectar inflamación en las arterias



Gracias la tecnología de imagen avanzada con PET/RM, investigadores del CNIC han determinado la presencia de inflamación de las arterias en zonas donde todavía no existen placas de aterosclerosis. El Estudio PESA-CNIC-Santander, publicado en *Journal of the American College of Cardiology* (JACC), analizó con esta tecnología el proceso inflamatorio en las arterias de un grupo de personas que tenían placas de aterosclerosis.

Los datos obtenidos demuestran, por primera vez y en la mayor cohorte de PET/RM publicada hasta la fecha, la presencia de inflamación en estadios precoces de aterosclerosis, sobre todo en regiones donde no existe placa y, además, que la inflamación detectada en las arterias puede ser un síntoma previo a la aparición de la placa que conduce a la enfermedad cardiovascular, como infarto o ictus. Los investigadores están actualmente analizando el papel de la inflamación arterial en este proceso, información que serviría para establecer un diagnóstico precoz y apoyaría el desarrollo de nuevas terapias antiinflamatorias para esta enfermedad.

Los resultados son fruto del empleo de tecnología de imagen avanzada con PET/RM en 755 individuos asintomáticos que forman parte del estudio PESA-CNIC-Santander, con una media de edad de 49 años, y que presentaban placas de aterosclerosis detectadas por ecografía vascular 2D/3D y/o acumulación de calcio en las arterias.

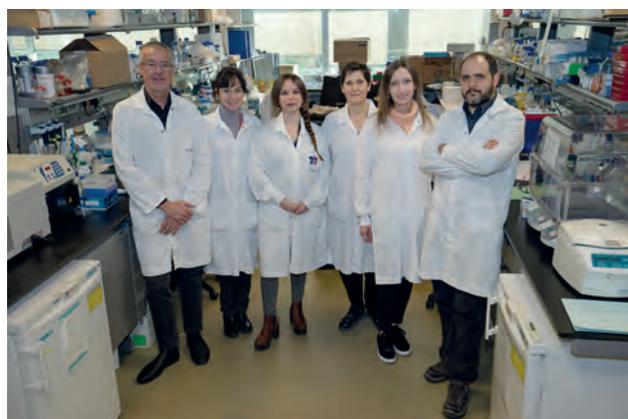
En este sentido, el Dr. Fuster destaca que estos hallazgos demuestran el potencial de esta tecnología para la obtención de imágenes in vivo de la inflamación relacionada con la aterosclerosis sistémica, su estudio en etapas tempranas y la identificación de individuos que probablemente se beneficien de una intervención temprana. “Los estudios futuros deben investigar si la inflamación precede al desarrollo de la placa y evaluar el valor de cuantificar la inflamación en la evaluación del riesgo cardiovascular”, añade el director del CNIC.

Fernández-Friera, L., Fuster, V., López-Melgar, B., Oliva, B., Sánchez-González, J., Macías, A., . . . Sanz, J. (2019). *Vascular Inflammation in Subclinical Atherosclerosis Detected by Hybrid PET/MRI*. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(12), 1371-1382. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.075

EMBO Molecular Medicine

Descubren una nueva diana terapéutica para frenar la aterosclerosis precoz en progeria

Investigadores del CNIC y de la Universidad de Oviedo descubrieron un nuevo mecanismo molecular implicado en el desarrollo de la aterosclerosis prematura en ratones con el síndrome de progeria Hutchinson-Gilford. Estos resultados, que se publicaron en *EMBO Molecular Medicine*, han permitido además identificar una posible terapia para esta enfermedad genética grave que se caracteriza por la aparición de enfermedad cardiovascular prematura y muerte precoz, generalmente por infarto de miocardio o ictus cerebral, a una edad comprendida entre los 6 y 20 años.



El trabajo, al que se dedicó un editorial, revelaba por primera vez que “el estrés de retículo endoplasmático -ER stress- y la respuesta a proteínas mal plegadas -UPR:

Unfolded protein response- son una posible vía implicada en la muerte de las células de músculo liso en la pared vascular de ratones progéricos”, explicó Magda Hamczyk, primera autora del estudio. “Por ello pensamos que una terapia dirigida contra estas vías de estrés celular podría ser eficaz como tratamiento para reducir la enfermedad vascular en progeria”, añade Vicente Andrés, líder del estudio.

El tratamiento de ratones progéricos con un fármaco inhibe la progresión de la enfermedad vascular y prolonga la supervivencia en ratones progeroides que mueren como consecuencia de las complicaciones de la aterosclerosis. El equipo utilizó un compuesto, llamado ácido tauroursodeoxicólico (TUDCA), que mitiga los efectos negativos de activación de esta respuesta de estrés celular.

Los hallazgos abren una nueva vía de investigación en progeria y sugieren la posibilidad de utilizar TUDCA para tratar la enfermedad vascular en los pacientes afectados de progeria con el fin de aumentar su esperanza de vida.

Hamczyk, M. R., Villa-Bellosta, R., Quesada, V., Gonzalo, P., Vidak, S., Nevado, R. M., . . . Andres, V. (2019). *Progerin accelerates atherosclerosis by inducing endoplasmic reticulum stress in vascular smooth muscle cells*. **EMBO Molecular Medicine**. doi:10.15252/emmm.201809736

JACC

Identifican un marcador muy precoz de daño cardiaco asociado al tratamiento del cáncer

Investigadores del CNIC identificaron un marcador muy precoz de daño cardiaco en sujetos que reciben tratamiento con una familia de fármacos muy habituales en el tratamiento del cáncer, las antraciclinas. Este hallazgo posibilitaría el diagnóstico temprano de la cardiotoxicidad asociada al uso de este grupo de quimioterápicos ampliamente utilizados.

Los resultados, que se publicaron en *Journal of the American College of Cardiology* (JACC), tienen importantes implicaciones terapéuticas porque, como explicó el Dr. Borja Ibáñez, Director de Investigación Clínica del CNIC, cardiólogo en la Fundación Jiménez Díaz y coordinador del estudio, al poder identificar este daño en estadios muy tempranos se podrían “implementar terapias dirigidas a evitar el desarrollo del deterioro de la función cardiaca o llevar a cabo una gestión más adaptada al tratamiento oncológico para cada paciente”. Este marcador descubierto se ve afectado mucho antes que cualquiera de los marcadores utilizados en la actualidad de manera clínica, por lo que el hallazgo tiene gran impacto.

Esta valiosa información ha sido posible gracias a que el equipo del CNIC ha desarrollado un modelo porcino nuevo de cardiotoxicidad inducida por las antraciclinas. El cerdo es el animal de experimentación cuyo corazón tiene mayores similitudes con el humano.



El modelo de cardiotoxicidad por antraciclinas se desarrolló administrando a estos animales doxorubicina intracoronaria a dosis crecientes durante 10 semanas, con lo que se conseguía una concentración en el músculo cardiaco sin gran exposición a otros órganos.

Los resultados del estudio de JACC pueden servir para prevenir los graves efectos secundarios que experimentan los pacientes con cáncer cuando reciben el tratamiento y abre la puerta a posibles terapias basadas en el trasplante de mitocondrias, “un tratamiento ‘innovador’ y ‘radical’ que propone MATRIX y que consiste en el autotrasplante de mitocondrias sanas para remplazar a las dañadas por el tratamiento del cáncer, algo nunca realizado antes y que sería un cambio en el paradigma en el tratamiento de las enfermedades del corazón”.

Galán-Arriola, C., Lobo, M., Vílchez-Tschischke, J. P., López, G. J., de Molina-Iracheta, A., Pérez-Martínez, C., . . . Ibanez, B. (2019). Serial Magnetic Resonance Imaging to Identify Early Stages of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(7), 779-791. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.046



CNIC y SEC impulsan un estudio para modificar la práctica clínica tras el infarto

El estudio REBOOT pretende demostrar si realmente es preciso mantener el tratamiento con betabloqueantes tras el alta hospitalaria por IAM en pacientes sin disfunción sistólica ventricular izquierda. En España podría haber casi un millón de personas con estas características.

Junto a la Sociedad Española de Cardiología (SEC), CNIC lidera un proyecto pionero en España: TREATment with Beta-blockers after myOcardial infarction withOut reduced ejection fracTion (REBOOT), que tiene la ambiciosa vocación de cambiar las guías de práctica clínica tras el infarto agudo de miocardio. “Para ello, se testará el efecto de mantener el tratamiento con betabloqueantes tras el alta hospitalaria por un infarto a un total de 8.468 pacientes”, explica el Dr. Borja Ibáñez, investigador principal del estudio y Director de Investigación Clínica del CNIC.

Los betabloqueantes son fármacos que reducen la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la contractilidad (fuerza del corazón) favoreciendo la diástole cardíaca y,

con ello, mejorar la función del corazón y el flujo de sangre a las arterias coronarias. Pese a que la mayor parte de la evidencia proviene de una época donde lo que realizaba reperfusión a los pacientes, los betabloqueantes están aprobados en las guías de práctica clínica tanto europeas como americanas desde hace décadas para el tratamiento de pacientes tras un infarto agudo de miocardio. “Aunque no existe evidencia de su beneficio clínico en pacientes sin disfunción sistólica ventricular izquierda, se prescriben de manera muy frecuente”, indica el Dr. Manuel Anguita, presidente de la SEC. “Tanto la prescripción como la no prescripción de betabloqueantes en este tipo de pacientes son opciones válidas actualmente”, puntualiza.

REBOOT pretende estudiar por primera vez en la era de reperusión del infarto si la administración o no de betabloqueantes en este tipo de pacientes influye en la incidencia de muerte, reinfarcto o ingreso por insuficiencia cardiaca.

Cada año en España ocurren cerca de 100.000 infartos sin disfunción sistólica ventricular izquierda. Estos pacientes son dados de alta de manera casi universal con dos fármacos antiagregantes (aspirina y un inhibidor de P2Y12), estatinas, IECAS, betabloqueante y un protector gástrico. En muchos casos se asocian otro tipo de medicaciones. Salvo el inhibidor de P2Y12 y el protector gástrico, el resto de medicación actualmente se prescribe de por vida.

Pero uno de los principales talones de Aquiles del tratamiento del infarto es que la adherencia al mismo es baja, siendo el número de medicaciones prescritas uno de los principales factores que contribuyen a esta baja adherencia. Es por ello que se ha desarrollado una polipíldora que incluye aspirina, estatina e IECA. El uso de esta polipíldora se ha demostrado que aumenta la adherencia a la medicación. Los betabloqueantes, pese a tener un perfil de seguridad muy alto y ser muy baratos (ya están fuera de cualquier patente), no están exentos de posibles efectos adversos que pueden limitar la calidad de vida de los pacientes y que incluyen astenia, debilidad y en algunos casos impotencia.

Debido a que muchos pacientes que sufren un infarto están en edad media y les quedan muchas décadas por delante y la calidad de vida es un factor muy relevante a tener en cuenta, es preciso conocer si realmente son necesarios en este tipo de pacientes es de importancia capital. Si no se mostrasen eficaces en este tipo de pacientes post-infarto, no se prescribirían y esto podría resultar en un aumento de la adherencia de los pacientes a medicaciones que sí se han mostrado eficaces y además evitar posibles efectos adversos que pueden limitar la calidad de vida de los pacientes.

La investigación reclutará a un total de 8.500 pacientes que serán aleatorizados a recibir tratamiento o no con betabloqueantes a los que se someterá a un seguimiento mínimo de dos años y un máximo de tres, y se registrará la incidencia de eventos clínicos, así como la adherencia al tratamiento aleatorizado. En una sub-muestra de 1.000 pacientes se evaluará también la calidad de vida de los pacientes durante el seguimiento.



CNIC, con el apoyo de la SEC y el CIBERCV, ha logrado finalmente que REBOOT pueda llevarse a cabo, gracias a la colaboración altruista de 55 hospitales españoles y 25 italianos. Los hospitales interesados pueden contactar en la cuenta del ensayo reboot@cnic.es. El ensayo se imbrica en la línea 2 del CIBERCV, que busca mejorar el tratamiento del infarto agudo de miocardio.

El tema investigado es de tanta relevancia clínica que se van a iniciar en Europa otros tres ensayos clínicos similares a REBOOT en Suecia, Noruega y Dinamarca. En total, serán más de 20.000 pacientes con características similares aleatorizados a recibir betabloqueantes o no después de un infarto sin disfunción ventricular. “El hecho de ‘correr’ en paralelo no solo medirá nuestro potencial para estar a la altura de los países que tienen tradición de realizar ensayos clínicos grandes, sino que permitirá realizar meta-análisis juntando todas las cohortes”, concluye Ibáñez.





CNIC y CNIO potencian el trabajo cooperativo para que la investigación alcance la excelencia

El Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) y el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) -el cáncer y la enfermedad cardiovascular, respectivamente- comparten muchos mecanismos moleculares comunes. Por este motivo, no son pocos los trabajos en los que científicos de uno y otro lado colaboran de manera conjunta. Además, ambas instituciones comparten plataformas tecnológicas similares y complementarias. Con la finalidad de compartir conocimiento e impulsar sinergias y futuras colaboraciones, los dos centros de excelencia adscritos al Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) organizaron un CNIO-CNIC Joint Meeting.

Con la presencia de Raquel Yotti, directora del ISCIII, y María Blasco y Valentín Fuster, directores del CNIO y del CNIC respectivamente, se avanzaron algunas de las líneas más innovadoras que se realizan en cada de sus instituciones y subrayaron la importancia vital de la investigación colaborativa.

“Esta es una iniciativa muy importante, no solo por la calidad sobresaliente del programa científico de esta reunión, sino también porque representa un verdadero esfuerzo para compartir conocimientos entre disciplinas y construir puentes entre dos de los centros de investigación más importantes de España y Europa. Este tipo de entorno multidisciplinario y colaborativo puede inspirar una interacción creativa, que puede conducir a nuevas preguntas y, finalmente, a nuevas soluciones”, indicó Yotti.

“El CNIO y el CNIC trabajan para avanzar en los tratamientos de enfermedades que en muchos casos tienen un origen común”, señaló María Blasco. “Para ello es fundamental colaborar y compartir conocimiento entre nuestras instituciones”.

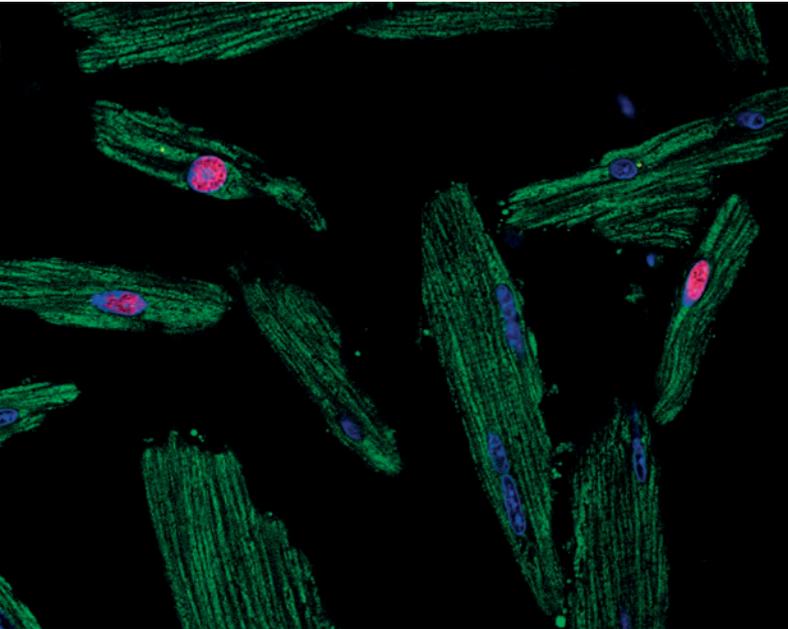
Por su parte, Valentín Fuster afirmó que “este encuentro refleja la filosofía que el CNIC ha seguido desde su fundación, basada en la investigación colaborativa con centros de investigación de excelencia, como es el caso del CNIO, y orientada a la traslación y el beneficio al paciente”.

La jornada contó con la intervención de algunos de los científicos y científicas más reconocidos de cada centro, que han avanzado sus líneas de investigación. Por parte del CNIO, intervinieron Marisol Soengas, jefa del Grupo de Melanoma; Óscar Llorca, jefe del Grupo de Complejos Macromoleculares en la Respuesta a Daños en el ADN; Ana Losada, jefa del Grupo de Dinámica Cromosómica; y Óscar Fernández-Capetillo, jefe del Grupo de Inestabilidad Genómica.

Representando al CNIC asistieron, Guadalupe Sabio, jefa del Grupo Papel de las Quinasas Activadas por el Estrés en el Desarrollo de Enfermedades Cardiovasculares, Diabetes y Cáncer; Andrés Hidalgo, jefe del Grupo Imagen de la Inflamación Cardiovascular y la Respuesta Inmune; Jacob Bentzon, jefe del Grupo Patología Experimental de la Aterosclerosis, y Borja Ibáñez, jefe del Laboratorio Traslacional para la Imagen y Terapia Cardiovascular.

REANIMA: nuevo paradigma en la regeneración cardíaca

El Dr. Miguel Torres dirige el proyecto que cuenta con una financiación de 8 millones de euros durante 5 años, de los que el CNIC gestionará 1.380.000 €



La investigación de nuevos mecanismos regenerativos endógenos supone una innovadora vía de investigación en regeneración cardíaca. Esta es una de las líneas principales de trabajo del Proyecto REANIMA (New-generation cardiac therapeutic strategies directed to the activation of endogenous regenerative mechanisms), un programa de investigación que coordina el Dr. Miguel Torres en el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) y que cuenta con una financiación de 8 millones de euros durante 5 años, de los que el CNIC gestionará 1.380.000 €. El proyecto se inició en enero de 2020.

“REANIMA aborda uno de los grandes retos actuales de la Biomedicina: conseguir la traslación del conocimiento básico en biología regenerativa a su aplicación médica, en este caso a la regeneración del corazón”, afirma el Dr. Torres.

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el mundo y la insuficiencia cardíaca, una epidemia en todo el mundo que supone una gran carga para la sociedad en muertes, morbilidad y sostenibilidad económica, solo se puede subsanar mediante trasplante de corazón.

La incapacidad del corazón humano para regenerar el miocardio perdido debido a un infarto agudo de miocardio subyace en una gran parte de los casos de insuficiencia cardíaca crónica. Para solventar este problema, señala el Dr. Torres, “REANIMA tiene como objetivo ofrecer nuevas terapias para la regeneración del corazón”.

Hasta ahora, los ensayos clínicos basados en la introducción de células madre en el corazón no han demostrado capacidad regenerativa. Sin embargo, los estudios de regeneración cardíaca espontánea e inducida en modelos animales sugieren un cambio de paradigma hacia la reactivación de mecanismos regenerativos endógenos. Los peces y los anfibios son capaces de regenerar el corazón y, aunque tradicionalmente se consideraba que los mamíferos no tenían esta capacidad, recientemente se ha demostrado que el corazón dañado puede regenerarse en ratones recién nacidos. Desafortunadamente, en mamíferos adultos, incluido el ser humano, la capacidad regenerativa del corazón es residual e insuficiente para recuperar su función de manera natural.

REANIMA se propone analizar exhaustivamente el conocimiento básico acumulado en modelos animales para conseguir su transformación en nuevas terapias regenerativas que reviertan el fallo cardíaco.

El proyecto reúne conocimientos sobre especies que pueden regenerar sus corazones –peces y anfibios–, animales que no pueden regenerar sus corazones –mamíferos adultos– y tejidos cardíacos humanos generados por ingeniería tisular.

“REANIMA aborda uno de los grandes retos actuales de la Biomedicina: conseguir la traslación del conocimiento básico en biología regenerativa a su aplicación médica, en este caso a la regeneración del corazón”

INSIDE SCIENCE

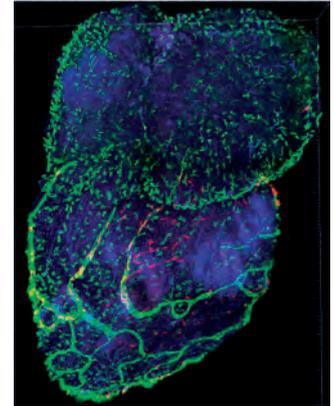
REANIMA es el primer esfuerzo integrado de traducción básica europea en el campo de la regeneración cardíaca, con actividades que abarcan desde el descubrimiento de nuevos objetivos en modelos animales hasta el diseño de ensayos clínicos. El proyecto entronca con otro proyecto de acrónimo similar “REANIMA-CM” financiado por la Comunidad de Madrid y también coordinado por el Dr. Torres.

Además del CNIC, otros 11 centros de investigación europeos participan en este innovador proyecto: Centro Médico Universitario de Hamburgo-Eppendorf (Alemania); King’s College London (Reino Unido); Universidad de Berna (Suiza); Instituto de Investigación de la Sociedad de Patología Molecular MBH (Reino Unido); Instituto de Ciencias Weizmann (Israel); Real Academia Holandesa de Ciencias (Holanda); Ethris GMBH (Alemania); ZeClinics SL (España); Centro Alemán de Primates (Alemania); Escuela Superior de Estudios Universitarios y Especialización S. Anna (Italia) y Sociedad Fraunhofer para la Promoción de la Investigación Aplicada (Alemania).

La sinergia entre los socios permitirá a REANIMA identificar nuevas vías de regeneración en animales y así diseñar estrategias para su reactivación, tanto en animales como en ingeniería de tejido cardíaco humano. “Creemos que REANIMA cambiará los paradigmas actuales que subyacen a los esfuerzos clínicos en cardiología regenerativa al transformar el conocimiento básico sobre vías endógenas en nuevas terapias efectivas”, concluye el Dr. Torres.

REANIMA fue elegido para financiación en la convocatoria Regenerative medicine: from new insights to new applications parte del programa H2020 “Salud, cambio demográfico y bienestar” -, convocatoria que contó con un presupuesto total de 50.000.000 € y a la que se presentaron 154 propuestas. El proyecto REANIMA quedó evaluado como segundo mejor proyecto y obtuvo la financiación máxima permitida por la convocatoria –un total de 8 millones de Euros– para 12 instituciones europeas y de países colaboradores con un plazo de ejecución de 5 años.

“Además del CNIC, otros 11 centros de investigación europeos participan en este innovador proyecto europeo”



Miguel Torres

nuevo miembro de la **European Molecular Biology Organization – EMBO**



El Dr. Miguel Torres fue nombrado miembro de la Organización Europea de Biología Molecular (European Molecular Biology Organization – EMBO), organización que promueve la excelencia en la investigación científica y cuyos principales objetivos son apoyar a los investigadores con talento en todas las etapas de sus carreras, estimular el intercambio de información científica y ayudar a crear un entorno donde los científicos puedan realizar mejor su trabajo.

“Los miembros de EMBO son excelentes científicos que realizan investigaciones en la vanguardia de todas las disciplinas de las ciencias de la vida, desde modelos computacionales o análisis de moléculas individuales y mecánica celular, hasta el estudio de sistemas de orden superior en el desarrollo, neurociencia cognitiva y evolución”, señala la Directora de EMBO, Maria Leptin.

La carrera investigadora del Dr. Torres se ha centrado en comprender la regulación del desarrollo embrionario y la formación y regeneración de órganos. Su contribución principal ha sido la comprensión de cómo la actividad de los genes regula los procesos de regionalización en el desarrollo embrionario y el descubrimiento de mecanismos implicados en control de calidad y regeneración de órganos.

Entre otros proyectos, dirige el primer proyecto coordinado por una institución española de la prestigiosa Fundación internacional Leducq; ‘Redox Regulation of Cardiomyocyte Renewal’ y el Proyecto REANIMA (New-generation cardiac therapeutic strategies directed to the activation of endogenous regenerative mechanisms).



La Fundación Bancaria La Caixa selecciona 2 proyectos del CNIC en su convocatoria “Proyectos de Investigación en Salud 2018”

Dos proyectos del CNIC fueron seleccionados por Fundación Bancaria La Caixa dentro de su convocatoria “Proyectos de Investigación en Salud - 2018 - Fundación Bancaria “La Caixa”. Los proyectos seleccionados del CNIC son: ‘Dysfunction of Ion Channel Complexes in Inheritable Cardiac Diseases’, dirigido por el Dr. José Jalife, y ‘Nitric Oxide signaling and proteoglycans in Marfan syndrome’s aortopathy: mechanisms and new therapeutic targets’, dirigido por el Dr. Juan Miguel Redondo.

El proyecto que dirige el Dr. Jalife utiliza enfoques de vanguardia para comprender los mecanismos de la muerte cardíaca súbita en enfermedades cardíacas hereditarias, e identificar nuevos objetivos y oportunidades para una prevención más eficaz. El estudio utiliza nuevas técnicas

como la transferencia de genes mutantes mediada por virus adeno-asociados por vía intravenosa a las células del corazón de ratones, o el uso de cardiomiocitos derivados de células madre pluripotentes inducidas por humanos, así como tecnología proteómica y bioinformática. En total recibirá 499.895 €.

La propuesta que dirige el Dr. Redondo tiene como objetivo desentrañar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes al síndrome de Marfan y a la formación de aneurismas y disecciones en la aorta; así como identificar nuevas dianas moleculares para desarrollar tratamientos eficaces de la enfermedad e identificar biomarcadores. En total recibirá 500.000 €.

Valentín Fuster, Premio Nacional de Investigación 2019



El Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades concedió a Valentín Fuster el Premio Nacional 'Gregorio Marañón' de Medicina de Investigación 2019. Los otros galardonados fueron, Ángela Nieto, Susana Marcos, Manuel Carreiras y Mercedes García-Arenal.

El jurado le hizo merecedor de esta distinción por sus enormes aportaciones a la investigación, a la prevención y al diagnóstico y tratamiento de la patología cardiovascular.

Los Premios Nacionales de Investigación, creados en 1982, suponen el reconocimiento más importante de España en el ámbito de la investigación científica. Tienen como objetivo distinguir el mérito de aquellos investigadores e investigadoras de nacionalidad española que estén realizando una labor destacada en campos científicos de relevancia internacional y que contribuyan excepcionalmente al avance de la ciencia, a la transferencia de tecnología y al progreso de la humanidad. Estos galardones cuentan con una cuantía total de 150.000 euros, (30.000 euros cada premio).

Pura Muñoz-Cánoves, premio de Investigación Médica Jaime I

La investigadora del CNIC, la Dra. Pura Muñoz-Cánoves, fue galardonada en la categoría de Investigación Médica en la XXXI edición de los Premios Jaime I. Los Premios Rei Jaume I reconocen a personas cuya labor sea altamente significativa y haya sido desarrollada en su mayor parte en España. Son de convocatoria anual y cada uno de ellos está dotado con medalla de oro, diploma y 100.000 euros -con el compromiso de reinvertir parte del importe en investigación y emprendimiento en España-.

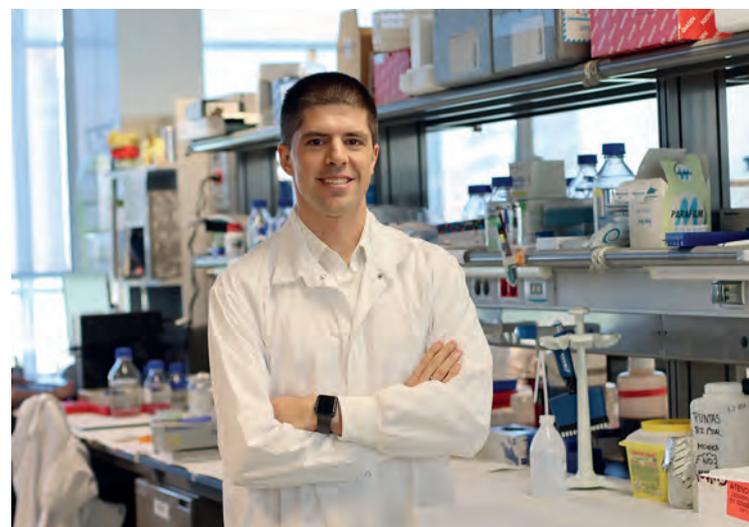
El jurado valoró sus aportaciones en los mecanismos moleculares del envejecimiento, sobre todo en los cambios progresivos de las células madre en los animales envejecidos y las posibilidades de una medicina regenerativa.



Asimismo, este año la Dra. Muñoz-Cánoves fue galardonada con el Premio de Fundación Lilly de Investigación Biomédica Preclínica 2019 por sus trabajos pioneros en el campo de la regeneración tisular. Entre sus avances más pioneros destaca el análisis comparativo entre células madre en ratones de diferentes edades (adultos, viejos y de edad geriátrica -prácticamente al final de su vida), y de personas de edades correspondientes (incluyendo las de edad muy avanzada, con patentes signos de sarcopenia y fragilidad) con el que, la profesora Muñoz-Cánoves y su equipo, han logrado cambiar la idea prevalente de que el envejecimiento ocurre de manera gradual, y han demostrado que, en la edad geriátrica, se produce un declive agudo y dramático en la capacidad regenerativa y funcional de los tejidos, atribuible a alteraciones intrínsecas prácticamente irreversibles en sus células madre.

Rodrigo Fernández gana el premio Marie Skłodowska-Curie actions 2019

El investigador Rodrigo Fernández Jiménez, recibió el premio Marie Skłodowska-Curie actions 2019, en la



CNIC & SOCIETY

categoría 'Scientific Careers for Policy making' con su proyecto "CLIP" (Comprehensive Lifestyle Intervention Project).

Su investigación aborda enfoques novedosos para la promoción y prevención de la salud. Su objetivo final es brindar orientación a los responsables de la formulación de políticas para establecer estrategias efectivas para promover la salud en los niños.

El proyecto aspira a convencer a los gobiernos que una intervención educativa de bajo coste y sin efectos secundarios para la promoción de la salud ofrece el potencial de reducir la epidemia de enfermedades cardiovasculares si se incluye como parte del plan de estudios estándar a nivel nacional.

Francisco Sánchez-Madrid investido Doctor Honoris Causa por la UCO

El Profesor Francisco Sánchez Madrid, investigador del CNIC, catedrático de Inmunología de la Universidad Autónoma de Madrid y Director Científico del IIS-Princesa, fue investido doctor honoris causa por la Universidad de Córdoba.



Su área de investigación se ha extendido en los últimos años a las interacciones de linfocitos con el endotelio, activación de linfocitos y migración dirigida por quimioquinas, así como el papel de receptores de adhesión y activación, y de las células dendríticas en la iniciación de la respuesta inmune, la sinapsis inmunológica y la regulación de la respuesta inflamatoria.

Ha sido Gestor del Plan Nacional de Biomedicina (2001-2005), Presidente de la Comisión de Inmunología y Enfermedades Infecciosas del FIS (1998-2000) y Miembro del panel de evaluación del ERC (2007-2010). Tras un acuerdo con la Universidad Autónoma y el Hospital Universitario de la Princesa, de los que es Catedrático y Jefe de Sección de Inmunología, en enero del 2007 entró a formar parte del CNIC como jefe del grupo de Comunicación Intercelular en la Respuesta Inflamatoria.

El Dr. José Javier Fuster recibe una Beca Leonardo 2019

El proyecto 'Mutaciones somáticas y hematopoyesis clonal en Enfermedad Cardiovascular aterosclerótica' del Dr. José Javier Fuster, del CNIC, fue uno de los 60 que obtuvo una de las Becas Leonardo a Investigadores y Creadores Culturales 2019. El proyecto pretende estudiar cómo ciertas mutaciones adquiridas en células sanguíneas y tradicionalmente asociadas con un riesgo elevado de desarrollar leucemias pueden también contribuir al desarrollo de enfermedad cardiovascular y constituirse como un factor de riesgo cardiovascular nuevo e independiente a los factores clásicos como el colesterol, la dieta, la hipertensión, etc. El proyecto está financiado por la Fundación BBVA con 40.000 euros.



La Dra. Ivana Nikolić galardonada con dos proyectos de la Sociedad Europea de la Diabetes

La investigadora postdoctoral del CNIC, Ivana Nikolić, fue galardonada con dos proyectos de la Sociedad Europea de la Diabetes (EFSD) para estudiar el papel de las células T en el desarrollo de las enfermedades asociadas a la obesidad: el "EFSD/Lilly Young Investigator Award" y el "EFSD Rising Star Fellowship". El Programa EFSD/Lilly Young Investigator Research Award Programme consta de una beca de 50.000 euros, mientras que en el caso del EFSD Rising Star Fellowship Programme, la financiación será de 30.000 euros. Previamente, la investigadora había



obtenido el EFSD Lilly Research Fellowship Programme 2017, dotado con una beca de 50.000 euros.

La Dra. Nikolić es uno de los ejemplos del éxito del programa de captación de talento FP7-People Marie Skłodowska – Curie Actions, MSCA – COFUND, becas destinadas a atraer al CNIC a grandes científicos extranjeros en una etapa

intermedia de su carrera para que puedan desarrollarla en España. Hasta el momento ha conseguido tres proyectos de la EFSD para estudiar los mecanismos moleculares de la obesidad.

La investigación cardiovascular internacional se cita en Cardona de la mano del Dr. Fuster



Por tercer año consecutivo la localidad barcelonesa de Cardona acogió el Curso Magistral “Molecular, Clinical & Population Bases of Cardiovascular Disease and Health”, dirigido por el director del CNIC y del Instituto Cardiovascular del Hospital Mount Sinai, el Dr. Valentín Fuster. La edición de 2019 se celebró gracias al apoyo de la Icahn School of Medicine at Mount Sinai.

El curso está dirigido a médicos cardiólogos y residentes de cardiología que estén especialmente motivados por la investigación e interesados en el conocimiento de los últimos avances científicos.

Desde su inicio, este curso ha sido uno de los mejores valorado dentro de todo el Programa de Cursos de Verano que realiza la Universidad Internacional Menéndez y Pelayo (UIMP). Cuenta con la colaboración del Colegio Americano de Cardiología y el aval científico del CNIC. Además, está acreditado por la Sociedad Española de Cardiología y el apoyo del Centro de Investigación en Red en Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV).

El curso se retransmitió en streaming en las páginas webs de la UIMP y del JACC:

Novena edición de la Jornada Vive



La Fundación Pro CNIC organizó por noveno año consecutivo una nueva edición de su tradicional 'Jornada Vive', una actividad de divulgación dirigida al sector de población en la que reside la esperanza de modificar la situación actual de la epidemia cardiovascular: la población infantil. Dirigida a niños de entre 3 y 10 años, esta edición de la 'Jornada Vive' se celebró en la Universidad Autónoma de Madrid donde los más pequeños pudieron disfrutar de numerosas actividades cardiosaludables. Este año participaron más de 500 niños, hijos de los empleados de las 12 empresas y entidades patronas de la Fundación Pro CNIC.



NOS HAN VISITADO



Como parte del programa de actividades paralelas del 'V Congreso Nacional de Científicos Emprendedores' se realizó una jornada para conocer las actividades y las instalaciones del CNIC para algunos de los asistentes. Entre otras actividades, los asistentes visitaron la Infraestructura de Imagen Traslacional Avanzada (TRIMA) de la ICTS Red Distribuida de Imagen Biomédica (ReDIB).

Invitados por el investigador del CNIC Jacob Bentzon, un grupo de estudiantes daneses preuniversitarios del Haderslev Gymnasium participaron en una visita al CNIC para conocer de primera mano el centro. Acompañados por el Dr. Bentzon, los investigadores visitaron algunos de los laboratorios del CNIC y tuvieron información sobre el estudio PESA.



También visitaron el CNIC 12 estudiantes de 4 de la ESO dentro del Programa 4ºESO+CNIC 2019. Este programa se basa en estancias Educativas en Empresas (EEE) y Sesiones de Observación en Entorno Profesional de estudiantes de 4º de Educación Secundaria Obligatoria. El objetivo es la promoción de vocaciones científicas entre los estudiantes más jóvenes.

Los 12 estudiantes provenían de siete centros educativos diferentes: IES Fortuny, IES Santa Teresa de Jesús, Colegio Raimundo Lulio y Colegio Santa Francisca Javier Cabrini, de Madrid; Colegio Humanitas de Torrejón de Ardoz, Colegio Gredos San Diego El Escorial, y Colegio Calasanz, de Alcalá de Henares.



CniC PULSE

NÚMERO 10

TRAIN2GAIN WHAT'S ON
INSIDE SCIENCE CNI & SOCIETY

